



2005—2006

Клинические
аспекты

ВИЧ
-инфекции

Джон Бартлетт
Джоэл Галлант

Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

2005–2006

Джон Бартлетт, доктор медицины,

профессор медицины и эпидемиологии,

заведующий кафедрой инфекционных болезней

факультета клинической медицины

Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,

директор Информационной службы по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа

Джонса Хопкинса

Джоэл Галлант, доктор медицины и философии,

адъюнкт-профессор медицины и эпидемиологии

кафедры инфекционных болезней

факультета клинической медицины

Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса,

помощник директора Информационной службы по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа

Джонса Хопкинса

Издано Издательской бизнес-группой Джонса Хопкинса,

выпускающей специальную и популярную медицинскую литературу

Балтимор, Мэриленд,

Соединенные Штаты Америки

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

Copyright © 2005, John G. Bartlett, M.D. Все права сохраняются.

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

Авторские права на все материалы в этой книге принадлежат автору. Перепечатка материалов из этой книги возможна только с письменного разрешения автора. Просьбы о разрешении на переиздание или перепечатку материала из этой книги следует отправлять факсом доктору медицинских наук профессору Джону Бартлетту, в Университет Джонса Хопкинса, на кафедру инфекционных болезней, по номеру 410-955-7889.

ISBN: 0-9755326-2-6

Адрес издательской группы:

2005–2006 MMHIV Infection
Johns Hopkins Medicine
Health Publishing Business Group
100 N. Charles Street, 5th Floor
Baltimore, MD 21201

Благодарности

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Директор проекта: Стив Либовиц

Главный редактор: Айлин О'Брайан

Рецензент: Пол Фам, фармаколог

Дизайн: WorldComp, Стерлинг, Виргиния

Набор текста: PR Graphics, Тимониум, Мэриленд

Отпечатано в США PMR Printing, Стерлинг, Виргиния

Аннотация

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

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

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

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

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

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

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

Исследовательский центр туберкулеза Джонса Хопкинса:

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

Предисловие

Издание книги «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции» 2005–2006 гг. было переработано с учетом важных изменений в рекомендациях по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, произошедших со времени публикации предыдущего издания в июле 2004 года. Работа над новой версией книги была завершена в октябре 2005 года, поэтому изменения и дополнения, которые были внесены в стандарты лечения позже, в книге не отражены. Самую последнюю информацию по лечению ВИЧ-инфекции можно найти на сайте Информационной службы по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа Джонса Хопкинса: <http://www.hopkins-aids.edu>.

Издание 2004 года было распространено среди приблизительно 40 000 читателей в более чем 60 странах мира, еще около 10 000 читателей воспользовались электронной версией книги. Книга была переведена на португальский, китайский и русский языки.

Данное издание содержит более 140 таблиц и более 300 новых ссылок на публикации и тезисы докладов 2004–2005 гг., что отражает стремление авторов быть в курсе последних научных достижений. Для этого авторы принимают участие в крупных научных конференциях и регулярно просматривают статьи по соответствующей тематике в 42 профессиональных медицинских журналах. Рекомендации, представленные в книге, в значительной степени опираются на стандарты, принятые в США: по антиретровирусной терапии для взрослых, ведению беременности, профилактике оппортунистических инфекций, профилактике заражения ВИЧ на рабочем месте, лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных, профилактике и лечению инфекций, передающихся половым путем, у ВИЧ-инфицированных. В новом издании существенно расширены и обновлены разделы о побочных эффектах препаратов, а также о выборе тактики лечения при вирусологической неэффективности проводимой терапии в соответствии с последними научными достижениями. Рекомендации авторов основываются на имеющихся данных и личном опыте или личной точке зрения; также приводятся выдержки из авторитетных источников.

Как всегда, любые замечания, пожелания и предложения будут приняты с благодарностью.

Джон Бартлетт, доктор медицины

Содержание

1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	1
2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	5
Типы и подтипы ВИЧ	5
Серологическое тестирование на ВИЧ	7
Обнаружение вируса	13
Количество лимфоцитов CD4	19
Исследование вируса на резистентность	23
Скрининговые методы исследования	38
3. ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ: ХИМИОПРОФИЛАКТИКА И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА	49
Настоятельно рекомендуются (стандарты лечения)	49
Вакцинопрофилактика	54
Не рекомендуются для большинства пациентов; могут применяться в отдельных случаях	56
4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	57
Рекомендации по лечению	57
Антиретровирусные препараты	86
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных классов	103
Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности	116
Постконтактная профилактика (ПКП)	126
5. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	137
6. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	328
7. ПОРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	383
Патология сердца и легких	383
Поражения кожи	385
Патология желудочно-кишечного тракта	391
Болезни печени	401
Болезни крови	412
Злокачественные новообразования	419
Неврологические осложнения	425
Поражения слизистой полости рта	437
Психические расстройства	438
Заболевания органов дыхания	441
Заболевания почек	445
СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	449
ПРОЧИЕ СОКРАЩЕНИЯ	450

1. Клиническое течение и стадии ВИЧ-инфекции

Стадии ВИЧ-инфекции

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

Инфицирование $\xrightarrow{2-3 \text{ нед.}}$ острый ретровирусный синдром $\xrightarrow{2-3 \text{ нед.}}$
исчезновение клинических симптомов + сероконверсия $\xrightarrow{2-4 \text{ нед.}}$ бессимптомная
стадия $\xrightarrow{\text{В среднем 8 лет}}$ стадия клинических проявлений/СПИД $\xrightarrow{\text{В среднем 1,3 года}}$ смерть

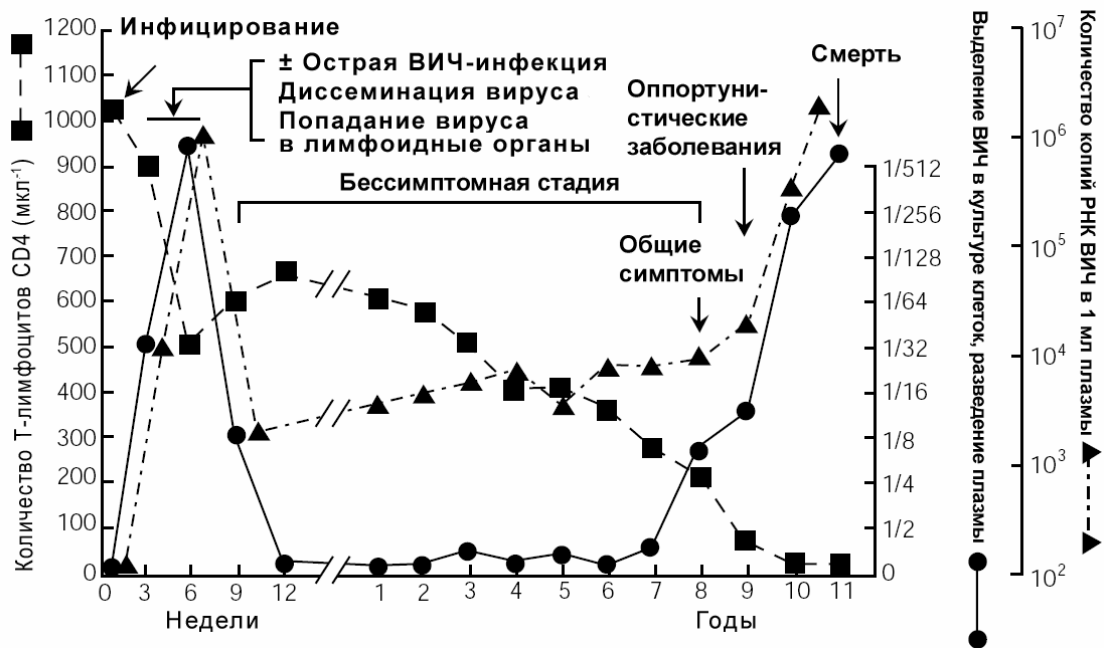


Рис. 1-1. Средняя продолжительность стадий ВИЧ-инфекции при отсутствии антиретровирусного лечения: от момента инфицирования до наступления смерти через 10–11 лет.

Вскоре после заражения развивается острый ретровирусный синдром (см. таблицу 1-2, стр. 2), сопровождающийся резким снижением количества лимфоцитов CD4 (квадраты) и высоким уровнем РНК ВИЧ в плазме крови (треугольники). Исчезновение клинических симптомов сопровождается уменьшением виремии, что отражает развитие иммунного ответа, в основе которого лежит активация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Снижение количества лимфоцитов CD4 обусловлено ВИЧ-индуцированной гибелью клеток (*J Exp Med* 2001; 194:1277). В гибели клеток определенную роль может играть «истощение Т-лимфоцитов», обусловленное высоким уровнем стимуляции лимфоцитов CD4 и CD8 (Paragno L, *PLoS Biol* 2004; 2:E20). Темп снижения количества лимфоцитов CD4 зависит от вирусной нагрузки; в одном исследовании средняя скорость снижения количества лимфоцитов CD4 составила 4% в год на каждый \log_{10} копий РНК ВИЧ/мл (*J Infect Dis* 2002; 185:905). Скорость снижения лимфоцитов CD4 возрастает на поздних стадиях заболевания. Концентрация РНК ВИЧ в плазме крови резко повышается во время острой инфекции, а затем снижается до определенного стабильного показателя (так называемой «равновесной точки») в результате сероконверсии и развития иммунного ответа. Со временем уровень РНК ВИЧ постепенно растет (*J Infect Dis* 1999; 180:1018). Поздняя стадия заболевания характеризуется количеством лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$ и развитием оппортунистических инфекций, определенных типов опухолей, истощением и неврологическими осложнениями (см. табл. 1-2, стр. 3). При отсутствии антиретровирусной терапии средняя продолжительность жизни пациента после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 200 мкл^{-1} составляет 3,7 лет; среднее количество лимфоцитов CD4 на момент развития первого осложнения ВИЧ-инфекции, свидетельствующего о наступлении стадии СПИДа, составляет $60-70 \text{ мкл}^{-1}$; средняя продолжительность жизни после наступления стадии СПИДа составляет 1,3 года. (Рисунок перепечатан из *Ann Intern Med* 1996; 124:654 с разрешения авторов).

Таблица 1-1. Ожидаемые осложнения в зависимости от количества лимфоцитов CD4
(см. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537)

Количество лимфоцитов CD4*	Инфекционные осложнения	Неинфекционные [†] осложнения
>500 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> Острый ретровирусный синдром Кандидозный кольпит 	<ul style="list-style-type: none"> Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) Синдром Гийена-Барре Миопатия Асептический менингит
200–500 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> Пневмококковая и другие бактериальные пневмонии Туберкулез легких Опоясывающий лишай Кандидозный стоматит, кандидозный фарингит (молочница) Криптоспориديоз; диарея проходит без лечения Саркома Капоши Волосатая лейкоплакия полости рта 	<ul style="list-style-type: none"> Цервикальная интраэпителиальная неоплазия Рак шейки матки В-клеточная лимфома Анемия Множественный мононеврит Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Ходжкинская лимфома Лимфоидный интерстициальный пневмонит
<200 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> Пневмоцистная пневмония (возбудитель <i>P. carinii</i>)[‡] Диссеминированный гистоплазмоз и диссеминированный кокцидиоидомикоз Милиарный, внелегочный туберкулез Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) 	<ul style="list-style-type: none"> Истощение Периферическая нейропатия ВИЧ-деменция (ВИЧ-энцефалопатия) Кардиомиопатия Вакуолярная миелопатия Прогрессирующая полирадикулопатия Неходжкинская лимфома
<100 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> Диссеминированная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса Токсоплазмоз Криптококкоз Криптоспоридиоз, хронический Микроспоридиоз Кандидозный эзофагит 	
<50 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> Диссеминированная цитомегаловирусная инфекция Диссеминированная МАК-инфекция (комплексом <i>Mycobacterium avium</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Лимфома центральной нервной системы

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

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

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

Первичная ВИЧ-инфекция

ДИАГНОСТИКА: РНК ВИЧ >10 000 копий/мл + неопределенные или отрицательные результаты серологических тестов на ВИЧ или недавно произошедшая сероконверсия (*Ann Intern Med* 2001; 134:25).

Таблица 1-2. Клинические симптомы острой ВИЧ-инфекции (из Руководства Министерства здравоохранения и социальных служб США [DHHS] [*Ann Intern Med* 2002; 137:381])

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

* Сыпь – эритематозные макулопапулезные высыпания на лице и туловище, иногда на конечностях, в том числе на ладонях и подошвах. Реже встречаются изъязвления кожи и слизистых оболочек рта, пищевода и наружных половых органов.

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

Таблица 1-3. Диагностические критерии СПИДа для взрослых и подростков, принятые в системе здравоохранения США, 1993 г.

	Клинические категории		
	А	В	С*
Количество лимфоцитов CD4	Бессимптомная, или ПГЛ, или острая ВИЧ-инфекция	Симптоматическая† (не А или С)	Патологические состояния, включенные в определение СПИДа (1987)
>500 мкл ⁻¹ (≥29%)	A1	B1	C1
200–499 мкл ⁻¹ (14–28%)	A2	B2	C2
<200 мкл ⁻¹ (<14%)	A3	B3	C3

* Всем пациентам, состояние которых соответствует категориям А3, В3, или С1–3, ставится диагноз СПИДа либо на основании наличия патологического состояния, включенного в определение СПИДа (табл. 1-4), либо на основании количества лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

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

Таблица 1-4. Патологические состояния и заболевания, при наличии которых диагностируется СПИД у взрослых пациентов – 1997 г.*

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

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

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

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

2. Лабораторная диагностика

Перечни лабораторных исследований, рекомендуемые для оценки состояния пациента при первичном обращении и при последующих осмотрах, приведены в таблице 2-16, стр. 38.

Типы и подтипы ВИЧ

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

Таблица 2-1. Географическое распространение различных подтипов ВИЧ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:184)

Преобладающие подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ	Регионы
А	Западная Африка, Восточная Африка, Центральная Африка, Восточная Европа, Россия, Ближний Восток
В	Северная Америка, Европа, Ближний Восток, Восточная Азия, Латинская Америка
С	Южная Африка, Южная Азия, Эфиопия, Бразилия
Д	Восточная Африка
Е	Юго-Восточная Азия
CRF02_AG	Западная Африка и запад Центральной Африки, Испания, Россия

ВИЧ-2

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

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

ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-2-ИНФЕКЦИИ. ВИЧ-2 менее контагиозен, чем ВИЧ-1 (вероятность передачи ВИЧ-2 на ранних стадиях заболевания в 5–8 раз ниже, чем ВИЧ-1, и он редко передается от матери ребенку); для ВИЧ-2-инфекции характерна меньшая вирусная нагрузка, более медленный темп снижения количества лимфоцитов CD4 и более медленное клиническое прогрессирование заболевания (*Lancet* 1994; 344:1380; *AIDS* 1994; 8[suppl 1]:585; *J Infect Dis* 1999; 180:1116; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:257; *Arch Intern Med* 2000; 160:3286; *AIDS* 2000; 14:441; *J Infect Dis* 2002; 185:905). Однако при сравнении показателей смертности среди лиц, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 с одинаковой вирусной нагрузкой, было обнаружено, что эти показатели практически не различаются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:335). У ВИЧ-2 и ВИЧ-1 меньше гомологичных последовательностей, чем у разных подтипов ВИЧ-1 между собой (*Nature* 1987; 328:543), и в 20–30% случаев (в зависимости от применяемой методики иммуноферментного анализа) у больных ВИЧ-2-инфекцией получают отрицательный результат теста на антитела к ВИЧ. Методики вестерн блота для диагностики ВИЧ-2-инфекции не стандартизованы и не утверждены FDA (*Ann Intern Med* 1993; 118:211; *JAMA* 1992; 267:2775).

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

- 1) Многие пациенты инфицированы также ВИЧ-1 (*AIDS* 2002; 16:1775).
- 2) В настоящее время не существует клинических руководств, посвященных лечению ВИЧ-2-инфекции; пока предлагается пользоваться клиническими, вирусологическими и иммунологическими критериями, принятыми для лечения ВИЧ-1-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:335).
- 3) ВИЧ-2 не чувствителен к ННИОТ и может обладать множественными мутациями резистентности к ИП, в силу чего ИП также могут быть неэффективны (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1370; *NEJM* 2000; 342:1758; *JAIDS* 2000; 25:11; *AIDS* 2004; 18:495; *Antivir Ther* 2004; 9:57; *J Clin Microbiol* 2005; 43:484).
- 4) Подтвердить диагноз ВИЧ-2-инфекции лабораторными методами бывает довольно трудно (см. ниже).
- 5) В продаже отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2 и исследования ВИЧ-2 на резистентность (*Arch Intern Med* 2000; 160:3286), такие исследования выполняются только в отдельных специализированных лабораториях (*J Virol Methods* 2000; 88:81; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1771; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:257; см. также www.phls.co.uk).

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ-2. Метод тИФА на ВИЧ-2 был лицензирован FDA в 1990 году, а в 1992 году он был включен в перечень обязательных скрининговых тестов донорской крови. Некоторые коммерческие лаборатории сейчас используют комбинированные ИФА-тест-системы для одновременного выявления антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, хотя CDC не рекомендует их применение при отсутствии показаний (*MMWR* 1992; 41[RR-12]:1). Среди экспресс-тестов, одобренных FDA, OraQuick обнаруживает ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а Multispot различает ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Тест-системы Reveal G2 и UniGold Recombigen одобрены к применению только для обнаружения ВИЧ-1. Информацию об экспресс-тестах Multispot на ВИЧ-1/ВИЧ-2 можно получить по телефону 1-800-224-6723 или на веб-странице www.medcompare.com/itemdetails.asp?itemd=35295.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ. За период с 1987 года по январь 1998 года в США ВИЧ-2-инфекция была выявлена у 78 человек, из которых 52 родились в Западной Африке, а большинство остальных или бывали там, или их половой партнер был из этого региона, или же о них не было собрано достаточно информации (*MMWR* 1995; 44:603; *JAMA* 1992; 267:2775). CDC рекомендует, чтобы серологическое тестирование на ВИЧ-2 проводилось

1) уроженцам эндемичных территорий*; 2) половым партнерам уроженцев эндемичных территорий и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 3) половым партнерам ВИЧ-2-инфицированных и лицам, пользовавшимся вместе с ними общими приспособлениями для введения наркотиков; 4) лицам, перенесшим переливание крови или нестерильные инъекции во время пребывания в эндемичных районах*; 5) детям, рожденным женщинами с высоким риском инфицирования ВИЧ-2. Для проведения серологического тестирования на ВИЧ-2 можно обратиться в CDC.

Серологическое тестирование на ВИЧ

Показания

(Руководство IDSA по оказанию первичной медицинской помощи [Clin Infect Dis 2004; 39:609])

- Взрослые, принадлежащие к группам населения, в которых, по оценкам эпидемиологов, количество ВИЧ-инфицированных составляет >1%
- Беременные
- Жертвы сексуального насилия
- Контакт с ВИЧ на рабочем месте
- Личное желание пройти тестирование на ВИЧ

Протокол стандартного тестирования

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

- **Отрицательный:** Отсутствие полос
- **Положительный:** Полосы, указывающие на наличие антител к gp120/160 + либо к gp41, либо к p24.
- **Неопределенный:** Наличие любых полос, сочетание которых не удовлетворяет критериям положительного результата.

ТОЧНОСТЬ. У пациентов с установившейся инфекцией (>3 месяцев после инфицирования) чувствительность стандартных методов серологического тестирования (тИФА и вестерн блот или иммунофлюоресцентный анализ) составляет 99,5% (ДИ 98–99,9%), а специфичность — 99,994% (N Engl J Med 2005; 352:570; JAMA 1991; 266:2861; Am J Med 2000; 109:568). При получении положительных результатов следует провести повторное серологическое тестирование на ВИЧ или подтвердить диагноз клиническими или лабораторными данными.

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

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

- **Период «окна».** При использовании новых реактивов промежутки времени от момента инфицирования до обнаружения антител к ВИЧ методом тИФА составляет в среднем от 10 до 14 дней (*Clin Infect Dis* 1997; 25:101; *Am J Med* 2000; 109:568). У некоторых пациентов антитела к ВИЧ обнаруживаются лишь через 3–4 недели после заражения, но практически у всех ВИЧ-инфицированных сероконверсия происходит в течение 6 месяцев после заражения (*Am J Med* 2000; 109:568).
- **Серореверсия.** Редко на поздних стадиях заболевания у пациентов происходит серореверсия (*JAMA* 1993; 269:2786; *Ann Intern Med* 1988; 108:785). Серореверсия также наблюдалась у пациентов, у которых благодаря ВААРТ удалось добиться восстановления функции иммунной системы и сохранения ее в течение длительного времени (*N Engl J Med* 1999; 340:1683).
- **«Атипичная иммунная реакция»** наблюдается редко, ее причины неясны (*AIDS* 1995; 9:95; *MMWR* 1996; 45:181; *Clin Infect Dis* 1997; 25:98).
- **Агаммаглобулинемия**
- **Штаммы подтипов N и O или ВИЧ-2.** Стандартные серологические тесты позволяют обнаружить подтипы группы M (т. е. подтипы A–K) ВИЧ-1; некоторые из них позволяют обнаружить ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Скрининговый тИФА может не обнаружить антитела к вирусам подтипов O и N. (*Lancet* 1994; 343:1393; *Lancet* 1994; 344:1333; *MMWR* 1996; 45:561). На июль 2000 года в США зарегистрировано только 2 человека с ВИЧ-инфекцией, вызванной вирусом подтипа O (*MMWR* 1996; 45:561; *Emerg Infect Dis* 1996; 2:209; *AIDS* 2002; 18:269). Ложноотрицательный результат тИФА может наблюдаться при ВИЧ-инфекции подтипом N, другим редким подтипом ВИЧ-1, но в этом случае может помочь вестерн блот (*Nat Med* 1998; 4:1032). На март 2000 года в США не выявлено ни одного случая инфекции подтипом N (*J Infect Dis* 2000; 181:470). Стандартные тИФА-тест-системы дают ложноотрицательный результат в 20–30% случаев инфицирования ВИЧ-2. В таком случае необходимо использовать специальные тест-системы для диагностики ВИЧ-2. О том, в каких случаях можно заподозрить инфекцию ВИЧ-2, рассказывалось выше (стр. 5–7).
- **Техническая или канцелярская ошибка.**

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

- **Аутоантитела.** В литературе было опубликовано единственное сообщение о случае, когда ложноположительный результат серологического тестирования на ВИЧ у пациента с СКВ и терминальной стадией почечной недостаточности был объяснен наличием аутоантител (*N Engl J Med* 1993; 328:1281). Однако впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции у этого пациента подтвердился выделением культуры вируса (*N Engl J Med* 1994; 331:881). Еще один пациент с двумя положительными и двумя неопределенными результатами вестерн блота оказался неинфицированным, что было подтверждено отрицательным результатом культурального исследования и ПЦР (*Clin Infect Dis* 1992; 15:707).
- **Вакцины против ВИЧ.** Вакцинация против ВИЧ — самая распространенная причина ложноположительных результатов серологического тестирования на ВИЧ. При обследовании 266 здоровых волонтеров, принявших участие в испытаниях вакцин против ВИЧ, у 68% были положительные результаты тИФА и у 0–44% — положительные результаты вестерн блота, в зависимости от того, какой антиген содержался в вакцине (*Ann Intern Med* 1994; 121:584).

- **Предоставление ложных сведений о ВИЧ-инфекции.** Пациенты могут сообщать о не соответствующих действительности положительных результатах обследования на ВИЧ в прошлом, либо по недоразумению, либо намеренно обманывая врача (*Ann Intern Med* 1994; 121:763). Важно подтверждать результаты анонимного тестирования и повторять исследования, результаты которых невозможно проверить, обратившись в проводившую их лабораторию. Таким пациентам следует либо повторно провести серологическое тестирование, либо определить вирусную нагрузку. [Отметим, что от 2% до 9% тестов на вирусную нагрузку дают ложноположительный результат, обычно показывая низкую концентрацию вируса (*Ann Intern Med* 1999; 130:37)].
- **Техническая или канцелярская ошибка** (*Ann Intern Med* 2003; 136:1857)].

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

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

При получении неопределенных результатов наиболее важно оценить риск инфицирования. У пациентов из групп низкого риска с неопределенными результатами тестирования почти никогда не обнаруживаются ни ВИЧ-1, ни ВИЧ-2, хотя повторные обследования нередко продолжают давать неопределенные результаты. Причину этого удается установить достаточно редко (*N Engl J Med* 1990; 322:217). Поэтому таких пациентов следует заверить, что вероятность ВИЧ-инфекции у них крайне мала, однако для абсолютной уверенности в ее отсутствии рекомендуется провести повторное серологическое тестирование через три месяца. У пациентов с неопределенным результатом вестерн блота, проведенного до завершения сероконверсии, положительный результат можно получить уже через месяц. Как правило, пациентам с неопределенными результатами вестерн блота рекомендуется пройти повторное обследование через 1, 2 и 6 месяцев, а также принимать соответствующие профилактические меры для предотвращения передачи вируса, пока не будет подтверждено его отсутствие (*J Gen Intern Med* 1992; 7:640; *J Infect Dis* 1991; 164:656; *Arch Intern Med* 2000; 160:2386; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:376).

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

Серологическое тестирование на ВИЧ: прочие методы (табл. 2-4, стр. 13)

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

НАБОРЫ ДЛЯ ЗАБОРА КРОВИ НА ДОМУ. *Home Access Express Test* (Home Access Health Corp., Hoffman Estates, Ill; 800-HIV-TEST) — единственный набор, предназначенный для забора крови на ВИЧ в бытовых условиях. Этот набор продается в розничных и онлайн-аптеках примерно по 49,99 долл. за доставку обычной почтой с сообщением о результате через 7 дней и по 59,99 долл. за доставку экспресс-почтой *Federal Express* с сообщением о результате через 3 дня. Капля крови берется из пальца при помощи скарификатора и наносится на полоску фильтровальной бумаги, которая затем отправляется почтой в защищенном конверте с анонимным кодом. Тестирование Home Access включает двукратный тИФА с подтверждением с помощью иммунофлюоресцентного анализа. Чувствительность и специфичность данного протокола приближаются к 100%. Чтобы узнать результаты обследования, необходимо позвонить по телефону. Об отрицательном результате сообщает автоответчик, однако при желании можно связаться с представителем лаборатории и обсудить результаты. В случае положительного результата проводится консультирование, во время которого прошедшему тестированию рекомендуется обратиться в ближайшие к месту его проживания службы медицинской и социальной помощи с предоставлением контактной информации из базы данных, насчитывающей 19 000 учреждений. Из 174 316 домашних тестов, проведенных в 1996–1997 годах, 0,9% были положительными, и 97% клиентов позвонили в лабораторию, чтобы узнать результаты обследования. Компании продает около 60 000 тестов в год, и количество положительных результатов тестирования в 2003 году снова составило 0,9%. Около 60% всех клиентов и 49% ВИЧ-инфицированных клиентов никогда раньше не обследовались на ВИЧ (*JAMA* 1998; 280:1699). Преимущества и недостатки такого вида домашнего тестирования служат предметом активных обсуждений (*N Engl J Med* 1995; 332:1296).

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

Таблица 2-2. Экспресс-тесты на ВИЧ, одобренные FDA

Тест	Производитель	Образец*	CLIA**	Чувствит., %	Специфич., %	Примечания
OraQuick	OraSure Technologies www.orasure.com	Кровь Плазма Транссудат слизистой ротовой полости	Простые (не требуют сертификации)	99,6 99,6 99,6	99,8 99,8 99,7	ВИЧ-1 и 2 20 мин 20-40 мин
UniGold Recombigen	Trinity Biotech www.trinitybiotech.com/en/index.asp	Кровь Плазма Сыворотка	Простые (не требуют сертификации)	100 100 100	99,7 99,8 99,8	ВИЧ-1 10 мин
Reveal G ₂	MedMira Inc. www.medmira.com	Плазма Сыворотка	Средней сложности	99,8 99,8	99,1 98,6	ВИЧ-1 5 мин
Multispot HIV-1/HIV-2 HIV-2	Bio-Rad Labs 1-800-224-6723 www.medcompare.com/itemdetails.asp?itemid=35295	Сыворотка Сыворотка	Средней сложности	100 100	99,9	Различает ВИЧ-1 и ВИЧ-2 15 мин

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

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

Проведение экспресс-тестов регулируется CLIA (Поправкой к Закону, направленной на улучшение качества работы лабораторной службы) 1988 года. Экспресс-тесты относятся к двум категориям CLIA: «простым» и «средней сложности». OraQuick и UniGold относятся к простым тестам; это означает, что для их применения не требуется наличия специального образования у медицинского персонала, контроля качества проведения тестов и профессионального уровня персонала. Эти тесты могут проводиться в лабораториях, клиниках, машинах медицинских служб, кабинетах врачей и т. п. Для проведения этих тестов необходимо получить специальный «Отказной сертификат» (Certificate of Waiver) и строго следовать инструкциям фирмы-изготовителя (см. www.phppo.cdc.gov/clia/regs/toc/asp). Такой сертификат дает право выполнять лабораторные тесты, отнесенные к категории «простых», на которые не распространяются требования CLIA. Reveal и Multispot HIV-1/HIV-2 отнесены к категории лабораторных тестов «средней сложности», для получения права на проведение которых лаборатория должна пройти специальную процедуру регистрации и отвечать стандартам CLIA, касающимся профессиональной подготовки работников лаборатории, системы оценки качества проведения исследований, контроля профессиональных знаний и навыков работников лаборатории, участия в мероприятиях по контролю качества. Для проведения тестов Reveal и Multispot требуются образцы плазмы или сыворотки, следовательно, необходимо центрифугирование крови. При проведении любого из четырех тестов

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

Чувствительность и специфичность этих экспресс-тестов стабильно превышают 99% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:115; *Am J Emerg Med* 1991; 9:416; *Ann Intern Med* 1996; 125:471; *J Human Virol* 2001; 4:278; *Int J STD AIDS* 2002; 13:171; *J Clin Microbiol* 2003; 41:3868; *J Lab Med* 2003; 27:288), однако прогностическая ценность положительного результата зависит от распространенности ВИЧ-инфекции; соответствующие данные, свидетельствующие о необходимости проведения подтверждающих тестов, приведены в таблице 2-3. Экспресс-тесты рекомендованы для широкого применения, тем не менее, наибольшую пользу они приносят в ситуациях, когда очень важно быстро узнать результат тестирования, например, после контакта с ВИЧ на рабочем месте (*MMWR* 2001;50[RR-11]:1; *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289), при определении ВИЧ-статуса необследованных рожениц (*JAMA* 2004; 292:219), при обследовании пациентов, которые с малой вероятностью придут за результатами тестирования, в том числе посетителей венерологических клиник и пациентов, которым оказывается неотложная помощь (*MMWR* 1998; 47:215). При применении «простых» тестов (CLIA), которые проводятся оказывающими помощь медработниками, от забора материала до получения результата теста проходит в среднем 45 минут (www.cdc.gov/hiv/rapid_testing).

Таблица 2-3. Прогностическая ценность положительного результата однократного тестирования*

Распространенность ВИЧ	Прогностическая ценность положительного результата		
	Ora-Quick	Unigold	Однократное тестирование методом тИФА
10%	99%	97%	98%
2%	95%	87%	91%
1%	91%	77%	83%
0,5%	83%	63%	71%
0,1%	50%	25%	33%
Специфичность	99,9%	99,7%	99,8%

* Branson B. www.cdc.gov/hiv/rapid_testing (опубликовано 20 января 2005 г.)

АНАЛИЗ СЛЮНЫ. *OraSure* (OraSure Technologies, Inc.; Bethlehem, Pa; 800-672-7873; www.orasure.com) — одобренное FDA устройство для забора слюны, которое накапливает высокую концентрацию IgG, для последующего исследования материала методом тИФА на антитела к ВИЧ. Тест-система *OraSure* включает устройство для забора материала, набор для тИФА на наличие антител к ВИЧ-1 *Vironostika* фирмы bioMérieux и набор для проведения вестерн-блота при необходимости подтверждения положительных результатов; стоимость обследования составляет 24,15 доллара. Его можно использовать в муниципальных медицинских учреждениях, врачебных кабинетах частной практики, социальных службах и службах помощи ВИЧ-инфицированным. Полоску *OraSure* для забора биоматериала можно получить, позвонив по телефонам 800-Ora-Sure или 800-672-7873. Тест можно пройти анонимно или с соблюдением полной конфиденциальности. Результаты можно узнать по телефону или факсу через три дня. В этом тесте используется специально обработанная тест-полоска, которую сначала прикладывают к десне для пропитывания слюной, а затем помещают в пробирку на 20 минут. Результат считывают через 20–40 минут. Количество IgG, получаемое данным методом из слюны, гораздо выше, чем в плазме, и превышает уровень 0,5 мг/л, необходимый для обнаружения антител к ВИЧ. При сравнении результатов исследования образцов слюны, собранных у 3570 человек, с результатами стандартного серологического тестирования, было обнаружено, что результаты совпали в 672 (99,9%) из 673 случаев положительного ВИЧ-статуса и в 2893 (99%) из 2897 случаев отрицательного ВИЧ-статуса (*JAMA* 1997; 277:254). К преимуществам этого метода по сравнению со стандартным серологическим тестированием относятся легкость забора материала, небольшая стоимость и большая привлекательность для пациентов.

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

ВАГИНАЛЬНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ. Антитела к ВИЧ можно обнаружить в вагинальных выделениях методом тИФА на IgG (*Wellcozyme HIV-1&2*, Gracelisa Murex Diagnostics Ltd., Dartford, UK). Этот тест рекомендуется CDC для жертв изнасилования, поскольку антитела класса IgG к ВИЧ содержатся в семенной жидкости (*MMWR* 1985; 34:75S; *J Clin Microbiol* 1994; 32:1249).

Обнаружение вируса

Другие методы диагностики ВИЧ-инфекции включают выявление провирусной ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР или РНК ВИЧ-1 методами рДНК или ОТ-ПЦР (табл. 2-4, стр. 13). Самым чувствительным методом является ПЦР на ДНК ВИЧ-1, с его помощью можно обнаружить от 1 до 10 копий провирусной ДНК ВИЧ, однако реактивы для данного метода пока должным образом не стандартизованы и не утверждены FDA. Ни одна из этих методик не дает более точных результатов, чем стандартное серологическое тестирование, но они могут быть полезны для уточнения неопределенных результатов серологического тестирования, а также для диагностики ВИЧ-инфекции в случаях, когда стандартное серологическое тестирование, скорее всего, не даст четкого результата, например, у пациентов с агаммаглобулинемией, острой ретровирусной инфекцией, у новорожденных и у пациентов в «периоде окна» после инфицирования. В большинстве случаев положительные результаты серологического тестирования достаточно подтвердить повторным серологическим тестированием. Ни один из этих тестов не может быть проведен вместо стандартного серологического тестирования на ВИЧ с целью обойти процедуру получения информированного согласия пациента.

Таблица 2-4. Тесты на ВИЧ-1

Метод	Чувствительность	Дополнительные сведения
Стандартное серологическое тестирование	99,7%	Доступное и недорогое. Чувствительность >99,7%, специфичность >99,9% (<i>MMWR</i> 1990; 38:380; <i>N Engl J Med</i> 1988; 319:961; <i>JAMA</i> 1991; 266:2861).
Экспресс-тест См. стр. 10 и табл. 2-2	> 99%	Результат готов через 20 минут. Преимущества «простых» тестов по классификации CLIA (Ora-Quick и UniGold Recombigen) состоят в том, что для получения результата требуется не более 20 минут и интерпретировать результат способен любой медицинский работник. Отрицательный результат тестирования не требует подтверждения; положительный результат следует подтвердить методом вестерн блота. В таблице 2-2 перечислены экспресс-тесты, одобренные FDA для применения в США (www.cdc.gov/hiv/rapid_testing). Существуют и другие экспресс-тесты, но они не лицензированы FDA (<i>Int J STD AIDS</i> 1997; 8:192; <i>Vox Sang</i> 1997; 72:11; <i>J Hum Virol</i> 2001; 4:278).
Анализ слюны (тест-система OraSure)	99,6%	Приспособление для сбора IgG из слюны для исследования при помощи тИФА и вестерн блота. Преимущество: нет необходимости в венопункции. Чувствительность и специфичность сравнимы со стандартным серологическим тестированием (<i>JAMA</i> 1997; 277:254).
Анализ мочи (<i>Calypse HIV-1 Test</i>)	>99%	Исследуется только методом тИФА, поэтому положительные результаты должны подтверждаться при помощи серологического тестирования. Проводится врачом. Стоимость невелика — около 4 долларов за тест.
Выделение вируса в культуре МКПК	95–100%	МКПК пациента в течение 28 дней инкубируют со стимулированными фитогемагглютинином донорскими МКПК в присутствии ИЛ-2. Метод дорогой и трудоемкий. Может быть качественным и количественным. Основное применение качественного метода — выделение вируса для дальнейшего изучения (например, секвенирования). Исследования, предшествовавшие появлению методик количественного определения РНК ВИЧ, показали, что результаты количественного анализа культуры коррелируют со стадией заболевания: средний титр ВИЧ у пациентов со СПИДом составлял 2000/10 ⁶ клеток (<i>N Engl J Med</i> 1989; 321:1621).

Таблица 2-4. Тесты на ВИЧ-1 (продолжение)

ПЦР на провирусную ДНК	>99%	Качественная ПЦР ДНК используется для обнаружения интегрированной в клетку провирусной ДНК, в том числе в периферических лимфоцитах CD4 (резервуарах ВИЧ) при обследовании пациентов, отвечающих на ВААРТ. Порог чувствительности метода составляет около 5 копий на 10 ⁶ клеток (<i>J Virol Methods</i> 2005; 124:157). Считается недостаточно точным для постановки окончательного диагноза ВИЧ-инфекции; его результаты требуют подтверждения. Метод не утвержден FDA (<i>Ann Intern Med</i> 1996; 124:803), хотя в отдельных случаях его используют при спорных или неопределенных результатах серологического тестирования.
ПЦР на РНК ВИЧ	95–98%	Ложноположительные результаты в 2–9% случаев, обычно показывают низкую вирусную нагрузку (<10 000 копий/мл). Чувствительность теста зависит от вирусной нагрузки, порога чувствительности тест-системы, применения и эффективности антиретровирусной терапии. Чувствительность около 100% при острой ВИЧ-инфекции; специфичность в среднем 97%, но при вирусной нагрузке >10 000 копий/мл приближается к 100%.
Антиген р24	30–90%	Благодаря небольшой стоимости иногда используется в качестве альтернативы тесту на РНК ВИЧ для диагностики острой ВИЧ-инфекции. Специфичность 100%, но чувствительность около 90% — меньше, чем у количественных тестов на РНК ВИЧ (<i>Ann Intern Med</i> 2001; 134:25). Он также применяется в качестве экономичного способа определения вирусной нагрузки в условиях ограниченных ресурсов (<i>J Clin Micro</i> 2005; 43:506).

Количественное определение РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка)

МЕТОДИКИ (см. табл. 2-4, стр. 13)

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

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ. Как показано в табл. 2-4, у каждой тест-системы свой порог и диапазон чувствительности (*J Clin Microbiol* 1996; 34:3016; *J Med Virol* 1996; 50:293; *J Clin Microbiol* 1996; 34:1058; *J Clin Microbiol* 1998; 36:3392). Два стандартных отклонения (95% доверительный интервал) для результатов тестов составляют 0,3–0,5 log₁₀ (т. е. результаты могут отличаться в 2–3 раза) (*J Infect Dis* 1997; 175:247; *AIDS* 1999; 13:2269). Это значит, что 95% доверительный интервал для значения 10 000 копий/мл составляет от 3 100 до 32 000 копий/мл. Значения вирусной нагрузки, полученные при использовании тест-системы *Amplicor 1.5* (Roche) и методом рДНК (*Versant 3.0*), близки, за исключением нижнего участка линейного диапазона (<1500 копий/мл) (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1113). Сравнение результатов, полученных при использовании *NucliSens* (bioMérieux), с результатами, полученными при использовании других методик, было проведено в меньшем объеме, но полученные числовые значения были сравнимы (*J Clin Microbiol* 2000; 38:3882; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837).

ПОДТИПЫ ВИЧ. Тест-системы *Versant 3.0* (Bayer) и *Amplicor* (Roche) характеризуются приемлемой точностью, сравнимостью и воспроизводимостью результатов в отношении обнаружения подтипов А–G, хотя в одном сравнительном исследовании метод рДНК (Bayer) показал лучшие результаты (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:330).

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

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

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

- **Острая ВИЧ-инфекция.** Уровень РНК ВИЧ в плазме обычно определяют с целью диагностики острого ретровирусного синдрома до завершения сероконверсии. В большинстве случаев определяется высокая концентрация вируса (10^5 – 10^6 копий/мл). Отметим, что у 2–9% людей, не инфицированных ВИЧ, исследование дает ложноположительные результаты, практически всегда показывая низкий титр РНК ВИЧ ($<10\,000$ копий/мл) (*Ann Intern Med* 1999; 130:37; *J Clin Microbiol* 2000; 38:2837; *Ann Intern Med* 2001; 134:25). Можно также определить антиген ВИЧ p24, этот метод дешевле (20 долл. против 100 долл.) и обладает высокой специфичностью, но чувствительность его составляет только 89% (*Ann Intern Med* 2001; 134:25).
- **Прогноз.** Вирусная нагрузка коррелирует со скоростью снижения количества лимфоцитов CD4 и служит важным прогностическим показателем на ранней стадии заболевания (*J Infect Dis* 2002; 185:908). Зависимость течения заболевания от вирусной нагрузки наиболее всесторонне изучалась в ходе исследования сохраненных образцов сывороток крови испытуемых, участвовавших в исследовании MACS. Была продемонстрирована стойкая взаимосвязь между «равновесной точкой» вирусной нагрузки и скоростью клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, при этом последняя не зависела от исходного количества лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 1995; 122:573; *Science* 1996; 272:1167; *J Infect Dis* 1996; 174:696; *J Infect Dis* 1996; 174:704; *AIDS* 1999; 13:1305; *N Engl J Med* 2001; 349:720; *AIDS* 2002; 16:2455; *Lancet* 2003; 362:679; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:289). Некоторые исследования показывают, что от начального значения вирусной нагрузки зависят отдаленные результаты лечения при применении ВААПТ (*J Infect Dis* 2003; 188:1421), но при этом прослеживается зависимость от уровня противовирусного действия препаратов, входящих в схему ВААПТ (*J Infect Dis* 2004; 190:280).
- **Риск развития оппортунистических инфекций.** Оказалось, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ показатель вирусной нагрузки позволяет прогнозировать риск оппортунистических инфекций независимо от количества лимфоцитов CD4 (*JAMA* 1996; 276:105; *AIDS* 1999; 13:341; *AIDS* 1999; 13:1035; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:44). ACTG 722 было единственным проспективным исследованием, в котором изучалась эта связь. Было показано, что если у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл⁻¹ не удастся снизить вирусную нагрузку на $\geq 1 \log_{10}$ /мл, риск оппортунистических инфекций возрастает в 15 раз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:154). Ретроспективный анализ историй болезни более чем 12 000 пациентов показал, что количество лимфоцитов CD4 — лучший прогностический показатель риска развития состояний и заболеваний, включенных в определение СПИДа (*Lancet* 2002; 360:119), но

именно вирусная нагрузка позволяет предсказать скорость снижения количества лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2002; 185:908).

- **Вероятность передачи ВИЧ.** Вероятность передачи ВИЧ при практически любом виде контакта находится в прямой зависимости от уровня вирусной нагрузки (*N Engl J Med* 2000; 342:921; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:427; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:42; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:120; *J Infect Dis* 2002; 185:428; *Lancet* 2001; 357:1149; *AIDS* 2001; 15:621; *Clin Infect Dis* 2002; 34:391).
- **Наблюдение за эффективностью терапии.** После начала терапии наблюдается быстрое снижение уровня РНК ВИЧ в течение 1–4 недель (альфа-спад), отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ — как на свободные вирионы ВИЧ в плазме, так и на ВИЧ в первично инфицированных лимфоцитах CD4. За этим следует второе снижение вирусной нагрузки (бета-спад), оно более длительное (месяцы) и менее выраженное (см. количественные показатели ниже, в разделе «Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии»). Бета-спад отражает эффективность противовирусного действия препаратов на зараженные ВИЧ макрофаги и другие резервуары ВИЧ, особенно дендритные клетки лимфатических фолликулов, которые захватывают ВИЧ. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 месяцев. Большинство крупных специалистов в настоящее время считают, что вирусная нагрузка — самый важный «барометр» эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*N Engl J Med* 1996; 335:1091; *Ann Intern Med* 1996; 124:984; *J Infect Dis* 2002; 185:178). Наблюдение о том, что уменьшение вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл служит залогом долгосрочной эффективности проводимого лечения, получило научное объяснение: в ходе исследований нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ было установлено, что при таком уровне вирусной нагрузки не происходит формирования резистентных штаммов вируса (*J Infect Dis* 2004; 189:1452; *J Infect Dis* 2004; 189:1444).
- **Неожиданно низкая вирусная нагрузка.** При получении странных результатов обследования его следует повторить. В тест-системе ОТ-ПЦР 1.0 (Roche) используются праймеры, предназначенные в основном для выявления подтипа В ВИЧ, а ОТ-ПЦР 1.5 (Roche), рДНК (Bayer) и *NucliSens* (bioMérieux) выявляют подтипы А–G группы М. Все эти тесты недостаточно точны для выявления не-М штаммов (т. е. N или O) или ВИЧ-2 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:1).
- **Резервуары ВИЧ в организме.** ВИЧ способен сохраняться в некоторых тканях и клетках организма человека, где не достигается лечебная концентрация антиретровирусных препаратов. Такие резервуары служат «хранилищем» для резистентных штаммов ВИЧ, откуда при соответствующих условиях они могут распространяться по всему организму. Основной резервуар — это «спящие» клетки иммунной системы, несущие рецептор CD4; также ВИЧ сохраняется в ЦНС и половых путях (*AIDS* 2002; 16:39; *J Clin Microbiol* 2000; 38:1414).

РЕКОМЕНДАЦИИ: Основаны на рекомендациях Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (*JAMA* 2002; 288:222) и Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) (*MMWR* 2002; 51:[RR-7]:1; *Ann Intern Med* 2002; 137:381).

- **Гарантия качества.** Вирусную нагрузку следует измерять только на фоне стабильного клинического состояния, не ранее чем через 4 недели после вакцинации или перенесенной инфекции, всегда одним и тем же методом в одной и той же лаборатории.
- **Частота лабораторных обследований при наблюдении за эффективностью терапии.** Согласно рекомендациям DHHS и ISA-USA, после двукратного измерения исходного уровня вирусной нагрузки контрольные измерения следует проводить регулярно, каждые 3–4 месяца (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1060). В начале лечения и после его коррекции вирусную нагрузку измеряют через 1–4 недели (альфа-спад), затем через 12–16 недель и 24–48 недель. Об эффективности лечения свидетельствует снижение

вирусной нагрузки на $0,75\text{--}1,0 \log_{10}$ копий/мл от исходной через 1 неделю (*Lancet* 2001; 358:1760; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:167); снижение на $1,5\text{--}2 \log_{10}$ копий/мл (до <5000 копий/мл) через 4 недели (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:36; *AIDS* 1999; 13:1873; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1155); до <500 копий/мл через 8–16 недель (*Ann Intern Med* 2001; 135:945; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:433) и до <50 копий/мл через 24–48 недель. В швейцарском руководстве 2003 года вирусологическая неэффективность (неудача) терапии определяется как снижение вирусной нагрузки менее чем на $1,5 \log_{10}$ копий/мл через 4 недели или сохранение вирусной нагрузки на определяемом уровне через 4 месяца от начала терапии (*Scand J Infect Dis* 2003; 35:155). Время достижения максимального снижения вирусной нагрузки зависит от ее исходного уровня, а также от мощности противовирусного действия входящих в схему лечения препаратов, степени соблюдения пациентом режима лечения, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов и резистентных свойств вируса. Чем выше вирусная нагрузка, тем дольше приходится ждать ее снижения до минимального уровня. Согласно руководству IAS-USA, если вирусная нагрузка через 4 недели снизилась менее чем на $1 \log_{10}$ копий/мл (90%), то причиной этому могут быть недостаточное соблюдение пациентом режима лечения, резистентность вируса или недостаточная концентрация лекарственного препарата в организме; отсутствие снижения вирусной нагрузки на $1 \log_{10}$ копий/мл через 8 недель терапии свидетельствует о вирусологической неудаче лечения (*JAMA* 2002; 288:228). Цель терапии — снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, хотя некоторые крупные специалисты считают, что такое значение порога не подтверждается результатами клинических испытаний (*Lancet* 1999; 353:863; *JAMA* 2001; 285:777). При анализе данных 13 когорт, включавших 9323 получавших начальную схему ВААРТ пациента, было обнаружено, что наиболее значимыми прогностическими показателями клинических результатов проводимого лечения были показатели вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4, измеренные через 6 месяцев от начала терапии (*Lancet* 2003; 362:679). Следует отметить, что даже при «неопределяемом» уровне вирусной нагрузки, то есть уровне РНК ВИЧ $<20\text{--}50$ копий/мл, в организме происходит репликация вируса (*JAMA* 1999; 282:1627; *Nat Med* 1999; 5:512). Однако при обследовании пациентов, у которых удается поддерживать вирусную нагрузку на уровне $20\text{--}50$ копий/мл, не обнаруживаются признаки формирования штаммов, резистентных к препаратам (*JAMA* 2001; 286:196).

- **Интерпретация результатов.** Значимыми считаются изменения уровня РНК ВИЧ на $\geq 50\%$ (на $0,3 \log_{10}$ копий/мл).
- **На основании уровня вирусной нагрузки в крови нельзя судить о** степени повреждения функции иммунной системы, способности популяции клеток CD4 к восстановлению, чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам, вирулентных свойствах вируса, способности вируса индуцировать образование синцития и, наконец, о вирусной нагрузке в других тканях (например, в лимфатических узлах, в ЦНС, в ЖКТ, в выделениях из половых путей).
- **Факторы, повышающие вирусную нагрузку:**
 - Смена доминирующего штамма ВИЧ, когда вирус, не способный образовывать синцитий (использующий в качестве ко-рецептора хемокиновый рецептор CCR5), вытесняется вирусом, способным образовывать синцитий (использующим в качестве ко-рецептора хемокиновый рецептор CXCR4).
 - Прогрессирование ВИЧ-инфекции.
 - Неудача антиретровирусного лечения из-за недостаточной противовирусной активности препаратов, недостаточного уровня препаратов в организме, несоблюдения режима лечения и резистентности вируса.
 - Острые инфекционные заболевания: на фоне активной формы туберкулеза вирусная нагрузка повышается в 5–160 раз (*J Immunol* 1996; 157:1271); на фоне пневмококковой пневмонии вирусная нагрузка повышается в 3–5 раз.
 - Прививки, в том числе прививка от гриппа и введение вакцины *Pneumovax* (против *Streptococcus pneumoniae*) (*Blood* 1995; 86:1082; *N Engl J Med* 1996; 335:817; *N Engl*

J Med 1996; 334:1222). В этом случае повышение вирусной нагрузки небольшое и кратковременное (от 2 до 4 недель).

- **Ложно низкий уровень вирусной нагрузки:** 1) результаты измерения вирусной нагрузки с помощью тест-системы *Amplicor 1.0* (Roche) при ВИЧ-инфекции, вызванной не-B подтипом ВИЧ (*J Clin Microbiol* 2004; 73:167); 2) ВИЧ-2-инфекция и 3) сочетанная инфекция ВИЧ-1 и ВИЧ-2; 4) результаты измерения вирусной нагрузки с помощью тест-системы *Amplicor 1.0* по сравнению с *Amplicor 1.5* (*J Clin Microbiol* 2004; 42:2819).
- **Относительные преимущества различных тест-систем.** У тест-системы *Versant 3.0* хорошая воспроизводимость результатов для вирусных нагрузок в диапазоне 75–500 000 копий/мл. Линейный диапазон для суперчувствительной тест-системы *Amplicor* составляет 50–100 000 копий/мл. Эту тест-систему не следует использовать при обследовании пациентов, у которых ожидается более высокая вирусная нагрузка (*J Clin Microbiol* 2000; 38:2837). У метода *NucliSens* более широкий динамический диапазон (176–3 500 000 копий/мл), и его можно использовать для измерения количества вируса как в крови, так и в других биологических жидкостях и тканях, например, в семенной жидкости, спинномозговой жидкости, грудном молоке, слюне и вагинальных выделениях (*J Clin Microbiol* 2000; 38:1414).

Таблица 2-5. Сравнительная характеристика лицензированных FDA тест-систем, основанных на разных методах измерения вирусной нагрузки

	Roche	Bayer	bioMérieux
Контактный телефон	800-526-1247	800-434-2447	800-682-2666
Торговое название	<i>Amplicor</i> HIV Monitor 1.5	<i>Versant</i> HIV-1 RNA 3.0	<i>NucliSens</i> HIV-1 QT
Техника	ОТ-ПЦР	рДНК	NASBA
Сравнение результатов	Результаты, получаемые методом ОТ-ПЦР, сравнимы с результатами, получаемыми методом рДНК (<i>Versant</i>) с использованием тест-систем 2.0 и 3.0	Результаты, получаемые методом рДНК, сравнимы с результатами, получаемыми методом ОТ-ПЦР (<i>Amplicor</i>)	Результаты, по-видимому, сравнимы с результатами, получаемыми методами ОТ-ПЦР и рДНК, но пока не получено достаточно данных
Преимущества / недостатки	<ul style="list-style-type: none"> • Меньше ложноположительных результатов у ВИЧ-отрицательных пациентов по сравнению с тест-системами фирмы Bayer. 	<ul style="list-style-type: none"> • Занимает меньше времени. • Хороший динамический диапазон, но выше порог неопределяемой вирусной нагрузки. 	<ul style="list-style-type: none"> • Может применяться для обнаружения вируса в тканях и биологических жидкостях, например, выделениях половых путей. • Самый большой динамический диапазон.
Динамический диапазон	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартный: (<i>Amplicor 1.5</i>) 400–750 000 копий/мл • Суперчувствительный: (<i>Ultra-Direct 1.5</i>) 50–100 000 копий/мл 	рДНК 3.0: 75–500 000 копий/мл*	Количественный тест на ВИЧ-1 <i>NucliSens</i> : 176–3 500 000 копий/мл; динамический диапазон зависит от объема
Подтип вируса	• Тест-система 1.5: от А до G	от А до G	от А до G
Необходимый объем материала для исследования	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Amplicor</i>: 0,2 мл • Суперчувствительный: 0,5 мл 	1 мл	От 10 мкл до 2 мл
Пробирки	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА (пробирка с сиреневой крышкой)	ЭДТА, гепарин, цельная кровь, любая биологическая жидкость, МКПК, семенная жидкость, ткани и т. д.
Требования	Отделить плазму не позже чем через 6 часов после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.	Отделить плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.	Отделить сыворотку или плазму не позже чем через 4 часа после забора крови, перед транспортировкой заморозить при температуре –20°C или –70°C.

* Нижний порог измерений, установленный FDA, равен 50 копий/мл. За пределами США нижний порог также составляет 50 копий/мл.

Количество лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4 измеряют для того, чтобы оценить вероятность прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти, составить список ожидаемых осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции (см. табл. 1-1, стр. 2), а также для принятия решений относительно антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций. Это самый надежный прогностический показатель темпа прогрессирования заболевания (*Ann Intern Med* 1997; 126:946; *Lancet* 2002; 360:119; *Lancet* 2003; 362:679). Доказано, что уровень клеток CD8 не позволяет прогнозировать течение заболевания (*N Engl J Med* 1990; 322:166); ВИЧ-специфичные клетки CD8 (экспрессирующие рецептор CD38) играют важную роль в борьбе с ВИЧ, но не представляется возможным определять их количество у всех ВИЧ-инфицированных (*Science* 1999; 283:857; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:346).

Методика. Для определения количества лимфоцитов CD4 стандартным методом используются дорогостоящие проточные цитофлуориметры и гематологические анализаторы. Для проведения исследования требуется свежая кровь (<18 часов после забора). Стоимость исследования обычно составляет 50–150 долларов. Существует тест-система, основанная на технологии тИФА — это тест-система TRAX CD4 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 10:522). Такие тест-системы могут представлять интерес для медицинских работников, работающих в условиях ограниченных ресурсов, хотя большинство клиницистов, не имеющих возможности определить количество лимфоцитов CD4, вероятнее всего, измеряют общее количество Т-лимфоцитов (*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings*, WHO, 2002 [Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов, ВОЗ, 2002]).

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

Частота определения количества лимфоцитов CD4. Количество лимфоцитов CD4 следует определять каждые 3–6 месяцев, если АРТ не проводится, и каждые 2–4 месяца на фоне антиретровирусной терапии (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1060; *JAMA* 2002; 288:222; *Ann Intern Med* 2002; 137:381). Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому, исследование следует повторить. Частота определения количества лимфоцитов CD4 зависит также от индивидуальных обстоятельств. У пациентов, не получающих АРТ, количество лимфоцитов CD4 снижается в среднем на 4% в год на каждый log₁₀ РНК ВИЧ (копий/мл) (*J Infect Dis* 2002; 185:905). После начала АРТ или ее коррекции рекомендуется измерять количество лимфоцитов CD4 (и вирусную нагрузку) через 4, 8–12 и 16–24 недели (Рекомендации IAS-USA, *JAMA* 2002; 288:228).

Воспроизводимость результатов определения количества лимфоцитов CD4. И лечащие врачи, и пациенты должны быть осведомлены о вариабельности результатов определения количества лимфоцитов CD4, особенно в случаях, когда на основании показателей лимфоцитов CD4 принимаются те или иные клинические решения, например, решение о начале антиретровирусной терапии или назначении курса химиопрофилактики оппортунистической инфекции. Например, если у пациента количество лимфоцитов CD4 составляет 200 мкл⁻¹, то 95% доверительный интервал составляет 118–337 мкл⁻¹ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:537). Если результат определения количества лимфоцитов не соответствует ожидаемому, исследование следует повторить.

Факторы, влияющие на результат определения количества лимфоцитов CD4. К факторам, влияющим на результат определения количества лимфоцитов CD4, относятся особенности используемого лабораторного метода, сезонные и суточные колебания,

некоторые интеркуррентные заболевания и прием кортикостероидов. По причине существенных различий в используемых методах расчета количества лимфоцитов CD4, диапазон нормальных значений довольно широк (обычно 500–1400 мкл⁻¹). Объясняется это тем, что для расчета количества лимфоцитов CD4 необходимо определить три параметра: общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и процентное содержание лимфоцитов CD4 (лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD4). Кроме того, количество лимфоцитов CD4 зависит от времени года (*Clin Exp Immunol* 1991; 86:349) и времени суток: минимальный уровень наблюдается в 12:30, а максимальный — в 20:30 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3:144), причем суточные колебания не вполне соответствуют циркадным ритмам уровня кортикостероидов. Умеренное снижение количества лимфоцитов CD4 отмечается при некоторых острых инфекциях и в послеоперационном периоде. Резкие изменения количества лимфоцитов CD4 может вызвать терапия кортикостероидами: назначение короткого курса стероидов в высоких дозах приводило к падению количества лимфоцитов CD4 с 900 мкл⁻¹ до 300 мкл⁻¹ и ниже; постоянный прием стероидов влияет на количество лимфоцитов CD4 в меньшей степени (*Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28:101). Резкие изменения количества лимфоцитов CD4, возможно, обусловлены перераспределением лейкоцитов между периферической кровью и костным мозгом, селезенкой и лимфоузлами (*Clin Exp Immunol* 1990; 80:460).

Обманчиво высокое количество лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных может наблюдаться при заражении вирусом HTLV-1, а также после спленэктомии. Вирусы HTLV-1 и HTLV-2 очень близки, и большинство серологических методов не способны их различить, но повышение количества лимфоцитов CD4 происходит только на фоне инфекции вирусом HTLV-1. По результатам серологических исследований, проведенных в Соединенных Штатах, распространенность HTLV-1/2-инфекции составляет 7–12% среди ПИН и 2–10% среди работников коммерческого секса (*N Engl J Med* 1990; 326:375; *JAMA* 1990; 263:60); в обеих группах в 80–90% случаев возбудителем инфекции служит HTLV-2. Высокие показатели распространенности сочетанной инфекции ВИЧ и HTLV-1 были зарегистрированы в Бразилии (*JAMA* 1994; 271:353) и на Гаити (*J Clin Microbiol* 1995; 33:1735). При сравнении данных пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и HTLV-1 было обнаружено, что у них показатели количества лимфоцитов CD4 на 80–180% превышают показатели количества лимфоцитов CD4, полученные у пациентов с близким уровнем иммуносупрессии, составлявших контрольную группу (*JAMA* 1994; 271:353). После спленэктомии количество лимфоцитов CD4 быстро возрастает до определенного стабильного уровня. Уровень иммунокомпетентности более точно отражает процентное содержание лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 1995; 20:768; *Arch Surg* 1998; 133:25).

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

Процентное содержание лимфоцитов CD4. Иногда клиницисты предпочитают определять процентное содержание лимфоцитов CD4, поскольку при этом не происходит суммирования погрешностей, возникающих при измерении различных показателей, требующихся для подсчета общего количества лимфоцитов CD4 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:114). В лабораториях, работающих на ACTG (Группу, проводящую клинические испытания в области лечения СПИДа), результаты определения процентного содержания лимфоцитов CD4 в одном и том же образце крови различались на 18%, а результаты определения общего количества лимфоцитов CD4 — на 25% (*J Infect Dis* 1994; 169:28). Анализ данных большого числа наблюдений показал, что количество лимфоцитов CD4 является самым надежным прогностическим показателем риска развития оппортунистических инфекций (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1028). Соответствие показателей процентного и общего содержания лимфоцитов CD4 представлено в таблице ниже.

Таблица 2-6. Примерное соответствие показателей общего и процентного содержания лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4	Процентное содержание лимфоцитов CD4
>500 мкл ⁻¹	>29%
200–500 мкл ⁻¹	14–28%
<200 мкл ⁻¹	<14%

Ответ на ВААРТ. Обычно через 4–8 недель после максимального снижения вирусной нагрузки на фоне ВААРТ количество лимфоцитов CD4 увеличивается на ≥ 50 мкл⁻¹, а затем повышается еще на 50–100 мкл⁻¹ в год (*JAMA* 2002; 288:222; *J Infect Dis* 2002; 185:471; *AIDS* 2001; 15:735). Высокая вирусная нагрузка и низкое количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии относятся к числу факторов, которые коррелируют с хорошим ответом на терапию (*J Infect Dis* 2004; 190:1860). Несмотря на хороший вирусологический ответ на терапию, повышение количества лимфоцитов CD4 может начаться лишь спустя некоторое время; причина такой задержки пока неясна (*JAMA* 2002; 288:222). Характер иммунологического ответа (повышение количества лимфоцитов CD4) обычно соответствует степени подавления вирусной нагрузки, но нередко наблюдается дискордантность показателей (*J Infect Dis* 2001; 183:1328). Тем не менее, результаты популяционных исследований показывают, что наиболее важным фактором, определяющим иммунологический ответ на ВААРТ, служит длительность подавления вирусной нагрузки (*J Infect Dis* 2004; 190:148). После прекращения терапии количество лимфоцитов CD4 обычно быстро снижается, через 3–4 месяца оно может уменьшиться на 100–150 мкл⁻¹ (*Clin Infect Dis* 2001; 33:344; *Clin Infect Dis* 2001; 32:1231; *N Engl J Med* 2003; 349:837). Такое уменьшение количества лимфоцитов CD4, как правило, не зависит от степени предшествующего снижения вирусной нагрузки и может быть обусловлено либо сниженной способностью резистентных штаммов вируса к репликации (*N Engl J Med* 2003; 349:837), либо сохранением частичного противовирусного действия препаратов, несмотря на развитие вирусной резистентности.

Общее количество лимфоцитов. В условиях ограниченных ресурсов иногда вместо количества лимфоцитов CD4 определяют общее количество лимфоцитов (*JAMA* 1993; 269:622; *Am J Med Sci* 1992; 304:79). DHHS рекомендует рассматривать снижение общего количества лимфоцитов до <1200 мкл⁻¹ в сочетании с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции как показание к началу АРТ, аналогичное снижению лимфоцитов CD4 до <200 мкл⁻¹ (*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings*, WHO, 2003 [Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов, ВОЗ, 2003]). Если общее количество лимфоцитов в пределах 1200–2000 мкл⁻¹, то снижение количества лимфоцитов CD4 до <200 мкл⁻¹ можно заподозрить у пациентов с низким уровнем гемоглобина (≤ 120 г/л) (*AIDS* 2003; 17:1311).

Изменения субпопуляции лимфоцитов CD4. Прогрессирующий иммунодефицит при ВИЧ-инфекции сопровождается как качественными, так и количественными изменениями субпопуляции лимфоцитов CD4. Выделяют две основных разновидности лимфоцитов CD4 — клетки, не участвовавшие ранее в иммунном ответе («наивные» или «девственные»), и клетки памяти. У новорожденного все лимфоциты CD4 не участвовали ранее в иммунном ответе; они экспрессируют рецептор CD45RA+. Т-лимфоциты CD4, активированные контактом с антигенами, превращаются в клетки памяти (CD45RA-). Это лимфоциты, отвечающие за специфический иммунный ответ на большинство возбудителей оппортунистических инфекций, таких как *P. carinii*, цитомегаловирус и *Toxoplasma gondii*. Именно снижение количества этих клеток приводит к неспособности организма реагировать

на повторное попадание антигена в организм — нарушение функции иммунной системы, которое проявляется уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит преимущественное снижение количества клеток, не участвовавших ранее в иммунном ответе. Можно выделить три стадии восстановления субпопуляции лимфоцитов CD4 на фоне ВААРТ. Первоначальное повышение количества лимфоцитов CD4 обусловлено в основном выходом лимфоцитов CD4 из лимфатической системы в кровь. Вторая стадия характеризуется притоком клеток памяти CD4 со сниженной способностью к активации и улучшенным иммунным ответом при повторном контакте с антигеном. На третьей стадии, не менее чем через 12 недель ВААРТ, происходит повышение уровня наивных клеток (*Nat Med* 1997; 5:533; *Science* 1997; 277:112). Через 6 месяцев АРТ восстанавливаются все разновидности лимфоцитов CD4. О восстановлении функции клеточного иммунитета можно судить по отсутствию обострений некоторых хронических инфекций, таких как криптоспоририоз, микроспоририоз и контактный моллюск, а также на основании возможности отмены поддерживающей терапии при диссеминированной МАК-инфекции и цитомегаловирусной инфекции и возможности прекращения первичной профилактики пневмоцистной пневмонии и МАК-инфекции. Тем не менее, у некоторых пациентов, несмотря на восстановление количества клеток иммунной системы, наблюдается недостаточность специфического цитотоксического иммунного ответа, поэтому у них могут наблюдаться рецидивы пневмоцистной пневмонии или ЦМВ ретинита, хотя количество лимфоцитов CD4 превышает 300 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

Идиопатическая лимфоцитопения CD4. Идиопатическая лимфоцитопения CD4 — это синдром, который характеризуется низким количеством лимфоцитов CD4 при отсутствии ВИЧ-инфекции или каких-либо других состояний, которые могли бы быть его причиной. Диагностические критерии: 1) количество лимфоцитов CD4 меньше 300 мкл⁻¹ или процентное содержание лимфоцитов CD4 меньше 20% по результатам двух и более измерений; 2) отрицательный результат лабораторного тестирования на ВИЧ; 3) отсутствие других возможных причин лимфоцитопении CD4, включая синдром Шегрена, саркоидоз, лучевую болезнь, атопический дерматит, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, прием кортикостероидов и лимфому. Преходящие необъяснимые снижения количества лимфоцитов CD4 наблюдаются и у здоровых людей (*Chest* 1994; 105:1335; *Eur J Med* 1993; 2:509; *Am J Med Sci* 1996; 312:240). Результаты одного исследования, в ходе которого было обследовано 430 ВИЧ-отрицательных пациентов с туберкулезом, показали, что у 62 (14%) была идиопатическая лимфоцитопения CD4 (*J Infect Dis* 2000; 41:167). CDC получают сообщения о выявлении примерно одного случая идиопатической лимфоцитопении CD4 в месяц (со слов врача Т. Дж. Спайры). Выводы, сделанные на основании наблюдения пациентов с идиопатической лимфоцитопенией CD4, таковы: 1) у них отсутствуют факторы риска ВИЧ-инфекции; 2) нет доказательств наличия возбудителя инфекции на основании кластерного или эпидемического анализа; 3) при одинаковом количестве лимфоцитов CD4 у них меньше оппортунистических инфекций, чем у больных СПИДом; 4) из оппортунистических инфекций у таких пациентов чаще всего развиваются криптококкоз, контактный моллюск и гистоплазмоз; для них нетипичны инфекции, вызываемые *P. jiroveci*, *Candida*, ВГЧ-8 [саркома Капоши]; 5) количество лимфоцитов CD4, как правило, стабильно, прогноз относительно благоприятный; 6) рекомендуется профилактический прием ТМП-СМК, если количество лимфоцитов CD4 постоянно <200 мкл⁻¹; 7) для лечения заболевания применяют ИЛ-2 и гамма-интерферон, но опыт лечения таких больных очень мал (*Lancet* 1992; 340:273; *N Engl J Med* 1993; 328:373; *N Engl J Med* 1993; 328:380; *N Engl J Med* 1993; 328:386; *N Engl J Med* 1993; 328:393; *Clin Exp Immunol* 1999; 116:322; *Clin Infect Dis* 2000; 3:E20; *Clin Infect Dis* 2001; 33:E125). О случаях диагностики этого синдрома следует сообщать в местные органы здравоохранения (или органы здравоохранения штата), а не непосредственно в CDC, как рекомендовалось ранее.

Исследование вируса на резистентность

(см. *N Engl J Med* 2004; 350:1023)

Исследования резистентных свойств вирусов, выделенных от пациентов, получающих АРТ, показали, что в 50% случаев у вируса есть хотя бы одна основная мутация резистентности (*Lancet* 2002; 359:49; *Nature Med* 2001; 7:1016). У недавно инфицированных пациентов, не получавших АРВ препараты, вероятность обнаружить вирус, у которого есть хотя бы одна основная (первичная) мутация резистентности, составляет 10–25% (*Nat Med* 2001; 7:1016; *BMJ* 2001; 322:1087; *AIDS* 2001; 15:601; *JAMA* 2002; 288:181; *N Engl J Med* 2002; 347:385). Такие результаты наблюдений говорят о необходимости включения тестов на резистентность в стандарты лечения ВИЧ-инфекции; вместе с тем многие специалисты считают, что и методики тестирования, и интерпретация результатов все еще нуждаются в существенном улучшении. На сегодняшний день можно выделить следующие недостатки методов исследования резистентности вирусов:

- Тесты на резистентность выявляют только штаммы вируса, доминирующие на момент исследования. Резистентные штаммы, составляющие менее 20% от общей популяции вируса в крови, и вирусы, которые сохраняются в «скрытых резервуарах» (ЦНС, латентные клетки CD4, половой тракт и т.д.), не обнаруживаются.
- Для проведения исследования нужна достаточная вирусная нагрузка, обычно не менее 500–1000 копий/мл.
- Результаты генотипирования часто трудно интерпретировать, поскольку резистентность к антиретровирусным препаратам, за исключением ламивудина и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), обеспечивается комбинацией из нескольких мутаций.
- Результаты фенотипирования бывает трудно интерпретировать из-за произвольно установленных порогов чувствительности, особенно для некоторых усиленных ритонавиром схем; фенотипирование менее чувствительно для выявления формирующейся резистентности.
- В проведенных клинических испытаниях, в которых сравнивалась эффективность схем «спасения», назначенных с учетом результатов исследований резистентности вируса (исследуемая группа) и подобранных в соответствии со стандартными рекомендациями (контрольная группа), были получены разные результаты (*AIDS* 2002; 16:579; *AIDS* 2002; 16:209; *Antivir Ther* 2000; 5[suppl 3]:78; *AIDS* 2000; 14:F83; *J Infect Dis* 2001; 183:401).

Учитывая вышеперечисленные недостатки методов определения резистентности, можно сделать следующие выводы:

- **Тесты на резистентность надежнее всего выявляют лекарственные препараты, к которым вирус устойчив**, нежели препараты, которые обладают наилучшей активностью против исследуемого штамма вируса.
- **Результаты тестирования на резистентность наиболее точны в отношении препаратов, которые пациент либо принимал на момент тестирования, либо прекратил принимать совсем недавно**, поскольку после отмены АРТ происходит быстрое размножение вируса дикого типа, который вскоре становится доминирующим штаммом. Однако восстановление популяции вируса дикого типа после прекращения ВААРТ занимает больше времени, чем представлялось ранее. Например, S. Little и соавт. установили, что мутации K103N, MPAT (TAMS) и мутации резистентности к ИП могут сохраняться в течение года после острой ВИЧ-инфекции у пациентов, не получающих АРТ (XI Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Сан-Франциско, февраль 2004, тезисы 36 LB). Тем не менее, обычно рекомендуется проводить тесты на резистентность на фоне терапии или в течение 2–3 недель после ее прекращения.

- **Интерпретация результатов исследования вируса на резистентность у пациентов, ранее принимавших антиретровирусные препараты, весьма сложна**, чем, возможно, объясняются различия результатов клинических испытаний. Проблема заключается в обнаружении штаммов, которые сохраняются в «скрытых резервуарах» или составляют меньшинство в общей популяции вируса в организме пациента. Поэтому при выборе схемы лечения очень важно учитывать, какие АРВ препараты пациент принимал в прошлом, и каковы были результаты лечения. Справедливость этого утверждения была подтверждена результатами клинического испытания ACTG по протоколу 398, в котором у пациентов, в прошлом получавших эфавиренз, повторное назначение эфавиренза оказалось неэффективным. При этом стандартные тесты на резистентность, выполненные перед началом лечения, показали, что доминирующий штамм вируса чувствителен к эфавирензу, однако при секвенировании отдельных геномов были обнаружены мутации резистентности у вирусов, составляющих меньшинство (*Antivir Ther* 2003; 8:S150).
- **Вирусная нагрузка для проведения теста на резистентность обычно должна быть не менее 500–1000 копий/мл.**
- **В целом предпочтительнее выполнять** генотипирование, по крайней мере, при неэффективности начальной схемы терапии. Этот вывод сделан исходя из результатов клинических испытаний и более низкой стоимости генотипирования. Относительные преимущества применяющихся методов исследований на резистентность обсуждаются ниже (см. «Методы тестирования»).
- **Если интерпретация результатов исследования вируса на резистентность выполняется специалистом, который дает свое заключение и рекомендации, то польза от такого исследования намного выше.**

Показания для проведения исследования вируса на резистентность

Рекомендации DHHS (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 29 октября 2004 г.) и IAS-USA (<http://www.iasusa.org>; *JAMA* 2004; 292:251; *Top HIVMed* 2004; 12:119; *Antivir Ther* 2004; 9:829)

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

(Данное показание содержится практически во всех рекомендациях — см. табл. 2-7 на стр. 25)

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

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

Таблица 2-7. Сравнение показаний для проведения тестов на резистентность
(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:551)

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

* *AIDS* 2001; 15:309

** *HIV Med* 2003; 4 Suppl:1

† *Antivir Ther* 2004; 9:829

‡ <http://www.aidsinfo.nih.gov>, октябрь 2005

ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Был проведен мета-анализ статей и тезисов конференций, опубликованных вплоть до февраля 2001 года, в котором сравнивалась вирусологическая эффективность схем «спасения» (по результатам обследования через 3–6 месяцев после начала схемы), назначенных с учетом результатов теста на резистентность и назначенных без проведения теста на резистентность, то есть на усмотрение врача или в соответствии со стандартными рекомендациями (*HIV Clin Trials* 2002; 3:1). Было выявлено небольшое, но статистически значимое преимущество генотипирования. При этом польза от генотипирования была значительно выше, если результаты исследования оценивались специалистом. Не было выявлено никакого значимого преимущества схем, подобранных с учетом фенотипирования, по сравнению со схемами, подобранными в соответствии со стандартными рекомендациями (следует отметить, что фенотипирование проводилось до введения ныне принятых порогов резистентности). Подавление репликации вируса через 6 месяцев после изменения схемы лечения произошло у 168 (39%) из 432 пациентов, у которых терапия была изменена на основании совокупных результатов генотипирования, и у 115 (29%) из 400 пациентов, у которых терапия была изменена в соответствии со стандартными рекомендациями. Во многих исследованиях период наблюдения за испытуемыми был коротким, поэтому изучались только ближайшие результаты (*AIDS* 2002; 16:369). Исключение составило клиническое испытание NARVAL, в котором наблюдение за каждым испытуемым продолжалось в среднем 600 дней; при сравнении вирусологических показателей не было выявлено никаких преимуществ схем, составленных с учетом результатов генотипирования и фенотипирования, по сравнению со схемами, назначенными без проведения тестов на резистентность, при лечении пациентов с вирусологической неудачей лечения; однако схемы спасения, составленные с учетом результатов тестирования на резистентность, были более дешевыми (*Clin Infect Dis* 2004; 38:723). Возможно, наиболее ценные результаты в отношении пользы тестирования на резистентность при неудаче лечения были получены благодаря исследованиям TORO 1 и TORO 2 (*N Engl J Med* 2003; 348:2175 и 2293). По результатам этих исследований, при назначении оптимальной схемы АРТ пациентам с вирусологической неудачей лечения проис-

ходит снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,8 log₁₀ копий/мл и повышение количества лимфоцитов CD4 в среднем на 32–38 мкл⁻¹.

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

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

ПРОЧИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Первичная ВИЧ-инфекция (рекомендуется в большинстве руководств).** Результаты исследований резистентности штаммов ВИЧ, выделенных от не получавших АРВ препараты пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, значительно различаются в зависимости от времени и географии проведения исследования. В Соединенных Штатах распространенность резистентных штаммов резко возросла в конце 90-х годов, затем показатели стабилизировались. Самое крупное исследование было проведено S. Little и соавт., оно включало 377 жителей США с острой ВИЧ-инфекцией. Забор образцов биоматериала проводился с 1995 по 2000 год. Распространенность резистентных штаммов (хотя бы к одному препарату) по данным фенотипического анализа (IC₅₀ для исследуемого штамма/IC₅₀ для вируса дикого типа >10) составила 3,4% среди образцов, взятых с 1995 по 1998 год, и 12,4% среди образцов, полученных с 1999 по 2000 год. Генотипический анализ выявленных резистентных штаммов показал, что в гене, кодирующем ОТ, наиболее часто наблюдались мутации резистентности в кодонах 103, 118, 184 и 215; наиболее распространенными мутациями резистентности в гене протеазы были мутации в кодонах 82 и 90 (*N Engl J Med* 2002; 347:385). В течение пяти лет наблюдения в наибольшей степени увеличилась распространенность мутаций резистентности к ННИОТ — с 1,9% до 7,1%. Исследования, проведенных S. Little и соавт. в последние годы, не выявили существенного повышения распространенности резистентных штаммов среди недавно инфицированных пациентов в Соединенных Штатах (*Antivir Ther* 2002; 7:S188). Другие исследователи сообщают о том, что штаммы, обладающие резистентностью по крайней мере к препаратам одного класса, выявляются у 10–12% недавно инфицированных пациентов. Эти показатели стабилизировались; близкие результаты были получены в Северной Америке и Европе (см. табл. 2-8).
- **Пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией, не получавшие АРВ препараты.** Все больше врачей проводят тестирование на резистентность вируса всем не получавшим ранее АРВ препараты пациентам с хронической ВИЧ-инфекцией перед началом ВААРТ. По опубликованным результатам пяти исследований, проведенных в 1996–2003 годах, в которых приняли участие в общей сложности 4012 испытуемых, штаммы ВИЧ, резистентные по крайней мере к одному препарату или классу препаратов, выявляются у 5–7% пациентов из этой категории (*Antivir Ther* 2003; 8:S122, S133, S136, S137, S138). Однако есть сомнения в целесообразности проведения тестов на резистентность до начала терапии; в руководствах рекомендуется проводить тесты на резистентность только в течение 1–2 лет после острой ВИЧ-инфекции. Дело в том, что резистентные штаммы обычно составляют меньшинство и, как правило, не обнаруживаются при отсутствии селективного воздействия антиретровирусных препаратов. Тем не менее, некоторые мутации резистентности могут выявляться в течение двух и более лет, особенно мутация резистентности к ННИОТ K103N (*N Engl J Med* 2002; 347:385). В Руководстве IAS-USA рекомендуется проводить тесты на резистентность в течение 12 месяцев от момента заражения, если он известен (*Clin Infect Dis* 2003; 17:113). Согласно рекомендациям из Руководства IDSA по оказанию первичной помощи (*Clin Infect Dis* 2004; 39:609), тесты на резистентность ВИЧ показаны пациентам перед началом АРТ, которые были инфици-

рованы менее двух лет назад «или, возможно, раньше». Пациентам, у которых с момента инфицирования прошло больше времени, можно провести тестирование ВИЧ на резистентность через 4–6 недель от начала терапии, если изменения вирусологических показателей недостаточны. При таком подходе резистентные штаммы, составлявшие меньшинство, успевают размножиться до определяемого уровня (*Topics in HIV Med* 2003; 11:150). IAS-USA рекомендует проводить тесты на резистентность ВИЧ через 8–12 недель от начала приема начальной схемы АРТ (*Clin Infect Dis* 2003; 17:113).

- **Беременность.** В некоторых руководствах содержится рекомендация проводить тесты на резистентность ВИЧ всем беременным, хотя целесообразность такой рекомендации в отношении беременных, не имеющих приведенных выше показаний, не установлена (см. табл. 2-7 на стр. 25).

Таблица 2-8. Результаты проведения тестов на резистентность пациентам с острой ВИЧ-инфекцией или недавно инфицированным (не более 6 месяцев с момента заражения)

Исследование	Публикация	Кол-во	Годы	Результат
10 городов США	<i>N Engl J Med</i> 2002; 347:385	377	1995-2000	Фенотипическая резистентность 1995–1998: 3,1%; 1999–2000: 8,4%
Швейцарское когортное	<i>AIDS</i> 2001; 15:2287	197	1999-2001	1996: 8,6%; 1997: 14,6%; 1998: 8,8%; 2000: 5%
CATCH (16 европейских городов)	IAS, Париж, 2003 Тезисы LB-1	596	1996-2002	1996–1998: 14,5% 2001–2002: 9,5%
CDC 10 городов США	<i>Antivir Ther</i> 2002; 8:S133	182	1997-2002	12%
Швейцария	XI CROI, 2003, Тезисы 680*	453	1996-2002	11%
Франция	<i>Antivir Ther</i> 2002; 8:S137	296	2001-2002	11%
Монреаль	<i>Antivir Ther</i> 2002; 8:S136	170	1996-2003	12%
Англия	<i>Antivir Ther</i> 2002; 8:S138	157	1996-2003	17%

* CROI — Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям.

Методы исследования вирусной резистентности

Существует два метода: генотипирование и фенотипирование. Их сравнение приведено в табл. 2-9 на стр. 28 (*J Antimicrob Chemother* 2004; 53:555).

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ. Исследование генотипа вируса выявляет мутации, лежащие в основе фенотипической резистентности. Тестирование можно проводить с помощью готовых диагностических наборов (тест-систем) или полностью силами лаборатории. При проведении генотипирования одинаковых образцов с помощью двух тест-систем в одной и той же лаборатории результаты совпадали в 98% случаев (*Antivir Therapy* 2000; 5 suppl

4:60; *Antivir Therapy* 2000; suppl 3:53). По результатам другого исследования, частота ложноположительных результатов составила 0,3%, а ложноотрицательных — 6,4% (*Antivir Therapy* 2001; 6 suppl 1:1). Методики генотипирования значительно отличаются по стоимости, количеству выявляемых мутаций, форме представления результатов и методике их интерпретации. Методика генотипирования включает следующие этапы: 1) амплификацию гена обратной транскриптазы (ОТ) и гена протеазы при помощи ОТ-ПЦР; 2) амплификацию последовательностей ДНК, синтезированных для доминантных штаммов ВИЧ (выявляются только те мутации, которые есть у более 20% вирионов, присутствующих в плазме); 3) регистрацию мутаций для каждого гена с использованием стандарта «буква-число-буква», в котором первая буква означает аминокислоту, соответствующую данному кодону у вируса дикого типа, число — это номер кодона, а последняя буква — аминокислота, которая соответствует мутировавшему кодону. Таким образом, мутация гена обратной транскриптазы K103N означает, что последовательность нуклеотидов в кодоне 103 после мутации соответствует не лизину (K), как у вируса дикого типа, а аспарагину (N). В таблице 2-9 (стр. 28) приведены буквенные коды для всех аминокислот, используемые для описания мутаций при генотипировании. Для составления заключений по результатам генотипирования используют списки известных мутаций резистентности или компьютерные алгоритмы, основанные на наборах правил. Обновленную информацию о тестах на резистентность можно найти на сайтах <http://www.iasusa.org> и <http://www.hivdb.edu/>.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ. При фенотипическом анализе оценивается способность ВИЧ к репликации при различных концентрациях лекарственных препаратов. Услуги по фенотипированию предлагают три коммерческие сети лабораторий; при сравнении результатов исследования одинаковых образцов, проведенных этими лабораториями, был установлен хороший уровень совпадения (конкордантности) результатов (*Antivir Therapy* 2001; 6 suppl 1:129; *Antivir Therapy* 2000; 5 suppl 3:49). Метод заключается в том, что гены обратной транскриптазы или протеазы, полученные путем амплификации из ВИЧ, выделенного у пациента, встраивают в лабораторный штамм ВИЧ путем клонирования или рекомбинации. Оценивается скорость репликации вируса при разных концентрациях лекарственных препаратов и сравнивается со скоростью репликации вируса дикого типа (контроль). Эта методика похожа на классическое исследование микроорганизмов *in vitro* на чувствительность к антимикробным препаратам, когда микроорганизмы выращивают на средах, содержащих различные концентрации антимикробных препаратов. Чувствительность вируса к препарату оценивают по отношению IC_{50} (концентрации препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%) исследуемого штамма к IC_{50} контрольного штамма (вируса дикого типа). Раньше о резистентности судили исходя из вариабельности показателей чувствительности штамма дикого типа при различных исследованиях, но в настоящее время для интерпретации применяются либо биологические пороговые значения, основанные на нормальном распределении вируса дикого типа у пациентов, не получавших АРТ, либо клинические пороговые значения (для отдельных препаратов), основанные на данных клинических испытаний.

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

Таблица 2-9. Сравнительная характеристика генотипирования и фенотипирования

Генотипирование	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Относительно низкая стоимость (300–480 долл. за тест). • Результаты готовы уже через 1–2 недели. • Метод достаточно стандартизован. • Хорошая воспроизводимость результатов. • Возможность виртуального фенотипирования*. • Метод более чувствителен в отношении формирующейся резистентности (смесь штаммов). • В ходе сравнительных исследований была установлена польза от проведения генотипирования в случаях неэффективности первой или второй схемы терапии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Выявляет резистентность только у преобладающих штаммов (>20%). • Для интерпретации результатов требуется специальная подготовка. • Результат зависит от квалификации лаборанта. • Не все мутации резистентности известны. • Результаты генотипирования могут не совпадать с фенотипическими свойствами вируса. • Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 1000 копий/мл.
Фенотипирование	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Интерпретировать результаты проще и привычнее. • Оценивается суммарный эффект мутаций и их взаимодействий. • Не нужно знать, какие изменения генома обеспечивают резистентность (преимущество при выявлении резистентности к новым препаратам). • Хорошая воспроизводимость результатов. • При наличии множественных мутаций предпочтительнее, чем генотипирование. • При наличии резистентности позволяет определить эффективные концентрации препаратов. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость (обычно 800–1000 долл.). Возмещение расходов может быть ограничено. • Для получения результатов требуется больше времени, чем при проведении генотипирования. • Пороговые значения чувствительности, определяемые на основании результатов клинических исследований, установлены не для всех препаратов; пороговые значения, установленные для ИП, при усилении ритонавиром справедливы не во всех случаях. • Выявляет резистентность только к отдельным препаратам, но не к комбинациям. • Выявляет резистентность только у преобладающих штаммов (>20%). • Для проведения исследования вирусная нагрузка должна превышать 500–1000 копий/мл.

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

Таблица 2-10. Буквенные обозначения аминокислот*

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

* Аминокислоты и соответствующие однобуквенные коды, используемые для описания генотипов.

Таблица 2-11. Мутации резистентности (данные IAS-USA, с изменениями)
(*Top HIV Med* 2004; 12:251). Обновления см. на сайте
<http://www.iasusa.org> (информация на 1 апреля 2005 г.).
См. также: <http://hivdb.stanford.edu/pages/seqAnalysis.html>.

Препарат	Мутации	Примечания
Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги		
Зидовудин	41L, 44D, 67N, 70R, 118I, 210W, 215YF, 219QE	Эти мутации относятся к группе МРАТ (мутаций резистентности к аналогам тимидина, TAMs); они снижают чувствительность к зидовудину, ставудину, абакавиру, диданозину, зальцитабину, тенофовиру, ламивудину. МРАТ редко сочетаются с мутацией 65R; наиболее частые МРАТ — 41L, 210W и 215Y.
Ставудин [‡]	41L, 44D, 65R, 67N, 70R, 118I, 210W, 215YF, 219QE	Мутация в 75 кодоне вызывает избирательную резистентность к ставудину низкого уровня.
Ламивудин	44D, 65R, 118I, 184VI	Мутация кодона 184 вызывает резистентность к ламивудину высокого уровня и одновременно повышает чувствительность к ставудину, зидовудину и тенофовиру, однако клиническая значимость этой мутации неизвестна, кроме того, ее вклад в повышение чувствительности к этим препаратам может не проявиться при наличии мутаций группы МРАТ. Эта мутация снижает чувствительность к диданозину, зальцитабину и абакавиру, однако при наличии у вируса только мутации M184V снижение чувствительности не достигает клинически значимого уровня. На фоне приема ламивудина не происходит селекции штаммов с мутациями 44D и 118I, но тем не менее эти мутации вызывают умеренную резистентность к ламивудину.
Эмтрицитабин	65R, 184VI	Профиль резистентности идентичен или близок к ламивудину.
Зальцитабин	65R, 69D, 74V, 184V	
Диданозин	65R, 74V	Наличие мутаций в кодоне 74 или 65, как отдельно, так и в сочетании с МРАТ свидетельствует о резистентности к диданозину.
Абакавир [‡]	65R, 74V, 115F, 184V	Резистентность зависит от количества МРАТ ± M184V; мутация в кодоне 184 сама по себе не вызывает резистентность к абакавиру. Наличие M184V плюс ≥ 3–4 МРАТ свидетельствует о резистентности к абакавиру.

Таблица 2-11. Мутации резистентности (продолжение)

Препарат	Мутации		Примечания
Тенофовир	65R		Мутация K65R снижает чувствительность к препарату, резистентность обеспечивает инсерция в кодоне 69.
Полирезистентность к НИОТ – комплекс Q151M	62V, 75I, 77L, 116Y, 151M		Может сочетаться с МРАТ, но не всегда. Резистентность ко всем НИОТ, кроме тенофовира.
Полирезистентность к НИОТ – инсерция 69	41L, 62V, 67N, 69 (инсерция), 70R, 210W, 215YF, 219QE		Резистентность ко всем НИОТ, включая тенофовир, кроме амдоксовира (DAPD).
Полирезистентность к НИОТ – множественные МРАТ	41L, 44D, 67N, 70R, 118I, 210W, 215YF, 219QE		Резистентность ко всем НИОТ, включая тенофовир. Селекция МРАТ происходит на фоне приема зидовудина и ставудина.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Невирапин	100I, 103N, 106AM, 108I, 181CI, 188CLH, 190A		При лечении невирапином (не в сочетании с зидовудином) чаще всего появляется мутация Y181C; при лечении зидовудином и невирапином чаще всего K103N.
Делавердин	103N, 106M, 181C, 188L, 236L		
Эфавиренз	100I, 103N, 106M, 108I, 181CI, 188L, 190SA, 225H		Наличие мутации 181CI обеспечивает перекрестную резистентность низкого уровня. Резистентность к эфавирензу обеспечивает мутация 188L, но не 188C и не 188H.
Полирезистентность к ННИОТ	103N, 106M, 188L		Любая из мутаций существенно снижает чувствительность ко всем ННИОТ.
Кумулятивная полирезистентность к ННИОТ	100I, 106A, 181CI, 190SA, 230L		Наличие ≥2 из этих мутаций существенно снижает чувствительность ко всем ННИОТ. Мутация 106M обнаружена только у ВИЧ подтипа C.
Препарат	Большие мутации [†]	Малые мутации [‡]	Примечания
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Индинавир	46IL, 82AFT, 84V	10IRV, 20MR, 24I, 32I, 36I, 54V, 71VI, 73SA, 77I, 90M	Для развития резистентности (т.е. снижения чувствительности более чем в 4 раза по сравнению с вирусом дикого типа) требуется как минимум 3 мутации.
Нелфинавир	30N, 90M	10FI, 36I, 46IL, 71VT, 77I, 82AFTS, 84V, 88DS	D30N – самая распространенная мутация: перекрестной резистентности к ИП не дает. Реже встречается L90M, которая обеспечивает перекрестную резистентность к ИП более высокого уровня.

Таблица 2-11. Мутации резистентности (продолжение)

Препарат	Большие мутации [†]	Малые мутации [‡]	Примечания
Ингибиторы протеазы (ИП) (продолжение)			
Ритонавир	82AFTS, 84V	10FIRV, 20MR, 32I, 33F, 36I, 46IL, 54VL, 71VT, 77I, 90M	Часто встречается перекрестная резистентность к индинавиру.
Саквинавир	48V, 90M	10IRV, 54VL, 71VT, 73S, 77I, 82A, 84V	Первой возникает мутация в кодоне 90, затем в 48; мутация кодона 48 отвечает только за резистентность к саквинавиру, а L90M способствует перекрестной резистентности.
Ампренавир и фосампренавир	50V, 82A, 84V	10FIRV, 32I, 46IL, 47V, 54LVM, 73S, 90M	I50V приводит к перекрестной резистентности к лопинавиру.
Лопинавир/ритонавир		10FIRV, 20MR, 24I, 32I, 33F, 46IL, 47VA, 50V, 53L, 54VLAMTS, 63P, 71VT, 73S, 82AFTS, 84V, 90M	Мутации не разделены на большие и малые. ≥6 мутаций приводят к снижению чувствительности; количество мутаций может быть и не больше четырех. I50V (возникающая при лечении ампренавиром) снижает чувствительность к лопинавиру.
Атазанавир	50L	10IFV, 20RMI, 24I, 32I, 33IF, 36ILV, 46I, 48V, 54V, 71V, 73CSTA, 82A, 84V, 88S, 90M	50L и 71 в случае, если это первый ИП, принимаемый пациентом; у пациентов, принимавших ранее другие ИП, создает условия для возникновения мутаций в кодонах 54 и 84.
Типранавир	33IF, 82ALFT, 84V	10IV, 20MLT, 46I, 54V	
Полирезистентность к ИП	46IL, 82AFTS, 84V, 90M	10FIRV, 32I, 54VML	≥4 мутаций обычно приводят к полирезистентности к ИП.
Ингибиторы слияния			
Энфувиртид (T20)		36DS, 37V, 39R, 42T, 43D	Мутация резистентности в гене, кодирующем гликопротеин оболочки gp41, в кодонах 36–45.

* Деление мутаций на первичные и второстепенные для НИОТ и ННИОТ было отменено экспертной комиссией Международного общества борьбы со СПИДом; такая классификация мутаций оставлена для ИП, но теперь мутации подразделяются на «большие» и «малые».

** **Большие мутации** развиваются первыми и/или способствуют снижению эффективности лекарственных препаратов или снижению вирусной активности; они изменяют фенотипические резистентные свойства вируса.

*** **Малые мутации** появляются позже и сами по себе существенно не влияют на фенотипическую резистентность.

Таблица 2-12. Категории мутаций резистентности к нуклеозидным и нуклеотидным аналогам

Категория мутаций	Мутация	Примечания
Мутации резистентности к аналогам тимидина (MPAT или TAMs)	M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N	Закрепляются на фоне приема аналогов тимидина (AZT, d4T), однако эти мутации вызывают резистентность ко всем НИОТ. Комбинация мутаций 41L/210W/215Y встречается чаще и вызывает резистентность к НИОТ более высокого уровня, чем комбинация 67N/70R/219. Обнаружение мутаций T215/C/E/E/S/I/V, как правило, указывает на то, что штамм, первоначально резистентный к НИОТ, мутирует обратно. Эти мутации сами по себе не вызывают резистентность, но могут указывать на наличие резистентного штамма.
Дополнительные мутации	E44D, V118I	Усиливают резистентность к НИОТ в сочетании с несколькими MPAT.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	K65R	Закрепляется на фоне приема TDF, ABC, ddI. Приводит к снижению чувствительности различной степени к этим препаратам и к 3TC/FTC, однако вызывает гиперчувствительность к AZT. Редко встречается на фоне терапии, включающей зидовудин, а также в сочетании с MPAT. Чувствительность к d4T сохраняется, хотя на фоне приема d4T мутация может закрепиться.
Мутация резистентности к нуклеозидным аналогам, не относящаяся к MPAT	L74V	Закрепляется на фоне приема ABC, ddI. (На фоне терапии, содержащей ABC/3TC, L74V встречается чаще, чем K65R.) Приводит к снижению чувствительности различной степени к ABC и ddI, однако вызывает гиперчувствительность к AZT, TDF. Редко встречается на фоне терапии, включающей зидовудин, а также в сочетании с MPAT.
Мутация резистентности к 3TC/FTC	M184V	Закрепляется на фоне приема 3TC, FTC. Вызывает резистентность высокого уровня к обоим препаратам и небольшое снижение чувствительности к ABC, ddI (клинически не значимое в отсутствие других мутаций резистентности). Повышает чувствительность к AZT, d4T, TDF. Замедляет процесс селекции MPAT при приеме схем, содержащих аналоги тимидина.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	T69 (инсерция)	Закрепляются на фоне приема аналогов тимидина, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC; в эпоху ВААПТ встречаются редко. Вызывают резистентность высокого уровня ко всем НИОТ, включая TDF.
Мутации полирезистентности к нуклеозидным аналогам	Комплекс Q151M	Закрепляются на фоне приема аналогов тимидина, особенно если схема терапии содержит 3TC или FTC; в эпоху ВААПТ встречаются редко. Вызывают резистентность высокого уровня ко всем НИОТ при наличии также мутаций V75I, F77L, F116Y. Противовирусная активность TDF может сохраняться.
Мутация резистентности к d4T	V75T/M/A	Закрепляется при инкубации с d4T <i>in vitro</i> и приводит к снижению чувствительности к d4T, но редко возникает при клиническом применении d4T.
Мутация резистентности к ABC	Y115F	Закрепляется на фоне приема ABC; мутация вызывает снижение чувствительности к ABC приблизительно в 3 раза.

Таблица 2-13. Описание мутаций резистентности к нуклеозидным аналогам ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

Мутация	Описание
A98G	Закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); приводит к минимальному снижению чувствительности к NVP.
L100I	Обычно обнаруживается в сочетании с K103N; повышает резистентность к ННИОТ.
K101E/P	K101E: Закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); приводит к минимальному снижению чувствительности к ННИОТ. K101P: Обычно встречается в сочетании с K103N; повышает резистентность к ННИОТ.
K103N/S	K103N: Часто закрепляется на фоне приема любых ННИОТ; обеспечивает резистентность высокого уровня к ННИОТ. K103S встречается реже; обеспечивает резистентность низкого уровня к DLV и EFV и умеренную резистентность к NVP. K103R: полиморфизм, минимально влияющий на чувствительность к ННИОТ.
V106M/A	V106M: Закрепляется на фоне приема NVP (часто, если штамм ВИЧ принадлежит к подтипу C); обеспечивает резистентность к NVP/EFV; влияние мутации на чувствительность к DLV неизвестно. V106A: Закрепляется на фоне приема NVP (нечасто); обеспечивает резистентность к NVP и минимально снижает чувствительность к DLV/EFV. V106I: полиморфизм, не вызывающий резистентности к ННИОТ.
V108I	Закрепляется на фоне приема NVP и EFV (нечасто); минимально снижает чувствительность к NVP/EFV.
V179D/E	Закрепляются на фоне приема ННИОТ (нечасто); минимально снижают чувствительность к ННИОТ.
Y181C/I	Закрепляются на фоне приема NVP и DLV; обеспечивает резистентность к обоим препаратам. При этих мутациях резистентность к EFV может сохраняться на низком уровне, но клинический ответ на терапию EFV маловероятен, возможно, из-за присутствия субпопуляций вируса с другими мутациями резистентности. Повышают чувствительность к AZT и тенофовиру.
Y188L/H/C	Y188L: Закрепляется на фоне приема NVP, DLV и EFV (нечасто); обеспечивает резистентность ко всем трем препаратам. Y188H/C: Закрепляются на фоне приема NVP; обеспечивают резистентность низкого уровня к NVP и минимальную резистентность к EFV. Влияние на чувствительность к DLV неизвестно.
G190S/A/E	G190A: Закрепляется на фоне приема NVP и EFV; обеспечивает резистентность высокого уровня к обоим препаратам. G190A/S вызывают гиперчувствительность к DLV. G190E: Обеспечивает резистентность низкого уровня к DLV. Клиническая значимость гиперчувствительности к DLV неизвестна; в субпопуляциях вируса могут присутствовать другие мутации резистентности к ННИОТ.
P225H	Обычно встречается в сочетании с K103N; повышает резистентность к ННИОТ.
F227L	Иногда встречается в сочетании с V106A; повышает резистентность к NVP.
M230L	Закрепляется на фоне приема ННИОТ (нечасто); умеренно снижает чувствительность к ННИОТ.
P236L	Закрепляется на фоне приема DLV (нечасто); обеспечивает резистентность к DLV.
K238T/N	Закрепляются на фоне приема ННИОТ (нечасто), обычно в комбинации с K103N или другими мутациями резистентности к ННИОТ; повышают резистентность к ННИОТ.
F318L	Закрепляется на фоне приема ННИОТ (нечасто); умеренно снижает чувствительность к DLV.

Таблица 2-14. Описание мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП)

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

Таблица 2-14. Описание мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП) (продолжение)

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

Таблица 2-15. Фенотипические пороговые коэффициенты резистентности (отношение IC₅₀ исследуемого штамма к IC₅₀ контрольного штамма вируса дикого типа), установленные для антиретровирусных препаратов, применяющихся для лечения ВИЧ-инфицированных

Препарат	ViroLogic PhenoSense		Virco Antivirogram	
	Пороговый коэффициент	Клинический (К) или биологический (Б)	Пороговый коэффициент	Клинический (К) или биологический (Б)
Нуклеотидные и нуклеозидные ИОТ				
Абакавир	4,5	К	2,1	Б
Диданозин	1,3 (нижний) 2,2 (верхний)	К	2,3	Б
Зидовудин	1,9	Б	2,7	Б
Ламивудин	3,5	К	2,1	Б
Ставудин	1,7	К	2,4	Б
Тенофовир	1,4	К	2,5	Б
Эмтрицитабин	3,5	Б	3,7	Б
ННИОТ				
Делавирдин	2,5	Б	–	
Невирапин	2,5	Б	5,2	Б
Эфавиренз	2,5	Б	3,4	Б
ИП				
Атазанавир	2,2	К	2,0	Б
Атазанавир/ритонавир	5,2	К	–	–
Фосампренавир	2	Б	1,8	Б
Индинавир	2,1	Б	2,1	Б
Индинавир/ритонавир	10	К*	–	
Лопинавир/ритонавир	10	К	1,6	Б
Нелфинавир	2,5	Б	2,3	Б
Ритонавир	2,5	Б	–	–
Саквинавир	1,7	Б	1,7	Б
Типранавир/ритонавир	4,0	К	–	–
Ингибиторы слияния				
Энфувиртид	–	–	–	–

* Клинический пороговый коэффициент для IDV/r был определен на основании результатов клинических исследований IDV/RTV в дозировке 800/200 мг 2 раза в сутки.

Скрининговые методы исследования

Стандартный перечень скрининговых тестов, рекомендуемый для пациентов с установленной ВИЧ-инфекцией, приведен в таблице 2-16, стр. 38–40 (Руководство IDSA по оказанию первичной помощи, *Clin Infect Dis* 2004; 39:609).

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

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

Таблица 2-16. Стандартный перечень лабораторных исследований для пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции

Исследование	Стоимость*	Частота обследования и пояснения
Серологические тесты		
Антитела класса IgG к ЦМВ**	10–15 долл.	Рекомендуется для пациентов с низкой степенью риска (не принадлежащих к МСМ или ПИН); среди взрослого населения США антитела к ЦМВ обнаруживаются у 50–60% людей; у МСМ и ПИН в ≥90% случаев. Обследование проводится для выявления лиц, которым при возникновении показаний к трансфузии следует переливать препараты крови, не содержащие антител к ЦМВ или с пониженным содержанием лейкоцитов.
Антитела к HAV всех классов**	20–30 долл.	Скрининговое обследование для выявления показаний к вакцинации.
Анти-HBc или анти-HBs**	10–15 долл.	HBV: скрининг на анти-HBc и анти-HBs для выявления показаний к вакцинации. Если ранее проводилась вакцинация к HBV, то следует определить титр анти-HBs.
HBsAg**	20–25 долл.	Скрининговая диагностика хронического гепатита В.
Анти-HCV**	ИФА на HCV 25 долл.	Скрининг на анти-HCV IgG; положительный результат подтверждают с помощью качественного теста на РНК HCV за 150 долл. У серонегативных пациентов принадлежность к группе высокого риска и повышение активности трансаминаз служат относительными показаниями к проведению количественного или качественного исследования на РНК HCV.

Таблица 2-16. Стандартный перечень лабораторных исследований для пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции (продолжение)

Исследование	Стоимость*	Частота обследования и пояснения
Скрининг на гепатит	60–80 долл.	При повышенной активности трансаминаз проводят «скрининг на гепатит»: анти-HAV IgM, анти-HCV и HBsAg ± анти-HBc IgM.
ВИЧ (см. стр. 18)	30–60 долл.	Повторить тестирование на ВИЧ пациентам с положительным результатом стандартного тестирования на ВИЧ при отрицательном или сомнительном результате подтверждающего теста.
Сифилис (VDRL или RPR)**	5–16 долл.	Пациентов, ведущих активную половую жизнь, обследуют ежегодно. Положительные результаты подтверждают при помощи FTA-ABS.
Антитела класса IgG к <i>Toxoplasma</i> **	12–15 долл.	Назначать всем пациентам; повторно обследовать серонегативных лиц, у которых количество лимфоцитов CD4 ≤ 100 мкл ⁻¹ , если они не получают ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии или если у них появились симптомы токсоплазменного энцефалита. Предпочтительны агглютинационные тесты на IgG. Тесты на IgM в данном случае бесполезны.
Антитела класса IgG к <i>Varicella zoster</i> *		Назначают лицам, не переносившим ветряную оспу, для выявления показаний к мерам профилактики, в том числе после контакта с больным: проведению вакцинации против ветряной оспы и/или в/м введению иммуноглобулина, обогащенного антителами к <i>Varicella zoster</i> .
Биохимический анализ крови		
Стандартный биохимический анализ крови**	10–15 долл.	Включает определение показателей функции печени и почек. Повторять каждый год или чаще при наличии отклонений и при назначении гепатотоксических или нефротоксических препаратов.
Г-6-ФД	14–20 долл.	Обследовать: 1) возможных носителей соответствующего гена: врожденная недостаточность Г-6-ФД (сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак) встречается преимущественно у мужчин — афро-американцев, итальянцев, сефардских евреев, арабов и уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии; 2) пациентов, перенесших гемолитический криз на фоне приема препаратов-оксидантов (см. стр. 47). При наличии подозрений о наличии дефицита Г-6-ФД активность фермента можно определить либо при первом обращении, либо перед назначением препаратов-оксидантов — сульфаниламидов, дапсона и примахина.
Липидный спектр и сахар крови (натощак) (пациентам, получающим ВААРТ)**	20–40 долл.	Рекомендуется определять регулярно пациентам, принимающим антиретровирусные схемы с ИП или ННИОТ; показатели определяют перед началом терапии и через 3–6 месяцев, дальнейшие обследования проводятся ежегодно или чаще в зависимости от исходных результатов и степени риска.**
Анализ крови		
Полный клинический анализ крови	6–8 долл.	Повторять каждые 3–6 мес. При низких показателях и на фоне приема токсичных для костного мозга препаратов анализ проводят чаще.
Общее и процентное содержание лимфоцитов CD4	60–150 долл.	Повторять каждые 3–6 мес. При получении результатов, которые в значительной степени отличаются от результатов предыдущих измерений, в том числе не соответствуют ожидаемым, обследование немедленно повторяют. Регулярное обследование пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 < 50 мкл ⁻¹ , практически не имеет смысла, за исключением наблюдения за эффективностью АРТ.

Таблица 2-16. Стандартный перечень лабораторных исследований для пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции (продолжение)

Прочие		
Рентген грудной клетки	40–140 долл.	Может проводиться всем пациентам или только по показаниям, включающим перенесенное острое заболевание легких, хроническое заболевание легких и положительный результат туберкулиновой пробы.
Пап-мазок**	25–40 долл.	Повторить через 6 месяцев, затем проводить ежегодно, если отсутствуют какие-либо изменения. Если мазок непригоден для исследования, его следует повторить. При обнаружении изменений, указывающих на атипию или более выраженные изменения по шкале Бетесда, следует направить пациентку к гинекологу (см. стр. 42–44).
Туберкулиновая проба**	1 долл.	Выполнить при первом обращении. Рекомендуется проводить ежегодно пациентам с отрицательным результатом туберкулиновой пробы, входящим в группу риска по заражению туберкулезом; также следует повторить пробу пациентам, у которых на фоне ВААПТ количество лимфоцитов CD4 превысило 200 мкл ⁻¹ , если до начала терапии результат пробы был отрицательным.
Анализ мочи методом АНК на <i>N. gonorrhoeae</i> и <i>C. trachomatis</i> (на усмотрение врача)	60–100 долл.	В Руководстве CDC по профилактике ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить этот анализ мужчинам, ведущим половую жизнь; показания к проведению обследования определяет лечащий врач индивидуально для каждого пациента (MMWR 2003; 52(RR-12):1-24) Рекомендуется как маркер поведения высокого риска для определения показаний к углубленному консультированию, лечению и прослеживанию контактов. Пациентов, ведущих половую жизнь, обследуют ежегодно; пациентов из групп высокого риска — чаще (см. стр.39). Используется метод амплификации нуклеиновой кислоты (АНК).
Влажный мазок на <i>Trichomonas</i> (женщинам)		Ежегодно.

* Типичные цены приведены на основании преискуантов пяти лабораторий.

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

Серологическое обследование на сифилис (MMWR 2002; 51[RR-6]:19). Поскольку немало больных одновременно инфицировано ВИЧ и сифилисом, при первом обращении следует провести нетрепонемный тест на сифилис (VDRL или RPR) и повторять его ежегодно. Примерно у 6% ВИЧ-инфицированных нетрепонемные тесты дают ложноположительные результаты. К факторам риска ложноположительных результатов относятся потребление инъекционных наркотиков, беременность и ВИЧ-инфекция (Clin Infect Dis 1994; 19:1040; J Infect Dis 1992; 165:1124; J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7:1134; Am J Med 1995; 99:55). При проведении нетрепонемных тестов определяется титр антител, который коррелирует с активностью заболевания. Положительные результаты скринингового обследования на сифилис необходимо подтвердить другими методами: реакцией абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам (FTA-ABS) или методом агглютинации латексных частиц (TP-PA). У многих пациентов положительные результаты трепонемных тестов сохраняются в течение всей жизни, но результаты VDRL или RPR обычно становятся отрицательными или же остаются положительными, показывая низкий титр антител. У некоторых ВИЧ-инфицированных наблюдаются «нетипичные» результаты серологических тестов на сифилис», когда получают необычно высокие или необычно низкие или переменные титры антител, но «у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов серологическое обследование достаточно точно и надежно позволяет диагностировать сифилис и оценить эффективность терапии» (MMWR 2002; 51[RR-6]:19). Рекомендации по ведению пациентов см. на стр. 379–381.

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

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

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

ПОВТОРНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ. Пациентам, ведущим половую жизнь, обследование на ИППП рекомендуется проводить ежегодно; пациентам из групп высокого риска — каждые 3–6 месяцев. Цель таких обследований состоит в том, чтобы выявить пациентов, совершающих поступки, связанные с высоким риском передачи ВИЧ (которые могут иначе остаться невыявленными), для проведения более углубленного консультирования, прослеживания контактов и лечения.

Рентгенография грудной клетки. Распространенность легочных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов остается высокой даже в эпоху ВААРТ (*Am Rev Respir Crit Care Med* 2001; 164:21; *Chest* 2001; 120:1888). CDC рекомендует выполнять рентгенографию грудной клетки при первичном обследовании всем ВИЧ-инфицированным (*MMWR* 1986; 35:448) для выявления бессимптомного туберкулеза и для получения исходных показателей у пациентов с высоким риском заболеваний легких. Однако лонгитудинальное (продольное) исследование, включавшее 1065 пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции, которым выполнялась рентгенография грудной клетки при первичном обследовании и затем через 3, 6 и 12 месяцев (*Arch Intern Med* 1996; 156:191), показало, что

патологические изменения были выявлены только на 123 (2%) рентгенограммах из 5263. Ни у кого из пациентов с отрицательными результатами туберкулиновой пробы и отсутствием симптомов не было выявлено активного туберкулеза, и только у одного из 82 пациентов с положительными результатами туберкулиновой пробы были обнаружены патологические изменения на рентгенограмме. Авторы пришли к выводу, что проведение рентгенографии грудной клетки всем ВИЧ-инфицированным пациентам с отрицательными результатами туберкулиновой пробы не оправдано. DHHS рекомендует проводить рентгенографию грудной клетки «при наличии клинических показаний» (*MMWR* 1998; 47[RR-1]:38). В условиях ограниченных ресурсов, согласно стратегии ВОЗ, следует выполнять рентгенографию грудной клетки для исключения активного туберкулеза всем пациентам, у которых был получен положительный результат туберкулиновой пробы, однако проведенное в Ботсване исследование показало, что среди 563 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых были получены положительные результаты туберкулиновых проб, но отсутствовали симптомы туберкулеза, только у одного пациента (0,02%) на рентгенограмме грудной клетки были обнаружены признаки активного туберкулезного процесса (*Lancet* 2003; 362:1551). Исследователи считают, что в условиях ограниченных ресурсов рентгенографию грудной клетки следует выполнять только при наличии симптомов туберкулеза.

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

ПАП-мазок. CDC рекомендует проводить гинекологический осмотр, включающий влажный осмотр и мазок по Папаниколау, при первичном обращении, через 6 месяцев и затем ежегодно (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:59; *JAMA* 1994; 271:1866; *MMWR* 1999; 48[RR-10]:31); в таблице 2-7 на стр. 24 приведены рекомендации по ведению пациенток в зависимости от результатов осмотра. Увеличение объема и частоты гинекологических осмотров для ВИЧ-инфицированных женщин связано с многократным возрастанием у них частоты плоско-клеточных интраэпителиальных поражений (SIL) (33–45% у ВИЧ-положительных по сравнению с 7–14% у ВИЧ-отрицательных женщин) и увеличением заболеваемости раком шейки матки в 0–9 раз (*Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:127; *Obstet Gynecol Clin N Am* 1996; 23:861; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:527; *J Acquir Immun Defic Syndr* 2004; 36:978). Частота и тяжесть цервикальной дисплазии увеличиваются по мере разрушения иммунной системы. Существует тесная связь между ВИЧ-инфекцией и персистирующей ВПЧ-инфекцией, причем типами ВПЧ, способными вызывать рак шейки матки (16, 18, 31, 33 и 35); эта способность усиливается по мере снижения иммунитета (*Clin Infect Dis* 1995; 25 [suppl 1]:S121; *N Engl J Med* 1997; 337:1343; *J Infect Dis* 2001; 184:682).

Таблица 2-17. Рекомендованная тактика ведения пациенток в зависимости от результата мазка по Папаниколау (MMWR 2002; 51[RR-6]:58; JAMA 1989; 262:931; JAMA 2002;287:2114)

Результаты	Дальнейшая тактика
Выраженное воспаление	Обследовать на инфекции; повторить мазок, лучше в ближайшие 2–3 месяца.
Атипичия, атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости (ASCUS) <ul style="list-style-type: none"> ASC-US (неопределенной значимости) ASC-H (нельзя исключить плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности). ASC-H — это промежуточный результат между ASCUS и HSIL (плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени выраженности) 	Обследование на ВПЧ: если обнаружен вирус группы «высокого» риска (16, 18, 31, 33 или 35 типа) — кольпоскопия. При невозможности обследования на ВПЧ мазки следует брать регулярно. При отсутствии кольпоскопии мазки берут каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет, пока три подряд не дадут отрицательный результат. Если во втором мазке обнаруживаются ASCUS, сделать кольпоскопию.
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности (LSIL)	Кольпоскопия ± биопсия или повторные мазки каждые 4–6 месяцев, как указано выше, с кольпоскопией и биопсией, если в повторных мазках обнаруживаются патологические изменения.*
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности (HSIL) (рак in situ)	Направление на кольпоскопию ± биопсию
Инвазивный рак	Кольпоскопия с биопсией или конизацией; хирургическое вмешательство или лучевая терапия.

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

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

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

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

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

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

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

Рак прямой кишки во многом похож на рак шейки матки, в том числе тем, что тоже вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ). Несколько типов ВПЧ являются, по всей видимости, онкогенными; поражения низкой степени выраженности часто прогрессируют до тяжелых, и мазок по Папаниколау в данном случае представляет собой эффективный скрининговый метод (*Am J Med* 2000; 108:674). От 60% до 75% МСМ инфицированы ВПЧ (*J Infect Dis* 1998; 177:361), и распространенность рака прямой кишки в этой группе в 80 раз выше, чем среди населения в целом (*Lancet* 1998; 351:1833), причем среди МСМ, у которых количество лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹, показатели распространенности рака прямой кишки еще выше (*AIDS* 1998; 12:495). Некоторые специалисты рекомендуют брать анальный мазок по Папаниколау у МСМ каждые 3 года, что по экономической эффективности сравнимо со скринингом рака шейки матки (*Am J Med* 2000; 108:634). Недавно проведенные исследования показывают, что все ВИЧ-инфицированные мужчины подвержены риску развития рака прямой кишки, поэтому некоторые специалисты рекомендуют проводить цитологическое исследование соскоба со слизистой прямой кишки всем ВИЧ-инфицированным мужчинам, независимо от того, вступали ли они в анальные сношения в качестве рецептивного партнера, особенно тем, у кого снижено количество лимфоцитов CD4 (*Ann Intern Med* 2003; 138:453). Анальный мазок по Папаниколау сравним с цервикальным по чувствительности, но менее точно показывает степень патологических изменений. Поэтому при обнаружении патологии в анальном мазке следует направить пациента на аноскопию и биопсию (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1490). Также важно, получает ли пациент ВААПТ, поскольку от этого в большой степени зависит ожидаемая продолжительность жизни (*Dis Colon Rectum* 2004; 47:1305).

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

Серологическое обследование на гепатит В. Все ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых отсутствуют антитела к HBV, должны быть вакцинированы против гепатита В по стандартной схеме, включающей введение трех доз вакцины. При стандартном скрининговом обследовании определяют антитела к HBcAg или HBsAg (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:63). Антитела к HBV обнаруживаются у 35–80% МСМ, у 60–80% больных гемофилией, у 5–20% лиц, имеющих множество гетеросексуальных половых партнеров, и у 3–14% населения в целом. Ранее вакцинированным следует определять концентрацию антител к HBsAg, однако следует помнить о том, что, несмотря на уменьшение титра поствакцинальных антител со временем, многие пациенты сохраняют невосприимчивость к заражению гепатитом В даже при полном отсутствии антител, предположительно, благодаря формированию специфического клеточного иммунного ответа (*Ann Intern Med* 2005; 142:333). В настоящее время CDC рекомендует проводить ВИЧ-инфицированным пациентам серологическое обследование на антитела к HBsAg через 1–2 месяца после введения третьей дозы вакцины, чтобы удостовериться в эффективности вакцинации (*MMWR* 1999; 48:33). Вакцинация считается эффективной, если уровень анти-HBs ≥ 10 МЕ/мл (*MMWR* 2001; 50[RR-1]). Если титр антител недостаточен, показана ревакцинация тремя дозами вакцины по стандартной схеме (*Ann Intern Med* 1982; 97:362; *MMWR* 2002; 51[RR-6]:64). Увеличивать дозу вакцины при проведении ревакцинации не рекомендуется. Защитный титр антител чаще не достигается у лиц старше 30 лет (*Clin Infect Dis* 2002; 35:1368) и у ВИЧ-инфицированных, особенно при низких показателях количества лимфоцитов CD4 (*Addiction* 2002; 97:985; *Scand J Infect Dis* 2004; 36:131).

Диагностика хронического гепатита В. У пациентов с нарушениями функции печени неясной этиологии, у которых отсутствуют антитела к HBV, необходимо исключить диагноз хронического гепатита В. Для этого проводят тестирование на HBsAg. Распространенность хронического гепатита В составляет 0,2–1,0% среди населения в целом и 6–7% среди МСМ, ПИН и больных гемофилией.

У хронических носителей HBsAg следует определить показатели функции печени и маркеры репликации вируса (HBeAg и ДНК HBV), чтобы установить наличие показаний к биопсии печени и началу терапии. Диагностика ко-инфекции HBV у ВИЧ-инфицированных затруднена из-за частого применения антиретровирусных препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В (ламивудина, эмтрицитабина и тенофовира).

Обследование на гепатит С (*MMWR* 2004; 53[RR-15]:1). Антитела к вирусу гепатита С обнаруживаются у 1,8% населения в целом, у 4–6% МСМ и у 70–90% ПИН и больных гемофилией. Все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы на антитела к вирусу гепатита С с помощью скрининговых тест-систем третьего поколения, основанных на методе тИФА. При обследовании лиц с сохраненной функцией иммунной системы показатели чувствительности и специфичности тест-систем третьего поколения превышают 99%, но при обследовании лиц с выраженным иммунодефицитом, например, при количестве лимфоцитов CD4 < 100 мкл⁻¹, возможны ложноотрицательные результаты (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:154). При подозрении на ложноотрицательный результат диагноз можно уточнить с помощью качественного теста на РНК HCV (*J Infect Dis* 1994; 170:433; *Blood* 1993; 82:1010). Для пациентов с положительными результатами скрининга методом тИФА обычно рекомендуется подтверждение диагноза гепатита С с помощью качественного теста на РНК HCV, но пациентам из групп риска по гепатиту С, у которых повышен уровень активности АЛТ, это необязательно. У качественных тестов на РНК HCV порог обнаружения составляет 50–100 МЕ/мл; их можно применять для подтверждения диагноза гепатита С при положительном результате анализа на антитела к HCV. Отрицательный результат теста на РНК HCV не позволяет исключить гепатит С, поскольку концентрация РНК HCV может периодически снижаться до уровня ниже порога определения; поэтому для подтверждения диагноза хронического гепатита С необходимо сделать анализ повторно. Количественные тесты на HCV (рДНК или РНК ПЦР) позволяют определить вирусную нагрузку (порог определения составляет 500 МЕ/мл) и могут использоваться вместо качественных тестов на РНК HCV для подтверждения диагноза. В основном они приме-

няются для оценки эффективности проводимого лечения. У пациентов с хроническим гепатитом С необходимо регулярно определять показатели функции печени. Перед началом терапии по поводу гепатита С пациенты должны пройти тщательное обследование (см. стр. 407).

Таблица 2-18. Тесты на HCV

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

Серологическое обследование на токсоплазмоз. Серологическое обследование на токсоплазмоз (обнаружение антител к токсоплазме класса IgG) рекомендуется для проведения дифференциального диагноза осложнений на ЦНС, для выявления показаний к профилактике токсоплазмоза (*Ann Intern Med* 1992; 117:163) и для консультирования серонегативных пациентов по поводу мер предосторожности. Рекомендуется определять титр антител класса IgG методом агглютинации, поскольку определять антитела класса IgM не имеет смысла, а реакция с красителем Сейбина-Фельдмана менее точна, чем агглютинационный тест. Антитела к токсоплазме обнаруживаются у 10–30% взрослого населения США; ежегодный уровень сероконверсии составляет около 1%. Чувствитель-

ность теста — 95–97%. Большинство случаев токсоплазмоза у пациентов со СПИДом представляют собой рецидивы латентной инфекции, которые наблюдаются у 20–47% больных с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹, имеющих антитела к токсоплазме и не получающих профилактического лечения (*Clin Infect Dis* 1992; 15:211; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

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

Серологическое обследование на ЦМВ-инфекцию. Руководство USPHS/IDSA рекомендует проводить это обследование ВИЧ-инфицированным пациентам с низким риском ЦМВ-инфекции, особенно тем, кто не относится к МСМ или ПИН (*MMWR* 2002; 51:[RR-8]:17). Результаты серологического обследования позволяют: 1) выявить серонегативных пациентов для консультирования по профилактике ЦМВ-инфекции (хотя основная тема консультирования заключается в пропаганде безопасного секса, как и при консультировании по поводу профилактики ВИЧ-инфекции); 2) оценить вероятность развития ЦМВ-инфекции на поздних стадиях ВИЧ-инфекции; 3) выявить серонегативных лиц, которые при плановых гемотрансфузиях должны получать кровь, не содержащую антитела к ЦМВ, и препараты крови с уменьшенным содержанием лейкоцитов (*JAMA* 2001; 285:1592). Антитела к ЦМВ обнаруживаются примерно у 50% взрослого населения США; у МСМ и ПИН антитела к ЦМВ обнаруживаются в 90% случаев (*J Infect Dis* 1985; 152:243; *Am J Med* 1987; 82:593). Существует много методов выявления ЦМВ-инфекции, в том числе тесты на антиген р65, определение раннего антигена методом NASBA, посевы крови и мочи и обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови и моче. Однако пока нет способа, позволяющего с достаточной точностью предсказать риск развития ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных (*J Clin Microbiol* 2000; 38:563).

Дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Дефицит активности Г-6-ФД — наследственное заболевание, выражающееся в предрасположенности к развитию гемолитической анемии после приема оксидантных препаратов, которые обычно назначаются пациентам с ВИЧ-инфекцией, таких как дапсон, примахин и ТМП-СМК. Более 150 патологических вариантов Г-6-ФД наследуются с X-хромосомой, но чаще всего встречаются Gd^{A-}, который обнаруживается у 10% чернокожих мужчин и 1–2% чернокожих женщин, и Gd^{med}, распространенный в основном среди мужчин из средиземноморских стран (итальянцев, греков, сефардских евреев, арабов), уроженцев Индии и Юго-Восточной Азии. Большинство вариантов этого заболевания характеризуются умеренным гемолизом, который проходит без лечения, поскольку разрушаются только старые эритроциты и костный мозг в состоянии компенсировать потери эритроцитов даже при продолжении приема лекарственных препаратов, вызвавших гемолиз. Исключение составляет вариант Gd^{med}, при наличии которого может развиваться гемолитический криз, угрожающий жизни больного. Умеренный гемолиз, характерный для Gd^{A-}, может стать клинически значимым при ВИЧ-инфекции, течение которой часто осложняется анемией, вызванной другими причинами. Тяжесть анемии также зависит от концентрации препарата в эритроцитах и от его окислительного потенциала; чаще всего гемолиз провоцируют дапсон и примахин. Реже вызывают гемолиз сульфаниламиды. Дефицит активности Г-6-ФД может быть частичным, в этом случае противопоказания к терапии препаратами-оксидантами относительны. Возможны следующие варианты скринингового обследования: 1) определять активность Г-6-ФД всем пациентам при первичном обследовании; 2) ограничиться пациентами из группы риска по дефициту активности Г-6-ФД; 3) проводить обследование только в случаях развития гемолитической анемии после приема определенных препаратов. Обычно при

такой форме гемолиза повышаются уровни непрямого билирубина и ЛДГ, снижается уровень гаптоглобина, обнаруживается метгемоглобинемия и ретикулоцитоз. В мазке периферической крови обнаруживаются типичные «укушенные» клетки (дегмациты). Во время гемолиза уровень Г-6-ФД обычно в норме, поскольку дефектные эритроциты разрушены, поэтому обследование следует проводить примерно через 30 дней после отмены препарата, спровоцировавшего гемолиз. Некоторые лаборатории сообщают результат, выраженный в единицах/грамм гемоглобина; если он меньше трех, это означает тяжелый дефицит у мужчин и гомозиготных женщин; другие лаборатории дают качественный результат.

Побочные действия лекарственных препаратов

Прием антиретровирусных препаратов может привести к развитию сахарного диабета, патологическим изменениям липидного баланса крови, повышающим риск ишемической болезни сердца и инсульта, лактацидозу с жировой дистрофией печени (нуклеозидные аналоги), периферической нейропатии и лекарственному гепатиту (см. табл. 4-30).

3. Профилактика заболеваний: химиопрофилактика и вакцинопрофилактика

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

Таблица 3-1. Категории, отражающие настоятельность рекомендаций и степень их научной обоснованности

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

Настоятельно рекомендуются (стандарты лечения)

Pneumocystis jiroveci (*P. carinii*)

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

ФАКТОРЫ РИСКА: количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$, пневмоцистная пневмония или кандидозный стоматит в анамнезе или лихорадка неясного генеза в течение 2 недель (категория AII, см. табл. 3-1).

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

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ:

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

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Серьезные побочные эффекты, служащие основанием для отмены препарата, наблюдаются у 25–50% пациентов, принимающих ТМП-СМК, у 25–40% пациентов, принимающих дапсон, и у 2–4% пациентов, принимающих аэрозоль пентамидаина (*N Engl J Med* 1995; 332:693). Если побочные эффекты ТМП-СМК не представляют угрозу для жизни, химиопрофилактику продолжают (при условии переносимости пациентом). Пациенты, у которых развивались побочные эффекты ТМП-СМК в прошлом, должны попробовать начать принимать его снова, возможно, после проведения десенсибилизации (см. стр. 319–320). Тактика постепенного увеличения дозы препарата снижает частоту сыпи и лихорадки примерно вдвое (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337). Это говорит о том, что большинство побочных эффектов не являются аллергическими, в том числе опосредованными иммуноглобулином Е. Пациенты, принимающие дапсон, должны быть обследованы на дефицит Г-6-ФД, если относятся к группе риска. Фанзидар применяется редко из-за возможных тяжелых реакций гиперчувствительности.

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

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

M. tuberculosis

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

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

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

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

- Рифампин 600 мг 1 раз в сутки + пиразинамид 15–20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 месяцев (AI). О применении рифамицинов на фоне ВААРТ см. табл. 6-2d. Комбинации рифампина или рифабутина с пиразинамидом часто вызывают лекарственный гепатит, поэтому на фоне их приема необходимо часто определять лабораторные показатели функции печени (см. ниже).

- **Альтернативная схема:** Рифампин 600 мг/день в течение 4 месяцев (BII). Нет опыта применения у ВИЧ-инфицированных; опасность развития резистентности к рифампину.

ПОСЛЕ КОНТАКТА СО ШТАММОМ M. TUBERCULOSIS, УСТОЙЧИВЫМ К ИЗОНИАЗИДУ: рифампин + пиразинамид в течение 2 месяцев (в указанных выше дозах) (AI). Альтернативные схемы: рифабутин + пиразинамид (в указанных выше дозах в течение 2 месяцев) (BIII); рифабутин 300 мг/сут внутрь в течение 4 месяцев (CIII). См. ниже указания о необходимости частого определения лабораторных показателей функции печени на фоне приема этих препаратов, а также рекомендации по применению рифамицинов на фоне ВААРТ (см. табл. 6-2d).

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

БЕРЕМЕННОСТЬ: назначать схемы с изониазидом.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ ПИРАЗИНАМИД И РИФАМПИН (РИФАБУТИН).

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ ИЗОНИАЗИД.

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

Toxoplasma gondii

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

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

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ:

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

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

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

M. avium complex

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

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

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ: рифабутин 300 мг/сут внутрь (BI) или азитромицин 1200 мг 1 раз в неделю плюс рифабутин 300 мг/сут (CI) (см. дозы рифабутина при одновременном приеме с ИП или ННИОТ в таблице 6-2d). Следует соблюдать осторожность при назначении рифабутина в сочетании с кларитромицином из-за взаимодействия этих препаратов, приводящего к снижению уровня кларитромицина (*J Infect Dis* 2000; 181:1289).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. Можно отменить первичную и вторичную профилактику МАК-инфекции после восстановления числа клеток иммунной системы без

ущерба для пациента (CII) (*N Engl J Med* 1998; 338:853; *N Engl J Med* 2000; 342:1085; *Ann Intern Med* 2000; 133:493; *J Infect Dis* 1998; 178:1446; *HIV Med* 2004; 5:278).

- **Первичная профилактика:** отменить химиопрофилактику, если у пациента более трех месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл^{-1} (AI); возобновить при падении количества лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$ (AIII).
- **Поддерживающая терапия:** отменить прием препаратов, если у пациента количество лимфоцитов CD4 стабильно превышает 100 мкл^{-1} в течение >6 месяцев, при условии завершения полного годового курса начальной терапии и отсутствии симптомов МАК-инфекции (CIII). Некоторые специалисты рекомендуют перед принятием решения о прекращении терапии выполнить посев крови на МАК-инфекцию несмотря на отсутствие симптомов. Возобновить химиопрофилактику при снижении количества лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$ (AIII).

Вирус *Varicella zoster* (VZV)

ФАКТОР РИСКА (ПЕРВИЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ): тесный контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем при отсутствии антител к VZV или при отсутствии в анамнезе симптомов первичной или вторичной инфекции, вызванной VZV.

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

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

Вакцинопрофилактика

S. pneumoniae

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

ВАКЦИНА ВЫБОРА. Пневмовакс (*Pneumovax*) 0,5 мл внутримышечно однократно (количество лимфоцитов CD4 $>200 \text{ мкл}^{-1}$ — BII; количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$ — CIII).

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ. Результаты исследований применения пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных противоречивы. В отчете CDC говорится об эффек-

тивности в 49% случаев (*Arch Intern Med* 2000; 160:2633), однако другие исследователи сообщают о невысокой эффективности у пациентов с иммунодефицитом (*N Engl J Med* 1986; 315:1318; *JAMA* 1993; 270:1826), а в ходе контролируемого исследования, проведенного в Уганде, было обнаружено повышение частоты пневмококковых заболеваний у вакцинированных пациентов (*Lancet* 2000; 355:2106). Результаты долгосрочного наблюдения показывают, что в группе вакцинированных Пневмоваксом общая заболеваемость пневмониями (любой этиологии) выше в 1,6 раза, и вместе с этим наблюдается парадоксальное увеличение продолжительности жизни в этой группе (*AIDS* 2004; 18:1210). В другой публикации о проведенном в Уганде исследовании указывается, что Пневмовакс обладает низкой антигенной активностью (*J Infect Dis* 2004; 190:707). Учитывая противоречивые данные об эффективности Пневмовакса и отсутствие очевидных побочных эффектов от вакцинации, Экспертная комиссия по составлению рекомендаций по профилактике и лечению оппортунистических инфекций продолжает рекомендовать применение этой вакцины, но приоритет этой рекомендации снижен (CIII), и показатели вакцинопрофилактики Пневмоваксом более не должны использоваться для оценки качества оказания медицинской помощи (*Clin Infect Dis* 2000; 30:51).

Гепатит В

ФАКТОРЫ РИСКА: отсутствие антител к HBsAg или HBsAg.

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

Грипп

ГРУППА РИСКА. Все пациенты ежегодно.

ВАКЦИНА ВЫБОРА: вакцина против гриппа 0,5 мл внутримышечно каждый год, лучше в октябре – ноябре (BIII).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ. Экспертная комиссия по составлению рекомендаций по профилактике и лечению оппортунистических инфекций рекомендует назначать амантадин 100 мг внутрь два раза в сутки (CIII) или римантадин 100 мг внутрь два раза в сутки (CIII). Занамивир (*Реленца*, 10 мг в сутки, ингаляция) и озельтамивир (*Тамифлю*, 75 мг/сут) также эффективны для профилактики гриппа, вызванного большинством штаммов типа В, а также типом А, однако стоимость этих препаратов выше. Озельтамивир, римантадин и амантадин одобрены FDA для профилактики гриппа. Стоимость месячного курса лечения по средней оптовой цене для стандартных дозировок на 2005 г. составляет 36 долл. для амантадина, 132 долл. для римантадина и 210 долл. для озельтамивира.

Гепатит А

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

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

Не рекомендуются для большинства пациентов; могут применяться в отдельных случаях

Гистоплазмоз

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

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

СХЕМА ВЫБОРА: итраконазол 200 мг/сут внутрь (CI). Альтернативной схемой, отнесенной к категории AI, служит амфотерицин В 1 мг/кг 1 раз в неделю (AI).

Кокцидиоидомикоз

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

РЕКОМЕНДАЦИЯ. Первичная профилактика не рекомендуется.

4. Антиретровирусная терапия

Рекомендации по лечению

Составлены на основании рекомендаций Министерства здравоохранения и социальных служб (DHHS) от 7 апреля 2005 года (<http://www.aidsinfo.nih.gov>) и Американского отделения Международного общества борьбы со СПИДом (IAS-USA) (JAMA 2004; 292:251).

Цели терапии

КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ. Увеличить продолжительность жизни больных и улучшить качество жизни.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ. Снизить вирусную нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до <20 – 50 копий/мл) и удерживать ее на этом уровне в течение как можно более длительного времени, с тем чтобы остановить или замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности.

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ. Снизить число случаев передачи ВИЧ.

Показания к терапии (см. табл. 4-3 (рекомендации DHHS), 4-4 (рекомендации IAS-USA), 4-5 (европейские рекомендации) и 4-6 (рекомендации ВОЗ))

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

Рекомендуется начинать терапию, ориентируясь в первую очередь на количество лимфоцитов CD4 — это наиболее важный показатель. Все специалисты согласны с тем, что АРВ терапия показана всем пациентам с количеством лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} . Вопрос о том, начинать ли лечение при количестве лимфоцитов CD4 от 200 мкл^{-1} до 350 мкл^{-1} , вызывает разногласия. Результаты некоторых исследований указывают на явные преимущества от начала терапии на этой стадии (JAMA 2001; 286:2560; JAMA 2001; 286:2568; AIDS 2002; 16:1371; Ann Intern Med 2003; 138:620; AIDS 2001; 15:2551; J Infect Dis 2004; 190:1043), по данным других исследований, преимущества весьма незначительные или отсутствуют (Lancet 2002; 360:119; Lancet 2003; 362:679; AIDS 2002; 16:2455; JAMA 2001; 286:2568). При составлении прогноза в отношении темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции учитывают величину вирусной нагрузки, динамику показателей количества лимфоцитов CD4, возраст пациента, готовность пациента начать терапию (т. е. вероятность соблюдения режима терапии), принадлежность к группам риска (ПИН и др.) (На сайте www.art-cohort-collaboration.org можно воспользоваться специальной программой-калькулятором, позволяющей рассчитать величину риска прогрессирования заболевания и наступления смерти; эта программа была разработана на основе анализа данных 13 когортных исследований, то есть более чем 9000 получавших начальную схему ВААПТ пациентов.) Phillips и соавт. утверждают, что результаты краткосрочных наблюдений (до 3 лет) указывают на целесообразность начала терапии даже при высоком количестве лимфоцитов CD4

при достаточной выборке пациентов. Намного сложнее оценить отдаленные результаты, поскольку назначенная схема терапии со временем может стать неэффективной и невозможно предсказать, какие новые открытия будут сделаны в области лечения ВИЧ-инфекции (AIDS 2003; 17:1863). Таблицы 4-1 и 4-2 позволяют оценить вероятность наступления стадии СПИДа или смерти пациента в течение ближайших трех лет на основании показателей количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, а также в зависимости от того, получает ли пациент ВААРТ.

Таблица 4-1. Вероятность развития ОИ, включенной в определение стадии СПИДа, в течение ближайших трех лет у пациентов, не получающих АРТ, на основании начальных показателей количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Данные взяты из MACS (многоцентрового когортного исследования СПИДа) (Ann Intern Med 1997; 126:946; дополнено и исправлено в июне 2002 А. Мунозом [A. Munoz])

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

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

Таблица 4-2. Риск развития ОИ, входящей в определение СПИДа, или смерти в течение ближайших трех лет в зависимости от начальных показателей количества лимфоцитов и вирусной нагрузки у пациентов, получающих ВААРТ*

Количество лимфоцитов CD4	Вирусная нагрузка ≤100 000	Вирусная нагрузка >100 000
<50	19%	24%
50–99	15%	19%
100–199	12%	15%
200–349	6%	9%
>350	4%	5%

* Расчеты проведены для возраста <50 лет, стадии заболевания А или В по классификации CDC и для категорий риска, отличных от ПИН. При CD4<50 мкл⁻¹ и вирусной нагрузке >100 000 копий/мл возраст >50 лет увеличивает риск с 24% до 36%, а принадлежность к ПИН — до 31% (www.art-cohort-collaboration.org).

Когда начинать антиретровирусную терапию

РЕКОМЕНДАЦИИ DHHS

Таблица 4-3. Показания к началу антиретровирусной терапии — рекомендации DHHS, 10 октября 2005 г. (<http://www.aidsinfo.nih.gov>)

Клиническая категория	Количество лимфоцитов CD4	Уровень РНК ВИЧ в плазме	Рекомендации
Симптоматическое течение (СПИД или тяжелое симптоматическое течение ВИЧ-инфекции)*	Любое значение	Любое значение	Начать лечение.
Бессимптомное течение	<200 мкл ⁻¹	Любое значение	Начать лечение.
Бессимптомное течение	200–350 мкл ⁻¹	Любое значение	Обычно следует предложить пациенту начать лечение: разногласия вызывает вопрос о необходимости лечения пациентов с вирусной нагрузкой <20 000 копий/мл из-за низкой вероятности наступления стадии СПИДа в течение ближайших трех лет.
Бессимптомное течение	>350 мкл ⁻¹	>100 000 копий/мл	Большинство специалистов предпочтут отложить лечение.

* Лихорадка неясного генеза или диарея >2–4 нед., молочница или необъяснимая потеря веса >10% по отношению к исходному.

РЕКОМЕНДАЦИИ IAS-USA

Таблица 4-4. Когда начинать антиретровирусную терапию: рекомендации IAS-USA 2004 г. (JAMA 2004; 292:251)

Стадия заболевания	Рекомендации
Симптоматическая ВИЧ-инфекция	Рекомендуется начать АРТ.
Бессимптомное течение: ■ количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ ■ количество лимфоцитов CD4 200–350 мкл ⁻¹	Рекомендуется начать АРТ. Решение принимается индивидуально. При низкой вирусной нагрузке, темпе снижения количества лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹ в год, нежелании пациента терапию откладывают. Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, темп снижения количества лимфоцитов CD4 >100 мкл ⁻¹ в год служат показаниями к началу терапии.
Количество лимфоцитов CD4 >350 мкл ⁻¹	Обычно лечение откладывают. Решение о начале терапии принимается индивидуально; показаниями к началу терапии служат высокая вирусная нагрузка или быстрое снижение количества лимфоцитов CD4.

Таблица 4-5. Когда начинать терапию: предварительные рекомендации Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции 2005 г. (www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines/index.html, версия от 25 июня 2005 г.)

Стадия заболевания	Рекомендации
Острая ВИЧ-инфекция	Проведенные исследования с участием небольшого количества испытуемых не выявили преимуществ, связанных с началом терапии на стадии острой ВИЧ-инфекции, при сравнении отдаленных клинических результатов; пациенту следует рекомендовать участие в клинических испытаниях.
Хроническая ВИЧ-инфекция: 1. Симптоматическое течение или СПИД	Рекомендуется начать АРТ; возможно, за исключением больных активной формой туберкулеза.
2. Бессимптомное течение <ul style="list-style-type: none"> ■ количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ ■ количество лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ ■ количество лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ 	<p>Рекомендуется начать АРТ.</p> <p>АРТ начинают в зависимости от наличия симптомов, вирусной нагрузки, темпа снижения количества лимфоцитов CD4, желания пациента и наличия сопутствующих заболеваний, например, гепатита С.</p> <p>Отложить АРТ.</p>

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

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

Показания к началу антиретровирусной терапии разделены на две категории в зависимости от того, есть ли возможность определить количество лимфоцитов CD4. При невозможности определения количества лимфоцитов CD4 измеряют общее количество лимфоцитов, хотя этот показатель считается «менее надежным». Пороговой величиной для начала терапии служит количество лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹ как при наличии, так и при отсутствии симптомов.

Таблица 4-6. Когда начинать антиретровирусную терапию: рекомендации ВОЗ (март 2004 г.)

Есть возможность определения количества лимфоцитов CD4
Стадия IV* по классификации ВОЗ (наличие заболевания, включенного в определение стадии СПИДа).
Стадия III по классификации ВОЗ (включая ВИЧ-кашексию, хроническую диарею неясного генеза, хроническую лихорадку неясного генеза, активную форму легочного туберкулеза, рецидивирующие инвазивные бактериальные инфекции или рецидивирующий/персистирующий кандидоз слизистых оболочек); дополнительным аргументом в пользу начала терапии служит количество лимфоцитов CD4 $<350 \text{ мкл}^{-1}$.
Стадия I–II* по классификации ВОЗ плюс количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$
Нет возможности определения количества лимфоцитов CD4
Стадия IV* по классификации ВОЗ (наличие заболевания, включенного в определение стадии СПИДа).
Стадия III по классификации ВОЗ (включая ВИЧ-кашексию, хроническую диарею неясного генеза, хроническую лихорадку неясного генеза, активную форму легочного туберкулеза, рецидивирующие инвазивные бактериальные инфекции или рецидивирующий/персистирующий кандидоз слизистых оболочек) вне зависимости от общего числа лимфоцитов.
Стадия II* по классификации ВОЗ плюс общее количество лимфоцитов $<1200 \text{ мкл}^{-1}$.

* Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ

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

Выбор комбинации препаратов для начальной терапии (см. *Lancet* 2004; 363:1248)

ВЫБОР СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ. Ниже приведены схемы для начальной терапии согласно рекомендациям DHHS (табл. 4-7), IAS-USA (табл. 4-8) и ВОЗ (табл. 4-9) (см. стр. 62–63). Все больше врачей проводят тесты на резистентность вируса перед тем, как назначить лечение пациенту с хронической ВИЧ-инфекцией. Результаты тестов на резистентность должны учитываться при выборе схемы для начальной терапии, однако следует подчеркнуть, что эти тесты позволяют только выявить факт устойчивости вируса к определенным лекарственным средствам, но отсутствие выявленной резистентности не гарантирует, что вирус чувствителен к тому или иному препарату. Это связано с тем, что при стандартном генотипировании резистентные штаммы, составляющие менее 20% общей популяции вируса, не обнаруживаются. Технология обнаружения мутаций резистентности у штаммов ВИЧ, составляющих меньшинство, уже разработана, но соответствующие диагностические тест-системы еще не выпущены на рынок лабораторного оборудования (*J Infect Dis* 2005; 192:24). При выборе схемы начальной терапии следует учитывать также другие факторы, например, беременность (см. стр. 116), наличие туберкулеза (см. стр. 362), сочетанной инфекции вирусами гепатитов В или С, а также инфицирование вирусом ВИЧ-2.

Таблица 4-7. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: рекомендации DHHS (от 6 октября 2005 г.)

Схемы выбора		
Эфавиренз + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин или тенофовир) — не назначать беременным и женщинам, способным забеременеть**		
Лопинавир/ритонавир (комбинированный препарат Калетра®) + (ламивудин или эмтрицитабин) + зидовудин		
Альтернативные схемы (могут быть предпочтительны для некоторых пациентов)		
Эфавиренз + (ламивудин или эмтрицитабин) + (диданозин, или абакавир, или ставудин) — не назначать беременным и женщинам, способным забеременеть**		
Невирапин + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или тенофовир, или диданозин, или абакавир) — не назначать в качестве начальной терапии женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 превышает 250 мкл ⁻¹ , и мужчинам, у которых количество лимфоцитов CD4 превышает 400 мкл ⁻¹ , из-за большой вероятности развития лекарственного гепатита		
Фосампренавир + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или тенофовир, или диданозин)		
Фосампренавир/ритонавир [†] + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или тенофовир, или диданозин)		
Атазанавир + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или диданозин) или (тенофовир+ритонавир 100 мг/сутки)		
Индинавир/ритонавир [†] + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или тенофовир, или диданозин)		
Лопинавир/ритонавир (комбинированный препарат Калетра®) + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или тенофовир, или диданозин)		
Нелфинавир + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или тенофовир, или диданозин)		
Саквинавир (Инвираз)/ритонавир [†] + (ламивудин или эмтрицитабин) + (зидовудин, или ставудин*, или абакавир, или тенофовир, или диданозин)		
Абакавир + ламивудин + зидовудин — только если невозможно или неприемлемо назначение схемы на основе ННИОТ или ИП		

* При приеме ставудина выше риск развития липодистрофии, гиперлипидемии и нарушения функции митохондрий по сравнению с другими ННИОТ.

** К числу «женщин, способных забеременеть» относятся женщины, которые хотят забеременеть, и женщины, не применяющие эффективные средства контрацепции.

[†] Ритонавир в низкой дозе (100–400 мг).

Таблица 4-8. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: рекомендации IAS-USA (JAMA 2004; 292:251)

2 НИОТ плюс ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП		
Класс	Схемы выбора	Альтернативные схемы
ИП	Атазанавир/ритонавир Лопинавир/ритонавир Саквинавир/ритонавир Индинавир/ритонавир	Фосампренавир/ритонавир Атазанавир Нелфинавир
ННИОТ	Эфавиренз	Невирапин
пары НИОТ	(Зидовудин или тенофовир) + (ламивудин или эмтрицитабин) Диданозин + эмтрицитабин	Абакавир + ламивудин Диданозин + тенофовир Диданозин + ламивудин Зидовудин + абакавир Ставудин + ламивудин
Схема, которую назначают в определенных случаях: зидовудин + ламивудин + абакавир		

Таблица 4-9. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии: рекомендации Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции, июнь 2005 г. (предварительная версия)

Выберите по одному препарату из каждого столбца (А, В, С)			
	А	В	С
Схемы выбора	EFV LPV/r	AZT, ABC, TDF, ddI	3TC FTC
Альтернативные схемы	FPV/r SQV/r		
Назначаются в определенных случаях*	NVP* ATV [†] ATV/r [†]		
Не рекомендуются	ABC [§] ИП, не усиленный ритонавиром [‡]	d4T	

* Невирапин нельзя назначать в качестве начальной терапии женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 превышает 250 мкл⁻¹, и мужчинам, у которых количество лимфоцитов CD4 превышает 400 мкл⁻¹.

[†] Атазанавир не был лицензирован в Великобритании на момент разработки этих рекомендаций.

[‡] Исключением служат атазанавир и нелфинавир при применении во время беременности.

[§] Абакавир включают в комбинацию в качестве «третьего препарата» только при невозможности назначения ИП и ННИОТ.

Таблица 4-10. Выбор комбинации препаратов для начальной терапии в условиях ограниченных ресурсов: рекомендации ВОЗ (март 2004 г.)

Схема	Побочные эффекты*	Возможность приема во время беременности или при возможности забеременеть	Возможность одновременного приема с препаратами для лечения туберкулеза	Наличие комбинированных препаратов
NVP/d4T/3TC	d4T, NVP	Да	Альтернативная схема	Да
NVP/AZT/3TC	AZT, NVP	Да	Альтернативная схема	Да
EFV/d4T/3TC	EFV, d4T	Альтернативная схема	Да	Нет
EFV/AZT/3TC	EFV, AZT	Альтернативная схема	Да	Нет

* Побочные эффекты:

d4T: периферическая нейропатия, липоатрофия

AZT: анемия, нейтропения, расстройство ЖКТ

NFV: токсичен для печени, вызывает кожную сыпь

EFV: токсичен для ЦНС, вызывает тератогенный эффект

Таблица 4-11. Преимущества и недостатки АРВ препаратов и их комбинаций при применении в составе схем для начальной терапии

Препараты	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ + 1 ИП или ИП, усиленный ритонавиром*		
Атазанавир + ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток ▪ Прием один раз в сутки ▪ Не влияет на уровень липидов или резистентность к инсулину ▪ Меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Особые требования к режиму питания ▪ Гипербилирубинемия/ желтуха ▪ Лекарственные взаимодействия, в том числе с TDF и EFV (применять ATV/r в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки) ▪ Возможно удлинение интервала QTc ▪ Для всасывания необходима кислая среда (противопоказан прием ингибиторов протонной помпы) ▪ Отсутствуют данные о вирусной резистентности у пациентов, ранее не получавших ИП
Фосампренавир + ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Возможен прием один раз в сутки (одобрен FDA для лечения пациентов, у которых в анамнезе нет неудачи лечения ингибитором протеазы) ▪ Нет зависимости от приема пищи ▪ Не дает перекрестной резистентности к ИП при неэффективности терапии 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ограниченный опыт применения ▪ Перекрестная резистентность с LPV (мутация I50V) ▪ Сыпь, тошнота ▪ Побочные эффекты, характерные для препаратов класса ИП
Индинавир + ритонавир*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Накопленный за долгое время опыт применения свидетельствует о том, что данная комбинация практически всегда оказывает хороший противовирусный эффект ▪ При усилении ритонавиром нет зависимости от приема пищи 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нефролтиаз, кожные реакции, изменения волос ▪ IDV/RTV: 400/400 мг 2 раза в сутки – плохая переносимость со стороны ЖКТ 800/100 мг 2 раза в сутки – увеличивается вероятность нефролтиаза
Лопинавир + ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Есть комбинированные лекарственные формы ▪ Высокая эффективность подтверждена исследованиями ▪ При вирусной нагрузке >100 000 копий/мл столь же эффективен, как и при более низкой вирусной нагрузке ▪ Не дает перекрестной резистентности к ИП при неэффективности начальной схемы терапии ▪ Установлено, что противовирусный эффект LPV/r сохраняется в течение длительного времени ▪ Режим приема один раз в сутки одобрен FDA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Тошнота, диарея ▪ Ограниченный опыт применения у беременных ▪ Особые требования к режиму питания ▪ После начальной терапии

Таблица 4-11. Преимущества и недостатки АРВ препаратов и их комбинаций при применении в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
Нелфинавир	<ul style="list-style-type: none"> Обычно хорошо переносится Нет перекрестной резистентности к ИП при наличии мутации D30N Накоплен обширный опыт применения, указывающий на благоприятные фармакокинетические свойства и безопасность применения при беременности 	<ul style="list-style-type: none"> Диарея Побочные эффекты, характерные для препаратов класса ИП Противовирусная активность ниже, чем у ИП, усиленных ритонавиром Противовирусный эффект ниже при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл и/или низком количестве лимфоцитов CD4 Всасывание улучшается при приеме с жирной пищей Мутация L90M вызывает перекрестную резистентность к другим ИП Плохо усиливается ритонавиром
Саквинавир (Инвираза)/ ритонавир*	<ul style="list-style-type: none"> Накоплен обширный опыт применения 	<ul style="list-style-type: none"> Плохая переносимость со стороны ЖКТ Побочные эффекты, характерные для препаратов класса ИП
2 НИОТ + ННИОТ		
Делавирдин	<ul style="list-style-type: none"> Увеличивает концентрации ИП 	<ul style="list-style-type: none"> Данных об эффективности очень мало Режим приема 3 раза в сутки Сыпь Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всему классу препаратов
Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> Высокая противовирусная активность подтверждена исследованиями При вирусной нагрузке >100 000 копий/мл столь же эффективен, как и при более низкой вирусной нагрузке Одна таблетка в сутки Можно принимать одновременно с рифампином Установлено, что противовирусный эффект EFV сохраняется в течение длительного времени 	<ul style="list-style-type: none"> Неврологические и психические нарушения; сыпь Противопоказан при беременности или при возможности наступления беременности Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всему классу препаратов Вступает в лекарственные взаимодействия с метадонем Уменьшает концентрации ИП

Таблица 4-11. Преимущества и недостатки АРВ препаратов и их комбинаций при применении в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Меньше лекарственных взаимодействий ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток ▪ Нет зависимости от приема пищи ▪ Минимальные изменения уровня липидов 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Гепатотоксичный препарат, вызывает лекарственный гепатит вплоть до некроза печени с летальным исходом, особенно если до начала лечения количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ (женщины) или >400 мкл⁻¹ (мужчины) ▪ Часто вызывает сыпь вплоть до реакции гиперчувствительности, представляющей угрозу для жизни пациента ▪ Точечная мутация вызывает перекрестную резистентность ко всему классу препаратов ▪ Вступает в лекарственные взаимодействия с метадоном ▪ Уменьшает концентрации ИП ▪ Меньше данных клинических испытаний, чем для эфавиренза
3 НИОТ		
Зидовудин + ламивудин + абакавир	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Накоплен обширный опыт применения ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Сохраняет возможность использования ИП и ННИОТ в будущем ▪ Лекарственные взаимодействия минимальны ▪ Есть комбинированные лекарственные формы 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При любой вирусной нагрузке эффективность ниже, чем у схем ВААРТ с эфавирензом ▪ Реакции гиперчувствительности к абакавиру ▪ Побочные эффекты зидовудина (см. ниже)
2 НИОТ (как компонент схемы ВААРТ)		
AZT/3TC или AZT/FTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Накоплен обширный опыт применения ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Есть комбинированная лекарственная форма (AZT/3TC) ▪ Нет зависимости от приема и состава пищи ▪ Мутация M184V замедляет формирование резистентности к зидовудину ▪ Постепенное накопление МРАТ, ведущее к утрате эффективности терапии 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Побочные эффекты зидовудина: анемия, нейтропения, расстройства ЖКТ ▪ МРАТ с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии ▪ Зидовудин вызывает нарушение функции митохондрий, в том числе липоатрофию и лактацидоз

Таблица 4-11. Преимущества и недостатки АРВ препаратов и их комбинаций при применении в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
TDF/3TC или TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Прием один раз в сутки ▪ Оба эффективны против вируса гепатита В ▪ Хорошо переносятся ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Не приводят к закреплению МРАТ ▪ Есть комбинированная лекарственная форма (TDF/FTC) ▪ Риск развития нарушения функции митохондрий невелик 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Риск перекрестной устойчивости к абакавиру и диданозину после неудачи лечения (K65R) ▪ TDF снижает уровни ATV (необходимо назначать ATV/r)
ddI/3TC или ddI/FTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Прием один раз в сутки ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Не приводят к закреплению МРАТ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Минимальные данные ▪ Побочные эффекты диданозина: панкреатит, нейропатия, расстройства ЖКТ, нарушение функции митохондрий ▪ Особые требования к режиму питания (диданозин) ▪ Риск закрепления мутации K65R, вызывающей перекрестную устойчивость к абакавиру и тенофовиру
d4T/3TC или d4T/FTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хорошая переносимость по данным краткосрочных исследований ▪ Нет зависимости от приема и состава пищи ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Мутация M184V (резистентности к ламивудину) замедляет формирование резистентности к ставудину 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Побочные эффекты ставудина: нейропатия, липоатрофия, гиперлипидемия, восходящий паралич (редко), лактацидоз ▪ МРАТ с формированием перекрестной устойчивости к НИОТ, приводящей к длительной утрате эффективности терапии
ABC/3TC или ABC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нет зависимости от приема и состава пищи ▪ Прием один раз в сутки ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) ▪ Хорошо переносятся ▪ Не приводят к закреплению МРАТ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакция гиперчувствительности к абакавиру ▪ Риск формирования перекрестной устойчивости к ddI (L74V) или к TDF и ddI (K65R)

Таблица 4-11. Преимущества и недостатки АРВ препаратов и их комбинаций при применении в составе схем для начальной терапии (продолжение)

Препараты	Преимущества	Недостатки
ddl/d4T (применяется редко)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Накоплен обширный опыт применения в прошлом ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Комбинация противопоказана при беременности ▪ Побочные эффекты ddl/d4T: лактацидоз, периферическая нейропатия, панкреатит, липоатрофия и гиперлипидемия ▪ Особые требования к режиму питания (ddl) ▪ Повышенный риск закрепления МРАТ и мутаций, приводящих к множественной резистентности к нуклеозидным аналогам
AZT/ddl (применяется редко)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Накоплен обширный опыт применения в прошлом ▪ Необходимость приема небольшого количества таблеток (капсул) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Побочные эффекты AZT + ddl ▪ Повышенный риск закрепления МРАТ и мутаций, приводящих к множественной резистентности к нуклеозидным аналогам ▪ Сложный режим приема (зидовудин лучше переносится при приеме во время еды, диданозин принимается натощак) ▪ Нарушение функции митохондрий (AZT и ddl), в том числе липоатрофия и лактацидоз
TDF/ddl (не рекомендуется)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Прием один раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Высокий риск неэффективности терапии при комбинировании с третьим НИОТ или с ННИОТ ▪ Возможно, менее выражен иммунологический ответ на терапию ▪ Лекарственные взаимодействия, при которых требуется снижать дозы ddl ▪ Возможно, повышенный риск развития панкреатита и лактацидоза

* При приеме любых ИП, кроме атазанавира, развиваются общие побочные эффекты класса ИП (гиперлипидемия, резистентность к инсулину, синдром перераспределения жира).

Включение в схему любых ИП сохраняет возможность использования ННИОТ в будущем.

Все ИП, за исключением нелфинавира, усиливают ритонавиром для улучшения фармакокинетических свойств.

Таблица 4-12. Препараты для приема один раз в сутки

Класс	Одобрены FDA	Возможно, эффективны (на основании фармакологических свойств)
НИОТ	<ul style="list-style-type: none"> Диданозин, 400 мг Абакавир, 600 мг Тенофовир, 300 мг Ламивудин, 300 мг Эмтрицитабин, 200 мг 	
ННИОТ	<ul style="list-style-type: none"> Эфавиренз, 600 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Невирапин, 400 мг (повышенный риск развития лекарственного гепатита)
ИП	<ul style="list-style-type: none"> Атазанавир, 400 мг Атазанавир/ритонавир, 300/100 мг Фосампренавир/ритонавир, 1400/200 мг* Лопинавир/ритонавир, 800/200 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Саквинавир/ритонавир (Инвираз), 2000/100 мг

* Только пациентам, ранее не получавшим терапии

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

- Инфекцию ВИЧ-2 следует заподозрить у пациентов, у которых в эпидемиологическом анамнезе выявлено пребывание в странах Западной Африки или эпидемиологически значимые контакты с уроженцами эндемичных территорий (см. стр. 5).
- На рынке лабораторного оборудования отсутствуют диагностические наборы для измерения вирусной нагрузки ВИЧ-2, хотя некоторые лаборатории выполняют такие исследования, используя собственные наработки.
- Опыт лечения ВИЧ-2 инфекции ограничен
 - Препараты класса НИОТ столь же эффективны, как и для лечения ВИЧ-1-инфекции.
 - Препараты класса ННИОТ практически неэффективны.
 - ИП обладают разной активностью против ВИЧ-2. Индинавир, возможно, менее эффективен против ВИЧ-2 по сравнению с ВИЧ-1. Саквинавир, ритонавир и нелфинавир, по-видимому, одинаково эффективно действуют как против ВИЧ-1, так и против ВИЧ-2.

Факторы, влияющие на продолжительность периода эффективного подавления репликации вируса

ОБЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ВСЕХ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ. Был сделан обзор результатов клинических испытаний эффективности схем лечения, включавших 3–4 антиретровирусных препарата, на основании публикаций и тезисов докладов, сделанных за период с 1994 года по март 2004 года. Использовались следующие критерии включения исследования в обзор: наличие в каждой из сравниваемых в исследовании групп не менее 30 пациентов, ранее не получавших терапии; продолжительность исследования не менее 24 недель; оценка вирусологической эффективности, исходя из доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл согласно результатам ИТТ-анализа (XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 586). В обзор было включено 49 исследований, 85 терапевтических групп с участием в общей сложности 15 147 пациентов. Схемы ВААРТ на основе ННИОТ и усиленных ритонавиром ИП оказались близкими по эффективности; и те, и другие были более эффективны, чем схемы ВААРТ на основе ИП, не усиленных ритонавиром ($p < 0,01$).

Среди 20 лучших схем 13 включали в качестве основного препарата эфавиренз, 4 — лопинавир/ритонавир, и 3 — невирапин. По результатам ИТТ-анализа доля пациентов, у которых было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл, для 19 из 20 вышеупомянутых схем составила 65–82%.

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Строго соблюдать режим лечения чрезвычайно важно, что подтверждается результатами исследования, свидетельствующими о сильной зависимости вирусологического ответа от степени соблюдения пациентом режима лечения (*Ann Intern Med* 2000; 133:21). Наиболее важные выводы, сделанные по результатам этого исследования, заключаются в том, что у пациентов, соблюдавших режим лечения более чем на 95%, адекватное подавление вирусной нагрузки достигалось в 80% случаев, а частота вирусологической неэффективности терапии при соблюдении режима <95% превышала 50% (см. табл. 4-11). Похожие результаты были получены и во многих других исследованиях (*AIDS* 2001; 15:2109; *Clin Infect Dis* 2001; 33:386; *AIDS* 2000; 14:357; *Clin Infect Dis* 2002; 34:115; *J Gen Intern Med* 2002; 17:377; *AIDS* 2004; 35:S35). Однако в большинстве исследований изучалась эффективность схем терапии на основе ИП, не усиленных ритонавиром, и есть основания полагать, что для схем на основе ННИОТ и усиленных ритонавиром ИП требования к соблюдению режима терапии менее строгие.

Таблица 4-13. Зависимость вирусологического ответа на ВААРТ от степени соблюдения пациентом режима лечения (*Ann Intern Med* 2000; 133:21)

Соблюдение режима ВААРТ*	Вирусная нагрузка <400 копий/мл через 6 месяцев
>95%	78%
90–95%	45%
80–90%	33%
70–80%	29%
<70%	18%

* Число назначенных доз/число принятых доз

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ТЕРАПИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИРУСА. Недостаточное соблюдение режима терапии служит прогностическим фактором вирусологической неэффективности терапии, но не формирования резистентности вируса. Вероятность резистентности вируса к ИП наиболее высока, если критерии вирусологической неэффективности обнаруживаются на фоне строгого соблюдения режима приема схемы АРТ на основе ИП (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:278; *AIDS* 2000; 14:357; *AIDS* 2001; 15:1701). По результатам одного исследования, 23% пациентов, у которых вирусологическая неэффективность терапии была объяснена резистентностью вируса, соблюдали режим приема препаратов на 92–100% (по результатам случайных подсчетов количества таблеток) (*AIDS* 2003; 17:1925). По результатам другого исследования, 88% пациентов, у которых при исследовании вируса были обнаружены мутации резистентности, приняли >70% назначенных доз (*Clin Infect Dis* 2003; 37:1112). По результатам обоих исследований, у пациентов, принявших <60% назначенных доз, терапия была неэффективна по вирусологическим критериям, но тем не менее мутаций резистентности вируса обнаружено не было. Недавно полученные результаты исследований подтвердили, что характер связи между соблюдением режима терапии и формированием резистентных штаммов может зависеть от класса АРВ препаратов, а именно, высокая частота резистентности вируса коррелирует с лучшим соблюдением режима АРТ при применении схем на основе не усиленных ритонавиром ИП, но с худшим соблюдением режима при применении схем на основе ННИОТ (XV Международная конференция по проблемам СПИДа, 2004 г., тезисы WePeB5820).

УЛУЧШЕНИЕ СОБЛЮДЕНИЯ РЕЖИМА ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ

ВОПРОСЫ СОБЛЮДЕНИЯ РЕЖИМА ТЕРАПИИ

■ Общие положения

- Перед началом терапии следует оценить готовность пациента соблюдать режим лечения
- Для оценки соблюдения режима терапии следует использовать стандартизованные методики
- Все медицинские работники, оказывающие помощь пациенту, должны напоминать ему о важности соблюдения режима терапии
- Понимать, что нельзя полагаться на субъективное мнение медицинских работников о том, кто из пациентов будет соблюдать режим терапии
- Понимать, что пациенты обычно преувеличивают степень соблюдения режима терапии
- Понимать, что степень соблюдения режима терапии обычно снижается со временем, значимо ухудшаясь через 6–12 месяцев от начала терапии (*Topics HIV Med* 2003; 11:185)
- Степень соблюдения режима терапии выше у пациентов медицинских учреждений, чем у подопечных социальных служб (Управление ресурсов и служб здравоохранения при Министерстве здравоохранения и социальных служб США)
- Пациентов следует предупреждать о том, что обычно наибольший лечебный эффект дает начальный режим терапии
- Пациенту следует подобрать схему АРТ с наиболее удобным режимом терапии; на степень соблюдения режима терапии влияют количество принимаемых таблеток (капсул), количество приемов препаратов в сутки, зависимости приема препарата от приема пищи, размер таблеток (капсул), переносимость побочных эффектов терапии.

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

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

- Упрощение режима лечения. При лечении артериальной гипертензии не было выявлено преимуществ режимов лечения с приемом препаратов один раз в сутки (*Am J Hyperten* 2000; 13:184). Среди публикаций о ВИЧ-инфекции были обнаружены результаты только одного исследования, которые свидетельствовали о лучших исходах среди пациентов, принимавших схемы ВААРТ с режимом приема препарата один раз в сутки (*JAMA* 2002; 288:2868); тем не менее, пациенты предпочитают именно такие схемы лечения.
- Обучение пациентов. В ходе двух исследований была продемонстрирована польза от обучающих занятий с пациентами (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:191; *Patient Educ Couns* 2003; 50:187). Другие исследователи не смогли выявить пользу

от проведения индивидуального консультирования, проводимого квалифицированным консультантом, или от посещений пациентом групп поддержки (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:174; *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003; 14:52).

- Пейджеры, будильники, напоминания по телефону. Результаты одного крупного рандомизированного исследования свидетельствовали о том, что у пациентов, использующих средства напоминания о необходимости приема очередной дозы препаратов, чаще наблюдалась вирусологическая неэффективность терапии, чем у пациентов контрольной группы (XV Международная конференция по проблемам СПИДа 2004, тезисы LbOrB15).
- Тренировки с использованием плацебо. В ходе одного контролируемого исследования не было выявлено пользы от двухмесячного обучения пациентов (XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, 2005 г., тезисы 614).
- Терапия под медицинским контролем. Результаты двух исследований показали улучшение конечных вирусологических показателей на фоне терапии под медицинским контролем среди пациентов, получавших заместительную терапию метадонном (*Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl 5]:S409; *Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl 5]:S414).
- Клиническое исследование, в котором применялись инъекции энфувиртида. По результатам опроса участников исследования, более 95% доз препарата получили 84% пациентов (XV Международная конференция по проблемам СПИДа, 2004, тезисы WePeB5822).

РЕКОМЕНДАЦИИ

- По данным исследований, частые, интенсивные или длительные контакты со специалистами по улучшению степени соблюдения режима приема препаратов не дают ощутимой пользы; о важности соблюдения режима терапии пациенту должны напоминать все медицинские работники, с которыми он взаимодействует, а не отдельный консультант по этому вопросу.
- Могут принести пользу короткие индивидуальные беседы с пациентом.
- Режим приема препаратов не следует упрощать, если это приведет к снижению противовирусного действия.
- Напоминания о необходимости приема очередной дозы препаратов могут снизить степень соблюдения режима приема препаратов.

ИСХОДНАЯ ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА. В ходе нескольких исследований была выявлена зависимость между исходной вирусной нагрузкой и вероятностью снижения вирусной нагрузки до <50 копий/мл или <500 копий/мл (*AIDS* 1999; 13:187; *Clin Infect Dis* 1999; 29:75; *Arch Intern Med* 2000; 160:1323; *AIDS* 2001; 15:1793; *JAMA* 2001; 286:2560; *N Engl J Med* 2004; 350:1850), а также длительностью вирусологического ответа на терапию (*Clin Infect Dis* 2003; 37:702). По-видимому, в случае применения особо мощных схем терапии, таких как ВААРТ на основе эфавиренза или лопинавира/ритонавира, это не так (*N Engl J Med* 1999; 341:1865; *N Engl J Med* 2002; 346:2039; *N Engl J Med* 2003; 349:2293).

ЛЕЧЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В АНАМНЕЗЕ. В ходе большого числа исследований была установлена обратная зависимость вирусологического ответа от применения антиретровирусных препаратов в прошлом, а именно от количества применявшихся препаратов, количества классов и длительности лечения. Например, в Швейцарском когортном исследовании (Swiss Cohort study) вероятность снижения вирусной нагрузки до <500 копий/мл при ВААРТ составила 91% среди ранее не получавших АРТ пациентов и только 75% среди пациентов, ранее получавших терапию (*Lancet* 1999; 353:863). Среди пациентов, у которых был достигнут неопределяемый уровень РНК ВИЧ, вероятность сохранения вирусной нагрузки <500 копий/мл через 2 года составила 80% для ранее не получавших АРТ пациентов и 62% для пациентов, ранее получавших терапию. Многие специалисты пришли к выводу, что начальная схема лечения наиболее важна, поскольку она с

наибольшей вероятностью обеспечивает подавление репликации вируса в течение длительного времени (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:115).

НАИМЕНЬШЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ. В ходе большого числа исследований было показано, что наименьшее значение вирусной нагрузки позволяет прогнозировать продолжительность вирусологического ответа (*AIDS* 2002; 16:1521; *JAMA* 1998; 279:930; *Lancet* 2001; 358:1760; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:167; *AIDS* 1998; 12:F9). Результаты анализа объединенных данных 9323 пациентов, которые начали получать начальную схему терапии, из 22 когортных исследований, показали, что основными прогностическими факторами наступления смерти или развития входящего в определение СПИДа осложнения служат показатели вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4, измеренные через 6 месяцев после начала терапии (*Lancet* 2003; 362:92).

СКОРОСТЬ СНИЖЕНИЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ. Динамика вирусной нагрузки на фоне терапии позволяет сделать прогноз в отношении наименьшего значения уровня РНК ВИЧ в плазме, которое будет достигнуто у данного пациента, и, соответственно, продолжительности вирусологического ответа. Для достижения оптимального и продолжительного вирусологического ответа у пациентов, принимающих ВААПТ и не лечившихся ранее, показатели вирусной нагрузки должны изменяться следующим образом:

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

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

ФАКТОРЫ, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (НАСТУПЛЕНИЕ СТАДИИ СПИДА ИЛИ СМЕРТИ) ПОСЛЕ НАЧАЛА ВААПТ.

На основании результатов анализа данных 9323 пациентов, которые начали получать начальную схему терапии, из 13 когортных исследований, можно выделить следующие прогностические факторы неблагоприятных исходов, к которым относятся смерть и наступление стадии СПИДа (см. программу-калькулятор рисков на сайте www.art.cohort-collaboration.org):

- **Исходная вирусная нагрузка.** Высокая вирусная нагрузка (более 100 000 копий/мл; это значение было выбрано произвольно) коррелирует с высокой вероятностью подавления репликации вируса (<50 копий/мл через 24–48 недель) для некоторых схем ВААПТ, но не для всех (*J Infect Dis* 2004; 190:280). Наличие корреляции определяется силой противовирусного действия режима терапии. Важнейшими прогностическими показателями долгосрочной эффективности терапии служат количество лимфоцитов CD4 и вирусная нагрузка, измеренные через 6 месяцев после начала терапии.
- Показатели количества лимфоцитов CD4 используются для стратификации риска.
- У пациентов старше 50 лет снижается вероятность долгосрочной эффективности терапии.

- ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков представляют собой единственную группу пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания или наступления смерти (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:46). По результатам многочисленных исследований, фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции служит также сочетанная инфекция вирусом гепатита С, но, по-видимому, такие результаты объясняются тем, что наличие гепатита С косвенно указывает на употребление инъекционных наркотиков (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365; *Lancet* 2003; 362:877). Однако по результатам одного исследования, у ПИН, успешно завершивших лечение от наркотической зависимости, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции примерно такой же, как и у пациентов, никогда не употреблявших инъекционные наркотики (*AIDS* 2001; 27:251).
- Терапия с применением ИП или ННИОТ снижает риск прогрессирования инфекции на 60%, причем для ИП и ННИОТ показатели близки.
- Наиболее важными прогностическими факторами служат вирусная нагрузка и количество лимфоцитов CD4, измеренные через 6 месяцев после начала терапии.

Когда менять режим лечения

КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

- **Вирусологическая неэффективность терапии.** Согласно рекомендациям IAS-USA 2004-2005 гг. (*JAMA* 2004; 292:26), рекомендациям DHHS США (<http://AIDSinfo.nih.gov>) и Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines/index.html>), цель антиретровирусной терапии заключается в достижении устойчивого уровня вирусной нагрузки, не превышающего 50 копий/мл.
 - **Быстрота вирусологического ответа.** Ответ на терапию у пациентов, ранее не получавших АРТ, должен выражаться в снижении вирусной нагрузки на 0,7–1,0 \log_{10} копий/мл через неделю, на 1,5–2,0 \log_{10} копий/мл через 4 недели и до уровня <50 копий/мл через 16–24 недели от начала терапии (см. стр. 16).
 - **«Скачки» вiremии.** Скачки вiremии определяются как преходящие повышения вирусной нагрузки до уровня >50 копий/мл, перед которыми и после которых вирусная нагрузка составляет <50 копий/мл, на фоне приема одной и той же схемы терапии. В одном исследовании вирусная нагрузка измерялась каждые 2–3 дня на протяжении 3–4 месяцев. Было установлено, что скачки вiremии происходят часто (у 9/10 пациентов), они небольшие по величине (медиана составила 79 копий/мл) и продолжительности (<3 дней), не связаны с клиническими событиями (заболевания, вакцинации) и, по-видимому, представляют собой статистические колебания вокруг среднего значения вирусной нагрузки <50 копий/мл (*JAMA* 2005; 293:817). Уровни >200 копий/мл, а также устойчивая вирусная нагрузка >50 копий/мл обычно указывают на вирусологическую неэффективность лечения.
 - **Частота вирусологической неэффективности терапии.** Анализ результатов 12 исследований, проведенных в США и включавших 1197 пациентов, показал, что через 24 недели от начала терапии у 62% пациентов уровень вирусной нагрузки превышал 50 копий/мл (*Clin Infect Dis* 2004; 38:614).
 - **Обоснованность порогового значения, равного 50 копий/мл.** При анализе нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ, выделенных из крови пациентов с устойчивой вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл, не было выявлено признаков формирования резистентных штаммов (*J Infect Dis* 2004; 189:1444; *J Infect Dis* 2004; 189:1452). Такой же анализ, проведенный у пациентов со стабильно низким уровнем вiremии (50–400 копий/мл) выявил наличие мутаций резистентности вируса у 9/21 пациентов, медианный период наблюдения за которыми составил 11 месяцев (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1030).

- **Иммунологическая неэффективность терапии.** Критерием иммунологической неэффективности служит отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 на 25–50 мкл⁻¹ через год от начала ВААПТ (DHHS, <http://AIDSinfo.nih.gov>, 7 апреля 2005 г.). Динамика прироста количества лимфоцитов CD4 коррелирует с динамикой снижения вирусной нагрузки; в среднем прирост количества лимфоцитов CD4 составляет 50 мкл⁻¹ через 4–8 недель при хорошей динамике снижения вирусной нагрузки, а затем составляет 100–150 мкл⁻¹ в год (*JAMA* 2002; 288:222; *J Infect Dis* 2002; 185:471; *JAMA* 2004; 292:1911). Иммунологический ответ, как и следует ожидать, коррелирует с продолжительностью супрессии репликации вируса. Анализ данных 596 пациентов, медианный период наблюдения за которыми составил 2,5 года, с использованием показателей вирусной нагрузки в качестве референтных значений, показал, что количество лимфоцитов CD4 увеличивается на 5,2 мкл⁻¹ в год на каждые 10% времени, в течение которого вирусная нагрузка составляла менее 400 копий/мл, от всего срока наблюдения (*J Infect Dis* 2004; 190:1860).

Хотя такая корреляция прослеживается практически во всех популяционных исследованиях, индивидуальные значения показателей колеблются в широких пределах, и нередко наблюдаются дискордантные изменения показателей в обоих направлениях (*J Infect Dis* 2001; 183:1328; *Clin Infect Dis* 2002; 35:1005). Основная проблема заключается в отсутствии научно обоснованных стратегий ведения пациентов с дискордантными изменениями показателей, например, тех, у кого удалось достичь достаточного уровня супрессии репликации вируса, но при этом прирост количества лимфоцитов CD4 недостаточно выражен.

- **Клиническая неэффективность терапии** определяется как развитие эпизода новой ОИ или обострение латентной ОИ, входящих в определение СПИДа, через 3 месяца от начала ВААПТ. Синдром восстановления иммунной системы (см. стр. 418) не является признаком неэффективности терапии и не служит показанием к замене схемы терапии, поэтому при рассмотрении клинических показаний к замене схемы терапии его следует исключить.

Таблица 4-14. Контроль ответа на терапию из «Руководства по оказанию первичной помощи», с изменениями (*Clin Infect Dis* 2004; 39:609)

Схема	Измерять	Когда	Дополнительные сведения
Новая схема	Вирусную нагрузку	1–4 недели	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Необязательно; вирусную нагрузку измеряют для того, чтобы оценить ответ на терапию, соблюдение режима лечения и наличие вирусной резистентности ▪ Ожидается снижение вирусной нагрузки на 0,7–1,0 log₁₀ копий/мл
Новая схема	Вирусную нагрузку	3–4 месяца	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Стандарт клинической практики ▪ Если не удается достичь снижения вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл, или если вирусная нагрузка возросла до уровня >400 копий/мл после того, как была достигнута хорошая супрессия репликации вируса, или если этого уровня не удалось достичь через 24–48 недель, следует оценить уровень соблюдения режима терапии, а также, при уровне вирусной нагрузки >1000 копий/мл, провести исследование вируса на резистентность

Таблица 4-14. Контроль ответа на терапию из Руководства по оказанию первичной помощи, с изменениями (*Clin Infect Dis* 2004; 39:609) (продолжение)

Схема	Измерять	Когда	Дополнительные сведения
	Количество лимфоцитов CD4	3–4 месяца	<ul style="list-style-type: none"> Стандарт клинической практики При супрессии вирусной репликации ожидается увеличение количества лимфоцитов CD4 на 30–70 мкл⁻¹ через 4 месяца от начала терапии, а затем — на 100–150 мкл⁻¹ в год.
Прекращение АРТ	Вирусную нагрузку Количество лимфоцитов CD4	1, 2 и 3 месяца	<ul style="list-style-type: none"> Ожидается снижение количества лимфоцитов CD4 на 30–70 мкл⁻¹ в месяц и увеличение вирусной нагрузки до уровня, который наблюдался перед началом терапии. Обычно ВААРТ возобновляют при достижении некоторого установленного значения количества лимфоцитов CD4

Таблица 4-15. Терапевтический мониторинг: целевые значения C_{min} антиретровирусных препаратов для подавления репликации вируса дикого типа (из Руководства DHHS от 23 марта 2004 г., с изменениями)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
Ампренавир*	400
Атазанавир [†]	≥150–850
Фосампренавир	400
Эфавиренз	3400
Индинавир	100 (максимум 10 000)
Лопинавир [‡]	1000
Нелфинавир	800
Невирапин	3400
Ритонавир	2100 (в качестве единственного ИП)
Саквинавир	100–250

* Для пациентов, ранее принимавших ИП, минимальная концентрация ампренавира должна составлять 1200 нг/мл

[†] Добавлено автором на основании тезисов 645, XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Бостон

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

Таблица 4-16. Выявление побочных эффектов терапии

Побочные реакции		
Токсичность	Плановые лабораторные анализы	Дополнительные сведения
Лактацидоз: d4T, AZT, ddI	Никаких	<ul style="list-style-type: none"> Определять уровень лактата в сыворотке крови только при наличии симптомов лактацидоза, а также пациентам из групп высокого риска, получающим НИОТ: беременным и перенесшим лактацидоз в прошлом. См. стр. 105.
Гиперлипидемия (<i>Clin Infect Dis</i> 2002; 34:838): d4T, ИП (кроме ATV)	Натощак общий уровень холестерина, уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП, а также уровень триглицеридов при первичном обращении, затем через 3–6 месяцев, затем не реже раза в год	<ul style="list-style-type: none"> Лечить в соответствии с Фремингемской шкалой риска и рекомендациями NCEP. Вызывается ингибиторами протеазы, особенно ритонавиром (дозозависимый побочный эффект). Кроме того, из препаратов класса НИОТ гиперлипидемию чаще вызывает d4T, а из препаратов класса ННИОТ – EFV. Рассмотреть возможность перехода к схеме без ИП или с ATV. См. стр. 108.
Резистентность к инсулину: большинство ИП	Сахар крови натощак при первичном обращении + каждые 3–6 месяцев (IAS-USA), либо через 1–3 месяца + каждые 3–4 месяца (DHHS)	<ul style="list-style-type: none"> Вызывается большинством ИП (кроме ATV). Лечить гипергликемию, желателен инсулин-сенситизирующими препаратами, или перейти к схеме, не содержащей ИП, либо к схеме на основе ATV. См. стр. 107.
Накопление жировых отложений и липоатрофия: d4T, AZT (липоатрофия), ИП, EFV (накопление жировых отложений)	Нет скрининговых тестов	<ul style="list-style-type: none"> При первичном обращении нет необходимости в проведении теста на толерантность к глюкозе. Косметический аспект: наиболее важно субъективное отношение самого пациента. Наилучший метод контроля: измерение обхвата талии или обхвата талии/бедер и груди. Специального лечения нет, но может помочь смена препаратов (переход от ИП-содержащей схемы к не содержащей ИП при формировании жировых отложений и переход от d4T или AZT к TDF или ABC при липоатрофии). См. стр. 103.
Гепатит: NVP (некроз печени), EFV, NVP, все ИП (повышение уровня активности трансаминаз в 3 раза и более), d4T, AZT, ddI (стеатоз печени)	<ul style="list-style-type: none"> Регулярное определение активности АЛТ и АСТ каждые 3–4 месяца (при приеме любой схемы с ИП или ННИОТ) Невирапин: более тщательно отслеживать симптомы гепатотоксичности (см. «Дополнительные сведения») 	<ul style="list-style-type: none"> Невирапин: определять уровни активности АЛТ и АСТ при первичном обращении, через 2, 4, 8, 12, 16 недель, затем каждые 3 месяца (DHHS). TPV/r: обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, у которых повышен риск развития гепатита См. стр. 112.

- Стандартная цель антиретровирусной терапии состоит в том, чтобы добиться подавления репликации вируса, а конкретнее — снижения вирусной нагрузки на $\geq 1 \log_{10}$ копий/мл (90%) за 4 недели и достижения уровня вирусной нагрузки $< 20\text{--}50$ копий/мл за 16–24 недели. Исследования показали, что $< 5\%$ всех заболеваний, включенных в определение стадии СПИДа, развиваются у пациентов с вирусной нагрузкой $< 5\,000$ копий/мл, что говорит о том, что пороги, определяющие вирусологическую и клиническую неэффективность терапии, могут различаться (*AIDS* 1999; 13:1035; *AIDS* 1999; 13:341; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:44; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:154). Однако долгосрочные исследования показывают, что на фоне терапии, неэффективной с точки зрения вирусологических показателей, в конечном итоге появятся признаки клинической и иммунологической неэффективности лечения (*J Infect Dis* 2004; 190:280), а с другой стороны, результаты исследований свидетельствуют об отсутствии закрепления новых мутаций резистентности в течение одного года, на протяжении которого вирусная нагрузка стабильно удерживается на уровне < 50 копий/мл (*J Infect Dis* 2004; 189:1444; *J Infect Dis* 2004; 189:1452). К сожалению, анализ данных больших когорт показал, что достичь такого уровня подавления вирусной нагрузки и удержать его крайне сложно (*Ann Intern Med* 1999; 131:18; *AIDS* 1999; 13:F35). Исследование HCSUS (HIV Cost and Services Utilization Study Consortium — Объединенное исследование по оценке затрат на медицинскую помощь при ВИЧ-инфекции и востребованности отдельных медицинских услуг) выявило, что в 1996–98 годах только у 28% пациентов, проживающих в США и получавших лечение ВИЧ-инфекции, вирусная нагрузка была < 500 копий/мл (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:115). На основании этих наблюдений, большинство специалистов считают снижение вирусной нагрузки до < 50 копий/мл конечной целью терапии, но признают, что для некоторых пациентов эта цель недостижима. Крайне важно отметить, что попытки достичь такого вирусологического ответа могут значительно ограничить будущие возможности лечения из-за появления у вируса резистентных свойств.

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ CD4. Кривая, отражающая динамику изменения количества лимфоцитов CD4, как правило, представляет собой зеркальное отражение кривой снижения вирусной нагрузки. В среднем за первые 4 месяца терапии количество лимфоцитов CD4 увеличивается на $50\text{--}60 \text{ мкл}^{-1}$ с последующим ростом со скоростью $8\text{--}10 \text{ мкл}^{-1}$ в месяц или $100\text{--}150 \text{ мкл}^{-1}$ в год при достаточном подавлении репликации вируса (*J Infect Dis* 2002; 185:471; *Ann Intern Med* 2001; 135:954; *AIDS* 2001; 15:1793; *AIDS* 2001; 15:983). Однако у многих (до 20–30%) пациентов наблюдаются дискордантные изменения показателей количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки: либо минимальный иммунологический ответ несмотря на достаточное подавление вирусной нагрузки, либо рост количества лимфоцитов CD4 на фоне недостаточного вирусологического ответа (*J Infect Dis* 2001; 183:1328; *JAMA* 2001; 285:777). Обычно решения об изменении терапии принимаются на основании данных о вирусной нагрузке. Исключением служит применение комбинации TDF/ddl, для которой характерен слабый иммунологический ответ даже при коррекции дозы ddl и хорошем вирусологическом ответе (*Clin Infect Dis* 2005; 41:901).

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО КОРРЕКЦИИ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

(рекомендации DHHS, апрель 2005, и IAS-USA, 2004, с изменениями)

■ Анализ причин неэффективности проводимой терапии

- *Соблюдение режима терапии:* оценить влияние таких факторов, как доступность терапии, депрессивное состояние пациента, переносимость побочных эффектов терапии, удобство режима приема препаратов (требования к приему пищи, количество таблеток (капсул) на один прием, количество приемов препаратов в сутки), употребление психоактивных веществ, понимание пациентом врачебных предписаний, наличие деменции (см. стр. 70)
- *Удобство режима приема препаратов*
 - Прием препаратов один раз в сутки (см. табл. 4-12, стр. 69)
 - Небольшое количество таблеток (капсул): 2–4 таблетки в сутки — назначение схемы ВААРТ на основе EFV, NVP, ATV, FPV. Применение комбинированного препарата, содержащего EFV, TDF и FTC позволит принимать только одну таблетку в сутки; выход такого препарата на рынок ожидается в 2006 году.
 - Требования к режиму питания: см. ниже.
- *Переносимость*
 - Чаще всего наблюдается непереносимость со стороны ЖКТ. Можно проводить симптоматическое лечение расстройств ЖКТ, включающее применение противорвотных, противодиарейных препаратов, пищевых волокон. Прием препаратов во время еды часто улучшает переносимость терапии, но это не всегда допустимо, например, ddI или не усиленный ритонавиром IDV следует принимать строго натощак.
 - Замена одного препарата в схеме терапии.
- *Фармакокинетические аспекты*
 - Требования к режиму питания: натощак следует принимать ddI, не усиленный ритонавиром IDV и EFV (первые 2–3 недели); во время еды следует принимать ATV, TPV/r, LPV/r, NFV и SQV.
- *Лекарственные взаимодействия* (см. табл. 4-22, стр. 96–99) – не назначать TDF в комбинации с не усиленным ритонавиром ATV, d4T/ZDV, TDF/ddI (если дозировки диданозина не снижены).
- *Резистентность.* Результаты тестирования на резистентность довольно сложно интерпретировать, и лучше всего, если это будет делать специалист. Исследование вируса на резистентность к препаратам дает наиболее точные результаты в отношении препаратов, которые пациент принимал на момент тестирования или закончил принимать не более чем за 4 недели до проведения тестирования. Тестирование на резистентность практически не способно выявить штаммы, составляющие меньшинство (<20%), и поэтому тесты на резистентность позволяют с большей точностью определить препараты, которые будут заведомо неэффективны, нежели препараты, которые, вероятно, будут эффективны. Чтобы оценить резистентные свойства штаммов, которые в настоящий момент составляют меньшинство, следует учесть результаты предыдущих исследований вируса на резистентность, анамнез АРТ, включая продолжительность приема препаратов на фоне признаков вирусологической неэффективности, а также механизмы, обеспечивающие резистентные свойства вируса к определенным антиретровирусным препаратам (высокий генетический барьер для большинства усиленных ритонавиром ИП и аналогов тимидина; низкий барьер для формирования резистентности к ЗТС и ННИОТ).

Ценность результатов тестирования, проведенного после отмены АРТ, зависит от времени, прошедшего от момента приема последней дозы, и от препарата, к которому проверяется чувствительность вируса (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:644). Через ≥ 4 недели после отмены АРТ доминирующим штаммом может стать вирус дикого типа, поэтому следует ожидать, что в течение 4 недель ценность результатов тестирования сохраняется. Тем не менее, некоторые мутации, например, K103N, могут обнаруживаться спустя 9–12 месяцев после отмены терапии и даже позже (*J Clin Lab Anal* 2002; 16:76); возможно, это объясняется тем, что эта мутация не влияет на репликативную способность вируса (*J Med Virol* 2003; 69:1). Мутация M184V оказывает значимое влияние на репликативную способность вируса (AAC 2003; 47:3377) и обычно перестает обнаруживаться через 5–20 недель после отмены АРТ (AAC 2002; 46:2255; *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:644).

■ Рекомендации по коррекции схемы терапии по причине непереносимости

- Изменения, необходимость которых вызвана непереносимостью или побочными эффектами конкретного препарата, входящего в схему, могут сводиться к замене этого препарата при условии, что у пациента наблюдается хороший вирусологический ответ на лечение по первоначальной схеме.
- Изменения в связи с побочными эффектами, характерными для препаратов одного класса (см. стр. 103–115).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА ПРИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

В целом шансы добиться успеха при применении второй схемы АРТ почти столь же велики, как и при применении начальной схемы, однако при дальнейших заменах схемы терапии становится все труднее добиться адекватного снижения вирусной нагрузки.

■ **Неэффективность начальной схемы терапии.** В большинстве случаев при замене начального режима терапии по причине вирусологической неэффективности назначают схему, основанную на препарате другого класса (ННИОТ-содержащую схему ВААРТ меняют на ИП-содержащую, и наоборот); при этом препараты класса ННИОТ заменяют исходя из результатов исследований на чувствительность вируса (*Clin Infect Dis* 2004; 38:613).

■ **Вирусологическая неэффективность при отсутствии мутаций резистентности.** Если исследование на резистентность проводилось на фоне терапии, то причиной вирусологической неэффективности служит недостаточная концентрация антиретровирусных препаратов, как правило, обусловленная недостаточным соблюдением режима терапии, реже лекарственными взаимодействиями, несоблюдением требований к приему препарата натощак или во время еды и т. д.

- Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и вирусная нагрузка не превышает 1000 копий/мл: интенсификация текущего режима терапии или полная замена схемы терапии. При интенсификации схемы терапии снижение вирусной нагрузки до целевого уровня должно произойти через 2–3 недели (AAC 2002; 46:3907) (при вирусной нагрузке >1000 копий/мл решение принимают на основании результатов исследования вируса на резистентность).
- Прием ограниченного числа АРВ препаратов в анамнезе и наличие резистентности вируса к одному препарату: возможна замена одного препарата в схеме АРТ на основании результатов исследования вируса на резистентность.

■ Вирусологическая неэффективность ИП-содержащей схемы АРТ

- При вирусологической неэффективности схемы АРТ на основе усиленного ритонавиrom ИП мутации резистентности часто не обнаруживаются; в этом случае неэффективность терапии часто связана с недостаточным соблюдением режима терапии. Возможные варианты тактики ведения пациента: (1) продолжить терапию

по старой схеме, приложив все усилия по улучшению соблюдения режима приема препаратов, и измерить вирусную нагрузку через 2–4 недели; (2) назначить другой препарат класса ИП; (3) перейти на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ, (4) добавить к схеме еще один препарат класса НИОТ, если есть основания подозревать наличие резистентности к НИОТ.

- При обнаружении у вируса мутаций резистентности к ИП тактика ведения пациента во многом зависит от того, какие именно мутации были выявлены, также учитываются все анамнестические данные о приеме АРВ препаратов и все результаты ранее проведенных исследований вируса на резистентность. Возможные варианты тактики ведения пациента:
 1. Переход на ННИОТ-содержащую схему ВААРТ.
 2. Переход на схему, содержащую два ИП, усиленных ритонавиром (например, LPV/r/SQV или LPV/r/ATV), при приеме которых, согласно фармакокинетическим данным, достигаются эффективные концентрации обоих ИП в плазме крови (*AIDS* 2004; 18:503), хотя данные о клинической эффективности такого подхода ограничены.
 3. Применение комбинаций ИП и ННИОТ, особенно при лечении пациентов, у которых выбор НИОТ ограничен или отсутствует, и которые не принимали ННИОТ раньше. Следует подчеркнуть, что эфавиренз и невирапин снижают концентрации всех прошедших соответствующие испытания ИП, за исключением нелфинавира. Лучше всего было изучено применение комбинаций LPV/r в дозе 533/133 мг (4 капсулы) 2 раза в сутки + EFV в стандартных дозах (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:350; *Antiviral Ther* 2002; 17:165) и IDV/r/EFV в стандартных дозах (*N Engl J Med* 1999; 341: 1865). Однако комбинация LPV/r/EFV уступает по эффективности и переносимости схемам ВААРТ с эфавирензом, включающим 2 активных НИОТ (XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, 2005 г., тезисы 162).
 4. Из препаратов класса ИП в состав схем спасения лучше включать LPV/r, атазанавир и типранавир. Пациентам, у которых ранее была зарегистрирована неэффективность одной ИП-содержащей схемы, можно назначить LPV/r и ATV/r, которые, по-видимому, оказывают сопоставимый эффект в данной клинической ситуации (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599). В такой ситуации также применяется типранавир, который наиболее эффективен при низком уровне резистентности к этому препарату, определяемому по балльной шкале мутаций (см. информацию о типранавире в главе 5). Анализ данных исследования RESIST-1 показал, что у пациентов, получавших TPV/r, наблюдался лучший вирусологический (снижение вирусной нагрузки) и иммунологический ответ (повышение количества лимфоцитов CD4), чем у пациентов контрольной подгруппы, получавших LPV/r (XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, 2005 г., тезисы 560).
 5. У пациентов, у которых ограничен выбор препаратов для продолжения АРТ, важной составляющей терапии служит энфувиртид (*N Engl J Med* 2003; 348:2175; *N Engl J Med* 2003; 348:2186). Этот препарат следует назначать в комбинации с хотя бы одним АРВ препаратом, сохранившим противовирусную активность в отношении вируса у данного пациента.
- **Вирусологическая неэффективность ННИОТ-содержащей схемы АРТ.** Возникновение резистентности к эфавирензу или невирапину влечет за собой появление перекрестной резистентности ко всем применяющимся в настоящее время препаратам данного класса; при этом уровень резистентности высокий, а это означает, что ее нельзя преодолеть путем повышения концентрации препарата в крови; кроме того, исследования не выявили явной пользы от сохранения резистентных свойств вируса ни в отношении снижения репликативной способности, ни в отношении неполного подавления вирусной репликации (*J Med Virol* 2003; 69:1). Кроме того, продолжение приема препаратов класса ННИОТ на фоне вирусологической неэффективности терапии ведет к накоплению дополнительных

мутаций резистентности, которые могут способствовать развитию перекрестной резистентности к ННИОТ второго поколения, находящимся в настоящее время на стадии разработки. По этим причинам ННИОТ должны применяться только в составе схем, обеспечивающих полное подавление вирусной репликации.

- **Вирусологическая неэффективность, обусловленная резистентностью вируса к НИОТ.** Комбинация двух НИОТ является стандартным компонентом схемы ВААРТ; на сегодняшний день не было выявлено комбинации препаратов классов ИП и ННИОТ, которая бы превосходила по эффективности стандартную схему ВААРТ, включающую 2 НИОТ (*N Engl J Med* 1999; 341:1865; *N Engl J Med* 2003; 349:2293). Ламивудин или эмтрицитабин входят в состав большинства схем терапии, даже при наличии у вируса мутации резистентности 184V, поскольку они хорошо переносятся и продолжают оказывать антиретровирусное действие. Это может объясняться тем, что при наличии мутации резистентности 184V репликативная способность вируса снижается и, кроме того, антиретровирусный эффект препаратов при этом частично сохраняется (III конференция IAS «Патогенез и лечение ВИЧ-инфекции», 2005 г., тезисы WeFo0204).
- **Схемы спасения — тактика лечения при неэффективности препаратов трех классов.** С наступлением эпохи ВААРТ определение терапии спасения изменилось. Тактика лечения пациентов, у которых были неэффективны схемы АРТ, содержащие препараты трех классов, иногда называется терапией «спасения».
 - **Критерии эффективности терапии.** Добиться снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл (что является стандартной целью АРТ) у некоторых пациентов не представляется возможным. В таких случаях цель терапии заключается в том, чтобы сохранить или повысить количество лимфоцитов CD4 и предупредить развитие оппортунистических заболеваний. Результаты исследований показывают, что у пациентов, получающих ВААРТ, при стабильной и даже растущей вирусной нагрузке может наблюдаться стабилизация или прирост количества лимфоцитов CD4.
 - **Отмена ВААРТ.** Отменять ВААРТ при вирусологической неэффективности терапии обычно не рекомендуется. По результатам проведенных исследований, после прекращения терапии наблюдается повышение вирусной нагрузки на 0,8–1,0 log₁₀ копий/мл (медиана) и снижение количества лимфоцитов CD4 на 85–100 мкл⁻¹ через 3 месяца (*N Engl J Med* 2003; 349:837; *J Infect Dis* 2000; 181:946). Тем не менее, решение о продолжении приема неэффективной схемы АРТ требует тщательного обдумывания, поскольку в этом случае будут созданы условия для дальнейшего накопления мутаций резистентности и выбор препаратов для дальнейшей терапии может сократиться еще больше (*J Infect Dis* 2003; 188:1001). Отмена АРТ должна рассматриваться только как временная мера, при которой ожидается снижение иммунологических показателей с развитием осложнений, характерных для ВИЧ-инфекции, хотя оно может наступить позже (*AIDS* 2002; 16:201). При выборе тактики лечения следует учитывать возможные варианты схем лечения, возможность выбора препаратов в будущем и стадию заболевания. При количестве лимфоцитов CD4, не превышающем 20 мкл⁻¹, пациент остро нуждается в агрессивной терапии, чего нельзя сказать о пациенте, у которого количество лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹. В настоящее время перед исследователями стоит важная задача — научиться определять основные причины неэффективности терапии, что позволит добиваться поставленных целей без нежелательных последствий в виде побочных эффектов или накопления мутаций резистентности. Большинство специалистов рекомендуют в такой ситуации продолжать терапию ламивудином или эмтрицитабином (III конференция IAS «Патогенез и лечение ВИЧ-инфекции», 2005 г., тезисы WeFo0204) и отменить препараты класса ННИОТ; на сегодняшний день практически нет иных четко сформулированных рекомендаций в отношении данной клинической ситуации.
 - **Схемы спасения.** Два препарата были одобрены FDA для применения исключительно в составе схем спасения — энфувиртид (T20, ENF) и типранавир (TPV). Были проведены клинические испытания, в которых сравнивалась эффективность подобранных индивидуально комбинированных схем АРТ в сочетании с энфувир-

тидом и без добавления энфувиртида с участием 995 пациентов, которые принимали АРВ препараты трех классов, и у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность. У пациентов, получавших энфувиртид, вирусологический ответ был значимо лучше, но данный препарат должен применяться в комбинации с по крайней мере одним антиретровирусным препаратом, который эффективно подавлял репликацию выделенного от пациента вируса *in vitro*. Эффективность типранавира изучалась в клинических испытаниях RESIST-1 и 2, в которых участвовали пациенты с резистентными штаммами вируса, принимавшие АРВ препараты трех классов. К схеме терапии некоторых пациентов добавляли энфувиртид. У пациентов, получавших типранавир, вирусологический ответ был наилучшим; конечные клинические показатели были лучше у пациентов, получавших TPV + ENF. В таблице ниже приведены данные, полученные через 24 недели от начала терапии.

Исследование	Схема	N	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <400 копий/мл
TORO 1 & 2	ENF+ индивидуально подобранная схема АРТ	826	16%*	30%*
	Только индивидуально подобранная схема АРТ†		6%	15%
RESIST 1 & 2	TPV/r + 2 НИОТ + ENF	577	33%*	47%*
	ИП КГ/r + 2 НИОТ + ENF†		14%	22%

* Значимо лучше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$)

† Контрольная группа (ИП КГ = ингибитор протеазы, назначавшийся в контрольной группе)

- **Новые АРВ препараты.** Как еще один вариант, пациент может принять участие в клиническом исследовании, где он будет получать препарат, находящийся на стадии клинических испытаний. Это может быть как новый препарат, принадлежащий к уже применяющемуся классу АРВ препаратов, так и препарат нового класса, например, ингибитор интегразы или антагонист корцептора CCR5 или CXCR4. К препаратам, которые действуют на резистентные штаммы ВИЧ и разработка которых близка к завершению, относятся TMC-114 (новый ИП), TMC-125 (новый ННИОТ) и D-d4FC (новый НИОТ).
- **Мега-БААРТ.** Этим термином называется применение схемы терапии, включающей 6–7 антиретровирусных препаратов, обычно включающей 3 ИП, 1 или 2 ННИОТ и ≥ 2 НИОТ. Конечные результаты клинических исследований таких схем в большой степени различаются, и зарегистрирована высокая частота токсических побочных эффектов (*AIDS* 2001; 15:61; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:58).

СТРАТЕГИЯ ВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ТЕРАПИИ

- **Вирусологическая неэффективность.** Согласно данной стратегии, пациенту, у которого проводимая АРТ неэффективна по вирусологическим критериям и выявлены множественные мутации резистентности у вируса, АРВ терапию следует временно отменить. Обоснованием целесообразности такого подхода служит тот факт, что резистентные штаммы менее жизнеспособны, и в отсутствие селективного действия АРВ препаратов доминирующим станет чувствительный к АРВ препаратам вирус дикого типа. Самым крупным контролируемым исследованием эффективности этой стратегии было CPCRA 064, в котором участвовали 270 пациентов с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл, принимавшие в прошлом АРВ препараты трех классов, и у которых была выявлена резистентность вируса. Эти пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу прерывания терапии и группу, которой была продолжена БААРТ (*N Engl J Med* 2003; 349:837). В группе пациентов, прекративших прием препаратов, наблюдалось значимое снижение количества лимфоцитов CD4 (в среднем на 85 мкл^{-1} через 4 месяца) и

значимое увеличение частоты развития заболеваний, входящих в определение СПИДа (17 и 5 случаев соответственно). Сходные неблагоприятные конечные результаты были получены испанскими исследователями (*Clin Infect Dis* 2004; 39:569). В других исследованиях, где период отмены терапии был короче (8 недель) и проводилась мега-ВААПТ с использованием 6–8 препаратов, результаты были лучше (*AIDS* 2004; 18:217). Однако в этом исследовании теоретическое обоснование отмены терапии соблюдено не было, поскольку новая схема терапии назначалась, когда у вируса еще сохранялись резистентные свойства. Эта стратегия не может быть рекомендована для ведения больных, у которых АРВ терапия неэффективна (Руководство DHHS, 7 апреля 2005 г.).

- **Аутоиммунизация при хронической ВИЧ-инфекции под контролем вирусологических показателей.** Теоретически временная отмена терапии при хорошем вирусологическом ответе вызовет подъем вирусной нагрузки, при этом произойдет активация лимфоцитов CD4 и CD8, обеспечивающих ВИЧ-специфический клеточный иммунный ответ, тем самым повысится уровень иммунологической защиты. Самым крупным исследованием эффективности этой стратегии было Швейцарско-испанское исследование временной отмены терапии (Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial, SSITT), в котором пациентам с вирусной нагрузкой <50 копий/мл в течение ≥6 месяцев отменяли ВААПТ на 2 недели, затем возобновляли прием АРВ препаратов в течение 8 недель, затем снова отменяли и т. д. После четырех таких циклов стабильный вирусологический ответ <5000 копий/мл был достигнут лишь у <20% из 133 участников (*AIDS* 2002; 16:S5157). Эта стратегия не рекомендуется к применению.
- **Аутоиммунизация при острой ВИЧ-инфекции.** Теоретическое обоснование такое же, как при хронической ВИЧ-инфекции, с учетом предположения, частично основанного на результатах экспериментов на обезьянах (*Science* 2000; 290:1591; *Nat Med* 2000; 6:1140), что иммунный ответ у пациентов, начавших получать терапию на стадии острой ВИЧ-инфекции, более выражен. Клинические исследования показали, что в случаях, когда ВААПТ начинают на стадии первичной ВИЧ-инфекции, лимфоциты CD4 и CD8, отвечающие за специфический иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию, сохраняются (*Nature* 2000; 407:523). Первые результаты применения такого подхода были многообещающими, однако длительное наблюдение за пациентами выявило потерю вирусологического ответа у 11 из 14 пациентов (XI Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, 2003, тезисы 24). Этот подход применять не рекомендуется; исключение составляют клинические испытания, проводимые в соответствии с принятыми стандартами (*PLoS Med* 2004; 1:e36).
- **Прерывистый прием АРВ препаратов.** Обоснованием данного подхода служат возможное снижение стоимости лечения, побочных эффектов препаратов и неудобства режима лечения при сохранении уровня подавления вирусной нагрузки. NIH провели два исследования с участием небольших групп пациентов, у которых был достигнут хороший вирусологический ответ на фоне стандартной терапии. Участники исследования получали терапию по стандартным схемам ВААПТ, содержащим эфавиренз или индинавир, каждую вторую неделю (*Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:15161; *J Infect Dis* 2004; 189:174). Через 48 недель такой терапии у пациентов сохранялся стойкий вирусологический ответ и у вируса отсутствовали мутации резистентности. Однако результаты других клинических испытаний прерывистого приема препаратов были далеко не такими успешными. В ходе исследования STACCATO изучалась эффективность нескольких схем ВААПТ в режиме приема препаратов каждую вторую неделю; частота вирусологической неэффективности составила 53% в экспериментальной группе и 5% в контрольной группе, в которой пациенты принимали АРВ препараты ежедневно (*Clin Infect Dis* 2005; 37:1541). Более разумный подход заключается в приеме препаратов 5 раз в неделю с двухдневным перерывами (Five On Two Off [5 дней прием, 2 дня перерыв] или FOTO) при использовании ННИОТ-содержащей схемы ВААПТ. (Во время выходных дней ННИОТ продолжают оказывать противовирусное действие.) Первый опыт применения такого режима приема препаратов в группе из 17 пациентов в рамках клинического исследования FOTO показал, что вирусологический ответ при этом сохраняется (XV Международная конференция по

проблемам СПИДа, 2004 г., тезисы TuPeB4575). Эти подходы рекомендуется применять только в рамках клинических испытаний, пока не будет накоплен достаточный опыт.

- **Прерывание терапии под контролем количества лимфоцитов CD4.** Обоснованием отмены терапии в этом случае служит рекомендация не назначать АРТ пациентам с количеством лимфоцитов $>350 \text{ мкл}^{-1}$, однако у многих пациентов на фоне терапии происходит восстановление количества лимфоцитов CD4 до еще более высоких значений, и, возможно, временная отмена терапии будет безопасна для пациента при условии хорошего ответа на терапию. На данную тему существует по крайней мере 13 публикаций, в том числе 2 проспективных анализа (*AIDS* 2005; 19:287; *AIDS* 2004; 18:439), 6 ретроспективных обзоров (*J Infect Dis* 2002; 186:851; *Clin Infect Dis* 2003; 37:1541; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1351; *Clin Infect Dis* 2005; 40:728; *HIV Med* 2005; 6:12; *AIDS* 2004; 18:2381) и 5 докладов, сделанных на XII Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2005 году (Тезисы 100, 584, 585, 679, 682).

Практически все клинические исследования проводились следующим образом: пациентам с хорошим вирусологическим ответом на терапию и количеством лимфоцитов CD4 $>500 \text{ мкл}^{-1}$ отменяли прием АРВ препаратов. При снижении количества лимфоцитов до уровня $<350 \text{ мкл}^{-1}$ АРТ возобновляли, обычно по старой схеме. При анализе объединенных данных 770 пациентов были получены великолепные результаты. В среднем длительность промежутка времени, в течение которого пациенты не принимали АРВ препараты, составила 8–12 месяцев. У участников исследований не было эпизодов интеркуррентных ОИ, и после возобновления ВААРТ у всех был получен практически единообразный ответ на терапию. Наилучшим прогностическим фактором, определяющим длительность промежутка времени, в течение которого пациент может не принимать АРВ препараты, служит наименьшее значение количества лимфоцитов CD4, которое было зарегистрировано у пациента до начала терапии; чем ниже это значение, тем короче промежуток времени без терапии.

Рекомендации по применению данной стратегии

- До тех пор пока не будут получены результаты проводящегося в настоящее время крупного контролируемого клинического исследования, отвечающего всем необходимым стандартам (исследование SMART), которое позволит научно обосновать применение данной стратегии и выработать рекомендации по ее применению, этот подход следует применять строго индивидуально.
- Пациентов следует предупреждать о том, что уровень вирусной нагрузки после отмены АРВ препаратов быстро возрастет до уровня, который был до начала лечения, что, возможно, повлечет за собой повышение риска передачи ВИЧ. Уровень лимфоцитов CD4, как правило, в течение первых трех месяцев снижается очень резко, затем темп снижения замедляется.
- Примерно у 3% пациентов развивается клиническая картина острого ретровирусного синдрома. Риск развития таких клинических проявлений можно снизить, если не применять данный подход к пациентам, у которых до начала лечения наблюдались высокие уровни вирусной нагрузки.
- Длительность промежутка времени без терапии лучше всего коррелирует с наименьшим значением количества лимфоцитов CD4, которое было зарегистрировано у пациента до начала терапии. Лучше всего применять данный подход у пациентов, которые начали принимать ВААРТ при таком уровне количества лимфоцитов CD4, который в настоящее время не является показанием к терапии.
- К наиболее важным неблагоприятным последствиям временного прерывания терапии под контролем количества лимфоцитов CD4 относятся последствия одновременной отмены всех АРВ препаратов, особенно у пациентов, получающих ННИОТ-содержащие схемы ВААРТ. Эти последствия включают развитие эффекта монотерапии ННИОТ и появление у вируса резистентных свойств.
- Следует отметить, что по мере появления схем ВААРТ, характеризующихся простым режимом приема препаратов, хорошей переносимостью и низкой токсич-

ностью, вероятно, показания к более раннему началу терапии будут расширены, и в этом случае применение данной стратегии будет менее целесообразным.

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

- После прекращения приема эфавиренза или невирапина продолжать прием НИОТ в течение недели (Рекомендации Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции, 2005 г.)
- Заменить эфавиренз или невирапин на ИП, принимать получившуюся схему в течение недели, затем прекратить прием всех препаратов одновременно (Рекомендации Британской ассоциации по вопросам ВИЧ-инфекции, 2005 г.). В клинике Мур (Moore Clinic) ИП-содержащую схему отменяют только через 3–4 недели, основываясь на длительности периодов полувыведения эфавиренза (36–100 часов) и невирапина (25–30 часов).

Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные препараты, утвержденные FDA

Таблица 4-17. Антиретровирусные препараты, утвержденные FDA для лечения ВИЧ-инфекции

Генерическое название (аббревиатура)	Патентованное название	Производитель	Дата утверждения FDA
Зидовудин (AZT, ZDV)	<i>Ретровир</i>	GlaxoSmithKline	Март 1987 г.
Диданозин (ddl)	<i>Видекс</i>	Bristol Myers-Squibb	Октябрь 1991 г.
Зальцитабин (ddC)	<i>Хивид</i>	Hofman-La Roche	Июнь 1992 г.
Ставудин (d4T)	<i>Зерит</i>	Bristol Myers-Squibb	Июнь 1994 г.
Ламивудин (3TC)	<i>Эпивир</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 1995 г.
Саквинавир в твердых желатиновых капсулах (SQV-hgc)	<i>Инвираза</i>	Hoffman-La Roche	Декабрь 1995 г.
Ритонавир (RTV)	<i>Норвир</i>	Abbott Laboratories	Март 1996 г.

Таблица 4-17. Антиретровирусные препараты, утвержденные FDA для лечения ВИЧ-инфекции (продолжение)

Генерическое название (аббревиатура)	Патентованное название	Производитель	Дата утверждения FDA
Индинавир (IDV)	<i>Криксиван</i>	Merck & Co., Inc.	Март 1996 г.
Невирапин (NVP)	<i>Вирамун</i>	Boehringer Ingelheim	Июнь 1996 г.
Нелфинавир (NFV)	<i>Вирасепт</i>	Agouron Pharmaceuticals	Март 1997 г.
Делавирдин (DLV)	<i>Рескриптор</i>	Pharmacia	Апрель 1997 г.
Зидовудин/ Ламивудин (AZT/3TC)	<i>Комбивир</i>	GlaxoSmithKline	Сентябрь 1997 г.
Саквинавир в мягких желатиновых капсулах (SQV-sgc)	<i>Фортоваза</i>	Hoffman-La Roche	Ноябрь 1997 г.
Эфавиренз (EFV)	<i>Сустива</i>	DuPont Pharmaceuticals	Сентябрь 1998 г.
Абакавир (ABC)	<i>Зиаген</i>	GlaxoSmithKline	Февраль 1999 г.
Ампренавир (APV)	<i>Агенераза</i>	GlaxoSmithKline	Апрель 1999 г.
Лопинавир/ ритонавир (LPV/r)	<i>Калетра</i>	Abbott	Сентябрь 2000 г.
Зидовудин/ламивудин/абакавир (AZT/3TC/ABC)	<i>Тризивир</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 2000 г.
Тенофовир дизопроксила фумарат (TDF)	<i>Виреад</i>	Gilead Sciences	Октябрь 2001 г.
Энфувиртид (ENF)	<i>Фузеон</i>	Roche	Март 2003 г.
Атазанавир (ATC)	<i>Рематаз</i>	Bristol Myers-Squibb	Июнь 2003 г.
Эмтрицитабин (FTC)	<i>Эмтрива</i>	Gilead Sciences	Июль 2003 г.
Фосампренавир (FPV)	<i>Лексива</i>	GlaxoSmithKline	Ноябрь 2003 г.
Типранавир (TPV)	<i>Аптивус</i>	Boehringer Ingelheim	Июнь 2005 г.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Таблица 4-18. Нуклеозидные аналоги

	AZT, ZDV	ddI	ddC	d4T	3TC	ABC	TDF	FTC
Генерическое/ Торговое название	Зидовудин/ <i>Ретровир</i>	Диданозин/ <i>Видекс и Видекс ЕС</i>	Зальцитабин/ <i>Хивид</i>	Ставудин/ <i>Зерит</i>	Ламивудин/ <i>Эпивир</i>	Абакавир/ <i>Зиаген</i>	Тенофовир/ <i>Виреад</i>	Эмтрицитабин/ <i>Эмтрива</i>
Формы выпуска	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы 100 мг, и таблетки 300 мг Капсулы Комбивир: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг Таблетки Тризивир: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг Раствор для в/в инъекций, 10 мг/мл Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 125, 200, 250 и 400 мг (<i>Видекс ЕС</i>) Таблетки по 25, 50, 100, 150 и 200 мг, содержащие буферные вещества 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки по 0,375 и 0,75 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг Раствор для приема внутрь, 1 мг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки по 150 и 300 мг Капсулы Комбивир: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг Таблетки Тризивир: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг Эпзиком: ламивудин 300 мг + абакавир 600 мг Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 300 мг Таблетки Тризивир: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг Эпзиком: ламивудин 300 мг + абакавир 600 мг Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 300 мг Трувада: тенофовир 300 мг + эмтрицитабин 200 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы 200 мг Трувада: тенофовир 300 мг + эмтрицитабин 200 мг
Рекомендуемые дозы	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг 2 раза в сутки (или 200 мг 3 раза в сутки; Комбивир – по 1 капсуле 2 раза в сутки; Тризивир – по 1 таб. 2 раза в сутки) 	<ul style="list-style-type: none"> >60 кг: капсулы Видекс ЕС: 400 мг 1 раз в сутки; таблетки Видекс: 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки <60 кг: капсулы Видекс ЕС: 250 мг 1 раз в сутки; таблетки Видекс: 	<ul style="list-style-type: none"> 0,75 мг 3 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> >60 кг: 40 мг 2 раза в сутки <60 кг: 30 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 150 мг 2 раза в сутки Комбивир – по 1 капсуле 2 раза в сутки Тризивир – по 1 таб. 2 раза в сутки Эпзиком – по 1 таб. 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки Тризивир – по 1 таб. 2 раза в сутки Эпзиком – по 1 таб. 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг 1 раз в сутки Трувада – 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 200 мг 1 раз в сутки Трувада – 1 раз в сутки

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

Таблица 4-18. Нуклеозидные аналоги (продолжение)

	AZT, ZDV	ddl	ddC	d4T	3TC	ABC	TDF	FTC
		250 мг 1 раз в сутки или 125 мг 2 раза в сутки ▪ С тенофовиром: 200 мг/сут						
Биодоступность при пероральном приеме	▪ 60%	▪ 30–40%	▪ 85%	▪ 86%	▪ 86%	▪ 83%	▪ 25–39%	▪ 90%
Зависимость от приема пищи; взаимодействия с пищевыми продуктами	▪ Нет; переносимость может улучшаться при приеме во время еды	▪ Уровень ↓ на 55% – принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды	▪ Нет	▪ Нет	▪ Нет	▪ Нет ▪ Алкоголь ↑ уровень абакавира на 41%	▪ Нет	▪ Нет
Период полувыведения из сыворотки крови	▪ 1,1 часа	▪ 1,6 часа	▪ 1,2 часа	▪ 1,0 часа	▪ 5–7 часов	▪ 1,5 часа	▪ 12–26 часов	▪ 10 часов
Период полувыведения из клетки	▪ 7 часов	▪ 25–40 часов	▪ 3 часа	▪ 7,5 часа	▪ 18–22 часа	▪ >3,3 часов	▪ >60 часов	▪ >20 часов
Проникновение в ЦНС (% от уровня в сыворотке крови)	▪ 60%	▪ 20%	▪ 20%	▪ 30–40%	▪ 10%	▪ 30%	▪ ?	▪ ?
Выведение	▪ Метаболизируется до глюкуронида зидовудина (GAZT) ▪ GAZT выводится с мочой	▪ Выводится с мочой (50%)	▪ Выводится с мочой (70%)	▪ Выводится с мочой (50%)	▪ Выводится с мочой в неизменном виде	▪ Метаболизируется ▪ 82% метаболитов выводятся с мочой	▪ Выводится с мочой	▪ Выводится с мочой
Основные побочные эффекты Токсичные эффекты, свойственные всему классу препаратов	▪ Угнетение костного мозга: анемия и/или нейтропения ▪ Субъективные жалобы: непереносимость со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница,	▪ Панкреатит ▪ Периферическая нейропатия ▪ Лактацидоз ▪ Непереносимость со стороны ЖКТ – тошнота, диарея ▪ Нельзя назначать в	▪ Перифери- ческая нейропатия ▪ Лактацидоз ▪ Липоатро- фия ▪ Стоматит	▪ Периферичес- кая нейропатия ▪ Лактацидоз ▪ Липоатрофия ▪ Нельзя назначать в комбинации с ddl, особенно во	▪ Минимальная токсичность	▪ Гиперчувствитель- ность (5%) с лихорадкой, симптомами ЖКТ, кашлем, одышкой, недомоганием, кореподобной сыпью, обычно в первые 6 нед. ▪ Повторный прием	▪ Минимальная токсичность ▪ Иногда непереносимость со стороны ЖКТ ▪ Нефротоксичность	▪ Минимальная токсичность ▪ Иногда гиперпигментац ия (ладони, бока)

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

Таблица 4-18. Нуклеозидные аналоги (продолжение)

	AZT, ZDV	ddl	ddC	d4T	3TC	ABC	TDF	FTC
	астения, утомляемость ▪ Лактацидоз ▪ Липоатрофия	комбинации с d4T, особенно во время беременности		время беременности*		может вызвать угрожающую жизни реакцию		
▪ Лекарственные взаимодействия (антиретровирусные препараты и метадон)	▪ Антагонизм со d4T – не комбинировать	▪ Метадон ↓ уровень ddI на 41%; возможно потребуется увеличить дозу ddI; лучше назначать ddI в капсулах ЕС, который не вступает во взаимодействие с метадоном ▪ TDF увеличивает AUC ddI на 44%. Назначать 250 мг/сут (>60 кг) или 200 мг/сут (<60 кг) ▪ Рибавирин – не назначать одновременно ▪ ATV и IDV – не назначать в комбинации с ddI в таблетках, содержащих буферные вещества	▪ Нет	▪ Метадон ↓ уровень d4T на 27%. Коррекции дозы не требуется. ▪ Антагонизм с AZT – не комбинировать ▪ Повышает AUC ddI: назначать 250 мг/сут (>60 кг) или 200 мг/сут (<60 кг)	▪ Нет	▪ Нет	▪ Увеличивает AUC ddI на 44%: 250 мг/сут (>60 кг) или 200 мг/сут (<60 кг) ▪ Снижает AUC ATV на 25% – применять ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки ▪ LPV/r – снижает AUC TDF на 34%; коррекция дозы не требуется	▪ Нет

* Во время беременности нельзя назначать комбинацию диданозина и ставудина из-за риска развития лактацидоза.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Таблица 4-19. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

	NVP	DLV	EFV
Генерическое/ Торговое название	Невирапин/ <i>Вирамун</i>	Делавирдин/ <i>Рескриптор</i>	Эфавиренз/ <i>Сустива</i>
Формы выпуска	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 200 мг Раствор для приема внутрь, 50 мг/5 мл 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки по 100 и 200 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 50, 100 и 200 мг Таблетки 600 мг
Рекомендуемые дозы	<ul style="list-style-type: none"> 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем 200 мг внутрь 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 400 мг внутрь 3 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 600 мг внутрь 1 раз в сутки перед сном
Биодоступность при пероральном приеме	<ul style="list-style-type: none"> >90% 	<ul style="list-style-type: none"> 85% 	<ul style="list-style-type: none"> Неизвестна
Зависимость от приема пищи; взаимодействия с пищевыми продуктами	<ul style="list-style-type: none"> Нет 	<ul style="list-style-type: none"> Нет 	<ul style="list-style-type: none"> При приеме с жирной пищей C_{\max} возрастает на 29% при приеме капсул и на 79% при приеме таблеток; принимать натощак
Период полувыведения из сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> 25–30 часов 	<ul style="list-style-type: none"> 5,8 часа 	<ul style="list-style-type: none"> 40–55 часов
Период полувыведения из клетки	<ul style="list-style-type: none"> Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 (индуктор CYP3A4); 80% выводится с мочой (метаболиты глюкуронидазы, <5% в неизмененном виде), 10% с калом 	<ul style="list-style-type: none"> Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 (индуктор CYP3A4); 51% выводится с мочой (<5% в неизмененном виде), 44% с калом 	<ul style="list-style-type: none"> Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 (смешанный ингибитор/ индуктор CYP3A4); 14–34% выводится с мочой (<1% в неизмененном виде), 16–61% с калом
Основные побочные эффекты Токсичные эффекты, свойственные всему классу препаратов	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь (в 15–30% случаев); отмена требуется в 7% случаев; редкие случаи синдрома Стивенса – Джонсона, обычно в первые 6–12 недель приема препарата Гепатит с некрозом печени Фактор риска: начальное количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ у женщин, >400 мкл⁻¹ у мужчин Повышенная активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь (в 10–15% случаев); отмена препарата требуется в 4% случаев Повышенная активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ Головная боль Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ЦНС: головокружение, «отключение», сонливость, бессонница, патологические сновидения, спутанность сознания, амнезия, возбуждение, галлюцинации, снижение концентрации внимания – у 40–50% пациентов, обычно проходят в течение 2–3 недель; отмена эфавиренза из-за его токсического действия на ЦНС требуется в 2–6% случаев Сыпь (5–10%); отмена требуется в 1–7% случаев, редко — синдром Стивенса – Джонсона; Тератогенные эффекты у обезьян; нельзя назначать в первом триместре беременности и женщинам, которые могут забеременеть Ложноположительные результаты теста на каннабиноиды (марихуану) Повышенная активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103

Таблица 4-20. Препараты, которые не следует принимать вместе с ингибиторами протеазы и ННИОТ*

Категория	Препараты	ИП и ННИОТ, с которыми нельзя принимать
Антиаритмические	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Флекаинид ▪ Пропафенон ▪ Амiodарон ▪ Хинидин 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LPV/r, RTV, DLV, FPV, RTV, SQV, TPV ▪ RTV, LPV/r, FPV, SQV, TPV ▪ RTV, LPV/r, SQV, TPV ▪ RTV, SQV, TPV
Гиполипидемические	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Симвастатин* ▪ Ловастатин* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и DLV ▪ Все ИП и DLV
Противотуберкулезные	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Рифампин ▪ Рифабутин 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме EFV ▪ DLV
Блокаторы кальциевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Бепридил 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTV, APV, TPV
Антигистаминные	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Астемизол* ▪ Терфенадин* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Нейролептики	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пимозид 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и DLV
Психотропные	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Мидазолам* ▪ Триазолам* ▪ Алпразолам 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP ▪ DLV
Алкалоиды спорыньи	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Производные алкалоидов спорыньи 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Фитопрепараты	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Препараты зверобоя 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все ИП и ННИОТ
Для лечения расстройств ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ингибиторы протонной помпы ▪ Цизаприд 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ATV, DLV ▪ Все ИП и ННИОТ, кроме NVP
Противогрибковые	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Вориконазол 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTV (в том числе в низких дозах), EFV

* Альтернативные препараты: антигистаминные — лоратадин, фексофенадин, цетиризин; психотропные — темазепам, лоразепам; гиполипидемические — аторвастатин, правастатин, возможно, розувастатин.

Ингибиторы протеазы (ИП)

Таблица 4-21. Ингибиторы протеазы

	Индинавир (IDV)	Ритонавир (RTV)	Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)	Типранавир (TPV)	Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Атазанавир (ATV)	Фосампренавир (FPV)
	<i>Криксиван</i>	<i>Норвир</i>	<i>Инвираза</i>	<i>Вирасепт</i>	<i>Аптивус</i>	<i>Калетра</i>	<i>Реатаз</i>	<i>Лексива</i>
Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 200, 333, 400 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы 100 мг Раствор для приема внутрь, 600 мг/7,5 мл 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 200 и 500 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 625 мг Капсулы 250 мг Порошок для приема внутрь, 50мг/г 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы 250 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы: лопинавир 133 мг + ритонавир 33 мг; Раствор для приема внутрь: лопинавир 80 мг + ритонавир 20 мг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 100, 150, 200 мг 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 700 мг
Стандартная доза при отсутствии усиления ритонавиром	<ul style="list-style-type: none"> 800 мг каждые 8 часов; Диданозин в лекарственной форме, содержащей буферные вещества, следует принимать через час после приема индинавира 	<ul style="list-style-type: none"> 600 мг 2 раза в сутки* (применяется редко); Диданозин в лекарственной форме, содержащей буферные вещества, следует принимать через два часа после приема ритонавира 	<ul style="list-style-type: none"> Не следует назначать без ритонавира 	<ul style="list-style-type: none"> 1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется усиление ритонавиром 	<ul style="list-style-type: none"> 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в сутки 800/200 мг (6 капсул или 10 мл) 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 400 мг 1 раз в сутки (с TDF или EFV применять ATV/RTV 300/100 мг 1 раз в сутки) 	<ul style="list-style-type: none"> 1400 мг 2 раза в сутки
Доза при усилении ритонавиром (мг)	IDV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 800/100–200 2 р/сут 400/400 2 р/сут 	—	SQV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 1000/100 2 р/сут 2000/100 1 р/сут 400/400 2 р/сут 	NFV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 500–750/400 2 раза в сутки (не рекомендуется) 	TPV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 500/200 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Комбинированный препарат 	ATV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 300/100 1 раз в сутки 	FPV/RTV <ul style="list-style-type: none"> 700/100 2 раза в сутки 1400/200 1 раз в сутки
Влияние приема пищи; взаимодействия с пищевыми продуктами	<ul style="list-style-type: none"> Концентрации ↓ на 77%; Принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды, либо с небольшим количеством нежирной 	<ul style="list-style-type: none"> Уровень ↑ на 15%; По возможности принимать во время еды для улучшения переносимости 	<ul style="list-style-type: none"> Принимать с ритонавиром, не позднее, чем через 2 часа после еды 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрации ↑ в 2-3 раза (при приеме с жирной пищей); Принимать во время еды (основной или перекуса), предпочтительно 	<ul style="list-style-type: none"> AUC ↑ в 2 раза; Принимать во время еды 	<ul style="list-style-type: none"> Жирная пища ↑ AUC на 50–80%; Принимать во время еды 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ биодоступность на 70% Принимать во время еды 	<ul style="list-style-type: none"> Принимать вне зависимости от приема пищи

Клинические аспекты ВИЧ-инфекции

Таблица 4-21. Ингибиторы протеазы (продолжение)

	Индинавир (IDV)	Ритонавир (RTV)	Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)	Типранавир (TPV)	Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Атазанавир (ATV)	Фосампренавир (FPV)
	<i>Криксиван</i>	<i>Норвир</i>	<i>Инвираза</i>	<i>Вирасепт</i>	<i>Аптивус</i>	<i>Калетра</i>	<i>Реатаз</i>	<i>Лексива</i>
	пищи или обезжиренным молоком; ▪ При одновременном приеме с ритонавиром прием пищи не оказывает влияния			содержащей большое количество жиров				
Биодоступность	▪ 65% (натошак)	▪ Не определена	▪ 4% (без усиления ритонавиром)	▪ От 20% до 80%	▪ Не определена	▪ Не определена	▪ Не определена	▪ Не определена
Хранение	▪ При комнатной температуре	▪ При комнатной температуре или в холодильнике, если хранится >30 дней	▪ При комнатной температуре	▪ При комнатной температуре (15–30°C)	▪ При комнатной температуре	▪ При температуре до 25°C в течение 2 месяцев	▪ При температуре до 25°C	▪ При температуре до 25°C
Период полувыведения из сыворотки крови	▪ 1,5–2 часа	▪ 3–5 часов	▪ 1–2 часа	▪ 3,5–5 часов	▪ 2,5–3,9 часов	▪ 5–6 часов	▪ 7 часов	▪ 7,7 часов
Проникновение в ЦНС	▪ Умеренное	▪ Плохое	▪ Плохое	▪ Умеренное	▪ Неизвестно	▪ Неизвестно	▪ Неизвестно	▪ Умеренное
Выведение	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор CYP3A4	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, CYP3A4>2D6, самый мощный ингибитор 3A4, слабый индуктор	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор CYP3A4 (слабый)	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор CYP3A4	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, индуктор CYP3A4; TPV/r – оказывает только ингибирующее действие Выводится преимущественно с калом	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор и индуктор CYP3A4	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор CYP3A4	▪ Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, ингибитор CYP3A4

Таблица 4-21. Ингибиторы протеазы (продолжение)

	Индинавир (IDV)	Ритонавир (RTV)	Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)	Типранавир (TPV)	Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Атазанавир (ATV)	Фосампренавир (FPV)
	<i>Криксиван</i>	<i>Норвир</i>	<i>Инвираса</i>	<i>Вирасепт</i>	<i>Аптивус</i>	<i>Калетра</i>	<i>Реатаз</i>	<i>Лексива</i>
Побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ (в 10–15% случаев) ■ Нефролитиаз или нефротоксичность (в 10–20% случаев), принимать >1,5 л жидкости в сутки ■ Повышение активности трансаминаз ■ Прочие: головная боль, нечеткость зрения, тромбоцитопения, гепатит, астения, головокружение, сыпь, металлический привкус во рту, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, алопеция, сухость кожи, трещины на губах, паронихии ■ Лабораторные нарушения: повышение непрямого билирубина (без значимых клинических последствий); ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ (в 20–40% случаев): диарея ■ Парестезии вокруг рта и в конечностях (10%) ■ Извращение вкуса (10%) ■ Лабораторные: повышение активности трансаминаз, КФК и мочевой кислоты ■ Прочие: астения, гепатит; раствор для приема внутрь содержит этанол, возможна дисульфирамовая реакция; ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ (10–20%) ■ Головная боль ■ Повышение активности трансаминаз ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов, однако на фоне приема этого препарата изменения липидного спектра незначительные или отсутствуют – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Диарея (10–30%) ■ Повышение активности трансаминаз ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея ■ Повышение активности трансаминаз; у 8% пациентов – 3 или 4 степени тяжести ■ Сыпь: у женщин в 13%, случаев, у мужчин в 4% случаев ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея ■ Астения ■ Повышение активности трансаминаз ■ Раствор для приема внутрь содержит 42% этанола, возможна дисульфирамовая реакция ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 ↑ липиды 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ ■ Лабораторные нарушения: повышение непрямого билирубина (без значимых клинических последствий) ■ Желтуха или пожелтение склер ■ Удлинение интервала PR ■ Повышение активности трансаминаз ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непереносимость со стороны ЖКТ ■ Кожная сыпь (19%) ■ Повышение активности трансаминаз ■ Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов – см. стр. 103

* При назначении ритонавира в полной дозе прием препарата следует начинать в режиме наращивания дозы: в 1-й и 2-й дни: 300 мг 2 раза в сутки; с 3-го по 5-й дни: 400 мг 2 раза в сутки; с 6-го по 13-й дни: 500 мг 2 раза в сутки; на 14-й день: 600 мг 2 раза в сутки.

Лекарственные взаимодействия

Таблица 4-22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов

Препараты	IDV	RTV	SQV	NFV	FPV
Противогрибковые					
Кетоконазол	<ul style="list-style-type: none"> Уровень IDV ↑ на 68% Доза: IDV 600 мг 3 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Кетоконазол ↑ в 3 раза Не превышать 200 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Уровень SQV ↑ на 30% Доза: стандартная 	<ul style="list-style-type: none"> Коррекции дозы не требуется 	<ul style="list-style-type: none"> Кетоконазол ↑ на 44%, APV ↑ на 31% Дозы кетоконазола ≤400 мг в сутки или ≤200 с FPV/r
Вориконазол	<ul style="list-style-type: none"> Применять в стандартных дозах Взаимодействия отсутствуют С IDV/r: см. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> AUC вориконазола 82% Применение RTV в терапевтических дозах противопоказано RTV в низких дозах (100–400 мг/сут): данных нет. Некоторые специалисты рекомендуют не назначать 	<ul style="list-style-type: none"> Данных нет Возможно взаимное угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами См. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Данных нет Возможно взаимное угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами 	<ul style="list-style-type: none"> Данных нет Возможно взаимное угнетение метаболизма; следить за возможными побочными эффектами FPV/r: см. RTV
Антимикробактериальные					
Рифампин	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↓ на 89% Противопоказан 	<ul style="list-style-type: none"> RTV ↓ на 35% Лучше назначить рифабутин 	<ul style="list-style-type: none"> SQV ↓ 84% Противопоказан 	<ul style="list-style-type: none"> NFV ↓ на 82% Противопоказан 	<ul style="list-style-type: none"> APV ↓ на 82% Противопоказан
Рифабутин	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↓ на 32% Рифабутин ↑ в 2 раза ↓ рифабутин до 150 мг ежедневно или 300 мг 3 раза в неделю, IDV 1000 мг 3 раза в сутки IDV/RTV: см. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Рифабутин ↑ в 4 раза ↓ рифабутин до 150 мг через день или 3 раза в неделю С усиленными ритонавиром ИП: стандартная доза для ИП и RTV + рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня или 150 мг 3 раза в неделю 	<ul style="list-style-type: none"> Саквинавир ↓ на 40% SQV+ RTV: см. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> NFV: если доза 1250 мг 2 раза в сутки, не менять Рифабутин ↑ в 2 раза ↓ рифабутин до 150 мг ежедневно или 300 мг 3 раза в неделю NFV: 1250 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> APV ↓ на 15% Рифабутин ↑ на 193% ↓ рифабутин до 150 мг ежедневно или 300 мг 3 раза в неделю Стандартная доза FPV FPV/r: см. RTV
Кларитромицин	<ul style="list-style-type: none"> Кларитромицин ↑ на 53% Коррекция дозы не требуется 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитромицин ↑ на 77% Требуется коррекция дозы при почечной недостаточности 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитромицин ↑ на 45% Саквинавир ↑ на 177% Коррекции дозы не требуется 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> APV ↑ на 18% Коррекции дозы не требуется
Оральные контрацептивы	<ul style="list-style-type: none"> Коррекции дозы не требуется 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции
Гиполипидемические					
Аторвастатин	<ul style="list-style-type: none"> Применять с осторожностью – начинать с 10 мг в сутки Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации аторвастатина ↑ на 450% Начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации аторвастатина ↑ на 450% Начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Статин ↑ на 74% Начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Статин ↑ на 150% Начинать с 10 мг в сутки
Правастатин	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации правастатина ↓ на 50% Стандартные дозы 	<ul style="list-style-type: none"> При одновременном приеме с SQV/RTV концентрации правастатина ↓ на 50% Стандартные дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Правастатин ↓ Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных

ТМЛ — терапевтический мониторинг лекарственных средств

Таблица 4-22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	IDV	RTV	SQV	NFV	FPV
Противосудорожные					
Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин	<ul style="list-style-type: none"> Карбамазепин значительно ↓ уровень IDV Назначить другую антиретровирусную схему, или RTV + IDV, или IDV (под контролем с помощью ТМЛ) Можно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам 	<ul style="list-style-type: none"> Применять с осторожностью Следить за концентрацией противосудорожных средств Можно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам 	<ul style="list-style-type: none"> Неизвестно, но могут значительно ↓ уровни SQV Отслеживать уровни противосудорожного препарата Можно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам 	<ul style="list-style-type: none"> Уровень фенитоина ↓ на 20–40% Может существенно ↓ уровень NFV: можно продолжить прием NFV под контролем с помощью ТМЛ Следить за уровнями противосудорожных препаратов Можно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам 	<ul style="list-style-type: none"> Может существенно ↓ уровень APV Можно продолжить прием FPV под контролем с помощью ТМЛ Отслеживать уровни противосудорожного препарата Можно назначить вальпроевую кислоту или леветирацетам
Метадон (см. стр. 256)	<ul style="list-style-type: none"> Уровни метадона не изменяются Уровни IDV не изменяются 	<ul style="list-style-type: none"> Метадон ↓ на 37% Небольшое ↓ активного R-изомера Может потребоваться ↑ дозы метадона 	<ul style="list-style-type: none"> Небольшое ↓ активного R-изомера 	<ul style="list-style-type: none"> NFV снижает уровень метадона Нет изменений уровня активного R-изомера APV C_{min} на 25% 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных Уровни метадона ↓ на 35% Нет изменений уровня активного R-изомера
Прочие взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> Грейпфрутовый сок ↓ уровни IDV на 26% Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа Амлодипин: AUC амлодипина ↑ на 90% с IDV/г: наблюдение 	<ul style="list-style-type: none"> Дезипрамин ↑ на 145% Теofilлин ↓ на 47%, следить за уровнями Тразодон: AUC ↑ в 2,4 раза – отслеживать вероятные побочные эффекты Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа 	<ul style="list-style-type: none"> Грейпфрутовый сок ↑ уровни SQV Дексаметазон ↓ уровни SQV Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа 	<ul style="list-style-type: none"> Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа 	
Противогрибковые					
Кетоконазол	<ul style="list-style-type: none"> Кетоконазол ↑ в 3 раза LPV ↑ на 13% Не превышать 200 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Если без усиления ритонавиром – коррекция дозы не требуется Не требуется коррекция дозы ATV/г: см. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни кетоконазола ↑ Не превышать 200 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Кетоконазол ↓ на 63% NVP ↑ на 15–30% Не рекомендуется 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных
Вориконазол	<ul style="list-style-type: none"> Взаимное угнетение метаболизма, см. RTV 		<ul style="list-style-type: none"> Возможно взаимное угнетение метаболизма: отслеживать вероятные побочные эффекты 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных NVP ↑, вориконазол ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ AUC вориконазола на 77% ↑ EFV на 44% Противопоказано

ТМЛ — терапевтический мониторинг лекарственных средств

Таблица 4-22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	LPV/r	ATV	TPV	NVP	EFV
Антимикобактериальные					
Рифампин	<ul style="list-style-type: none"> AUC LPV ↓ на 75% Нельзя назначать вместе 	<ul style="list-style-type: none"> Нельзя назначать вместе 	<ul style="list-style-type: none"> LPV ↓ на 75% Противопоказан 	<ul style="list-style-type: none"> NVP ↓ на 20–58% Не рекомендуется из-за потенциальной гепатотоксичности; на фоне приема тщательно следить за изменениями показателей функции печени 	<ul style="list-style-type: none"> Эфавиренз ↓ на 25% Доза эфавиренза 800 мг/сутки
Рифабутин	<ul style="list-style-type: none"> LPV ↓ на 17% Рифабутин: ↑ в 3 раза, ↓ дозу рифабутина до 150 мг через день LPV/r: стандартная доза 	<ul style="list-style-type: none"> Рифабутин: ↑ в 2,5 раза Доза рифабутина 150 мг через день или 3 раза в неделю ATV: стандартная доза ATV/r: см. RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Рифабутин: ↑ в 3 раза Доза рифабутина 150 мг через день или 3 раза в неделю 	<ul style="list-style-type: none"> NVP ↓ на 16%; рифабутин без изменений NVP: доза не меняется Рифабутин: стандартная доза 	<ul style="list-style-type: none"> EFV без изменений Рифабутин: ↓ на 35% Доза рифабутина ↑ до 450 мг в сутки или 600 мг 3 раза в неделю EFV: стандартная доза
Кларитромицин	<ul style="list-style-type: none"> AUC кларитромицина ↑ на 77%; коррекция дозы при почечной недостаточности 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитромицин ↑ на 94%; риск удлинения интервала QTc ↓ дозу на 50%; возможно, назначить азитромицин 	<ul style="list-style-type: none"> TPV ↑ 66% Коррекция дозы требуется только при почечной недостаточности: ↓ дозу кларитромицина на 50% при CrCl 30–60 мл/мин и на 75% при CrCl <30 мл/мин 	<ul style="list-style-type: none"> NVP ↑ на 26% Кларитромицин: ↓ на 30% Доза стандартная; возможно, назначить азитромицин 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитромицин ↓ на 39%, но метаболит 14-ОН ↑ на 34% Высокая частота появления сыпи Отслеживать эффективность или применять азитромицин
Оральные контрацептивы	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции 	<ul style="list-style-type: none"> Использовать другой метод контрацепции
Гиполипидемические					
Аторвастатин	<ul style="list-style-type: none"> Статин ↑ в 5,9 раза Начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных; ожидается ↑↑ AUC статина Применять с осторожностью – начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Статин ↑ в 9 раз Начинать с 10 мг в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> AUC аторвастатина ↓ на 43% Не превышать максимальную дозу
Правастатин	<ul style="list-style-type: none"> Статин ↑ на 33% Стандартные дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных

ТМЛ — терапевтический мониторинг лекарственных средств

Таблица 4-22. Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции доз или осторожности при применении комбинаций препаратов (продолжение)

Препараты	LPV/r	ATV	TPV	NVP	EFV
Противосудорожные					
Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин	<ul style="list-style-type: none"> Фенитоин: ↓ уровни LPV, RTV и фенитоина – не назначать или LPV под контролем с помощью ТМЛ Карбамазепин ↑ с RTV Следить за уровнями противосудорожных препаратов Можно назначить вальпроевую кислоту, или леветирацетам, или ламотригин 	<ul style="list-style-type: none"> Может значительно ↓ уровень ATV Следить за уровнями противосудорожных препаратов Можно назначить вальпроевую кислоту, или леветирацетам, или ламотригин Можно назначить ATV под контролем с помощью ТМЛ 	<ul style="list-style-type: none"> Снижает уровни TPV По-разному действует на уровни противосудорожных препаратов – следить за уровнями противосудорожных препаратов, либо применять вальпроевую кислоту, леветирацетам или ламотригин 	<ul style="list-style-type: none"> Неизвестно Следить за уровнями противосудорожных препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> Неизвестно Применять с осторожностью Следить за уровнями противосудорожных препаратов
Метадон	<ul style="list-style-type: none"> Метадон ↓ на 53% Требуется тщательное наблюдение, может понадобиться ↑ дозу метадона 	<ul style="list-style-type: none"> Не взаимодействуют 	<ul style="list-style-type: none"> Метадон: может понадобиться ↑ дозу метадона 	<ul style="list-style-type: none"> NVP без изменений Метадон ↓ на 60% Постепенно повышать дозу метадона 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни метадона ↓ на 52% Постепенно повышать дозу метадона; были сообщения о случаях синдрома отмены
Прочие взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа 	<ul style="list-style-type: none"> Антагонист H₂-рецепторов – принимать с промехотком в 12 часов Принимать ATV за 2 часа до или через час после приема антацидов Ингибиторы протонной помпы: не назначать Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Тадалафил: ≤10 мг/72 часа Блокаторы кальциевых каналов: постепенно подбирать дозу, следить за изменениями на ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> Силденафил: не превышать 25 мг/48 часов Варденафил: ≤2,5 мг/72 часа с RTV Антациды: разделить прием на ≥2 часа AZT: AUC ↓ на 31–42%, коррекция дозы (?) ddl: промежуток между приемами TPV и ddl EC должен составлять не менее 2 часов 	<ul style="list-style-type: none"> Флуконазол: уровни NVP ↑ на 100% – возможны гепатотоксические эффекты 	<ul style="list-style-type: none"> Контроль уровня варфарина при одновременном применении

ТМЛ — терапевтический мониторинг лекарственных средств

Таблица 4-23. Лекарственные взаимодействия ИП и ННИОТ: изменения концентраций (AUC) и назначаемых доз

Препарат	RTV	SQV	NFV	LPV/r	ATV	NVP	FPV	TPV	EFV
IDV	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↑ в 2–5 раз Дозы: 400 мг 2 раза в сутки + RTV 400 мг 2 раза в сутки или индинавир 800 мг 2 раза в сутки + RTV 100–200 мг 2 раза в сутки — ↑ риск образования камней в почках 	<ul style="list-style-type: none"> IDV — никакого эффекта SQV ↑ в 4–7 раз[†] Дозы: недостаточно данных 	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↑ на 50%, нелфинавир ↑ на 80% Дозы: недостаточно данных для комбинации индинавир 1200 мг 2 раза в сутки + нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↑ C_{min} на 240%; Дозы: IDV 600 или 666 мг 2 раза в сутки + LPV/r в стандартной дозе (3 капсулы 2 раза в сутки) 	<ul style="list-style-type: none"> Не рекомендуется 	<ul style="list-style-type: none"> IDV ↓ на 28%; NVP — никакого эффекта Дозы: IDV 999 мг каждые 8 часов, NVP в стандартной дозе или IDV 1000 мг + RTV 100 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе 	<ul style="list-style-type: none"> Неполные данные 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> EFV ↓ на 31%; Дозы: IDV 999 мг каждые 8 часов, EFV 600 мг перед сном Возможно IDV 800 мг 2 раза в сутки + RTV 200 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг перед сном
RTV	—	<ul style="list-style-type: none"> RTV — никакого эффекта SQV ↑ в 20 раз[†] Дозы: <i>Инеураза</i>/г 1000/100 мг 2 раза в сутки или 2000/100 мг 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> RTV — никакого эффекта NFV ↑ в 1,5 раза Дозы: RTV 400 мг 2 раза в сутки + нелфинавир 500–750 мг 2 раза в сутки (недостаточно данных) 	<ul style="list-style-type: none"> Комбинированная лекарственная форма 	<ul style="list-style-type: none"> ATV ↑ в 2,4 раза ATV 300 мг + RTV 100 мг 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> RTV ↓ на 11% NVP — никакого эффекта Дозы: стандартные для обоих препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> APV ↑ в 2 раза Ранее получавшим ИП: FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в сутки Ранее не получавшим ИП: FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в сутки или FPV 1400 мг + RTV 200 мг 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> Следует назначать в комбинации (TPV 500 мг 2 раза в сутки + RTV 200 мг 2 раза в сутки) 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни: RTV ↑ на 18% EFV ↑ на 21% Дозы: стандартные для обоих препаратов
SQV	—	—	<ul style="list-style-type: none"> SQV ↑ в 3–5 раз NFV ↑ на 20%[†] Дозы: NFV 1250 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> AUC SQV ↑ Дозы: <i>Инеураза</i> 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r в стандартной дозе 	<ul style="list-style-type: none"> SQV 1200 мг 1 раз в сутки + ATV 400 мг 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> SQV ↓ на 25%; NVP — никакого эффекта Дозы: NVP в стандартной дозе + <i>Инеураза</i> 1000 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> SQV ↓ на 32% APV ↓ на 39% Рекомендации отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказано 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни: SQV ↓ на 62% EFV ↓ на 12% Одновременное применение без RTV не рекомендуется Возможно SQV 400 мг + RTV 400 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг перед сном
NFV	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> LPV ↓ на 27%; NFV ↑ на 27% Дозы: LPV 4 капсулы 2 раза в сутки, NFV 1000 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> NFV: Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> NFV ↑ на 10% NVP — никакого эффекта Дозы: стандартные для обоих препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендации отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказано 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни: NFV ↑ на 20%; Дозы: стандартные для обоих препаратов
LPV/r	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> LPV ↓ на 55% LPV/r 533/133 мг 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе 	<ul style="list-style-type: none"> C_{min} LPV ↓ на 64% LPV/r 533/133 мг 2 раза в сутки + FPV 1400 мг 2 раза в сутки (минимальные данные) 	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказано 	<ul style="list-style-type: none"> Уровни: LPV ↓ на 62% EFV без изменений LPV/r 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе
ATV	—	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> ATV ↓ Не рекомендуется 	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказано 	<ul style="list-style-type: none"> ATV AUC ↓ на 74% ATV 300 мг + RTV 100 мг + EFV в стандартной дозе
FPV	—	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных Возможно FPV 700 мг / RTV 100 мг 2 раза в сутки; NVP в стандартной дозе 	—	<ul style="list-style-type: none"> Нет данных 	<ul style="list-style-type: none"> APV C_{min} ↓ на 36% Дозы: Возможно FPV 700 мг / RTV 100 мг 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе или FPV 1400 мг + RTV 300 мг 1 раз в сутки

Таблица 4-24. Подбор доз АРВ препаратов при почечной и печеночной недостаточности

Препарат	Обычная доза	Доза при почечной недостаточности CrCl в мл/мин			Доза при гемодиализе	Нарушение функции печени
Зидовудин	300 мг 2 раза в сутки	CrCl < 15 мл/мин: 100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки			100 мг 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки [†]	Возможно потребуются снизить дозу
Диданозин	При весе >60 кг 400 мг 1 раз в сутки При весе <60 кг 250 мг 1 раз в сутки	CrCl*	>60 кг	<60 кг	Как при CrCl < 10 мл/мин [†]	Обычная доза
		30–59 мл/мин	200 мг в сутки	125 мг в сутки		
		10–29 мл/мин	125 мг в сутки	100 мг в сутки		
Ставудин	При весе >60 кг 40 мг 2 раза в сутки При весе <60 кг 30 мг 2 раза в сутки	CrCl*	>60 кг	<60 кг	Как при CrCl 10–25 мл/мин [†] Принимать после диализа	Дозы не определены: использовать с осторожностью
		26–50 мл/мин	20 мг 2 р/сутки	15 мг 2 р/сутки		
		10–25 мл/мин	20 мг 1 р/сутки	15 мг 1 р/сутки		
Зальцитабин	0,75 мг 3 раза в сутки	CrCl 10–40 мл/мин: 0,75 мг 2 раза в сутки CrCl <10 мл/мин: 0,75 мг 1 раз в сутки			Нет данных	Обычная доза
Тенофовир	300 мг в сутки	CrCl 30–49 мл/мин: 300 мг 1 раз в 48 часов 10–29 мл/мин: 300 мг 2 раза в неделю <10 мл/мин: рекомендации отсутствуют			300 мг в неделю Принимать после диализа	Обычная доза
Ламивудин	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	CrCl 30–49 мл/мин: 150 мг 1 раз в сутки 15–29 мл/мин: 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки 5–14 мл/мин: 150 мг, затем 50 мг 1 раз в сутки <5 мл/мин: 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки			Нет данных	Обычная доза
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	200 мг 2 раза в сутки при печеночной недостаточности класса А по шкале Чайлда-Пью; при классах В и С противопоказано

Таблица 4-24. Подбор доз АРВ препаратов при почечной и печеночной недостаточности (продолжение)

Препарат	Обычная доза для взрослого	Доза при СКФ>50 мл/мин	Доза при СКФ 10-50 мл/мин	Доза при СКФ<10 мл/мин	Доза при гемодиализе	Печеночная недостаточность
Эфавиренз	600 мг 1 раз в сутки	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Вероятно, допустима обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
Невирапин	200 мг 1 раз в сутки x 14 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Не применять при заболеваниях печени тяжелой степени
Нелфинавир	1250 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза Принимать после диализа	Применять с осторожностью
Индинавир	800 мг 3 раза в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	600 мг каждые 8 часов
Ритонавир	600 мг 2 раза в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
Типранавир/ ритонавир	500/200 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	При заболеваниях печени легкой степени тяжести назначать в обычных дозах
Саквинавир	Усиливать ритонавиром (см. стр. 294)	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
Лопинавир/ ритонавир	400/100 мг 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Применять с осторожностью
Атазанавир	400 мг 1 раз в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	<u>Шкала Чайлда-Пью:</u> Класс В: 300 мг 1 раз в сутки >9 баллов: не назначать
Фосампренавир	1400 мг 2 раза в сутки [§]	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	<u>Шкала Чайлда-Пью:</u> Класс В: 700 мг 2 раза в сутки 9-12 баллов: не назначать Не использовать усиление ритонавиром при печеночной недостаточности
Энфувиртид	90 мг подкожно 2 раза в сутки	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза

[†] В дни диализа принимать препарат следует после диализа. При гемодиализе выводится значительное количество диданозина (*Clin Pharm Ther* 1996; 60:535), ставудина (*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2149), зальцитабина, ламивудина, тенофовира и нелфинавира (*AIDS* 2000; 14:89). При гемодиализе практически не выводятся зидовудин (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:242), абакавир, эфавиренз (*AIDS* 2000; 14:618), невирапин (*Nephro Dial Transplant* 2001; 16:192), индинавир (*Nephro Dial Transplant* 2000; 15:1102), ритонавир (*Nephron* 2001; 87:186), саквинавир (*Nephron* 2001; 87:186) и лопинавир/ритонавир (*AIDS* 2001; 15:662).

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

[§] Информацию о коррекции дозы при комбинировании с другим ИП см. в табл. 4-21, стр. 93.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

■ Фармакокинетика лекарственных препаратов при нарушении функции печени (*J Infect Dis* 2005; 40:174)

- НИОТ. При печеночной недостаточности фармакокинетика НИОТ изменяется незначительно, поскольку эти препараты практически не подвергаются метаболизму при первом прохождении через печень, плохо связываются с белками и выводятся преимущественно почками. Заболевания печени не служат показанием к коррекции доз НИОТ; исключение составляет абакавир, который назначают в дозе 200 мг 2 раза в сутки при нарушениях функции печени класса А по шкале Чайлда-Пью, а при нарушениях классов В и С применение этого препарата противопоказано.
- ННИОТ. У пациентов с нарушениями функции печени минимальные уровни эфавиренза и невирапина изменяются незначительно.
- ИП. Препараты данного класса метаболизируются ферментами системы цитохрома; при печеночной недостаточности рекомендуется корректировать дозы препаратов.
 - NFV: концентрации повышаются, но без значимых последствий
 - IDV без ритонавира рекомендуется назначать в дозе 600 мг каждые 8 часов; IDV/r — в дозе 200/100 мг 2 раза в сутки
 - SQV: в стандартных дозах
 - LPV/r: данных нет; рассмотреть вопрос о необходимости терапевтического мониторинга
 - ATV: класс В по шкале Чайлда-Пью – 300 мг 1 раз в сутки; класс С – применение противопоказано; усиление ритонавиром не рекомендуется

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных классов

Источники: рекомендации DHHS (7 апреля 2005), IAS-USA (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257), рекомендации по питанию, утвержденные министерством здравоохранения США (*Clin Infect Dis* 2003; 31:Suppl 2)

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

Липодистрофия

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

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

зидовудин и диданозин (*Sex Trans Infect* 2001; 77:158). Причины накопления жировых отложений точно не установлены.

■ **Частота.** По данным различных исследований, липодистрофия развивается у 20–80% пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Такой широкий диапазон обусловлен гетерогенностью популяции и отсутствием стандартного определения липодистрофии (*AIDS* 1999; 13:1287; *AIDS* 1999; 13:2493; *Lancet* 2000; 356:1423; *Clin Infect Dis* 2002; 34:248; *Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S84; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:18). Частота случаев развития видимых изменений жирового слоя тела, достаточно серьезных, чтобы быть замеченными и врачом, и пациентом, среди пациентов, принимающих 2 НИОТ и ИП, была 17% при средней продолжительности наблюдения 18 месяцев (*Lancet* 2001; 357:592). Частота формирования жировых отложений в области живота составила 9,2/100 пациенто-лет, а частота липоатрофии — 7,7/100 пациенто-лет. Метаанализ пяти серий случаев, включавших в общей сложности 5435 пациентов, получавших ВААРТ, показал, что отложение жировой ткани наблюдалось в 17–67% случаев, а атрофия жировой ткани — в 20–75% случаев (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S84).

■ Антиретровирусные препараты

- Формирование жировых отложений часто наблюдается у пациентов, получающих схемы ВААРТ на основе ИП (*AIDS* 2001; 15:231; *AIDS* 1999; 13:2493); отношение шансов в контролируемых испытаниях составляет 2,6–3,5 (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S84). Однако увеличение объема жировых отложений может происходить и у ВИЧ-инфицированных, не принимающих ИП. Эти изменения необязательно сочетаются с гиперлипидемией (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:351; *Arch Intern Med* 2000; 150:2050).
- Липоатрофия в большей степени связана с приемом НИОТ, особенно с приемом ставудина и, реже, зидовудина (*AIDS* 2000; 14:F25; *AIDS* 1999; 13:1659), хотя получены и противоречащие данные (*Lancet* 2001; 15:231; *Antiviral Therapy* 2000; 5:S55). Предполагаемый механизм — ингибирование гамма ДНК-полимеразы, отвечающей за целостность митохондриальной ДНК (*N Engl J Med* 2002; 346:81).

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

- Жалобы
- Физикальный осмотр, регулярное фотографирование
- Соотношение окружностей талии и бедер (>0,85 для женщин, >0,95 для мужчин) — методика безопасна, может проводиться в любых условиях, экономична*
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) — хорошо подходит для измерения объема жировых отложений на конечностях, но не висцеральной жировой клетчатки*
- Ультразвуковое исследование — мало опубликованных данных об опыте применения*
- Компьютерная томография и МРТ — золотые стандарты диагностики*
- Биоэлектрический импеданс — непроверенный метод, не рекомендуется*

* Оценки приведены по обзорной публикации, подготовленной IAS-USA (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:2570)

■ Лечение

- **Диета с низким содержанием жиров и аэробная физическая нагрузка** могут отчасти замедлить процесс формирования жировых отложений (*AIDS* 1999; 13:231; *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18:CD001796), однако они могут обострить липоатрофию.
- **Гормон роста** (до 6мг/кг/сут) может уменьшить жировые отложения (*Ann Intern Med* 1996; 125:873; *AIDS* 1999; 13:2099; *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:727), но эффект пропадает после прекращения лечения (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 35:249). К недостаткам такого лечения относятся высокая стоимость и побочные эффекты, в

том числе гипергликемия, задержка жидкости в организме, артериальная гипертензия, синдром запястного канала, дальнейшая потеря подкожного жира, а также необходимость постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время изучается эффективность низких доз гормона роста (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:379; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:367).

- **Гормон, высвобождающий гормон роста.** Предварительные результаты клинического испытания (1 мг подкожно 2 раза в сутки в течение 12 недель) свидетельствуют о значимом уменьшении объема висцеральной жировой клетчатки и увеличении объема жирового слоя на конечностях при отсутствии изменений липидного спектра и резистентности к инсулину (*JAMA* 2004; 292:210). К недостаткам данного метода лечения относятся необходимость подкожных инъекций 2 раза в сутки и высокая стоимость — примерно 1800 долл. в месяц.
- **Тиазолидиндионы.** Были получены предварительные данные об эффективности препаратов этого класса при лечении липодистрофии (*Ann Intern Med* 2000; 133:263), однако плацебо-контролируемое исследование не выявило положительных результатов от применения розиглитазона (в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 48 недель) у 108 пациентов с липодистрофией (*Lancet* 2004; 363:429).
- **Метформин** (500 мг 2 раза в сутки) улучшает чувствительность к инсулину и способствует потере веса и уменьшению жировых отложений в брюшной полости у пациентов, страдающих инсулиновой резистентностью и увеличением объема жировой клетчатки (*JAMA* 2000; 284:472; *AIDS* 1999; 13:1000). Он может также снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний (*J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4611). Результаты проведенных начальных исследований рассматриваются как предварительные и не позволяющие сделать окончательные выводы (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96).
- **Косметическая хирургия** при накоплении жира включает удаление липом и жировой ткани с груди и верхней части спины хирургическим путем или при помощи липосакции. Сейчас исследуется ряд имплантатов и инъекций для коррекции лицевой липодистрофии. Для лечения атрофии жирового слоя на лице в настоящее время с успехом применяются инъекции поли-L-молочной кислоты (*Скульптра*); это препарат получил одобрение FDA для лечения лицевой липодистрофии. Инъекции жира или коллагена быстро рассасываются, давая кратковременный эффект.
- **Изменение схемы АРТ** с переходом от ИП к ННИОТ иногда способствует уменьшению жировых отложений, хотя получены противоречивые данные, а изменения происходят медленно (*J Infect Dis* 2001; 184:914; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1266). Замена ставудина или зидовудина на абакавир или тенофовир может со временем улучшить внешний вид пациента с липодистрофией (*JAMA* 2002; 288:207; III конференция IAS «Патогенез и лечение ВИЧ-инфекции», 2005 г., тезисы TuPe2.2B12; XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Бостон, 2005 г., тезисы 44LB; XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Бостон, 2005 г., тезисы 45LB; *Clin Infect Dis* 2004; 38:263; *AIDS* 2005; 19:15). Результаты исследования TARHEEL показали, что замена ставудина на абакавир или зидовудин может вызвать значимый прирост объема жировой клетчатки на руках, ногах и туловище через 48 недель, но улучшение наблюдалось у <40% пациентов, и доля пациентов, у которых улучшение было зарегистрировано по данным ДЭРА, была больше доли пациентов, которые сами заметили улучшения в собственной внешности (*Clin Infect Dis* 2004; 38:263).

Лактацидоз с жировой дистрофией печени

Гиперлактатемия определяется как уровень лактата в венозной крови >2 ммоль. Она может быть бессимптомной или сопровождаться клиникой лактацидоза вплоть до летального исхода. Судя по всему, это осложнение терапии НИОТ, и, хотя в начале 90-х годов оно было описано как редкое, но угрожающее жизни осложнение терапии зидовудином, сейчас оно в первую очередь рассматривается как побочный эффект терапии ставудином,

диданозином или комбинацией этих препаратов; на фоне приема зидовудина лактацидоз развивается реже (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Первые публикации были посвящены описаниям тяжелых случаев лактацидоза с уровнем смертности 55% (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Незначительные бессимптомные повышения уровня лактата сейчас наблюдаются чаще, а стратегии лечения совершенствуются. Механизм этого побочного эффекта — ингибирование нуклеозидными аналогами гамма ДНК-полимеразы, отвечающей за целостность митохондриальной ДНК (*N Engl J Med* 2002; 346:811; *Nat Med* 1995; 1:417; *J Clin Invest* 1995; 96:126).

▪ **Частота.** Частота лактацидоза зависит от определения заболевания, продолжительности воздействия НИОТ, конкретных применяемых препаратов и демографических особенностей исследуемой популяции, а также от точности определения уровня молочной кислоты, поскольку если лабораторная методика определения соблюдается недостаточно тщательно, часто получаются ложно высокие результаты. Бессимптомное или сопровождающееся слабо выраженными симптомами повышение уровня молочной кислоты обнаруживается у 8–20% пациентов, в течение длительного времени принимающих аналоги нуклеозидов (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050). Однако это не предвещает развития тяжелого лактацидоза и обычно не требует лечения. В ходе одного исследования ACTG только у одного из 83 принимавших НИОТ пациентов с клиническими или лабораторными симптомами гиперлактатемии была обнаружена повышенная концентрация молочной кислоты, которая при повторном измерении была в пределах нормы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:274). Был сделан вывод о том, что в большинстве случаев подобные повышения уровня молочной кислоты при отсутствии клинических симптомов обусловлены несоблюдением методики забора крови. В большинстве публикаций указывается частота симптоматической гиперлактатемии 0,5–1/100 пациенто-лет воздействия НИОТ (*AIDS* 2001; 15:717; *Clin Infect Dis* 2001; 33:1931; *AIDS* 2000; 14:2723; *Lancet* 2000; 356:1423). С учетом результатов исследований обусловленной ингибированием гамма-ДНК-полимеразы дисфункции митохондрий *in vitro*, наиболее часто лактацидоз вызывает комбинация ставудина и диданозина, затем (в порядке убывания частоты) ставудин, диданозин и зидовудин; другие НИОТ (ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир и абакавир) лактацидоз вызывают очень редко или могут служить причиной лактацидоза лишь согласно теоретическим предпосылкам (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838; *N Engl J Med* 2002; 346:811; *Clin Infect Dis* 2000; 31:162; *Clin Infect Dis* 2001; 33:2072; *AIDS* 2001; 15:717). Стойкой зависимости от продолжительности лечения не обнаружено (*Clin Infect Dis* 2002; 34:558; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257). Факторы риска включают принадлежность к женскому полу, беременность, ожирение, применение диданозина в комбинации со ставудином, рибавирином или гидроксимочевинной. Ввиду этого при беременности противопоказано одновременное назначение диданозина и рибавирина, а также применение комбинации диданозина и ставудина.

▪ **Диагностика.** У пациентов с повышенными уровнями лактата может совсем не быть клинических симптомов, они могут быть в критическом состоянии, или могут наблюдаться только неспецифические симптомы, такие как утомляемость, миалгия, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, потеря веса или одышка (*Ann Intern Med* 2000; 133:192; *Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Диагноз устанавливается при выявлении повышенного уровня лактата в крови, что требует забора крови без использования жгута в предварительно охлажденную пробирку с фторидами и оксалатами; кровь должна быть поставлена в лед, быстро доставлена в лабораторию и исследована не позднее, чем через 4 часа. В течение суток перед забором крови противопоказаны физические нагрузки; нельзя определять уровень лактата на фоне обезвоживания. При определении лактата в крови очень часто допускаются ошибки в ходе проведения исследования, и результаты получаются завышенными. В ходе клинического исследования по протоколу A5129, проведенного ACTG, только у одного из 83 принимавших НИОТ пациентов с клиническими или лабораторными симптомами гиперлактатемии была обнаружена повышенная концентрация молочной кислоты, которая при повторном измерении была в пределах нормы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:274). Прогностические значения уровня лактата: 0–2 ммоль — норма, 5–10 ммоль — 7% смертность, 10–15 ммоль — смертность >30%, и у пациентов

с уровнем лактата >15 ммоль — смертность >60% (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). Для лактацидоза характерны также следующие изменения лабораторных показателей: повышенная активность КФК, ЛДГ, амилазы или АСТ, увеличенный анионный разрыв ($\text{Na} - [\text{Cl} + \text{CO}_2] > 16$), низкий уровень альбумина в сыворотке крови, низкий pH, низкое содержание бикарбонатов, а также признаки жировой дистрофии печени, определяемые методами компьютерной томографии, УЗИ или биопсии ткани печени.

- **Показания к определению уровня лактата в сыворотке крови** (рекомендации по питанию, утвержденные министерством здравоохранения США, *Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:596): (1) возникновение характерных для лактацидоза симптомов у пациентов, принимающих НИОТ, в том числе не объясняющихся другими причинами одышки, тошноты, болей в животе, истощения и печеночной недостаточности; (2) не объясняющиеся другими причинами патологические изменения лабораторных показателей: увеличенный анионный разрыв, повышенная активность трансаминаз и амилазы; (3) прием НИОТ во время беременности и возобновление терапии НИОТ у пациентов, перенесших лактацидоз.
- **Лечение.** При уровне лактата <5 ммоль и при отсутствии симптомов лечение обычно не требуется; можно рассмотреть вопрос о целесообразности замены НИОТ в схеме АРТ. Клиническая симптоматика, как правило, появляется при уровне лактата >5 ммоль и является показанием к прекращению терапии препаратами класса НИОТ. В некоторых случаях допустима замена ставудина, диданозина или зидовудина на абакавир, ламивудин или тенофовир, но только в случаях, когда состояние пациента оценивается как нетяжелое и есть возможность тщательного наблюдения. Пациентам с уровнем лактата >10 ммоль (при условии строгого соблюдения всех правил забора и анализа крови) требуется оказание неотложной помощи, поскольку такой показатель характеризуется высоким уровнем смертности. Тяжелобольным может потребоваться поддерживающая терапия, включая внутривенную инфузионную терапию, ИВЛ и диализ. Выздоровление происходит медленно. Период полужизни митохондриальной ДНК варьирует от 4,5 до 8 недель, и время, необходимое для клинического выздоровления, составляет от 4 до 28 недель (*AIDS* 2000; 14:F25; *N Engl J Med* 2002; 346:811). Опубликованы единичные сообщения о пользе назначения тиамина, рибофлавина, L-карнитина, витамина С и антиоксидантов (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838). По всей видимости, положительный опыт применения рибофлавина (50 мг в сутки) наиболее обширен. После перенесенного лактацидоза у пациента должно пройти не менее трех месяцев, в течение которых результаты ежемесячных определений уровня лактата будут соответствовать норме, прежде чем ему можно будет назначить препараты класса НИОТ, с меньшей вероятностью вызывающие лактацидоз. В качестве альтернативы можно использовать схемы АРТ, не содержащие препараты класса НИОТ.

Резистентность к инсулину

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

- **Частота.** Резистентность к инсулину наблюдается у 30–90% пациентов, принимающих ингибиторы протеазы; явный сахарный диабет развивается в 1–11% случаев, в среднем примерно в 7% случаев за 5 лет (*AIDS* 1999; 13:F63; *Lancet* 1999; 353:2093; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050). Согласно результатам анализа данных, собранных в рамках исследования MACS (Многоцентрового когортного исследования СПИДа), заболеваемость сахарным диабетом (уровень глюкозы натощак >126 мг/дл или >7,0 ммоль/л) составила 4,7/100 пациенто-лет для пациентов, принимающих ВААРТ, и была выше в 4,1 раза, чем у пациентов контрольной группы, не получающих АРТ (*Arch Intern Med* 2005; 165:1179). У здоровых добровольцев резистентность к инсулину возникала на

фоне приема LPV/r, IDV и RTV. При приеме атазанавира изменений чувствительности тканей к инсулину не наблюдалось (*J Infect Dis* 2004; 182:209). О саквинавире, фосампренавире и нелфинавире данных нет. Изменения уровня глюкозы в крови обычно обнаруживаются уже через 2–3 месяца от начала терапии при помощи измерения глюкозы крови натощак (*Lancet* 1999; 353:2093). Что касается индинавира, то резистентность к инсулину можно обнаружить уже после приема одной дозы этого препарата (*AIDS* 2002; 16:F1).

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Измерения уровня глюкозы в крови (случайные и натощак) и уровня гемоглобина A1c не чувствительны к наличию резистентности к инсулину из-за компенсаторного повышения уровня инсулина. У пациентов, принимающих ИП и с нормальным уровнем глюкозы в крови натощак, может быть тяжелая резистентность к инсулину, которую можно выявить только клэмп-методом (методом одновременной инфузии глюкозы и инсулина) (*AIDS* 2000; 25:312).
- В рекомендациях DHHS и IAS-USA 2004–2005 гг. предлагается измерять глюкозу в крови натощак до начала BAAPT ингибиторами протеазы и затем каждые 3–6 месяцев; с учетом исходных результатов и повышенного риска диабета могут потребоваться дополнительные измерения. Более тщательное обследование может включать измерения уровня инсулина натощак, уровня С-пептида и пероральный тест на толерантность к глюкозе; такое обследование показано пациентам с пограничными уровнями глюкозы, измеренными натощак (110–126 мг/дл или 6,1–7,0 ммоль/л).

РИСК. Резистентность к инсулину является одним из факторов риска атеросклероза (*N Engl J Med* 1996; 334:952; *Am J Med* 1997; 103:152), особенно в сочетании с дислипидемией, артериальной гипертензией и увеличением объема висцеральной жировой клетчатки, т. е. компонентами метаболического синдрома или «синдрома X» (*J Intern Med* 1994; 736:13). При оценке риска следует учитывать факторы риска диабета и атеросклероза, в том числе семейный анамнез, курение, наличие артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии.

ЛЕЧЕНИЕ. Для лечения диабета применяют стандартные рекомендации (*Diabetes Care* 2000; 23[suppl 1]:S32). В большинстве случаев сахарный диабет относится ко второму типу и компенсируется при соблюдении диеты и достаточной физической активности. Дневной рацион должен включать 50–60% углеводов, 10–20% белков и <30% жира, причем потребление холестерина не должно превышать 100 мг в сутки и на насыщенные жиры должно приходиться менее 10% калорий. При необходимости медикаментозной терапии используются два основных класса препаратов: стимуляторы секреции инсулина (препараты сульфонилмочевины) и препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (метформин и тиазолидиндионы). Метформин или глитазон могут повысить чувствительность к инсулину и уменьшить объем висцеральной жировой клетчатки (*AIDS* 1999; 13:100; *JAMA* 2000; 284:472), а также снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне приема тиазолидиндионов необходимо регулярно определять показатели функции печени (уровень активности АЛТ каждые 2 месяца в течение года); если уровень активности АЛТ до начала терапии более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, тиазолидиндионы назначать нельзя. Метформин противопоказан пациентам, у которых уровень креатинина или лактата превышает верхнюю границу нормы в 2 и более раза. Можно также перейти к схеме BAAPT, либо не содержащей ингибиторы протеазы, либо включающей атазанавир (*AIDS* 1999; 13:805; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:229; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1266).

Гиперлипидемия

Нарушение липидного баланса на фоне BAAPT вызывает беспокойство в связи с опасностью раннего развития атеросклеротических изменений и ишемической болезни

сердца. Риск развития этих осложнений, определенный по результатам исследований с относительно коротким сроком наблюдения за пациентами, по-видимому, небольшой, но он все-таки существует (*N Engl J Med* 2003; 349:1993). Исследования, проводившиеся до появления ВААРТ, показали, что прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина (*Am J Med* 1991; 90:154; *JAMA* 2003; 289:2978). На фоне ВААРТ, основанной на ИП, обычно наблюдается повышение уровней триглицеридов, холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); высокие концентрации ЛПНП свидетельствуют о повышенном риске атеросклероза, особенно коронарных артерий. Высокие концентрации триглицеридов также являются фактором риска развития атеросклероза. У пациентов с уровнями триглицеридов, превышающими 1000 мг/дл, повышен риск развития как панкреатита, так и атеросклероза. Уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности увеличиваются в среднем примерно на 30 мг/дл, но эта величина значительно варьирует от пациента к пациенту, причины чего пока не выяснены (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:35; *Arch Intern Med* 2000; 160:2050; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:261; *Lancet* 1998; 352:1031; *AIDS* 1998; 12:F51; *Circulation* 1999; 100:700; *J Infect Dis* 2004; 189:1056). Согласно результатам анализа данных 23 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs — «Сбор информации о побочных эффектах антиретровирусных препаратов»), самый высокий риск развития гиперлипидемии связан с приемом ритонавира и усиленных ритонавиром ИП (*J Infect Dis* 2004; 189:1056). На фоне приема атазанавира уровни липидов не изменяются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1011). Ставудин также вызывает повышение уровней триглицеридов (*JAMA* 2004; 292:191). Препараты класса ННИОТ в целом в меньшей степени влияют на уровни липидов, чем ИП, при этом на фоне приема невирапина уровни липидов изменяются меньше, чем на фоне приема эфавиренза (*AIDS* 2003; 17:1195). Изменения липидного спектра, связанные с ВААРТ, обычно выявляются через 2–3 месяца от начала приема ИП-содержащей схемы.

- **Риск.** Изначально величину риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с ВААРТ, определяли исходя из изменений липидного баланса. Наиболее обширное исследование изменений уровней липидов сыворотки крови было выполнено в ходе исследования D:A:D («Сбор информации о побочных эффектах антиретровирусных препаратов»), в рамках которого проводилось наблюдение за 11 когортами ВИЧ-инфицированных и были собраны данные о более чем 20 000 ВИЧ-инфицированных, получавших медицинскую помощь в 188 медицинских учреждениях. Согласно предварительным результатам, было зарегистрировано 126 инфарктов миокарда среди 23 468 пациентов. Относительный риск ИМ у пациентов, принимающих ВААРТ, составил 1,25, а для курящих — 2,2 (*N Engl J Med* 2003; 349:1993). Результаты других исследований также свидетельствуют о небольшом повышении риска коронарных осложнений на фоне ВААРТ (*JAMA* 2003; 289:2978; *AIDS* 2003; 17:1179). Согласно рекомендациям NCEP, при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний следует учитывать и другие факторы риска (см. таблицу 4-25) (*JAMA* 2001; 285:2486).
- **Лечение** проводится в соответствии с рекомендациями ACTG и IDSA (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613), а также рекомендациями NCEP ATP III (изложенными в третьем докладе экспертной комиссии по лечению гиперхолестеринемии у взрослых, работающей в рамках Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией) (*JAMA* 2001; 285:2486). Следует отметить, что рекомендации, касающиеся уровней холестерина ЛПНП, изменились: с учетом недавно полученных данных целевые уровни холестерина ЛПНП в двух группах наибольшего риска составляют теперь 70 и 100 мг/дл (*J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720).
- **Обследование перед началом терапии:** определение липидного спектра, в том числе уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП и триглицеридов после восьми (а лучше двенадцати) часов голодания. Голодание необходимо для точного измерения уровня триглицеридов и расчета уровня холестерина ЛПНП; оно практически не влияет

на уровень общего холестерина. При уровне триглицеридов >400 мг/дл результаты измерения уровня холестерина ЛПВП не всегда достоверны.

- **Наблюдение:** липидограмму повторяют через 3–4 месяца, затем в зависимости от полученных результатов и оценки риска, но не реже одного раза в год.
- **Изменения образа жизни:** при уровне триглицеридов >400 мг/дл, уровне холестерина >240 мг/дл и ЛПВП <35 мг/дл следует рекомендовать соблюдение диеты, физические упражнения, отказ от курения, лечение артериальной гипертензии и диабета, а также избавление от лишнего веса.
- **Схемы приема статинов при повышенном уровне холестерина ЛПНП:** правастатин 20–80 мг в сутки, аторвастатин 10–40 мг в сутки, флувастатин 20–40 мг в сутки или розувастатин 10–40 мг в сутки.
- **Последовательность применения методов лечения.** Начинать с немедикаментозных методов лечения, если уровни липидов не чрезмерно высокие (например, уровень холестерина ЛПНП >220 мг/дл или триглицериды >1000 мг/дл + панкреатит в анамнезе служат показанием к медикаментозной терапии).
- **Замена схемы терапии:** ИП → ННИОТ или атазанавир
- **Уровни триглицеридов >1000 мг/дл (ACTG) или >500 мг/дл (NCEP):** изменения образа жизни + медикаментозная терапия, как правило, назначают гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки или фенофибрат 48–145 мг ежедневно.

Таблица 4-25. Рекомендации Национальной просветительской программы по борьбе с гиперхолестеринемией (NCEP) (Circulation 2004; 110:227)

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

▪ Изменения образа жизни

- Диета: снизить содержание насыщенных жиров в рационе до <7%; снизить потребление холестерина до <200 мг/сут; увеличить потребление клетчатки до 20–30 г/сут; употреблять снижающие уровень ЛПНП растительные станола и стеролы в количестве 2 г/сут; 15% калорий должны обеспечивать белки; на долю углеводов, преимущественно сложных, должно приходиться 50–60% калорий.
- Физические упражнения
- Снижение веса
- Отказ от курения
- Эффективная коррекция артериального давления и уровня глюкозы крови

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

■ Повышенный уровень ХС ЛПНП: статины

- **Основные сведения.** Статины наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП; они также снижают уровень триглицеридов. На фоне приема статинов может наблюдаться умеренное повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня С-реактивного белка. (*N Engl J Med* 2005; 352:73). Клиническая польза зависит от величины снижения уровня холестерина ЛПНП. Согласно результатам метаанализа 58 плацебо-контролируемых клинических испытаний, частота коронарных осложнений снижается на 20%, 31% и 51% при снижении уровня холестерина ЛПНП на 20 мг/дл, 40 мг/дл и 62 мг/дл соответственно. Статины обычно принимают в течение всей жизни. После отмены статинов уровни липидов через 2–3 недели возвращаются к исходным (измеренным до начала лечения).
- **Лекарственные взаимодействия с ИП.** Большинство статинов метаболизируются ферментом 3A4 системы цитохрома P450; этот фермент ингибируют все ИП. Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; флувастатин метаболизируется в основном ферментом CYP2C9; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем.
- **Побочные эффекты.** Часто развиваются миалгии и мышечная слабость, как с повышением, так и без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) (*JAMA* 2003; 289:1681). Рабдомиолиз и миоглобинемия с развитием острой почечной недостаточности наблюдаются редко. Риск развития побочных эффектов зависит от дозы препарата и повышается на фоне приема ИП. Перед началом лечения следует определить исходный уровень КФК и повторно определить его при развитии миалгий; некоторые специалисты рекомендуют отменить статины или снизить их дозу, если уровень активности КФК превышает верхнюю границу нормы в 3–5 раз (*Treatment Guidelines, Med Letter* 2003; 3:15). Также на фоне приема статинов у 1–2% пациентов происходит повышение активности трансаминаз; этот побочный эффект обычно исчезает после замены статина на другой препарат этой группы. Сообщалось о редких случаях развития полинейропатии (*Neurology* 2002; 58:1333).

Таблица 4-26. Статины

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

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

Таблица 4-27. Лекарственные взаимодействия

Статин*	ATV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	EFV
Аторвастатин	НД	↑ в 1,5 раза	↑	↑ в 5,9 раз	↑ на 74%	↑	↑ на 4,5%	↓ в 0,4 раза
Правастатин	НД	НД	НД	↑ в 33 раза	НД	↓	↓ на 50%	НД

НД = нет данных; ↑ = ожидается увеличение AUC статина; ↑ 0,7х – AUC статина увеличивается на 70%; ↑ 4,5х – AUC статина увеличивается на 450%.

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

Таблица 4-28. Повышенный уровень триглицеридов: предпочтительна терапия фибратами

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

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

Большинство антиретровирусных препаратов гепатотоксичны, однако частота, степень выраженности и механизм токсического действия препаратов на печень варьируют в широких пределах (см. таблицу 4-29). Во многих случаях токсическое действие АРВ препаратов усугубляет поражение печени, обусловленное вирусным гепатитом (В или С) или алкоголизмом. Наиболее характерное проявление гепатотоксичности — бессимптомное повышение уровней активности трансаминаз, причем активность трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема АРВ препарата, вызывавшего это повышение.

Таблица 4-29. Классификация степеней тяжести лекарственного поражения печени (ACTG)

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

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

Таблица 4-30. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов*

Класс и препарат	Частота лекарственного поражения печени степени тяжести 3–4	Механизм
НИОТ		
Ставудин, зидовудин, диданозин	6–13%	Дисфункция митохондрий с жировой дистрофией печени; чаще всего при приеме ставудина
Эмтрицитабин, тенофовир, ламивудин; прекращение приема препарата или развитие резистентности вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В	6% (?)	Обострение гепатита В Резистентность вируса чаще всего развивается при приеме ламивудина и эмтрицитабина
Абакавир	5%	Гиперчувствительность: генетическая предрасположенность
Ингибиторы протеазы		
Все препараты	3–10%	Механизм неизвестен; последствия неизвестны; уровень активности трансаминаз может вернуться к норме при продолжении приема ИП. Наибольший риск при наличии у ВИЧ-инфицированного сочетанной инфекции вирусами гепатитов В или С.
Индинавир и атазанавир	Большинство пациентов	Повышение непрямого билирубина; желтуха; 3–5%; не связано с гепатотоксичностью
ННИОТ		
Невирапин	1–11%	Клинические симптомы гепатита (обычно тошнота, рвота, сыпь и/или лихорадка в первые 12–16 недель лечения; <i>J Infect Dis</i> 2005; 191:825). Факторы риска: количество лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ у женщин и >400 мкл ⁻¹ у мужчин перед началом терапии; у женщин, которые начали получать терапию при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ , лекарственный гепатит развивается в 11% случаев, а если количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии было <250 мкл ⁻¹ , то риск развития лекарственного гепатита составляет менее 2%. Симптомы токсического поражения печени могут появиться позже. Механизм неизвестен. Аналогично развитию лекарственного гепатита на фоне приема ИП. Наибольший риск при наличии у ВИЧ-инфицированного сочетанной инфекции вирусами гепатитов В или С.
Эфавиренз, делавирдин	8–15%	Механизм неизвестен. Аналогично развитию лекарственного гепатита на фоне приема ИП. Наибольший риск при наличии у ВИЧ-инфицированного сочетанной инфекции вирусами гепатитов В или С.

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

- **Сочетанная инфекция вирусами гепатитов В или С.** У ВИЧ-инфицированных с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С показатели смертности

выше, хотя причины такого повышения неизвестны. Инфекция вирусом гепатита С часто служит косвенным признаком употребления внутривенных наркотиков, которое, в свою очередь, влияет на показатели смертности (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365; *Clin Infect Dis* 2003; 36:363). Течение вирусного гепатита В зависит от характера иммунного ответа, поэтому восстановление функции иммунной системы на фоне ВААРТ может привести к прогрессированию вирусного гепатита В.

- **НИОТ.** Описано три механизма повреждения печени: жировая дистрофия печени (стеатоз) при лактацидозе; повреждение печени, обусловленное реакцией гиперчувствительности к абакавиру; обострение хронического вирусного гепатита В, вызванное либо отменой АРВ препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В, либо развитием резистентности вируса гепатита В к этим препаратам (*J Infect Dis* 2002; 186:23). Из антиретровирусных препаратов активностью против вируса гепатита В обладают ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир. Резистентность вируса гепатита В к ламивудину и, предположительно, к эмтрицитабину формируется у 30–50% пациентов, принимающих эти препараты больше года; при приеме тенофовира этот показатель составляет менее 2% (*AIDS* 2003; 17:1649). Реакция гиперчувствительности к абакавиру представляет собой тяжелое полиорганное поражение и возникает у 4–5% пациентов, принимающих абакавир, при этом более чем в 90% случаев она развивается в первые шесть недель приема препарата. При развитии реакции гиперчувствительности абакавир следует немедленно отменить и больше никогда не назначать, поскольку возобновление приема препарата может привести к смерти пациента (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1137). Лактацидоз обычно развивается спустя несколько месяцев от начала приема препаратов класса НИОТ; чаще у пациентов, принимающих схемы АРТ, включающие ставудин, диданозин и/или зидовудин (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96) (см. стр. 105).
- **ННИОТ.** Все три препарата класса ННИОТ способны вызывать лекарственное поражение печени с повышением активности печеночных трансаминаз. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести, по разным источникам, развивается у 8–15% пациентов, принимающих ННИОТ, наиболее часто на фоне приема невирапина (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115; *AIDS* 2003; 17:2191; *J Hepatol* 2002; 36:283). По-видимому, можно выделить две отдельные формы лекарственного гепатита у пациентов, принимающих невирапин. Тяжелая форма лекарственного гепатита протекает с клиническими симптомами и иногда осложняется некрозом ткани печени. Как правило, она развивается в первые 6 недель от начала терапии, сопровождается общими симптомами (лихорадка, сыпь, расстройство ЖКТ) и похожа на реакцию гиперчувствительности (*AIDS* 2003; 17:2209). Такая форма лекарственного гепатита, согласно опубликованным данным, развивается у 11% женщин, начавших принимать невирапин в составе начальной схемы АРТ, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл⁻¹; риск развития такой побочной реакции также повышен у ранее не получавших лечение мужчин, у которых на момент начала лечения невирапином количество лимфоцитов CD4 превышало 400 мкл⁻¹. Такое поражение печени может быть необратимым даже при раннем выявлении. Обычно рекомендуется часто определять уровни активности трансаминаз, хотя нет доказательств, что это помогает предсказать развитие такой реакции. Рекомендации по лечению см. на стр. 267. Вторая форма лекарственного гепатита обычно развивается позже, связана с приемом ИП, невирапина, делавирдина и эфавиренза, особенно характерна для пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. В большинстве случаев протекает бессимптомно. В настоящее время ННИОТ рекомендуется отменять только при наличии клинических симптомов или при уровне активности трансаминаз, стабильно превышающем верхнюю границу нормы в 5 или 10 раз (фаза плато). Такой пороговый уровень активности трансаминаз был выбран произвольно. У многих пациентов при продолжении приема препаратов уровни активности трансаминаз самопроизвольно возвращаются к норме, даже после повышения активности АЛТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 10 раз (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475; *AIDS* 2003; 17:2209).

- **ИП.** Токсическое действие ИП на печень обычно проявляется бессимптомными повышениями уровней активности трансаминаз. Причины повышения активности печеночных ферментов неизвестны. В биоптатах ткани печени обычно выявляются неспецифические изменения, без признаков лекарственного поражения печени. У большинства пациентов лабораторные показатели постепенно возвращаются к норме несмотря на продолжение приема гепатотоксичного препарата. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести (повышение активности АЛТ до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 5–10 раз) чаще наблюдается у пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В или вирусом гепатита С; наиболее часто такое поражение печени связано с приемом ритонавира (*JAMA* 2000; 283:74) и зависит от дозы препарата (>300 мг ритонавира 2 раза в сутки). При наличии клинических симптомов гепатита или при бессимптомном повышении активности трансаминаз до произвольно выбранного уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 5–10 раз, рекомендуется заменить схему АРТ.

Повышение кровоточивости у больных гемофилией

При приеме ингибиторов протеазы у пациентов с гемофилией А и В наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений. В большинстве случаев наблюдались кровотечения в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Однако также сообщалось о случаях более серьезных кровотечений, в том числе внутримозговых и кровотечений из ЖКТ. В среднем кровотечения развивались через 22 дня после начала терапии ИП. Некоторые пациенты получали дополнительно факторы свертываемости при продолжении лечения ИП (*Hemophilia* 2000; 6:487).

Остеопения / остеопороз и остеонекроз / аваскулярный некроз

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

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

Рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности

(на основании пересмотренных рекомендаций DHHS от ноября 2004 г.; <http://www.aidsinfo.nih.gov>)

Таблица 4-31. Антиретровирусные препараты, которые рекомендуется назначать беременным (на основе рекомендаций DHHS, 7 апреля 2005 г., www.aidsinfo.nih.gov)

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги	
Рекомендуемые	AZT и 3TC (в стандартных дозах)
Альтернативные	ddI, FTC, d4T, ABC (в стандартных дозах)
Недостаточно данных	TDF
Не рекомендуемые	ddC
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Рекомендуемые	NVP (не следует использовать в схемах начальной терапии у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹) (в стандартных дозах)
Не рекомендуемые	EFV, DLV
Ингибиторы протеазы	
Рекомендуемые	NFV (1250 мг 2 раза в сутки)*, SQV/r (800/100 мг 2 раза в сутки)*
Альтернативные	IDV/r (800/100 мг 2 раза в сутки)*, LPV/r (400/100 мг 2 раза в сутки)*
Недостаточно данных	APV, FPV, ATV
Ингибиторы слияния	
Недостаточно данных	ENF

* Дозы ИП (*N Engl J Med* 2002; 346:1879; *AIDS* 2003; 17:1195)

- NFV: результаты испытания по протоколу 353 PACTG, IX Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, Сиэтл, 2002 г., тезисы 795W
- SQV/r: AAC 2004; 48:430
- IDV: *AIDS* 2000; 14:1061
- IDV/r и LPV/r: может потребоваться терапевтический мониторинг концентраций препаратов

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

- **Прогрессирование ВИЧ-инфекции.** Беременность не влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции.
- **Осложнения беременности.** Повышение частоты преждевременных родов, рождения детей с низким весом и мертворожденных наблюдается только в развивающихся странах. В развитых странах этого не происходит.
- **Вирусная нагрузка.** Вероятность перинатальной передачи ВИЧ прямо пропорциональна вирусной нагрузке на момент родов. Другие факторы риска включают злоупотребление психоактивными веществами, преждевременный разрыв плодного пузыря, сочетанную инфекцию вирусом гепатита С и преждевременные роды.
- **Когда назначать АРВ препараты.** Всем беременным следует предлагать начать прием антиретровирусных препаратов для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ и улучшения состояния здоровья. Для лечения ВИЧ-инфекции беременным рекомендуется назначать ВААРТ в соответствии с общими рекомендациями для всех ВИЧ-инфицированных, с учетом некоторых оговорок относительно использования отдельных

препаратов (см. следующий пункт); для профилактики перинатальной передачи ВИЧ любой женщине с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл также следует назначать ВААРТ. При вирусной нагрузке <1000 копий/мл (у женщин, не получающих АРВ препараты) некоторые специалисты считают возможным назначать монотерапию зидовудином.

- **Рекомендации относительно выбора препаратов.** Не назначать гидроксимочевину, эфавиренз, тенофовир и комбинацию ставудина и диданозина. По возможности, следует назначать схему, включающую зидовудин (но не комбинацию зидовудина и ставудина). Схемы выбора согласно рекомендациям DHHS: AZT/3TC + либо NFV 1250 мг 2 раза в сутки, либо SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки; согласно рекомендациям ВОЗ: 2 НИОТ + либо невирапин, либо нелфинавир.
- **Невирапин.** Согласно новым данным, невирапин не следует назначать женщинам, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 превышает 250 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 2005; 19:825). (Это не относится к назначению однократной дозы невирапина в родах для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.)
- **Кесарево сечение.** Плановое кесарево сечение снижает риск перинатальной передачи ВИЧ, его следует предлагать женщинам, у которых вирусная нагрузка во время родов с большой вероятностью будет выше 1000 копий/мл. Его выполняют на сроке 38 полных недель беременности. Свидетельств о пользе кесарева сечения, выполненного после начала родов, разрыва плодного пузыря, или при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, нет. См. более подробную информацию на стр. 119.

Меры профилактики перинатальной передачи ВИЧ

WITS (Women and Infants Transmission Study) — наиболее крупное исследование, посвященное изучению перинатальной передачи ВИЧ в США (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484).

- **Прием антиретровирусных препаратов.** При определении частоты перинатальной передачи ВИЧ среди 1542 матерей, родивших детей в промежутке с 1990 по 2000 год, были получены следующие результаты: при отсутствии лечения АРВ препаратами частота ПМР составила 20,0%, при использовании монотерапии зидовудином — 10,4%, при приеме комбинации двух НИОТ — 3,8%, и у женщин, получавших ВААРТ — 1,2% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484). Частота перинатальной передачи ВИЧ в 1990–1992 гг. составляла 18,1%, а в 1999–2000 гг. снизилась до 1,6% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:87). По данным Объединенного европейского исследования, частота перинатальной передачи ВИЧ в 2001–2002 гг. составляла 1% (*Clin Infect Dis* 2005; 40:458).

Тестирование на ВИЧ и консультирование

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ. Всем беременным рекомендуется пройти стандартное серологическое тестирование на ВИЧ, сопровождающееся консультированием. Тестирование на ВИЧ следует повторить на 28 неделе. Проведение экспресс-теста на ВИЧ (см. стр. 10) рекомендуется для ранее не обследованных женщин, поступающих в клинику в родах, а также для женщин из некоторых групп высокого риска. У женщин, у которых в третьем триместре беременности появились симптомы острой ВИЧ-инфекции, следует определить вирусную нагрузку.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ (*MMWR* 2001; 50[RR-19]:1). Минимум информации, который должен быть доведен до сведения пациентки, включает следующее:

- ВИЧ — это вирус, который вызывает СПИД и передается половым путем, а также при употреблении наркотиков.
- Женщины могут не знать о том, что инфицированы.
- Есть эффективные меры, позволяющие защитить ребенка и снизить заболеваемость и смертность среди взрослых.
- Серологический анализ на ВИЧ рекомендуется проводить всем беременным.

- Существуют специальные службы, помогающие беременным предотвратить передачу ВИЧ.
- Отказ от обследования на ВИЧ не влечет за собой ограничение объема медицинских услуг, предоставляемого женщинам и их детям.

ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (США). Необходимость тестирования на ВИЧ и консультирования беременных по поводу ВИЧ-инфекции признана большинством профессиональных сообществ. Тестирование и консультирование беременных по поводу ВИЧ-инфекции проводится в большинстве штатов, однако стратегия проведения данной процедуры в значительной степени различается. Ни один штат не предусматривает обязательного тестирования беременных без информированного согласия, однако в руководстве CDC 2003 года содержится рекомендация проводить тестирование на ВИЧ всех новорожденных, матери которых не проходили тестирование на ВИЧ во время беременности. В некоторых штатах акушеры просто показывают беременной список лабораторных исследований, включающий серологическое обследование на ВИЧ, и просят вычеркнуть те исследования, от которых она отказывается («тестирование на ВИЧ при отсутствии отказа»).

Факторы, снижающие вероятность перинатальной передачи

Ранее считалось, что в случаях, когда женщина не кормит ребенка грудью, на внутриутробное инфицирование приходится 25–40% от всех случаев передачи вируса от матери ребенку, на инфицирование в родах — 60–75% случаев (*MMWR* 2001; 50[RR-19]:63). Согласно последним данным, полученным в рамках исследования WITS, в настоящее время более половины случаев ПМР в США обусловлены внутриутробным инфицированием (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:87). Исследование, проведенное в Малави, в котором участвовали 315 женщин, родивших двойню, не выявило разницы в значениях риска передачи ВИЧ для ребенка, родившегося первым, и для ребенка, родившегося вторым (*J Infect Dis* 2003; 188:850). На основании результатов этого исследования был сделан вывод, что передача ВИЧ связана с микротрансфузиями материнской крови при отделении плаценты, а не с прохождением ребенка по родовым путям. Следует подчеркнуть, что все три этапа химиопрофилактики зидовудином (до родов, в родах и после родов) снижают риск передачи ВИЧ.

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА. Установлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки у матери и вероятностью перинатальной передачи. По результатам одного крупного исследования, частота перинатальной передачи колеблется в пределах от 41% при вирусной нагрузке >100 000 копий/мл до 0% при вирусной нагрузке <1000 копий/мл (*N Engl J Med* 1999; 13:407; *J Infect Dis* 2001; 183:206; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484). Несмотря на такие данные, следует подчеркнуть, что риск перинатальной передачи остается при любой вирусной нагрузке, и никакие ее значения не могут считаться безопасными, поскольку существуют и другие факторы риска (*AIDS* 1999; 13:1377; *AIDS* 1999; 13:407; *J Infect Dis* 1999; 179:590). Анализ данных семи проспективных исследований выявил 44 случая ВИЧ-инфекции у младенцев, рожденных 1202 женщинами с вирусной нагрузкой <1000 копий/мл (*J Infect Dis* 2001; 183:539).

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

принимавшим АРТ беременным при вирусной нагрузке <1000 копий/мл, хотя некоторые специалисты рекомендуют назначать монотерапию зидовудином только при отказе от стандартной схемы ВААРТ.

НЕВИРАПИН — наиболее изученный препарат, не считая зидовудина. Он в целом хорошо переносится и указан в рекомендациях ВОЗ 2003 года как препарат выбора для включения в схемы АРТ (в качестве «третьего препарата» к комбинации двух НИОТ), предназначенные для лечения ВИЧ-инфицированных женщин, которые беременны или могут забеременеть. При применении невирапина существует две серьезные проблемы: возникновение резистентности вируса даже после приема одной дозы невирапина во время родов (*N Engl J Med* 2004; 351:229) и высокая частота лекарственного гепатита у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772; см. информацию о невирапине на стр. 264). Эффективность химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ невирапином доказана многочисленными исследованиями, большинство из которых проводилось в странах с ограниченными ресурсами с использованием схемы «двух доз невирапина»: матери во время родов 200 мг внутрь однократно и новорожденному 2 мг/кг внутрь однократно. В Таиланде было проведено исследование, в котором изучалась эффективность химиопрофилактики зидовудином (по протоколу 076) в сочетании с химиопрофилактикой невирапином (одна доза невирапина матери во время родов и одна доза ребенку). В группе, получавшей химиопрофилактику зидовудином и невирапином (2 дозы), частота перинатальной передачи ВИЧ составила всего 2% (*N Engl J Med* 2004; 351:229). Однако вирусологическое обследование 229 участниц этого исследования, принимавших невирапин, проведенное через 6–8 недель после родов, показало наличие мутаций резистентности вируса к невирапину у 66 (32%) пациенток, в том числе мутации K103N у 48 (21%) из них. Эти мутации часто переставали выявляться через 13–18 месяцев после родов, однако низкая частота ответов на схемы ВААРТ с невирапином, назначенные этим женщинам впоследствии, подтверждает предположение о том, что резистентные к невирапину штаммы сохраняются в организме (*N Engl J Med* 2004; 351:229). В ходе исследований, завершенных совсем недавно, в которых применялись более чувствительные методы генотипирования, было установлено, что мутация K103N или другие мутации резистентности вируса к НИОТ присутствуют у вирусов, выделенных из крови 60–80% пациенток, получивших одну дозу невирапина (*J Infect Dis* 2005; 192:24). В настоящее время специалисты пытаются определить клиническую значимость этого явления. Прием одной дозы невирапина безопасен (не вызывает тяжелых побочных эффектов, таких как сыпь и лекарственное поражение печени).

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ. Доказана эффективность кесарева сечения в снижении вероятности перинатальной передачи при вирусной нагрузке у матери выше 1000 копий/мл. Метаанализ данных 15 исследований, в которых участвовали 8533 пары мать-новорожденный, выявил двукратное снижение частоты перинатальной передачи у женщин, получавших зидовудин, по сравнению с не получавшими никакого антиретровирусного лечения и четырехкратное снижение, если прием зидовудина сочетался с кесаревым сечением (таблица 4-32, стр.120). В ходе Европейского объединенного исследования методов родоразрешения (European Mode of Delivery Collaboration) изучалась частота перинатальной передачи в группах пациенток, случайным образом распределенных для кесарева сечения и вагинальных родов. В группе женщин, которым было выполнено кесарево сечение, частота передачи составила 3/170 (1,8%) по сравнению с 21/200 (10,5%) в группе рожавших через естественные родовые пути. Однако кесарево сечение в гораздо меньшей степени влияет на частоту перинатальной передачи ВИЧ у беременных, получающих ВААРТ, поскольку при эффективном подавлении репликации вируса частота перинатальной передачи существенно снижается (*Br Med J* 2001; 322:511). Решение о проведении кесарева сечения основывается на соотношении риска и пользы для матери и ребенка. По-видимому, повышение риска неблагоприятных последствий для матери и ребенка, связанное с данным хирургическим вмешательством, невелико (*Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:784; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:236; *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:100; *Am J Obstet Gynecol*

2001; 184:1108). Степень снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ при кесаревом сечении зависит от схемы АРТ, которую получает мать, и величины вирусной нагрузки у матери на момент родов (*AIDS* 2000; 14:263; *Clin Infect Dis* 2001; 33:3). Согласно последней версии рекомендаций DHHS (2005 г.), кесарево сечение следует предлагать всем женщинам, у которых в 36 полных недель беременности вирусная нагрузка превышает 1000 копий/мл. В таблице 4-32 приведены относительные риски перинатальной передачи ВИЧ в эпоху ВААРТ у женщин, которым было выполнено кесарево сечение, и у женщин, родивших через естественные родовые пути. Обратите внимание на необъяснимую разницу между показателями частоты кесаревых сечений в Европе и США. Кесарево сечение, проведенное после начала естественных родов или разрыва плодного пузыря, в 5–7 раз увеличивает риск инфекционных осложнений и не снижает риск перинатальной передачи вируса. Другие факторы риска неблагоприятного исхода включают кесарево сечение по неотложным показаниям, истощение, ожирение, курение, инфекции половых путей, низкий социально-экономический статус, затяжные роды, преждевременный разрыв плодного пузыря. Самые тяжелые осложнения, которые развивались у таких пациенток — раневые инфекции, пневмонии и эндометриты. В ходе самого крупного американского исследования (WITS) было зафиксировано 2 случая смерти из общего числа 207 ВИЧ-инфицированных женщин, которым было сделано кесарево сечение; у обеих была пневмоцистная пневмония (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:218).

Таблица 4-32. Показатели частоты кесаревых сечений в Европе и США и их эффективность в отношении профилактики передачи ВИЧ

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

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

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

Различные аспекты применения антиретровирусных препаратов во время беременности

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (см. табл. 4-34, стр.125). Полученные данные подтверждают безопасность применения во время беременности всех широко применяемых АРВ препаратов, за исключением комбинации диданозина и ставудина, эфавиренза и гидроксимочевины (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:306; *MMWR* 2002; 51[RR-7]:1; *N Engl J Med* 2002; 346:1879). Комбинация **диданозина и ставудина** во время беременности назначаться не должна, или же ее следует применять с особой осторожностью, поскольку сообщалось о трех случаях лактацидоза и/или нарушения функции печени, которые привели к смерти беременных. **Эфавиренз** не следует принимать в первом триместре беременности, поскольку было выявлено формирование врожденных пороков нервной системы у 3 из 20 обезьян, а также у 5 из 206 детей, матери которых получали эфавиренз в первом триместре беременности (информация из аннотации к препарату). В настоящее время эфавиренз отнесен к категории D (категория препаратов, для которых получены доказательства риска неблагоприятных последствий для плода). Безопасность применения эфавиренза во втором и третьем триместрах беременности не установлена. О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Реестр случаев приема АРВ препаратов во время беременности (контактная информация приведена ниже). **Невирепин**, по всей видимости, безопасен при применении во время родов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 354:795), но у беременных с количеством лимфоцитов CD4, превышающим 250 мкл⁻¹, терапия неврипином сопровождается высоким риском развития лекарственного поражения печени вплоть до некроза печени с летальным исходом (см. информацию о неврипине на стр.267). Прием **тенофовира** в высоких дозах беременными обезьянами приводил к уменьшению длины тела новорожденных и снижению уровня инсулиноподобного фактора роста (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:207). Возможные последствия применения тенофовира у беременных неясны. **Гидроксимочевина** небезопасна для применения во время беременности и относится к категории D по классификации FDA. Французские исследователи сообщили о 8 случаях митохондриальной дисфункции с неврологическими осложнениями в группе из 1754 новорожденных, матери которых во время беременности принимали **зидовудин** или комбинацию зидовудина и ламивудина (*Lancet* 1999; 354:1084). Однако обследование более 16 000 новорожденных, чьи матери принимали зидовудин во время беременности, не подтвердило выводы этого наблюдения и не обнаружило каких-либо иммунологических, кардиологических, онкогенных или неврологических последствий терапии (*N Engl J Med* 2000; 3:805). Был сделан вывод, что внутриутробное воздействие зидовудина приводит к митохондриальной дисфункции в ≤0,3% случаев (*N Engl J Med* 2002; 346:1879). Исследования на грызунах выявили повышенную частоту опухолей влагалища, но только при применении доз, в 30 раз превышающих терапевтические (при пересчете на размеры тела) (*J Nat Cancer Inst* 1997; 89:1602). У людей такие последствия не обнаружены (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:43). Раствор **ампренавира** содержит большую концентрацию пропиленгликоля, поэтому его не следует назначать беременным.

РЕЕСТР СЛУЧАЕВ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ [Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington, NC 28405; бесплатные телефонные звонки из США и Канады (800) 258-4263, факс (800) 800-1052; из других стран (910) 256-0238; сайт в Интернете www.apregistry.com]. Цель ведения Реестра состоит в выявлении значимых тератогенных эффектов антиретровирусных препаратов. С 1 января 1989 года по 31 июля 2004 года было зарегистрировано 110 случаев рождения детей с врожденными пороками развития среди 4391 живорожденных детей, рожденных матерями, принимавшими АРВ препараты (2,5 на 100 живорожденных детей). Эти показатели значимо не отличаются от популяционного показателя частоты врожденных пороков развития, который, по данным CDC, составляет 3,1 на 100 живорожденных детей. У женщин, принимавших АРВ препараты в первом триместре, и у женщин, принимавших АРВ препараты во втором и третьем триместрах, значимых различий показателей частоты рождения детей с врожденными пороками

развития не выявлено (3,1/100 и 2,2/100 живорожденных соответственно). Самый большой опыт накоплен в отношении зидовудина (2,8%) и ламивудина (3,0%). Размеры выборки в настоящее время позволяют зарегистрировать двукратное повышение частоты врожденных пороков развития, однако такое повышение зарегистрировано не было (www.apregistry.com, информация на 5 июня 2005 года).

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

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Частота вирусной резистентности к зидовудину у беременных, принимавших участие в испытаниях по протоколу 076, составила около 10% как в группе получавших зидовудин, так и в группе плацебо (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:170). При перинатальной передаче инфекции обычно передается вирус дикого типа, а не резистентные штаммы. Однократный прием невирапина сопровождается высокой вероятностью развития мутаций резистентности к ННИОТ, особенно K103N, как указывалось выше на стр.119. Распространенность резистентных штаммов среди пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, довольно низкая и составляет 10–20% для любой мутации резистентности (*J Infect Dis* 2004; 189:2174). IAS-USA и Европейская группа по разработке рекомендаций, касающихся резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (Euro Guidelines Group for HIV Resistance), рекомендуют проводить тестирование на резистентность вируса всем беременным (*JAMA* 2000; 283:2417; *AIDS* 2001; 15:309). Комиссия DHHS по разработке рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции (23 июля 2004 г.) и DH Watts (*N Engl J Med* 2002; 346:1879) рекомендуют проводить беременным тестирование на резистентность, руководствуясь показаниями для небеременных пациентов.

▪ **Отмена АРТ.** После одновременного прекращения приема всех препаратов, входящих в схемы ВААРТ с эфавирензом или невирапином, в течение довольно продолжительного времени создается эффект монотерапии, обусловленный длительным периодом полувыведения этих препаратов, что повышает риск возникновения резистентности вируса; см. стр. 82.

ППМР В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ (*Lancet* 2002; 359:992). Частота перинатальной передачи ВИЧ при отсутствии каких-либо профилактических мер составляет от 19% до 36% (*AIDS* 2001; 15:379). Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных в некоторых регионах достигает 25%. Антиретровирусная профилактика ПМР зидовудином, комбинацией зидовудина и ламивудина, невирапином, а также невирапином в сочетании с зидовудином и ламивудином эффективна и экономически выгодна (*Br Med J* 1999; 318:1650). Режимы ППМР включают короткий курс зидовудина, короткий курс зидовудина и ламивудина, однократную дозу невирапина матери и новорожденному и различные комбинации невирапина, зидовудина и ламивудина (*JAMA* 1999; 281:151; *N Engl J Med* 1999; 340:1042; *Lancet* 1999; 354:795; *N Engl J Med* 2000; 343:982). Однако применение этих режимов химиопрофилактики сопряжено с определенными рисками. Резистентность к

зидовудину формируется в течение 4–6 месяцев, и резистентные к зидовудину штаммы передаются редко (*Clin Infect Dis* 1995; 20:1321; *J Infect Dis* 2001; 183:1688; *AIDS* 1998; 12:2281). Наоборот, резистентность к ламивудину и невирапину высокого уровня может возникнуть очень быстро, в результате единственной точечной мутации. По данным исследований, у 15–24% женщин, получивших одну дозу невирапина во время родов, через 6 недель после родов был обнаружен штамм ВИЧ, резистентный к невирапину, который переставал выявляться через 12 месяцев после родов (*J Infect Dis* 2002; 186:181; *AIDS* 2001; 15:1951). Сохранение в организме пациентов резистентных штаммов ВИЧ, которые могут ограничить ответ на ВААРТ в будущем как у конкретных пациентов, так и в популяции в целом, является поводом для беспокойства (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:308). Высокая частота вирусологической неэффективности АРТ у женщин, получавших химиопрофилактику невирапином в родах, по сравнению с женщинами, которые ее не получали, подтверждает наличие серьезной проблемы (*N Engl J Med* 2004; 351:229). При использовании более чувствительного метода обнаружения мутаций резистентности (*Nat Methods* 2004; 1:141) было установлено, что частота возникновения резистентности к невирапину после приема одной дозы препарата составляет 60–70%, при этом у вирусов подтипа С резистентность возникает чаще, чем у вирусов подтипов А и В (*J Infect Dis* 2005; 192:24).

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

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

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ. Все ИП могут вызывать резистентность к инсулину, поэтому во время беременности существует опасность развития диабета беременных. Некоторые специалисты рекомендуют проводить тест на толерантность к глюкозе (с 50 г глюкозы) на раннем сроке беременности и на 24–28 неделе.

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ. Во время беременности повышается риск развития дисфункции митохондрий с лактацидозом (*N Engl J Med* 1999; 340:1723; *Semin Perinatol* 1999; 23:100), поэтому применять ставудин, диданозин и, в меньшей степени, зидовудин при лечении беременных следует с осторожностью. По возможности не рекомендуется назначать беременным комбинацию ставудина и диданозина; FDA сообщило о трех случаях смерти от лактацидоза беременных, которые принимали эту комбинацию. Этот побочный эффект требует тщательного дифференциального диагноза с острой жировой дистрофией печени беременных и HELLP- синдромом (для которого характерно сочетание гемолиза, повышенной активности ферментов печени и тромбоцитопении).

НЕВИРАПИН. Этот препарат широко рекомендуется для применения у беременных благодаря обширному опыту применения, однако в большинстве случаев он назначается однократно в родах в качестве химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ. Описано не менее 6 случаев тяжелой сыпи и симптоматического лекарственного гепатита у беременных, принимавших невирапин (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772). В большинстве случаев тяжелые кожные реакции и симптомы лекарственного поражения печени возникают в первые 6–18 недель приема препарата. Риск развития симптоматического лекарственного гепатита достигает 11% у женщин, которые начали принимать невирапин при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹, поэтому этой группе пациенток невирапин назначать не следует. Пациенткам с более низкими показателями лимфоцитов CD4 невирапин назначают при условии тщательного наблюдения в первые 18 недель приема препарата, чтобы вовремя выявить симптомы поражения печени (уровни активности трансаминаз), кожные реакции (сыпь), лихорадку и расстройство ЖКТ. Женщины, принимавшие невирапин до беременности, должны просто продолжить его прием.

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

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

■ Пациентка ранее не получала терапии по поводу ВИЧ-инфекции

- Стандартное обследование, включающее определение клинических, иммунологических и вирусологических показателей.
- Вирусная нагрузка >1000 копий/мл: БААПТ, включая трехступенчатую схему химиопрофилактики зидовудином по протоколу 076 PACTG (обычно AZT/3TC + NFV или SQV/r).
- Вирусная нагрузка <1000 копий/мл: Можно назначить БААПТ или только химиопрофилактику зидовудином по протоколу 076 PACTG.
- Можно отложить начало терапии до срока гестации 10–12 недель.

■ ВИЧ-инфицированные женщины, получающие антиретровирусную терапию

- Первый триместр: рассказать о преимуществах и рисках антиретровирусной терапии. Если терапия приостанавливается на время первого триместра, необходимо одновременно прекратить прием всех препаратов; см. меры предосторожности, связанные с отменой ННИОТ, на стр. 82.
- После первого триместра следует по возможности включить в схему АРТ зидовудин по протоколу 076 PACTG.

■ Обращение за медицинской помощью после родов

- Новорожденному следует как можно скорее начать шестинедельный курс химиопрофилактики зидовудином по протоколу 076 PACTG.
- Провести матери стандартное обследование по поводу ВИЧ-инфекции.
- Обследовать ребенка на ВИЧ-инфекцию.

Таблица 4-33. Варианты схем химиопрофилактики для женщин, не получавших АРВ препараты и обратившихся за медицинской помощью в родах

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

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

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

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

Таблица 4-34. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности (адаптировано из Рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных беременных для сохранения здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США [MMWR 2002; 51[RR-7]:1])

АРВ препарат	Категория FDA*	Проникновение препарата через плаценту (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери)	Отдаленный канцерогенный эффект препарата (исследования на животных)	Тератогенный эффект препарата (исследования на грызунах)
Зидовудин	C	Да (у людей) [0,85]	Выявлен (опухоли влагалища у грызунов)	Выявлен (при применении доз, близких к летальной)
Зальцитабин	C	Да (у макак резус) [0,3-0,50]	Выявлен (лимфомы тимуса у грызунов)	Выявлен (гидроцефалия при высоких дозах)
Диданозин	B	Да (у людей) [0,5]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
Ставудин	C	Да (у макак резус) [0,76]	Исследования не завершены	Не выявлен (но наблюдалась задержка окостенения грудины)
Ламивудин	C	Да (у людей) [≈1,0]	Не выявлен (опухоли у грызунов не развивались на протяжении всей жизни)	Не выявлен
Эмтрицитабин	B	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен
Абакавир	C	Да (у крыс)	Исследования не завершены	Выявлен (анасарка и нарушения формирования скелета в процессе органогенеза при применении дозы 1000 мг/кг, что в 35 раз превышает терапевтическую дозу для человека)
Тенофовир	B	Да (у крыс и обезьян)	Исследования не завершены	Не выявлен
Саквинавир	B	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен
Индинавир	C	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен (но зарегистрированы случаи появления дополнительных ребер у грызунов)
Ритонавир	B	Минимальное (у людей)	Выявлен (аденомы у грызунов и карциномы печени у самцов мышей)	Не выявлен (но у грызунов наблюдалось повышение частоты случаев крипторхизма при введении доз, токсичных для беременных самок)
Нелфинавир	B	Минимальное (у людей)	Исследования не завершены	Не выявлен
Ампренавир и фосампренавир	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен (но у крыс и кроликов наблюдалось замедление инволюции тимуса и неполное окостенение скелета, низкий вес)
Невирапин	C	Да (у людей) [≈1,0]	Исследования не завершены	Не выявлен
Делавердин	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Дефект межжелудочковой перегородки сердца

Таблица 4-34. Безопасность применения антиретровирусных препаратов во время беременности (продолжение)

АРВ препарат	Категория FDA*	Проникновение препарата через плаценту (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери)	Отдаленный канцерогенный эффект препарата (исследования на животных)	Тератогенный эффект препарата (исследования на грызунах)
Эфавиренз	D	Да (у обезьян <i>syngolus</i> , крыс, кроликов) [≈1,0]	Исследования не завершены	Анэнцефалия; анофтальмия; микрофтальгия (обезьяны <i>syngolus</i>)
Лопинавир/ритонавир	C	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен (но при введении доз, токсичных для беременных самок, у новорожденных крыс наблюдалось замедление окостенения скелета и повышение частоты пороков развития скелета)
Атазанвир	B	Неизвестно	Исследования не завершены	Не выявлен

* См. определение категорий риска применения препарата во время беременности в соответствии с критериями FDA на стр. 138.

Постконтактная профилактика (ПКП)

Контакт с ВИЧ на рабочем месте

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

- По данным 23 исследований, из 6135 случаев уколов инфицированной иглой среди работников здравоохранения передача ВИЧ произошла в 20 (0,33%) случаев (*Ann Intern Med* 1990; 113:740). При контакте со слизистой инфицирование произошло в одном случае из 1143 (0,09%), и ни одного заражения не произошло при контакте с неповрежденной кожей в 2712 случаях такого контакта. На июнь 2004 года в США всего было зарегистрировано 57 медицинских работников, которые инфицировались ВИЧ в результате контакта на рабочем месте, о чем свидетельствовала сероконверсия после контакта с ВИЧ-инфицированным материалом при отсутствии других контактов с ВИЧ. В эту группу вошли 6 медицинских работников, которым была проведена ПКП с использованием рекомендуемых антиретровирусных схем, начатая не позднее, чем через 2 часа после контакта. Кроме того, 136 медицинских работников, возможно, также заразились ВИЧ при профессиональном контакте; связь между сероконверсией и случаем профессионального контакта с ВИЧ в этих случаях не была подтверждена документально (*N Engl J Med* 2003; 348:826). Специальности медицинских работников, инфицировавшихся ВИЧ на рабочем месте — медсестры (23), лаборанты (20), врачи (6). Во всех случаях инфицирования имел место контакт с кровью или биологической жидкостью, содержащей кровь, кроме трех лаборантов, которые контактировали с вирусными культурами. В 48 случаях контакт сопровождался проникновением инфицированного материала под кожу, в 5 случаях инфицированный материал попал на кожу или слизистые, и в двух случаях произошло и то, и другое. На данный момент нет ни одного подтвержденного случая сероконверсии среди хирургов и ни одного случая сероконверсии после укола хирургической иглой.
- В ретроспективном исследовании, проведенном CDC, сравнивались 33 случая сероконверсии и 739 случаев отсутствия сероконверсии после укола ВИЧ-инфицированной иглой (контрольная группа) (*MMWR* 1996; 45:468; *N Engl J Med* 1997; 337:1485). Были установлены следующие факторы риска сероконверсии: 1) глубокая травма; 2) видимые следы крови на инструменте; 3) травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену, и 4) поздняя стадия ВИЧ-инфекции (предположительно, с высокой вирусной нагрузкой) у пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт. Было установлено, что профилактика зидовудином снижает частоту инфицирования на 79%.

Однако уже зарегистрировано не менее 21 случая неэффективности ПКП (*N Engl J Med* 2003; 348:826).

Таблица 4-35. Риск передачи вируса при травмах острыми инструментами, контаминированными инфицированным материалом

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

* Для лиц, не вакцинированных против гепатита В

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

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ

- Горячая линия по постконтактной профилактике для клиницистов (HRSA, AETC, CDC) (работает круглосуточно): 888-448-4911 или <http://www.ucsf.edu/hivcntr/>
- Горячая линия по вопросам, связанным с гепатитами: 888-443-7232 или <http://www.cdc.gov/hepatitis>
- Сообщения CDC о случаях заражения ВИЧ на рабочем месте и неэффективности постконтактной профилактики: 800-893-0485
- FDA: Нетипичные или тяжелые побочные эффекты APB препаратов: 800-332-1088 или <http://www.fda.gov/medwatch>
- Информация по лечению ВИЧ/СПИДа: <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

Таблица 4-36. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при проникновении инфицированного биоматериала под кожу

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

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

† Опасность контакта с резистентным штаммом: следует немедленно начать прием препаратов и проконсультироваться со специалистом.

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

Таблица 4-37. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции в случае контакта со слизистыми оболочками или поврежденной кожей*

Контакт	ВИЧ-статус пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	Пациент ВИЧ+, низкий риск*	Пациент ВИЧ+, высокий риск*	ВИЧ-статус пациента неизвестен
Незначительный: небольшой объем (капли)	Можно назначить ПКП двумя препаратами	ПКП двумя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами [†]
Значительный: большой объем	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами [‡]

* Поврежденная кожа: дерматит, ссадины, раны.

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

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

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

Таблица 4-38. Препараты для ПКП

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

Таблица 4-38. Препараты для ПКП (продолжение)

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

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА, С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ КОТОРОГО ПРОИЗОШЕЛ КОНТАКТ. Если пациент не проходил недавно серологическое тестирование на ВИЧ, то лучше всего выполнить экспресс-тест на ВИЧ (см. стр. 10). Результат будет готов в течение часа. Экспресс-тесты позволяют исключить наличие ВИЧ-инфекции столь же надежно, как и стандартное серологическое тестирование (в периоде «окна» будут получены ложноотрицательные результаты), и их проведение экономически оправданно, поскольку позволяет предотвратить эмпирический прием коротких курсов антиретровирусных препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:289). Стандартное серологическое тестирование может занять от 3 до 7 дней, однако отрицательный анализ ИФА обычно готов через 24–48 часов, и его получения достаточно для принятия решения о прекращении ПКП (в случаях, когда нет возможности провести экспресс-тестирование). В большинстве штатов разрешено проводить тестирование на ВИЧ пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт, без получения информированного согласия. Если у пациента, с биологической жидкостью которого произошел контакт, были клинические симптомы, похожие на острую ВИЧ-инфекцию, его обследование должно включать анализ на наличие РНК ВИЧ в плазме крови.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПОСТРАДАВШЕГО МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЕГО СОСТОЯНИЕМ

- **Тестирование медработника на ВИЧ:** серологический анализ на ВИЧ следует провести сразу же после травмы, затем через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев. Медицинским работникам, заразившимся при контакте гепатитом С, следует провести тестирование на ВИЧ через 12 месяцев, поскольку при инфицировании гепатитом С сероконверсия ВИЧ может произойти позже (*N Engl J Med* 2003; 348:826; *Am J Infect Control* 2003; 31:168).
- **Вирусная нагрузка.** Иногда проводится определение вирусной нагрузки, поскольку виремия предшествует появлению положительных результатов серологического исследования. Это не рекомендуется по причине высокой частоты ложноположительных результатов (*J Infect Dis* 2004; 190:598). Определение вирусологической нагрузки следует проводить только медицинским работникам, у которых появилась лихорадка и другие симптомы, характерные для острого ретровирусного синдрома.
- **Предупреждение, касающееся предупреждения передачи ВИЧ половым путем.** Пострадавшему медицинскому работнику следует рекомендовать безопасный секс или воздержание от половых контактов до получения отрицательного результата серологического теста через 6 месяцев после контакта. Самый большой риск передачи ВИЧ приходится на первые 6–12 недель после контакта, и многие специалисты рекомендуют соблюдать меры профилактики передачи ВИЧ только до получения результатов теста, проведенного через 3 месяца после контакта.
- **Сроки начала ПКП.** ПКП следует начинать как можно скорее, желательно в течение первых 1–2 часов после контакта, и не позже чем через 36 часов после контакта. Среднее время между контактом и началом лечения у 432 медработников, контактировавших с ВИЧ с октября 1996 по декабрь 1998, составило 1,8 часа (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780).
- **Побочные эффекты.** Среди медработников, получавших ПКП, примерно у 74% развивались побочные эффекты, в основном тошнота (58%), повышенная утомляемость (37%), головная боль (16%), рвота (16%) или диарея (14%). Около 50% прекратили терапию до завершения 4-недельного курса из-за различных обстоятельств, в том числе из-за побочных эффектов препаратов (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780). Подобный же опыт постконтактной профилактики был получен во Франции, где неблагоприятные реакции на препараты наблюдались в 85% случаев, в основном в связи с непереносимостью со стороны ЖКТ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:1494).
- **Беременность.** Беременным нельзя назначать эфавиренз, тенофовир и комбинацию диданозина и ставудина. Препараты выбора для проведения ПКП у беременных медработников перечислены в таблице 4-31 на стр.116. Следует отметить, что некоторые специалисты откладывают начало АРТ у беременных с установившейся ВИЧ-инфекцией, опасаясь токсичного действия АРВ препаратов. В каждом случае необходимо индивидуально оценить возможные риски и пользу от проведения ПКП, лучше всего, если это сделает специалист по ВИЧ-инфекции. Согласно рекомендациям CDC, беременность не является противопоказанием для АРТ. При консультировании женщин-медработников, которые могут забеременеть, необходимо обсудить все риски, связанные с АРТ, подчеркнуть ограниченность данных о безопасности приема многих антиретровирусных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре. О зидовудине, ламивудине и ставудине в Реестре случаев приема АРВ препаратов во время беременности накоплено больше всего данных, указывающих на безопасность их применения во время беременности.
- **Кормление грудью.** Рекомендуется временное прекращение грудного вскармливания во время приема АРВ препаратов.
- **Тесты на резистентность.** Если пациенту, с биоматериалом которого произошел контакт, проводились тесты на резистентность вируса, то при выборе препаратов для ПКП можно учесть наличие возможных мутаций резистентности. Тестирование на

резистентность можно провести и сразу же после контакта, при условии, что у пациента достаточный уровень вирусной нагрузки, однако проведение теста на резистентность требует достаточно длительного времени, тогда как важно начать ПКП безотлагательно; поэтому схему ПКП выбирают либо эмпирически, либо с учетом результатов старых тестов на резистентность, анамнеза АРТ и характера вирусологического ответа. Большинство специалистов рекомендуют выбирать схему ПКП на основании данных о проводившемся антиретровирусном лечении, его эффективности, а также величины вирусной нагрузки пациента, с биоматериалом которого произошел контакт. Обследование 52 ВИЧ-инфицированных пациентов, с биоматериалами которых произошел контакт, показал, что в 39% случаев у штамма ВИЧ были основные мутации резистентности (*N Engl J Med* 2003; 348:826). Это еще один аспект ПКП, где требуется помощь специалиста по ВИЧ-инфекции.

ПЕРЕДАЧА ВИРУСА ОТ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА ПАЦИЕНТУ

- **Передача вируса от медицинского работника пациенту.** В 1990 году была опубликована сенсационная информация о том, что стоматолог из Флориды был признан источником ВИЧ-инфекции для шести своих пациентов (*Ann Intern Med* 1992; 116:798; *Ann Intern Med* 1994; 121:886). Источник вируса был установлен при помощи анализа генетических последовательностей (*J Virol* 1998; 72:4537), однако механизм передачи так и не был установлен. Это открытие послужило толчком к проведению серии ретроспективных исследований, в процессе которых были проведены серологические тесты более 22 000 пациентам, которые лечились у 59 медицинских работников с установленным ВИЧ-положительным статусом. Случаев передачи вируса больше обнаружено не было (*Ann Intern Med* 1995; 122:653). С того времени было отмечено только два случая во Франции: один пациент был инфицирован ВИЧ во время операции полного протезирования тазобедренного сустава, а вторая пациентка была инфицирована при операции кесарева сечения (*Ann Intern Med* 1999; 130:1). На 2002 год было установлено 375 случаев передачи вируса гепатита В и 7 случаев передачи вируса гепатита С от инфицированного хирурга пациенту (*Hosp Infect Control* 2003; 7:88).
- **Возможные решения проблемы**
 - Инцидент со стоматологом из Флориды привел к принятию в 1991 году федерального закона, требующего от штатов установить инструкции для ВИЧ-положительных работников здравоохранения. Большинство штатов приняло рекомендации CDC, которые требовали от лиц, проводящих «инвазивные вмешательства с риском контакта с ВИЧ» (хирургическое вмешательство в закрытых полостях тела), перед проведением хирургического вмешательства 1) проинформировать пациента о серологическом статусе медработника и 2) получить письменное информированное согласие пациента. Это распространяется на хирургов, медсестер и других членов операционной бригады.
 - Джулия Гербердинг (Julie Gerberding), специалист по данному вопросу и директор CDC, не упоминает эти рекомендации в отношении ВИЧ-инфицированных медработников в своей обзорной статье (*Ann Intern Med* 1999; 130:64), но подчеркивает следующее: на пациентов, у которых произошел контакт с инфицированной биологической жидкостью, аналогичный контакту высокого риска для медицинского работника, распространяются стандартные рекомендации в отношении консультирования, серологического обследования и антиретровирусной терапии. Проблема заключается в том, что медицинские работники обязаны хранить врачебную тайну, и ее раскрытие считается противозаконным и неэтичным, но подобные ограничения не распространяются на пациента, который узнал о ВИЧ-статусе медицинского работника. Раскрытие ВИЧ-статуса медицинского работника может разрушить его карьеру, тогда как риск передачи ВИЧ от медработника пациенту практически отсутствует. Эти инструкции активно соблюдаются только в нескольких больницах, и в огромном количестве больниц даже не слышали об их существовании (*Hosp Infect Control* 2003; 7:88).

КОНТАКТ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В (HBV) НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

- **Вероятность передачи вируса** в значительной степени зависит от того, был ли вакцинирован медицинский работник, а также от наличия HBeAg в крови пациента, с которой произошел контакт.
- **Постконтактная профилактика вирусного гепатита В.** Тактика проведения профилактики зависит от того, был ли вакцинирован медицинский работник, от уровня поствакцинального иммунитета (уровни анти-HBs >10 мМЕ/мл), а также от того, обнаружен ли HBsAg в крови пациента, с которой произошел контакт. Поствакцинальный иммунитет медицинского работника оценивается путем определения уровня антител через 1–6 месяцев после завершения введения трех доз вакцины. Вероятность достижения достаточного уровня поствакцинального иммунитета зависит от возраста: 95% для лиц от 20 до 30 лет; 86% для лиц от 40 до 50 лет; 45% для лиц 65 лет и старше. Титр антител в среднем снижается на 10% в год, однако у тех, у кого был достигнут уровень антител >10 мМЕ/мл, возможно, продолжают быть защищены от инфицирования. У лиц, у которых не удалось достичь достаточного уровня поствакцинального иммунитета, ответ на ревакцинацию достигается в 55% случаев.
- **Эффективность вакцинации в отношении защиты от инфицирования.** 80–95%, если учитывать всех вакцинированных, и 99% для тех, у кого был достигнут достаточный уровень поствакцинального иммунитета.

Таблица 4-39. Постконтактная профилактика вирусного гепатита В

Поствакцинальный иммунитет	Пациент, с кровью которого произошел контакт	
	HbsAg положителен	Неизвестен
Не вакцинирован	HBIG* + вакцинация (3 дозы)	Вакцина против гепатита В (3 дозы)
Вакцинирован		
Достаточный уровень поствакцинального иммунитета [†]	Профилактика не требуется	Профилактика не требуется
Недостаточный уровень поствакцинального иммунитета	HBIG одна доза + вакцинация (3 дозы) или HBIG две дозы [‡]	Профилактика как при контакте с инфицированным биоматериалом, если риск высок
Титр антител неизвестен	Тест на анти-HBs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Анти-HBs >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется ▪ Анти-HBs <10 мМЕ/мл – HBIG одна доза + бустер (дополнительная доза) вакцины[§] 	Тест на анти-HBs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Анти-HBs >10 мМЕ/мл – профилактика не требуется ▪ Анти-HBs <10 мМЕ/мл – вакцинация (3 дозы) с последующим определением титра антител через 1–2 месяца

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

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

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

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

КОНТАКТ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (HCV) НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

- **Вероятность передачи вируса.** При анализе результатов 25 исследований, опубликованных с 1991 по 2002 год, было установлено, что частота передачи вируса гепатита С при травме острым инфицированным инструментом составляет 44/2357 (1,9%) (*Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546). При контакте неповрежденной кожи с инфицированной кровью риск заражения отсутствует.
- **Распространенность носительства вируса гепатита С (США).** Население в целом — 1,8%; медицинские работники — 0,5–2%; мужчины-гомосексуалисты — 2–6%; больные гемофилией — 60–90%; ПИН — 60–90%.
- **Постконтактная профилактика вирусного гепатита С**
 - Обследование пациента, с кровью которого произошел контакт: определение антител к вирусу гепатита С; положительные результаты подтверждают при помощи качественной ПЦР.
 - Обследование медицинского работника: определение антител к вирусу гепатита С и уровня активности АЛТ сразу после контакта и через 3–6 месяцев. Положительный результат серологического анализа подтверждают при помощи качественной ПЦР.
 - Можно провести анализ на РНК вируса гепатита С через 4–6 недель, чтобы выявить острый гепатит С, предшествующий сероконверсии. У лиц с документально подтвержденным острым гепатитом С через 2–4 недели следует ожидать положительного результата количественной ПЦР на вирус гепатита С, при этом обычно происходит бессимптомное повышение активности АЛТ. После этого начинают обнаруживаться антитела к вирусу гепатита С.
 - Не рекомендуется проводить профилактику иммуноглобулином (*Clin Infect Dis* 1993; 16:335) или противовирусными препаратами (интерфероном и рибавирином) (*Clin Infect Dis* 1993; 16:335; *J Infect Dis* 1996; 173:822; *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546).
- **Лечение медицинских работников, заразившихся гепатитом С.** Регулярное проведение ПЦР на вирус гепатита С после контакта позволяет начать лечение на стадии острого гепатита С. Однако у специалистов нет единого мнения по поводу целесообразности применения пегинтерферона и рибавирина. Результаты исследования, проведенного в Германии, свидетельствуют о высокой частоте излечения от гепатита С у пациентов, у которых лечение начинали на стадии острой инфекции (*N Engl J Med* 2001; 345:1452); другие исследователи также подтвердили факт излечения у 5 из 6 медицинских работников, заразившихся гепатитом С на рабочем месте, которым было проведено лечение на ранней стадии (*Infection* 2005; 33:30). Тем не менее, такая тактика не получила всеобщего одобрения (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:53). Основными аргументами против начала терапии служат высокая токсичность препаратов, с одной стороны, и вероятность спонтанного излечения в 20–40% случаев, с другой (*Hepatology* 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; S195; *Hepatology* 2001; 34:341; *Hepatology* 2002; 36:1020), а также относительно благоприятный долгосрочный прогноз для лиц, не имеющих дополнительных факторов риска (*Hepatology* 1999; 29:908), и отсутствие доказательств того, что начало лечения на данной стадии приносит большую пользу, чем следование рекомендациям по лечению хронической инфекции (*Clin Microbiol Rev* 2003; 16:546). Таким образом, тактика начала лечения в острой фазе инфекции в настоящее время считается экспериментальной.

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

РИСК ПЕРЕДАЧИ

Таблица 4-40. Риск передачи ВИЧ при однократном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом

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

Таблица 4-41. Риск передачи ВИЧ в 415 дискордантных парах, ВИЧ-инфицированный партнер в которых не получает АРТ (*N Engl J Med* 2000; 342:921)

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

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

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

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

Таблица 4-42. Рекомендации CDC по профилактике инфицирования ВИЧ при контакте с ВИЧ не на рабочем месте

<p>ПКП рекомендуется начинать, если:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Произошел контакт слизистой влагалища, прямой кишки, глаз, рта, другого участка слизистой оболочки, поврежденной кожи или раны и 2. Это был контакт с кровью, спермой, вагинальными выделениями, выделениями из прямой кишки, грудным молоком или жидкостью с примесью крови и 3. Представляется вероятным, что человек, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, инфицирован, и 4. С момента контакта прошло <72 часов.
<p>Профилактика не рекомендуется, если:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. С момента контакта прошло >72 часов или 2. Риск инфекции пренебрежимо мал; риск практически отсутствует, если произошел контакт с мочой, выделениями из носа, слюной, потом или слезами при условии, что нет видимой примеси крови (независимо от ВИЧ-статуса человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт).
<p>Решение о профилактике принимается индивидуально, если:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Был контакт со значительным риском заражения (как описано выше) и 2. С момента контакта прошло <72 часов и 3. ВИЧ-статус человека, с биологическими жидкостями которого произошел контакт, неизвестен.
<p>Рекомендуемые схемы:</p> <p>Приведенные ниже схемы перечислены в соответствии с рекомендациями из руководства DHHS по выбору начальной терапии для лечения ВИЧ-инфекции от 29 марта 2004 г. с одним исключением: из списка препаратов был удален невирапин.</p>
<p>Схемы выбора</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EFV* + (3TC или FTC) + (AZT или TDF) ▪ LPV/r + (3TC или FTC) + AZT
<p>Альтернативные схемы</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EFV* + (3TC или FTC) + (ABC, ddI или d4T) ▪ ATV + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC или ddI) или (RTV 100 мг/сут + TDF) ▪ FPV + (3TC или FTC) + (AZT или d4T) или (ABC, TDF или ddI) ▪ FPV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ IDV/r + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ LPV/r + (3TC или FTC) + (d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ NFV + (3TC или FTC) + (AZT или d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ SQV/r (INV или FTV) + (3TC или FTC) + (AZT, d4T, ABC, TDF или ddI) ▪ ABC + AZT + 3TC (<i>Тризивир</i>)
<p>* Не назначать беременным</p>

Таблица 4-43. Виды лабораторных исследований, которые рекомендуется выполнить пострадавшему и человеку – источнику инфекции

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

* При наличии клинических показаний

Лабораторное обследование человека – источника инфекции: серологическое тестирование на ВИЧ, скрининговое обследование на ИППП (гонорея, *C. trachomatis*, сифилис), HBsAg, антитела к HCV.

5. Описание лекарственных препаратов

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

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА и название фармацевтической компании-производителя, как правило, указаны, за исключением случаев, когда препарат поставляется многими компаниями-производителями. Представлены торговые названия для оригинальных препаратов США.

СВЕДЕНИЯ О ЦЕНАХ препаратов даны с учетом средней оптовой цены (СОЦ) в соответствии с фармацевтическим бюллетенем Price Alert, First DataBank, Сан Бруно, Калифорния, январь 2004 года. Цены приведены в основном для генерических препаратов, если таковые имеются в продаже.

ДАННЫЕ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ, ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ получены из фармацевтического справочника 2004 года (Drug Information 2004), выпускаемого Американской службой больничных формуляров (American Hospital Formulary Service), Бетесда, Мэриленд; *PDR* 2004.

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА

- **Мужчины:** масса (кг) \times (140–возраст в годах)/72 \times креатинин сыворотки крови (мг/дл)
- **Женщины:** клиренс, определенный по формуле для мужчин \times 0,85
- **Для пациентов с избыточным весом:** при расчете используют тощую массу тела, рассчитанную для данного пациента.
- **При расчете клиренса креатинина по формуле предполагается, что функция почек стабильна.** У пациентов с анурией или олигурией клиренс креатинина принимается равным 5–8 мл/мин.
- **Беременность и увеличение объема жидкости в организме:** скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может увеличиться в третьем триместре беременности или на фоне переливания большого количества инфузионных растворов.

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

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

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

КАТЕГОРИИ РИСКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С КРИТЕРИЯМИ FDA. Категории риска варьируют от “А” для лекарств, у которых не было выявлено тератогенных свойств и негативного влияния на плод в контролируемых исследованиях, до “D” и “X”, для лекарств с установленными тератогенными свойствами.

вами. К категории "D" в основном отнесены лекарственные препараты, которые невозможно заменить на более безопасные. Принадлежность препарата к категории "X" означает, что его применение при беременности абсолютно не оправдано.

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

РЕЕСТР СЛУЧАЕВ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. Это совместный проект, финансируемый фармацевтическими компаниями и возглавляемый консультативным комитетом, в который входят представители CDC и NIH, акушеры и педиатры. При ведении Реестра соблюдается анонимность пациентов; после получения сообщения о случае приема АРВ препаратов беременной сотрудники реестра запрашивают информацию об исходе беременности. Медицинские работники должны сообщать о случаях приема антиретровирусных препаратов во время беременности по адресу: Antiretroviral Pregnancy Registry (Реестр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности), Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington, NC 28405; бесплатные телефонные звонки из США и Канады (800) 258-4263, факс (800) 800-1052; из других стран (910) 256-0238; сайт в Интернете www.apregistry.com)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ИФИКАЦИЯ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

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

АБАКАВИР (Abacavir, ABC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зиаген* (GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Абакавир**
 - Форма выпуска: таблетки по 300 мг
 - Режим приема: 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки
 - СОЦ: 400 долл. в месяц
- **Тризивир:** AZT/ABC/3TC (таблетки 300/300/150 мг)
 - Режим приема: 1 табл. 2 раза в сутки
 - СОЦ: 1020 долл. в месяц
- **Эпзиком:** ABC/3TC (таблетки 600/300 мг)
 - Режим приема: 1 табл. 1 раз в сутки
 - СОЦ: 760 долл. в месяц

ПРИЕМ ПИЩИ. Принимать независимо от приема пищи.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Абакавир — коррекция дозы не требуется. *Тризивир* и *Элзиком* не рекомендуется назначать при $\text{CrCl} < 50$ мл/мин; входящие в их состав препараты принимать отдельно, корректируя дозу каждого из них.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Абакавир, *Тризивир* и *Элзиком* применяются в стандартных дозах.

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

НЕДОСТАТКИ. Реакция гиперчувствительности у 5–8% пациентов, принимающих абакавир.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. При монотерапии абакавиром вирусная нагрузка снижается на $1,5\text{--}2,0 \log_{10}$ — в значительно большей степени, чем при монотерапии зидовудином, диданозином, ставудином, но не в большей степени, чем при монотерапии тенофовиром, ламивудином, эмтрицитабином.

Таблица 5-1. Клинические испытания абакавира в составе схем начальной терапии

Исследование	Схема	N	Продолжительность (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <400 копий/мл
CNA 3014 <i>Curr Med Res Opin</i> 2004; 20:1103	AZT/3TC/ABC	164	48	60*	66%*
	AZT/3TC/IDV	165		50*	50%
CNA 3005 <i>JAMA</i> 2001; 285:1155	AZT/3TC/ABC	262	48	31%	51%
	AZT/3TC/IDV	265		45%*	51%
ABCDE XII CROI, тезисы 587	AZT/3TC/EFV	237	96	61%*	
	d4T/3TC/EFV			48%	
ACTG 5095 <i>N Engl J Med</i> 2004; 350:1850	AZT/3TC/ABC	382	48	61%*	74% [†]
	AZT/3TC/EFV±ABC	765		83%	89% [†]
CNA 30024 <i>Clin Infect Dis</i> 2004; 39:1038	ABC/3TC/EFV	324	48	70%	
	AZT/3TC/EFV	325		69%	
CNA 30021 (ZODIAC) <i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> 2005; 38:417	ABC (1 p/сут)/3TC/EFV	384	48	66%	—
	ABC (2 p/сут)/3TC/EFV	386		68%	—
EES 30009 III IAS, тезисы WePe12.2C23	ABC/TDF/3TC	102	12**		51%**
	ABC/3TC/EFV	169	48	71%	75%*
EES 30008 XII CROI, тезисы 572	ABC/3TC (1 p/сут) + 3-й препарат	130	48	82%	
	ABC/3TC (2 p/сут) + 3-й препарат	130		81%	

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

** Исследование было прекращено из-за высокой доли случаев вирусологической неэффективности

[†] Вирусная нагрузка <200 копий/мл

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

XII CROI — XII Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям

III IAS — III конференция IAS «Патогенез и лечение ВИЧ-инфекции»

ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРЫХ ИЗУЧАЛИСЬ ЗАМЕНЫ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

- **Исследование RAVE.** 105 пациентам, у которых на фоне приема зидовудина или ставудина появились симптомы липоатрофии, заменили эти препараты на тенофовир или абакавир. Через 48 недель у всех участников исследования наблюдалось значимое и сравнимое увеличение объема жировой клетчатки на фоне сохраняющейся супрессии вирусной репликации (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 44).

- **EES 40003.** В исследование были включены 104 пациента с гиперлипидемией на фоне приема ИП-содержащей схемы ВААПТ. 52 пациентам ИП заменили на ABC, остальные 52 пациента продолжили лечение по старой схеме. Результаты анализа данных обследования, проведенного через 28 недель, показали, что в группе пациентов, перешедших на прием абакавира, улучшились показатели концентраций холестерина, при этом показатели вирусологического ответа, степень тяжести резистентности к инсулину и отношение «талия/бедро» не изменились (*BMC Infect Dis* 2005; 5:2).

Сравнение комбинаций AZT/3TC и ABC/3TC

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

Сравнение режимов приема ABC/3TC 1 и 2 раза в сутки

- **ESS 30008.** В ходе этого исследования проводилось сравнение схем приема ABC/3TC два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, принимавшие ABC/3TC 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа. Измерения вирусной нагрузки через 48 недель показали, что вирусологический ответ на терапию сохранился у 81% пациентов, принимавших ABC/3TC один раз в сутки, и у 82% пациентов, принимавших ABC/3TC два раза в сутки. Различий в спектре побочных эффектов и показателях лимфоцитов CD4 в обеих группах не выявлено, реакции гиперчувствительности к абакавиру не развивались. Степень соблюдения режима лечения была выше в группе, принимавшей ABC/3TC один раз в сутки. (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 572).
- **Резюме.** Абакавир — препарат класса НИОТ с мощным противовирусным действием. Схема AZT/3TC/ABC (*Тризивир*) раньше применялась в большинстве стран мира в качестве схемы выбора. Однако в ходе исследования, проведенного АСТГ по протоколу 5095, было установлено, что лечение *Тризивиром* менее эффективно, чем применение схемы ВААПТ, включающей эфавиренз. Данное исследование было прекращено досрочно по решению комитета по независимой оценке результатов и безопасности исследования (data safety and monitoring board, DSMB), и *Тризивир*, вместе с другими схемами АРТ, включающими три аналога нуклеозидов, был незамедлительно удален из всех рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции по всему миру. Тем не менее, лечение *Тризивиром* обладает некоторыми преимуществами, например, сохраняет возможность использования ННИОТ и ИП в будущем, характеризуется простым и удобным режимом приема, а уровень противовирусной активности данной комбинации сопоставим с уровнем активности по крайней мере некоторых схем ВААПТ, рекомендуемых к применению в настоящее время. Данная комбинация безусловно превосходит все остальные комбинации трех нуклеозидных аналогов, и иногда ее применение особенно оправдано, например, у некоторых больных активной формой туберкулеза или у некоторых беременных. К недостаткам данной схемы относятся способность абакавира вызывать реакцию гиперчувствительности, относительно низкая противовирусная активность, режим приема 2 раза в сутки, риск формирования перекрестной резистентности вируса к большому числу НИОТ, в результате которой любые схемы, включающие НИОТ, будут неэффективны, а также побочные эффекты зидовудина, который способен вызывать анемию и дисфункцию митохондрий. Схемы «спасения» с абакавиром были неэффективны для лечения пациентов, которые ранее принимали множество разных НИОТ. Применение комбинации абакавира и ламивудина в качестве

компонента схемы ВААРТ обладает многими преимуществами, в том числе удобством режима приема (1 раз в сутки), хорошей переносимостью, низкой вероятностью развития дисфункции митохондрий, отсутствием у вируса мутаций резистентности к аналогу тимидина (МРАТ) после утраты эффективности терапии. К недостаткам относятся риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру, которую к тому же можно принять за реакцию гиперчувствительности к ННИОТ, а также риск возникновения мутаций резистентности K65R и L74V, с формированием перекрестной резистентности к диданозину и тенофовиру в случае закрепления мутации K65R.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне приема абакавира создаются условия в первую очередь для размножения штаммов с мутацией резистентности 74V и, в меньшей степени, K65R (ICAAC 2003; Чикаго, тезисы H-1722b). Мутация 184V обеспечивает полную перекрестную резистентность к ламивудину, но при этом у штаммов с этой мутацией в отсутствие МРАТ чувствительность к абакавиру снижается незначительно. Мутации 65R и 74V гена, кодирующего обратную транскриптазу, обеспечивают перекрестную резистентность к диданозину и зальцитабину, причем K65R приводит к утрате чувствительности к тенофовиру в той или иной степени, особенно если она не сочетается с M184V. Каждая из этих мутаций влечет за собой 2–4-кратное снижение чувствительности к абакавиру. Для формирования резистентности высокого уровня необходимо сочетание нескольких мутаций, обычно включающих мутацию 184V. Клинические испытания показали, что наличие мутации M184V в сочетании с тремя и более МРАТ служит прогностическим фактором неэффективности абакавира (*Antiviral Ther* 2004; 9:37). При применении абакавира в комбинации с тенофовиром создаются условия для закрепления мутации 65R (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1413). Комбинация МРАТ в кодонах 41/210/215 обеспечивает более выраженную устойчивость к абакавиру, чем комбинация МРАТ в кодонах 67/70/219.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 83%; алкоголь увеличивает уровни абакавира на 41% (клиническая значимость неизвестна).
- **T_{1/2}:** 1,5 часа (сыворотка крови); период полувыведения из клетки составляет >12 часов. Период полувыведения из клетки карбовиара трифосфата, активного метаболита абакавира, составляет >20 часов (ICAAC 2003; Чикаго, тезисы A-1797). Концентрация в СМЖ составляет 27–33% от концентрации в сыворотке крови.
- **Выведение:** 81% подвергается метаболизму алкогольдегидрогеназой и глюкуронилтрансферазой и выводится почками в виде метаболитов; 16% выводится с калом, и 1% в неизмененном виде с мочой. Система цитохрома P450 в метаболизме препарата не участвует. Скорость выведения препарата (клиренс) из плазмы крови зависит от веса тела, что указывает на вероятность того, что у пациентов с избыточным весом концентрации препарата в плазме крови могут быть ниже оптимальных значений (*Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:183).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется (*Nephron* 2000; 87:186).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Реакция гиперчувствительности (предостережение FDA в черной рамке).** Согласно результатам анализа данных принимавших абакавир 30 595 участников клинических испытаний и программ расширенного доступа, у 1302 (4,2%) из них была диагностирована или заподозрена реакция гиперчувствительности, в 19 случаях ставшая причиной смерти пациентов. Показатель смертности составил 0,03% (3/10 000) (*Clin Ther* 2001; 23:1603). Из 19 случаев смерти пациентов 6 случаев произошли в результате реакции гиперчувствительности, развившейся при возобновлении приема препарата. Медиана времени от начала приема препарата, через которое появились первые клинические симптомы реакции гиперчувствительности, составила 9 дней; в 90% случаев реакция развивалась в течение первых 6 недель приема препарата. Клиническими проявлениями реакции гиперчувствительности служат высокая температура (обычно 39–40 °C), кожная

сыпь (макулопапулезная или уртикарная), повышенная утомляемость, общее недомогание, расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), боли в суставах, кашель и одышка. Сыпь возникает в 70% случаев (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1137). Изменения лабораторных показателей могут включать повышение активности креатинфосфокиназы, повышение показателей печеночных проб и лимфопению. При истинной реакции гиперчувствительности почти во всех случаях наблюдаются симптомы поражения двух и более органов (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 836). По результатам проведенного FDA обзора данных 2670 принимавших абакавир участников клинических испытаний, частота развития реакции гиперчувствительности, диагностированной согласно критериям, определенным самими исследователями, составила 8% (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 835); при этом не было ни одного случая смерти пациентов.

По-видимому, существует генетически обусловленная предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности, связанная с гаплотипами HLA-DR7 и HLA-DQ3. В одной из публикаций сообщалось, что наследуемый гаплотип HLA-B*5701 был выявлен у 78% людей европеоидной расы из западной Австралии с типичными реакциями гиперчувствительности на абакавир и только у 3% участников контрольной группы (*Lancet* 2002; 359:727). Впоследствии исследования выявили локус чувствительности к абакавиру в пределах гаплотипа HLA-B*5701, который обнаруживался у 94% пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру и только у 1,7% пациентов контрольной группы (отношение шансов 960; $p < 0,00001$). У пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру наблюдалась повышенная продукция фактора некроза опухолей моноцитами при инкубации их с абакавиром *ex vivo* (*PNAS* 2004; 101:4180). Проведение HLA типирования возможно во многих лабораториях; стоимость такого исследования составляет от 500 до 800 долл.; однако существуют определенные сомнения в том, что результаты австралийского исследования справедливы и для остального населения земного шара; кроме того, отрицательный результат HLA-типирования не исключает риск развития реакции гиперчувствительности (*Lancet* 2002; 359:722). Через нескольких часов после возобновления приема абакавира развивается реакция, которая у 20% пациентов может напоминать анафилаксию, с развитием гипотензии, бронхоспазма и/или почечной недостаточности (*AIDS* 1999; 13:999). Проводится симптоматическое лечение: инфузионная терапия, респираторная поддержка, диализ и т. п. Стероидные и антигистаминные препараты неэффективны. Возобновление приема абакавира после развития реакции гиперчувствительности может в редких случаях стать причиной смерти. О случаях развития реакций гиперчувствительности следует сообщать в Реестр случаев развития реакции гиперчувствительности к абакавиру (Abacavir Hypersensitivity Registry) по телефону 800-270-0425. Более подробную информацию можно получить, позвонив по телефону 800-334-0089.

Пациентов необходимо предупреждать о том, что в случае появления лихорадки в сочетании с кожной сыпью, типичными симптомами со стороны ЖКТ, кашлем, одышкой или общими симптомами, особенно в течение первого месяца терапии, им следует срочно обратиться к лечащему врачу. Листовки-предупреждения обычно выдаются в аптеках вместе с препаратом. Распространенные интеркуррентные заболевания, особенно в период повышенной заболеваемости гриппом, или другие побочные реакции могут быть ошибочно приняты за реакцию гиперчувствительности, что приведет к необоснованной отмене препарата. В неясных случаях можно продолжить терапию абакавиром под медицинским наблюдением, поскольку состояние пациентов с истинной гиперчувствительностью к абакавиру будет ухудшаться с каждой принятой дозой препарата.

- **Другие побочные реакции** абакавира: тошнота, рвота, общее недомогание, головная боль, диарея и анорексия.
- **Лактацидоз.** У пациентов, принимающих абакавир, теоретически может развиваться лактацидоз, в том числе с жировой дистрофией печени, хотя случаи развития лактацидоза редки и, возможно, вообще не связаны с приемом абакавира.

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

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на грызунах при введении дозы, эквивалентной дозе для человека, превышающей терапевтическую в 35 раз, наблюдались пороки развития скелета и анасарка. Препарат проникает через плацентарный барьер у крыс. Исследований применения абакавира у беременных не проводилось. В рекомендациях DHHS по применению антиретровирусных препаратов у беременных (от 7 апреля 2005 г.) абакавир отнесен к категории альтернативных НИОТ.

АЦИКЛОВИР (Acyclovir) (также фамцикловир и валацикловир)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зовиракс, Валтрекс* (валацикловир) (GlaxoSmithKline), *Фамвир* (фамцикловир) (Novartis) или генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- **Ацикловир:** капсулы 200 мг по 1,12 долл.; таблетки: 400 мг по 2,16 долл., 800 мг по 4,21 долл.; суспензия, содержащая 200 мг препарата в 5 мл — 118 долл. за 480 мл.; флаконы 1 г для в/в введения по 35 долл.; мазь 5%: 15 г — 78,01 долл. (эффективность невысокая).
- **Фамцикловир (Фамвир):** таблетки 125, 250, 500 мг; 250 мг по 4,37 долл.; 500 мг по 8,80 долл.
- **Валацикловир:** таблетки: 500 мг по 4,90 долл., 1000 мг по 8,62 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический нуклеозидный аналог, производное гуанина.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294 (ацикловир и валацикловир).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Для пероральной терапии пациентам с иммунодефицитом предпочтительно назначать валацикловир и фамцикловир (*Lancet* 2001; 353:1513). У ацикловира также есть лекарственная форма для в/в введения. Дозы ацикловира, указанные ниже, основаны на рекомендациях, разработанных преимущественно для лечения пациентов без иммунодефицита (*N Engl J Med* 1999; 340:1255; *N Engl J Med* 2002; 347:340; *Lancet* 2001; 357:1513; *MMWR* 2002; 51[RR-6]:14; *Lancet* 2001; 357:1513). Дозы валацикловира и фамцикловира приведены в таблице 5-2 на стр.146.

- **Сочетанная инфекция вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВИЧ.** Герпетическая инфекция половых органов повышает риск как передачи, так и заражения ВИЧ; по-видимому, риск связан с герпетическими изъязвлениями слизистой половых органов. Также, независимо от того, сопровождаются ли герпетические высыпания клиническими симптомами (то есть независимо от стадии заживления), в поврежденной слизистой отмечается высокая концентрация активированных лимфоцитов CD4, которые являются клетками-мишенями для ВИЧ (*J Clin Invest* 1985; 75:226; *J Infect Dis* 1994; 169:956). Это наблюдение, возможно, объясняет факт значимого снижения риска ВИЧ-сероконверсии у партнеров в дискордантных парах, получающих супрессивную противогерпетическую терапию (*J Infect Dis* 2003; 187:19), и четырехкратное увеличение риска передачи ВИЧ после появления антител к ВПГ (*J Infect Dis* 2003; 187:1513). Результаты другого наблюдения свидетельствуют о возможном влиянии герпетической коинфекции на темп прогрессирования ВИЧ-инфекции. Супрессивная противогерпетическая терапия ацикловиром приводит к значимому снижению вирусной нагрузки ВИЧ (*J Infect Dis* 2002; 186:1718), возможно, благодаря подавлению герпетической инфекции.

- **Герпес губ (ВПГ).** См. таблицу 5-1. Согласно *Medical Letter*, препаратом выбора служит валацикловир (*Med Letter* 2002; 44:95). В легких случаях вместо ацикловира можно назначить аппликации крема с пенцикловиром местно, однако крем требуется наносить каждые 2 часа (*Arch Derm* 2002; 37:1153). Пациентов с тяжелой формой заболевания и/или симптоматической ВИЧ-инфекцией следует лечить в соответствии с рекомендациями для лечения герпеса половых органов или прогрессирующего герпеса слизистых оболочек и кожи.
- **Герпес половых органов и перианальной области** (см. таблицу 5-2, стр.146)
- **Прогрессирующий герпес слизистых оболочек и кожи:** ацикловир 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 7–14 дней.
 - Профилактика: стандартные дозы для пациентов без иммунодефицита приведены в таблице 5-2; для больных СПИДом может потребоваться удвоение дозы. Профилактика при беременности противопоказана.
 - Инфекция герпесвирусом, резистентным к ацикловиру: можно попробовать назначить ацикловир в высоких дозах (800 мг внутрь 5 раз в сутки или 10 мг/кг в/в каждые 8 часов) или валацикловир (2–3 г/сут внутрь); с большей вероятностью будут эффективны фоскарнет в дозе 40 мг/кг в/в каждые 8 часов и цидофовир системно или местно (*J Infect Dis* 1997; 176:892). Вероятность безуспешного лечения инфекции, вызванной резистентными к ацикловиру штаммами, при использовании стандартных доз ацикловира составляет 95% (*Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1246).
 - Энцефалит: 10–15 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 14–21 дня.
- **Лечение инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster*,** следует начинать в первые 4 дня или пока появляются новые высыпания (*N Engl J Med* 2002; 347:340)
 - Первичная инфекция (ветряная оспа): 800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней.
 - Опоясывающий лишай: фамцикловир или валацикловир служат препаратами выбора для пероральной терапии благодаря удобному режиму приема, большей эффективности и обеспечению хорошей концентрации активного вещества (см. таблицу 5-1, стр.140).
 - Диссеминированная инфекция вирусом *Varicella zoster*: 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 7 дней; при пневмонии назначают кортикостероиды (*Int J Infect Dis* 2002; 6:6; *J Chemother* 2002; 14:220). Лечение следует начинать в периоде образования новых высыпаний (*Med Letter* 2002; 44:95). В редких случаях наблюдается резистентность вируса к ацикловиру, тогда назначают фоскарнет в дозе 60 мг/кг в/в 2–3 раза в сутки (*N Engl J Med* 1993; 308:1448).
 - Примечание: вакцина для профилактики ветряной оспы содержит живой вирус и противопоказана ВИЧ-инфицированным пациентам.

Таблица 5-2. Сравнение препаратов для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и вирусом *Varicella zoster* (см. *N Engl J Med* 1999; 340:1255; *Lancet* 2001; 357:1513; *MMWR* 2002; 51[RR-2]; *N Engl J Med* 2002; 347:340)

Инфекция вирусом простого герпеса (ВПГ)	
Герпес губ и слизистой полости рта или герпес половых органов, первый эпизод или рецидив	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир, 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней Фамцикловир, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней Валацикловир, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней 	
Инфекция кожи и слизистых средней и тяжелой степени тяжести	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир 5 мг/кг каждые 8 часов в/в до начала заживления высыпаний, затем переход на прием ацикловира внутрь в соответствии с указанным выше режимом приема до полного заживления 	
Инфекция ацикловир-резистентным штаммом вируса	
<ul style="list-style-type: none"> Фоскарнет в суточной дозе 120–200 мг/кг, разделенной на 2–3 приема, до ответа на терапию Цидофовир, 5 мг/кг 1 раз в 2 недели Альтернативные препараты — трифлуридин или цидофовир местно 	
Энцефалит	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир, 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14–21 дня 	
Инфекция вирусом <i>Varicella zoster</i>	
Ветряная оспа	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 7–10 дней; при исчезновении лихорадки и отсутствии поражения внутренних органов можно перейти на прием препарата внутрь Ацикловир, 800 мг 4 раза в сутки, или фамцикловир, 500 мг 3 раза в сутки, или валацикловир, 1 г 3 раза в сутки 	
Опоясывающий лишай	
<ul style="list-style-type: none"> Фамцикловир, 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней Валацикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней 	
Обширное поражение кожи или поражение внутренних органов	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов до полного заживления высыпаний 	
Некроз сетчатки	
<ul style="list-style-type: none"> Ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов + фоскарнет, 60 мг/кг в/в каждые 8 часов 	

▪ **Инфекция вирусом Эпштейна–Барр; волосатая лейкоплакия полости рта.**

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

Таблица 5-3. Активность противовирусных препаратов против герпесвирусов

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

Таблица 6-3. Режимы дозирования ацикловира при почечной недостаточности

Обычная доза	Клиренс креатинина	Режим дозирования
200 мг 5 раз в сутки	>10 мл/мин	200 мг 5 раз в сутки
	≤10 мл/мин	200 мг каждые 12 ч
800 мг 5 раз в сутки	10–50 мл/мин	800 мг каждые 8 ч
	<10 мл/мин	800 мг каждые 12 ч
5–10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10–50 мл/мин	10–20 мг/кг в сутки
	<10 мл/мин	5 мг/кг каждые 24 ч

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

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АЦИКЛОВИРА И ВАЛАЦИКЛОВИРА (развиваются не часто)

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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

БЕРЕМЕННОСТЬ. Ацикловир, фамцикловир и валацикловир относятся к категории В. Ацикловир не обладает тератогенным эффектом, однако при применении в высоких дозах способен вызывать повреждение хромосом. По результатам анализа данных Реестра CDC (в котором содержатся сведения об исходах беременности женщин (n=601), принимавших ацикловир во время беременности), прием ацикловира во время беременности не приводит к увеличению частоты пороков развития плода (*MMWR* 1993; 42:806). Контактный телефон Реестра CDC 800-258-4263. CDC рекомендует применять ацикловир во время беременности при тяжелых обострениях герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и при тяжелом течении инфекции вирусом *Varicella zoster*. Применение химиопрофилактики герпетической инфекции во время беременности сейчас изучается.

АЛБЕНДАЗОЛ (Albendazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Албенза (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 200 мг по 1,49 долл.

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Албендазол (400 мг 2 раза в сутки до тех пор, пока количество лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹) является высокоэффективным препаратом для лечения микроспоридиоза, вызванного *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* (*Parasitol Res* 2003; 90 Suppl 1:S14), однако препарат неактивен в отношении *Enterocytozoon bieneusi*, который является возбудителем микроспоридиоза у больных СПИДом в 80% случаев. Уточнить вид возбудителя можно при помощи электронной микроскопии или методом ПЦР. Албендазол применяют также при диссеминированном микроспоридиозе и внутриглазной инфекции *E. cuniculi* (*Int J Med Microbiol* 2005; 294:529).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

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

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

АЛПРАЗОЛАМ (Alprazolam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ксанакс* (Pharmacia) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (генерик): таблетки: 0,25 мг по 0,62 долл., 0,5 мг по 0,74 долл., 1 мг по 0,94 долл., 2 мг по 1,69 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: бензодиазепин, входит в перечень контролируемых веществ, категория IV.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Тревога:** 0,25–0,5 мг 3 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают каждые 3–4 дня до максимальной суточной дозы 4 мг.
- **Снижение дозы или постепенная отмена препарата:** снижать дозу не более чем на 0,5 мг каждые 3 дня; некоторые специалисты предлагают снижать дозу на 0,25 мг каждые 3–7 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **T_{1/2}:** 11 часов, увеличивается при ожирении и нарушении функции печени.
- **Выведение:** метаболизируется и выделяется почками.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: см. бензодиазепины (таблица 5-9, стр.165). Припадки, делирий и проявления синдрома отмены при быстром снижении дозы или резком прекращении приема препарата. На фоне действия препарата возможна амнезия. Проявления синдрома отмены развиваются через 18–72 часа после резкого прекращения приема препарата. Припадки обычно развиваются через 24–72 часа после резкого прекращения приема препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. При одновременном приеме с другими веществами, угнетающими ЦНС, в том числе с алкоголем, происходит усиление угнетающего воздействия на ЦНС. Дисульфирам и циметидин увеличивают период полувыведения альпразолама. Уровни альпразолама повышаются на фоне приема некоторых ИП, но, тем не менее, эти препараты можно принимать одновременно, соблюдая меры предосторожности.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: серьезные психические заболевания в анамнезе, злоупотребление наркотиками, алкоголизм, открытоугольная глаукома, припадки, тяжелые нарушения функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Способен причинить вред плоду. Противопоказан. Возможно, вызывает расщелины губы («заячья губа») и пороки сердца.

АМФОТЕРИЦИН В (Amphotericin B)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: парентеральная форма, генерик; форма для перорального применения больше не выпускается, однако может быть приготовлена в аптеке.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы по 50 мг — 20,45 долл. за флакон; *Абельцет* — 240 долл. за 100 мг; *Амфотек* — 186 долл. за 100 мг; *Амбизом* — 392 долл. за 100 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: амфотерный полиеновый макролид, обладающий активностью почти против всех патогенных и оппортунистических грибов.

ПОКАЗАНИЯ: в прошлом году применение препарата было резко ограничено в связи с его высокой нефротоксичностью и возможностью замены на другие препараты: вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфотерицина. Внутривенное введение амфотерицина В проводится короткими курсами (≤2 недели) и в основном показано пациентам с нормальной функцией почек, у которых заболевание плохо поддается лечению азолами. Стандартный

курс амфотерицина В по-прежнему рекомендуется в качестве режима терапии первой линии при лечении криптококкового менингита.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ. Суспензия для перорального приема, содержащая 10 мг/мл амфотерицина В, для лечения кандидозного стоматита (молочницы) больше не выпускается, но может быть приготовлена в аптеке. Доза: 1–5 мл 4 раза в сутки; препарат следует размешивать во рту языком, стараясь не глотать как можно дольше, потом проглотить.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ. Стандартная доза составляет 0,3–1,5 мг/кг/сут; препарат вводят внутривенно медленно в течение ≥ 2 –4 часов (*Br Med J* 2000; 332:579). В некоторых руководствах рекомендуется сначала провести тест на гиперчувствительность к препарату. Для этого вводят пробную дозу (1 мг препарата, растворенного в 50 мл 5% раствора глюкозы, в течение 30 минут) и контролируют показатели сердечно-сосудистой деятельности в течение четырех часов.

Таблица 5-5. Внутривенная терапия амфотерицином В (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652)

Возбудители и заболевания	Ежедневная доза	Общая доза	Дополнительные сведения
<i>Aspergillus</i>	1 мг/кг	30–40 мг/кг	<ul style="list-style-type: none"> При инвазивном аспергиллезе препаратом выбора служит вориконазол (<i>N Engl J Med</i> 2003; 347:408). Липидные формы амфотерицина В не уступают по эффективности амфотерицину В в суточной дозе 5 мг/кг.
<i>Candida</i> Стоматит Эзофагит Ангиогенный (катетерный) сепсис Диссеминированная инфекция	0,3 мг/кг 0,3–0,7 мг/кг 0,3–0,5 мг/кг 0,3–0,8 мг/кг	200–500 мг 2–3 недели 200–500 мг 20–40 мг/кг	<ul style="list-style-type: none"> Применяется в случаях, плохо поддающихся лечению другими препаратами. Флуконазол служит препаратом выбора для системного лечения большинства инфекций, вызванных <i>Candida</i>. Вориконазол и каспифунгин служат препаратами выбора для лечения большинства инфекций, вызванных резистентными к флуконазолу штаммами <i>Candida</i> (<i>N Engl J Med</i> 2002; 347:2020; <i>Clin Infect Dis</i> 2003; 37:415), однако сообщалось о случаях перекрестной резистентности с высоким уровнем резистентности к азолам.
Неменингеальный диффузный или диссеминированный кокцидиоидомикоз	0,5–1,0 мг/кг	До стабилизации клинического состояния (обычно после приема общей дозы 500–1000 мг)	<ul style="list-style-type: none"> С поражением менингеальных оболочек: флуконазол. Липидные формы амфотерицина В: опыт ограничен. Поддерживающее лечение проводится флуконазолом или итраконазолом.

Таблица 5-5. Внутривенная терапия амфотерицином В (продолжение)

Возбудители и заболевания	Ежедневная доза	Общая доза	Дополнительные сведения
Криптококковый менингит (+5-флуцитозин)	0,7 мг/кг	2 недели	<ul style="list-style-type: none"> Поддерживающее лечение флуконазолом (предпочтительно), итраконазолом или амфотерицином В в дозе 1 мг в неделю (менее предпочтительно). Комбинация Амбизом 4 мг/кг в сутки + 5-флуцитозин не менее эффективна, чем амфотерицин В, но характеризуется меньшей нефротоксичностью (AIDS 1997; 11:1463).
Гистоплазмоз	0,7 мг/кг	3–10 дней	<ul style="list-style-type: none"> Внутривенно амфотерицин В до клинического улучшения. В качестве альтернативы можно использовать Амбизом в дозе 3 мг/кг в сутки. Поддерживающее лечение итраконазолом или амфотерицином В в дозе 1 мг/кг 1 раз в неделю. При менингите назначают амфотерицин В или Амбизом в течение 12–16 недель.
Пенициллез (тяжелое течение)	0,7 мг/кг	2 недели	<ul style="list-style-type: none"> Поддерживающее лечение итраконазолом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** Максимальные уровни в сыворотке крови при внутривенном введении стандартных доз составляют 0,5–2 мкг/мл. При пероральном приеме препарат всасывается очень плохо — при приеме внутрь в дозе 400–600 мг/сут уровень препарата в сыворотке крови достигает всего 0,05 мкг/мл; концентрация в СМЖ составляет 3% от концентрации в сыворотке крови.
- **T_{1/2}:** 24 часа при в/в введении; после отмены препарат определяется в крови и моче еще около 4 недель.
- **Выведение:** в моче определяется в той же концентрации, что и в сыворотке крови; метаболизм неизвестен.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме внутрь: сыпь, расстройства ЖКТ и аллергические реакции. Токсичность в/в формы зависит от дозы и при медленном введении проявляется в меньшей степени.

- Озноб обычно появляется через 1–3 часа и длится до 4 часов после инфузии. Для уменьшения озноба применяют гидрокортизон (10–50 мг добавляют в инфузионный раствор, но только при необходимости, поскольку гидрокортизон вызывает иммуносупрессию); сейчас все больше отдают предпочтение меперидину, ибупрофену и напрофаму, которые следует принимать перед инфузией препарата.
- Гипотензия, тошнота, рвота, обычно через 1–3 часа после инфузии; в этом случае облегчить состояние можно компазинном.
- Токсичное действие на почки (до 80% больных) ± нефрокальциноз, потери калия, почечный канальцевый ацидоз. Для уменьшения нефротоксического действия препарата дозу следует повышать постепенно, обеспечить адекватную гидратацию, избегать

приема других нефротоксичных лекарств, и, возможно, натриевой нагрузки. При повышении азота мочевины крови >40 мг/дл и креатинина >3 мг/дл следует уменьшить дозу или отменить препарат, заменив его на менее токсичную липидную форму.

- При гипокалиемии, гипомagneмией и гипокальциемии вводят растворы соответствующих электролитов.
- Нормоцитарная нормохромная анемия со средним снижением гематокрита на 9%.
- Флебиты и боль в местах инъекций: добавить в инфузионный раствор 1200–1600 ЕД гепарина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нефротоксическое действие усиливается при одновременном применении с другими нефротоксичными лекарственными препаратами — аминогликозидами, цисплатином, циклоспорином, фоскарнетом, цидофовиром, метоксифлураном, ванкомицином; одновременное применение с кортикостероидами и диуретиками усугубляет гипокалиемию. Способен усиливать токсическое действие дигоксина, провоцируя гипокалиемию.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Безопасность препарата была установлена в экспериментах на животных; о безопасности применения препарата у людей данных нет.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ЛИПИДНЫЕ ФОРМЫ АМФОТЕРИЦИНА В:

- **Абельцет (ABLC) (Elan Biopharmaceuticals):** липидный комплекс амфотерицина В с двумя фосфолипидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом).
- **Амфотек (ABCD) (InterMune, Inc.):** коллоидная взвесь амфотерицина В с сульфатом холестерина.
- **Амбизом (LAmB) (Fugisawa/Gilead Sciences):** липосомальный амфотерицин В, который представляет собой истинную липосомальную формулу.

ПРЕИМУЩЕСТВА. По сравнению с раствором амфотерицина В в 5% растворе глюкозы более новые лекарственные формы обладают, прежде всего, более низкой нефротоксичностью и не вызывают реакций, связанных с инфузией (*N Engl J Med* 1999; 340:764). Другими преимуществами являются возможность увеличения суточной дозы и высокие концентрации препарата в органах ретикуло-эндотелиальной системы (легкие, печень, селезенка). Результаты сравнительных исследований показали, что липидные формы амфотерицина В, особенно *Амбизом*, не уступают по эффективности раствору амфотерицина В в 5% растворе глюкозы, а в некоторых случаях и превосходят его. Единственная причина, препятствующая широкому применению этих препаратов — их высокая цена. Стоимость лечения амфотерицином В в стандартных дозах составляет 11 долл. в сутки, тогда как лечение липидными формами амфотерицина В (в стандартных дозах) будет стоить уже 400–1300 долларов в сутки (СОЦ). Однако применение липидных форм амфотерицина для лечения многих инфекций экономически оправдано, поскольку они реже вызывают почечную недостаточность, в том числе с возникновением показаний к проведению диализа (*Clin Infect Dis* 2001; 32:686; *Clin Infect Dis* 2003; 37:415). Относительные преимущества липидных форм амфотерицина В приведены в таблице 5-6.

Таблица 5-6. Сравнение лекарственных форм амфотерицина В (*Clin Infect Dis* 2003; 37:415; *N Engl J Med* 1999; 340:764; *Clin Infect Dis* 2002; 35:359)

Препарат	Амфотерицин В	Амфотек (ABCD)	Абельцет (ABLC)	Амбизом (LAmB)
Доза	0,5–1,2 мг/кг/сут	3–4 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	3–5 мг/кг/сут
C _{max} (мкг/мл)	0,5–2	3,1	1,7	83
Обычная стоимость (средняя оптовая цена)	11 долл./сут	400–500 долл./сут	800–850 долл./сут	950–1300 долл./сут
Побочные реакции*				
Озноб	30%	53%	15–20%	18%
Повышение температуры >38 °C	16%	27%	10–20%	7%
Уровень креатинина более чем в 2 раза превышает исходный	30–50%	10–25%	15–20%	19%

* Данные о побочных реакциях препаратов основаны на результатах сравнительных исследований Амбизома и амфотерицина, а также Амфотека и амфотерицина.

АМПРЕНАВИР (Amprenavir, APV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Агенераза (GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: в настоящее время в продаже имеются только две лекарственные формы ампренавира — капсулы для детей (50 мг) и раствор для приема внутрь (15 мг/мл). Предпочтительно применение фосампренавира.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ: 1400 мг внутрь 2 раза в сутки. При усилении ритонавиром дозы составляют 1400/200 мг 1 раз в сутки или 600/100 мг 2 раза в сутки.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. См. раздел о фосампренавири, стр.216.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** оценивается как 89%; пища с высоким содержанием жиров снижает AUC на 21%; препарат можно принимать независимо от приема пищи, но не с жирной пищей.
- **T_{1/2}:** от 7,1 до 10,6 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; большая часть выводится с калом; 14% — с мочой. Степени ингибирования фермента CYP3A4: ритонавир > индинавир = нелфинавир = ампренавир > саквинавир.
- **Заболевания почек:** стандартная доза.
- **Заболевания печени:** при заболеваниях печени AUC повышается в 2,5 раза; при тяжелом циррозе — в 4,5 раза; рекомендуемые дозы, рассчитанные с учетом фармакокинетических данных, составляют 450 мг 2 раза в сутки при заболеваниях печени и 300 мг 2 раза в сутки при тяжелом циррозе (XXXIX ICAAC, Сан-Франциско, Калифорния, 1999 г., тезисы 326).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. См. раздел о фосампренавире, стр.216.

Раствор ампренавира для приема внутрь содержит 55% пропиленгликоля (для сравнения — капсулы содержат 5% пропиленгликоля); противопоказания к приему препарата перечислены в тексте предостережения FDA, обведенного черной рамкой. Раствор для приема внутрь противопоказан больным с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, беременным и пациентам, принимающим дисульфирам, метронидазол или раствор ритонавира. При приеме раствора ампренавира необходимо проявлять осторожность в отношении возможных побочных реакций пропиленгликоля, таких как припадки, ступор, тахикардия, гиперосмолярность, лактацидоз, почечная недостаточность и гемолиз. Пациентам, принимающим ампренавир в виде раствора, рекомендуется как можно скорее перейти на прием фосампренавира в таблетках, а также не употреблять напитки, содержащие алкоголь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: См. раздел о фосампренавире, стр.216.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Данных о безопасности и фармакокинетике ампренавира недостаточно для того, чтобы можно было рекомендовать применение препарата во время беременности. Беременность является противопоказанием к приему ампренавира в форме раствора, содержащего пропиленгликоль.

АНАДРОЛ (Anadrol) — см. Оксандролон (стр. 272)

АНКОБОН (Ancobon) — см. Флуцитозин (стр. 213)

АНДРОГЕЛЬ (AndroGel) — см. Тестостерон (стр. 305)

АТИВАН (Ativan) — см. Лоразепам (стр. 255)

АТАЗАНАВИР (Atazanavir, ATV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Peamaz* (Bristol-Myers Squibb)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: азапептидный ингибитор протеазы (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** атазанавир в капсулах по 100, 150 и 200 мг.
- **Режимы приема:** ATV — 400 мг 1 раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим ИП); ATV/r — 300/100 мг 1 раз в сутки (предпочтительно).
- **СОЦ:** 750 долл. в месяц.
- **Указания относительно приема пищи:** принимать во время еды.
- **Взаимодействия:** необходима кислая среда в желудке; не принимать одновременно с ингибиторами протонной помпы (омепразолом и т. д.), антацидами и т. д.; см. предупреждения.
- **В комбинациях с тенофовиrom, эфавирензом и, возможно, невирапином** необходимо применять ATV/r.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.

- **Печеночная недостаточность:** пациентам, у которых по шкале Чайлда-Пью насчитывается 7–9 баллов, атазанавир назначают в дозе 300 мг 1 раз в сутки, если же количество баллов больше 9, то атазанавир противопоказан.

ХРАНЕНИЕ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Не следует назначать атазанавир без усиления ритонавиром в комбинациях с тенофовиром, эфавирензом и невирапином (*J Antimicrob Chemother* 2005; 56:380); при назначении комбинации атазанавира и диданозина следует использовать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ЕС), но не в виде лекарственных форм, содержащих буферные вещества.
- Атазанавир следует с осторожностью комбинировать с препаратами, удлиняющими интервал QTc; при лечении кларитромицином дозу кларитромицина следует уменьшить вдвое или назначить альтернативный препарат, например, азитромицин.
- Не следует назначать атазанавир одновременно с ингибиторами протонной помпы.
- При одновременном приеме с блокаторами H₂-рецепторов: принимать H₂-блокатор через 2 часа после приема атазанавира или применять ATV/г в дозе 400/100 мг в сутки.
- При одновременном приеме с антацидами: принимать атазанавир либо за 2 часа до, либо через 1 час после приема антацидов.
- Прием во время еды повышает AUC ритонавира на 70%. Особые требования к составу пищи отсутствуют.
- Заболевания печени: см. ниже указания по коррекции доз препарата (в разделе о фармакокинетике препарата).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) мощное противовирусное действие, особенно при усилении ритонавиром; (2) удобный режим приема (1 раз в сутки) и небольшое количество капсул на один прием; (3) пренебрежимо малое влияние на чувствительность тканей к инсулину и концентрации липидов в крови даже при усилении ритонавиром; (4) типичная основная мутация резистентности к атазанавиру (I50L) не обеспечивает перекрестной резистентности к остальным ИП; (5) в целом хорошо переносится (вызывает несколько побочных эффектов со стороны ЖКТ).

НЕДОСТАТКИ: (1) вызывает непрямую гипербилирубинемия — без серьезных последствий, однако может развиваться желтуха или пожелтение склер (<10%); (2) лекарственные взаимодействия — см. раздел «Предупреждения»; (3) необходимость принимать препарат во время еды и зависимость всасывания препарата от кислотности желудочного сока; (4) необходимость усиления ритонавиром при одновременном приеме с тенофовиром, эфавирензом и невирапином.

Таблица 5-7. Клинические испытания атазанавира

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
BMS 034: Пациенты, ранее не получавшие терапию (<i>JAIDS</i> 2004; 36:1011)	ATV 400 мг/сут + AZT/3TC	286	48	32%*	70%
	EFV/AZT/3TC	280		37%*	64%
BMS 043 После неэффектив- ности одной схемы АРТ на основе ИП (<i>Clin Infect Dis</i> 2004; 38:1599)	ATV 400 мг/сут + 2 НИОТ	144	24	59%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	146		77%**	—
BMS 045 [†] После неэффектив- ности одной схемы АРТ на основе ИП (<i>Clin Infect Dis</i> 2004; 38:1599)	ATV/r 300/100 мг 1 р/сут + 2 НИОТ	120	48 [‡]	56%	—
	LPV/r + 2 НИОТ	123		58%	—
	SQV 1200 мг 1 р/сут + ATV 400 мг 1 р/сут + 2 НИОТ	115		38%**	—
AI 424-009 После неэффектив- ности АРТ (<i>AIDS</i> 2003; 17:1339)	ATV/SQV 400/1200 мг 1 р/сут + 2 НИОТ	34	48	—	41%
	ATV/SQV 600/1200 мг 1 р/сут + 2 НИОТ	28		—	29%
	SQV/RTV 400/400 мг 2 р/сут + 2 НИОТ	23		—	35%

* Низкая частота достижения вирусологического ответа <50 копий/мл связана с тем, что при определении вирусной нагрузки в кровь добавляли непригодный консервант.

** Различия с другими группами было статистически значимым.

[†] Снижение более чем на 1 log₁₀ копий/мл или до уровня <400 копий/мл

[‡] Через 96 недель от начала терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 33% пациентов, принимавших LPV/r, и у 30% пациентов, принимавших ATV/r (VII Международный конгресс по медикаментозной терапии ВИЧ-инфекции, 2004 г., Глазго, тезисы PL14.4).

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Исследования, в которых изучались последствия замены одной схемы АРТ на другую.** По результатам двух исследований, в которых в общей сложности приняли участие 288 пациентов с гиперлипидемией, возникшей на фоне приема ИП-содержащих схем АРТ, переход на схему АРТ, содержащую атазанавир, приводит к значимому снижению уровней холестерина и триглицеридов через 3–6 месяцев от начала приема атазанавира (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 850 и 858).
- **Исследования с участием пациентов, у которых прежде были неэффективны несколько ИП-содержащих схем АРТ**
 - **BMS 045.** Пациенты, у которых наблюдалась неэффективность нескольких схем ИП-содержащих АРТ, были рандомизированы в группы, принимавшие тенофовир + НИОТ + одну из трех указанных ниже комбинаций ИП (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 711). Показатели эффективности каждой схемы приведены в таблице ниже.

Схема	N	Вирусная нагрузка (через 96 недель)	Вирусная нагрузка при наличии >4 мутаций резистентности к ИП
ATV/RTV, 300/100 мг 1 р/сут	120	-2,3	-1,7
ATV/SQV, 400/1200 мг 1 р/сут	115	-2,0*	-0,9*
LPV/RTV, 400/100 мг 2 р/сут	123	-2,1	-1,8

* Статистически значимое отличие от других показателей; данная схема была наименее эффективна.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. У ранее не получавших лечения пациентов на фоне приема не усиленного ритонавиrom атазанавира формируются штаммы ВИЧ с типичной основной мутацией резистентности к атазанавиру I50L. Эта мутация не вызывает перекрестной резистентности к другим ИП, включая фосампренавир, резистентность к которому обеспечивает основная мутация I50V. Мутация I50L повышает устойчивость вируса к атазанавиру в 10 раз (медиана), снижает репликативную способность вируса до 0,3–42% от репликативной способности контрольных штаммов и повышает чувствительность к другим ИП (хотя значимость данного феномена неясна). Из 78 случаев вирусологической неэффективности, зарегистрированных в клинических исследованиях, в 23 случаях были выявлены одновременно и фенотипическая устойчивость вируса, и наличие мутации I50L (*J Infect Dis* 2004; 189: 1802). Мутация I50L часто сочетается с мутацией 71V, которая повышает чувствительность вируса к другим ИП (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 695). 80% штаммов ВИЧ, имеющих 2 мутации резистентности к ИП (МРИП или PRAMs), и 30% штаммов, имеющих 3 мутации резистентности к ИП, чувствительны к атазанавиру (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599; *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1324). При лечении атазанавиrom пациентов, уже получавших ранее АРТ, закрепления мутации I50L не происходит, однако возникают мутации 184V, 90M, 71V/T, 88S/D и 46I, которые обеспечивают резистентность к атазанавиру и перекрестную резистентность к другим ИП (www.reyataz.com). Клинических испытаний ATV/r у пациентов, ранее не принимавших ИП, не проводилось, поэтому данные о формировании резистентности при применении данной комбинации отсутствуют.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание.** Препарат всасывается в кислой среде, поэтому для обеспечения оптимальной биодоступности принимать его следует во время еды, когда происходит выделение кислого желудочного сока. При приеме препарата с пищей AUC увеличивается на 70%. Установлена корреляция между вирусологическим ответом и минимальными концентрациями атазанавира >150 нг/мл (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 645).
- **Распределение.** 86% препарата связывается с белками крови. Отношение концентраций в СМЖ и плазме крови составляет 0,002–0,02, приблизительно такое же, как у индинавира, и лучше, чем у других ИП.
- **Период полувыведения из сыворотки крови:** 7 часов.
- **Выведение.** Является ингибитором и субстратом для изофермента системы цитохрома P450 3A4. только 13% препарата выводится с мочой в неизменном виде.
- **Коррекция дозы препарата при почечной недостаточности** не требуется.
- **Коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности:** пациентам, у которых по шкале Чайлда-Пью насчитывается 7–9 баллов, атазанавир назначают в дозе 300 мг 1 раз в сутки, если же количество баллов больше 9, то атазанавир противопоказан.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом препарат хорошо переносится; в одном крупном исследовании только 2% участников прекратили прием препарата по причине побочных эффектов (BMS 008).

- **Наиболее частые побочные эффекты.** Обратимое повышение уровня непрямого билирубина, обусловленное ингибированием изофермента УДФ-глюкуронозил-трансферазы 1A1, наблюдается у 22–47% пациентов; этот побочный эффект не влечет за собой значимых клинических последствий, однако может привести к появлению желтухи (у 7% пациентов, принимающих атазанавир). Установлена зависимость между уровнем неконъюгированного билирубина и минимальным уровнем атазанавира в плазме крови (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 645). Повышение уровня билирубина до уровня $\geq 0,3$ мг/дл служит косвенным признаком хорошего соблюдения режима приема атазанавира (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 745).
- **Редкие побочные эффекты:** расстройство ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе), сыпь, повышение активности трансаминаз.
- **Удлинение интервалов QTc и PR;** может возникнуть бессимптомная атрио-вентрикулярная блокада первой степени. Следует назначать атазанавир с осторожностью или отказаться от его применения при лечении пациентов с нарушениями сердечного ритма или пациентов, принимающих другие препараты, способные влиять на проводящую систему сердца, например, дилтиазем, верапамил, кларитромицин (в случае одновременного приема с атазанавиром кларитромицин и дилтиазем назначают в половинной дозе, а затем постепенно повышают дозу до достижения лечебного эффекта). Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов: азитромицина, хинидина, амиодарона, лидокаина.
- **Крайне редкие побочные эффекты:** сообщалось об одном случае развития интерстициального нефрита (*Am J Kidney Dis* 2004; 44:e81).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Не назначать одновременно с** астемизолом, бепридилом, цизапридом, эрготамином, индинавиром, иринотеканом, ловастатином, мидазоламом, пимозидом, ингибиторами протонной помпы, рифампином, симвастатином, триазоламом, препаратами зверобоя, терфенадином, вориконазолом.
- **Коррекция дозы атазанавира:** применять в стандартных дозах, если не указано иное.
- **Рифабутин:** 150 мг через день или 3 раза в неделю.
- **Кларитромицин:** \uparrow AUC кларитромицина на 94%; применять в половинной дозе.
- **Оральные контрацептивы:** \uparrow AUC эстрадиола на 48% и \uparrow AUC норэтиндрона на 110%; назначать самые маленькие дозы или рекомендовать применение другого метода контрацепции.
- **Статины:** предпочтительно назначать правастатин; аторвастатин назначают в наименьшей лечебной дозе.
- **Противосудорожные препараты:** карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин могут снижать концентрации атазанавира в значительной степени; не назначать одновременно или применять с осторожностью.
- **Силденафил:** не более 25 мг в течение 48 часов
- **Варденафил:** данные отсутствуют; принимать не более 2,5 мг/24 часа на фоне приема ATV и не более 2,5 мг/72 часа на фоне приема ATV/r.
- **Дилтиазем:** \uparrow AUC дилтиазема на 125%; использовать в половинной дозе, следить за изменениями на ЭКГ.
- **Блокаторы кальциевых каналов:** следить за изменениями на ЭКГ.
- **Блокаторы H₂-рецепторов** (например, *Пепсид*, *Тагамет*, *Зантак*): временной промежуток между приемом атазанавира и приемом H₂-блокаторов должен быть как можно больше; атазанавир лучше всего принимать за 2 часа до или через 10 часов после приема H₂-блокаторов.

- **Антациды и лекарственные формы с буферными веществами:** принимать за 2 часа до или через 1 час после приема атазанавира; назначать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ddI-EC), а не в виде лекарственных форм с буферными добавками.
- От применения **ингибиторов протонной помпы**, например, омепразола, следует отказаться. У пациентов, принимавших омепразол в дозе 40 мг и ATV/r в дозе 300/100 мг, наблюдалось снижение AUC атазанавира на 75%. Попытки повысить кислотность желудочного сока напитками типа колы оказались безуспешными. Ограничение касается приема омепразола как в суточной дозе 20 мг (без рецепта), так и в дозе 40 мг (только по рецепту) (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам от 12 января 2005 г.), а также приема других ингибиторов протонной помпы (VI Международный семинар по клинической фармакологии препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, тезисы 11). Данное предупреждение не относится к другим ИП.
- **Метадон:** неизвестно.
- **Тенофовир:** ↓AUC атазанавира на 25% и ↑ AUC тенофовира на 24% (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2091); назначать тенофовир 300 мг 1 раз в сутки + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки.
- **ИП:** IDV: не назначать одновременно с атазанавиром (гипербилирубинемия)
RTV: ATV/r: 300/100 мг 1 раз в сутки;
SQV: ATV/SQV: 400/1200 мг 1 раз в сутки (*AIDS* 2004; 18:1291) или ATV/SQV/RTV: 300/1600/100 мг 1 раз в сутки (*AIDS* 2003; 17:1339);
NFV, APV, FPV, LPV/r: недостаточно данных.
- **ННИОТ:** EFV: назначать EFV 600 мг + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки;
NVP: нет данных. На основании результатов наблюдений, возможно, следует применять NVP 200 мг 2 раза в сутки + ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки;
DLV: нет данных.
- **Беременность:** категория В; исследований безопасности или фармакокинетики препарата у беременных не проводилось. Ответ на вопрос, влияет ли повышение уровня непрямого билирубина у матери на частоту развития гипербилирубинемии у новорожденных, остается открытым.

АТОРВАСТАТИН (Atorvastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Липумор* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 2,58 долл., 20 мг — 3,74 долл., 40 мг — 3,47 долл. и 80 мг — 3,47 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статин (ингибитор ГМГ-КоА редуктазы).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и/или триглицеридов. Рекомендуются IAS-USA (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257) и HIVMA/ACTG (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613) для лечения гиперлипидемии, вызванной приемом ИП-содержащих схем ВААПТ. Также для лечения вызванной ИП гиперлипидемии рекомендуется применять флувастатин, правастатин и розувастатин. Как правило, лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, дозу увеличивают каждые 2–4 недели до поддерживающего уровня — 10–80 мг один раз в сутки. Препарат принимают независимо от приема пищи, предпочтительно в вечернее время.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липидный спектр крови определяют не реже одного раза в 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем время от времени. Определяют активность трансаминаз до начала лечения, через 12 недель, а затем через каждые 6 месяцев. Пациентов предупреждают о необходимости

немедленно сообщать лечащему врачу о появлении болей в мышцах, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются повышением температуры или недомоганием. При подозрении на миопатию необходимо определить активность креатинфосфокиназы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Аторвастатин (и другие статины) противопоказаны при беременности, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, гипотензия) и при обострении заболевания печени. Алкоголизм является относительным противопоказанием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 14%.
- **T_{1/2}:** 14 часов.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбированный) — 98%; с мочой — <2%.
- **Почечная недостаточность:** коррекция дозы не требуется.
- **Печеночная недостаточность:** выраженное повышение уровней аторвастатина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы:** миопатия с повышением активности креатинфосфокиназы; симптомы — боли в мышцах, слабость или болезненность мышц ± лихорадка и недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при двух и более измерениях.
- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боль в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь, импотенция (редко), бессонница.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **ИП:** все ИП способны в значительной степени увеличивать AUC аторвастатина (NFV увеличивает AUC аторвастатина на 74%; LPV/r — в 5,8 раза; SQV/RTV — в 4,5 раза; TPV/r — в 9 раз). Лечение аторвастатином начинают с 10 мг/сут, наблюдая за состоянием пациента (отслеживая симптомы миопатии). Вместо аторвастатина можно назначить правастатин. При одновременном приеме с ИП суточная доза аторвастатина не должна превышать 40 мг. EFV уменьшает AUC аторвастатина на 43%.
- **Грейпфрутовый сок** повышает уровни аторвастатина примерно на 24%; не рекомендуется употреблять большое количество сока перед приемом препарата или после него.
- **Эритромицин:** уровни аторвастатина возрастают на 40%.
- **Антациды:** уровни аторвастатина снижаются на 35%.
- **Другие лекарственные взаимодействия, увеличивающие риск миопатии:** азолы (кетоконазол, итраконазол), циклоспорины, фибраты, никотиновая кислота, макролидные антибиотики, нефазодон.
- **Никотиновая кислота и гемфиброзил:** увеличивают риск миопатии; о рабдомиолизе сообщалось только в случае применения комбинации ловастатина с никотиновой кислотой, однако рабдомиолиз может развиваться и при приеме других статинов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X — противопоказан при беременности.

АТОВАКВОН (Atovaquone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Мепрон (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 750 мг/5 мл; 775 долл. за флакон 210 мл (21-дневный курс лечения)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пневмоцистная пневмония: прием внутрь при легкой и средней степени тяжести ($p(A-a)O_2 < 45$ мм рт. ст. и $PaO_2 > 60$ мм рт. ст.) и для профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с непереносимостью ТМП-СМК и дапсона; лечение токсоплазмоза (препарат третьей линии) и профилактика токсоплазмоза (препарат третьей линии).

- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 750 мг (5 мл) 2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня.
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 1500 мг 1 раз в сутки или 750 мг 2 раза в сутки во время еды.
- **Лечение токсоплазмоза (альтернативная схема):** 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в качестве монотерапии или в комбинации либо с пириметамином (200 мг однократно, затем 50–75 мг/сут), либо с сульфадиазином (1,5 г 4 раза в сутки) (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1243).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** в среднем 47% при приеме суспензии во время еды; 23% для таблетированной формы. Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивает всасывание в 2 раза. Отмечается высокая индивидуальная вариабельность данного параметра. Следует подчеркнуть необходимость приема препарата с жирной пищей.
- **$T_{1/2}$:** от 2,2 до 2,9 дней.
- **Выведение:** механизм кишечно-печеночной циркуляции; выводится с желчью и калом; с мочой <1%.
- **Соотношение содержания в СМЖ и плазме:** <1%.
- **Заболевания печени или почек:** нет данных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: сыпь (20%), расстройства ЖКТ (20%), диарея (20%); возможно — головная боль, повышение температуры, бессонница; побочные реакции, угрожающие жизни: отсутствуют; прекращение приема препарата в связи с побочными реакциями: 7–9% случаев (сыпь — 4%).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Рифампин: уровни атоваквона уменьшаются на 54%, уровни рифампина увеличиваются на 30%; не назначать одновременно
- Рифабутин: уровни атоваквона уменьшаются на 34%, уровни рифабутина увеличиваются на 19%
- Тетрациклин: уровни атоваквона уменьшаются на 40%; не назначать одновременно
- Зидовудин: не назначать одновременно (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:47). AUC зидовудина увеличивается на 31%, поскольку атоваквон подавляет глюкуронизацию зидовудина (клиническая значимость неизвестна).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не оказывает тератогенного действия в экспериментах на животных; данных о применении у беременных мало.

АВЕНТИЛ (Aventyl) — см. Нортриптилин (стр. 270)

АЗИТРОМИЦИН (Azithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зитромакс* (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 250 мг — 7,83 долл.; 600 мг — 19,77 долл.; пакет, содержащий 1 г порошка — 22,30 долл. *Z-Pak* содержит 6 таблеток (500 мг, затем 250 мг/сут х 4 дня) — 49,33 долл.; *Tri-Pak* содержит 3 таблетки (500 мг х 3 дня) для лечения обострений бронхита — 49,33 долл.; флакон 500 мг для в/в введения — 29,22 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-207-8990

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролид.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: см. таблицу 5-8.

АКТИВНОСТЬ: *S. pneumoniae* (в США около 20–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к азитромицину и другим макролидам), стрептококки (но не *Enterococcus*), чувствительные к эритромицину *S. aureus*, *H. influenzae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. avium*, *N. gonorrhea*, *T. pallidum*, *T. gondii*. Вызывают опасения высокие и продолжающие расти показатели заболеваемости инфекциями, вызываемыми резистентными к макролидам штаммами *S. pneumoniae*, в США и в Испании и Азии, где эти показатели еще выше (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 297:1016; *J Infect Dis* 2000; 182:1417; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265; *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2147). Однако результаты нескольких клинических исследований показали, что активность препаратов *in vivo* при лечении пневмококковой пневмонии гораздо выше, чем следовало бы ожидать на основании результатов исследований чувствительности возбудителя *in vitro*. Тем не менее, сообщалось о нескольких случаях вспышек пневмококковой бактериемии (*Clin Infect Dis* 2002; 35:556). Азитромицин, по-видимому, снижает риск пневмонии, вызванной *P. carinii*, дополнительно к снижению риска вследствие проведения стандартной химиопрофилактики ПП (*Lancet*; 1999; 354:891). В одном испытании было показано, что при бактериемии, вызванной комплексом *Mycobacterium avium* (МАК) азитромицин в дозе 600 мг/сут был также эффективен, как и кларитромицин в дозе 500 мг/сут (*Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245). В испытании VA было продемонстрировано превосходство кларитромицина (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1245). В ходе предварительных клинических испытаний, проведенных среди больных сифилисом, не инфицированных ВИЧ, было установлено, что азитромицин (2 г внутрь однократно) столь же эффективен, как и бензилпенициллин (2,4 млн Ед внутримышечно однократно), при лечении раннего сифилиса (*Sex Transm Dis* 2002; 29:486).

Таблица 5-8. Схемы применения азитромицина в зависимости от заболевания

Показания	Доза [†]
<i>M. avium</i> , профилактика*	500–600 мг 1 раз в сутки + этамбутол (<i>MMWR</i> 2002; 51[RR-8]:1)
<i>M. avium</i> , лечение*	500–600 мг 1 раз в сутки + этамбутол ± рифабутин (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 31:1245).
Пневмония*	500 мг в/в 1 раз в сутки в течение ≥2 дней (в условиях стационара), затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки 7–10 дней
Синусит	500 мг однократно, затем 250 мг внутрь в сутки 4 дня (<i>Z-pak</i>) или 500 мг в сутки в течение трех дней (<i>Tri-pak</i>)

Таблица 5-8. Схемы применения азитромицина в зависимости от заболевания (продолжение)

Показания	Доза [†]
<i>C. trachomatis</i> * (негонококковый уретрит или цервицит)	1 г или 1,2 г (2 таблетки по 600 мг) внутрь однократно
Гонококковый уретрит или цервицит	2 г внутрь однократно (плохая переносимость со стороны ЖКТ)
Токсоплазмоз	900–1200 мг внутрь 1 раз в день + пириметамин 200 мг внутрь однократно, затем 50–75 мг в сутки + лейковорин 10–20 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 6 недель, затем все препараты принимать в половинной дозе
Сифилис (первичный, вторичный, ранний латентный)	2 г внутрь однократно или 2 г внутрь дважды с промежутком в 1 неделю (<i>Sex Trans Dis</i> 2002; 29:486; результаты считаются предварительными)

* Показания, утвержденные FDA.

† Капсулы следует принимать не позже, чем за 1 час до еды или не ранее, чем через 2 часа после еды; прием с пищей улучшает всасывание и переносимость таблеток и порошка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 30–40% при приеме внутрь. Таблетки по 600 мг и порошок (пакеты по 1 г) можно принимать независимо от приема пищи, однако прием с пищей улучшает переносимость.
- **T_{1/2}:** 68 часов; в моче определяется на протяжении 7–14 дней после приема последней дозы; при приеме 1200 мг 1 раз в неделю концентрация азитромицина в лейкоцитах периферической крови сохраняется более 32 мкг/мл в течение 60 часов.
- **Распределение:** высокие уровни в тканях; низкие в СМЖ (<0,01 мкг/мл).
- **Выведение:** преимущественно с желчью; 6% с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** применять с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе); диарея — 14% случаев. При еженедельном приеме 1200 мг основными побочными реакциями являются диарея, боли в животе и/или тошнота в 10–15% случаев. Сообщалось о дозозависимой, обратимой потере слуха, которая развивается в среднем через 96 дней приема препарата при средней общей принятой дозе 59 000 мг у 5% больных (информация из вкладыша к препарату). Частота прекращения приема препарата больными СПИДом, получавшими высокие дозы, составляет 6%; у их чаще наблюдаются расстройства ЖКТ и обратимая ототоксичность (2%); редко — многоформная эритема и повышение активности трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к эритромицину.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Азитромицин повышает уровни теофиллина и кумадина. Одновременное применение с АРВ препаратами, рифампином и рифабутином безопасно. Не следует назначать одновременно с пимозидом в связи с опасностью развития смертельных нарушений сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В (безопасность установлена в экспериментах на животных; данные о применении у людей отсутствуют). Препарат выбора из класса макролидов для профилактики и лечения МАК-инфекции при беременности.

АЗИДОТИМИДИН (AZT) — см. Зидовудин (стр. 324)

БАКТРИМ (BACTRIM) — см. Триметоприм–сульфаметоксазол (стр.317)

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ (Benzodiazepines)

Бензодиазепины обычно назначают для устранения тревоги и бессонницы. Эти препараты часто применяют неправильно и злоупотребляют ими; по данным некоторых исследований до 25% больных СПИДом принимают эти лекарства. Решение о применении этих препаратов требует тщательного рассмотрения возможных побочных реакций, а также обсуждения с пациентом следующих вопросов.

- **Зависимость:** в случаях превышения стандартных доз или при длительном ежедневном применении в терапевтических дозах.
- **Злоупотребление:** наиболее часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем и другими психоактивными веществами.
- **Снижение эффекта:** главным образом, уменьшается седативный эффект и атаксия; анксиолитический эффект уменьшается в минимальной степени.
- **Симптомы отмены:** зависят от длительности применения, дозы, скорости снижения дозы и периода полувыведения лекарственного препарата. Симптомы отмены: 1) возвращение симптомов, наблюдавшихся до лечения, через несколько дней или недель; 2) «феномен отдачи» — рецидив исходного расстройства, но в более тяжелой форме, чем до лечения, развивающийся в течение нескольких часов или дней после отмены препарата (проходит самостоятельно); 3) синдром отмены бензодиазепинов с развитием вегетативных нарушений, нарушений равновесия, сенсорных расстройств и т.д.
- **Седативное действие в дневное время, головокружение, нарушение координации, атаксия, вялость:** лечение начинают с небольшой дозы, постепенно повышая ее. Пациентов следует предупредить о том, что им следует соблюдать особую осторожность при выполнении действий, требующих концентрации внимания, рассудительности и координации; одновременное употребление алкоголя или других седативных средств опасно для здоровья. У пациентов часто развивается амнезия на события, происходящие в период действия препарата.
- **Лекарственные взаимодействия:** седативный эффект бензодиазепинов устраняют кофеин и теofilлин. Эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны, все ИП, циметидин, омепразол, а также изониазид способны замедлить печеночный метаболизм бензодиазепинов и увеличить период полувыведения. Поэтому пациентам, принимающим эти препараты, нельзя назначать мидазолам и триаололам. Более безопасной альтернативой служат ловазепам, темазепам и оксазепам. Рифампин и оральные контрацептивы повышают печеночный клиренс и сокращают период полувыведения.
- **Прочие побочные реакции:** нарушение четкости зрения, диплопия, спутанность сознания, расстройства памяти, амнезия, повышенная утомляемость, недержание, запор, гипотензия, расторможенность, эксцентричное поведение.
- **Антиретровирусные препараты:** одновременный прием триаололама и мидазолама с ИП и делавирдином противопоказан.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА И РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ. Выбор препарата в основном зависит от показаний и фармакокинетических свойств (см. таблицу 5-9, стр.165). Лекарства с быстрым началом действия желательно назначать при необходимости временного облегчения симптомов тревоги. Препараты рекомендуется назначать в наименьших дозах и часто оценивать состояние пациента на предмет необходимости продолжения приема препарата, чтобы срок лечения был минимальным. Следует избегать длительного применения, особенно у пациентов, у которых в анамнезе присутствует злоупотребление алкоголем или другими седативными или снотворными препаратами. Обычно требуется индивидуальный

подбор дозы для достижения желаемого эффекта при минимально возможных побочных реакциях. При длительном применении (более нескольких недель) может потребоваться продолжительный (6–8 недель) период снижения дозы (еженедельно дозу снижают на 20–30%) в зависимости от симптоматики; иногда можно прибегать к применению антидепрессантов и снотворных для облегчения состояния больного.

Таблица 5-9. Сравнительные данные по бензодиазепинам

Препарат	Торговое название	Тревога	Бессонница	T _{max} (часы)	Период полувыведения (часы)	Лек. форма Дозы	Режим приема
Хлордиазепоксид	<i>Либриум</i>	+	-	0,5–4,0	10	таблетки 5, 10, 25 мг	15–100 мг/сут перед сном или на 3–4 приема
Клоразепат	<i>Транксен</i>	+	-	1–2	73	таблетки 3,75; 7,5; 15; 11,25; 22,5 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Диазепам	<i>Валиум</i>	+	+	1,5–2,0	73	таблетки 2, 4, 5, 10 мг	15–60 мг/сут перед сном или на 2–4 приема
Флуразепам	<i>Далман</i>	-	+	0,5–2,0	74	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг/сут перед сном
Квазепам	<i>Дорал</i>	-	+	2	74	таблетки 7,5; 15 мг	7,5–30 мг перед сном
Альпразолам	<i>Ксанакс</i>	+	-	1–2	11	таблетки 0,25; 0,5; 1; 2 мг	0,75–1,5 мг/сут на 3 приема
Лоразепам	<i>Ативан</i>	+	+	2	14	таблетки 0,5; 1; 2 мг	0,25–0,5 мг 3 раза в сутки, до 4 мг/сут
Оксазепам	<i>Серакс</i>	+	+	1–4	7	капсулы 10, 15, 30 мг	15–30 мг 3–4 раза в сутки
Темазепам	<i>Ресторил</i>	-	+	1,0–1,5	13	капсулы 15, 30 мг	15–30 мг ежедневно перед сном
Триазолам*	<i>Хальцион</i>	-	+	1–2	3	таблетки 0,125; 0,25 мг	0,25 мг перед сном
Мидазолам*	<i>Версед</i>	+	+	2 мин	1–5	раствор а ампулах для в/в инъекций	0,03–0,06 мг/кг

* Нельзя назначать одновременно с ИП или делавирдином.

БИАКСИН (Biaxin) — см. Кларитромицин (стр. 172)

БУПРОПИОН (Bupropion)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Веллбутрин*, *Веллбутрин SR*, *Веллбутрин XL* и *Зибан* (GlaxoSmithKline)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 75 мг — 0,72 долл., 100 мг — 0,96 долл., 150 мг (лекарственная форма с замедленным высвобождением) — 1,69 долл. за таблетку. *Веллбутрин* выпускается в таблетках по 75 и 100 мг, *Веллбутрин SR* — в таблетках по 100, 150 и 200 мг, *Веллбутрин XL* — в таблетках по 150 и 300 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: атипичный антидепрессант.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Депрессия: 150 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней, затем 300 мг 1 раз в сутки (в форме XL — пролонгированного действия) или 150 мг 2 раза в сутки (в форме SR — с замедленным высвобождением); для развития антидепрессивного эффекта может понадобиться 4 недели. *Зибан* назначают для прекращения курения в той же дозе, что и форму с замедленным высвобождением (SR), в течение 7–12 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 5–20%.
- **T_{1/2}:** 8–24 часа.
- **Выведение:** интенсивно метаболизируется в печени с образованием ≥6 метаболитов, два из которых обладают антидепрессивной активностью; метаболиты выделяются с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной и печеночной недостаточности:** четких рекомендаций нет, однако может потребоваться снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: припадки, интенсивность которых зависит от дозы препарата; риск сводится к минимуму при постепенном увеличении дозы; доза не должна превышать 450 мг/сут. Следует с осторожностью назначать больным, склонным к припадкам, и проявлять настороженность при одновременном употреблении пациентом алкоголя и приеме других антидепрессантов.

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возбуждение, бессонница, беспокойство; симптомы со стороны ЖКТ — анорексия, тошнота, рвота; потеря веса — до 25%; в редких случаях наблюдается психоз, паранойя, деперсонализация.

БУСПАР (Buspar) — см. Буспирон (ниже)

БУСПИРОН (Buspirone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Буспар* (Bristol-Myers Squibb)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 5 мг — 0,91 долл., 10 мг — 1,34 долл., 15 мг — 2,35 долл., 30 мг — 4,25 долл. за таблетку.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анксиолитический препарат, не относящийся ни к бензодиазепинам, ни к барбитуратам; не входит в перечень контролируемых веществ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: тревога: 5 мг внутрь 3 раза в сутки; увеличивают на 5 мг/сут каждые 2–4 дня. Стандартная терапевтическая суточная доза — 15–30 мг, разделить на 2–3 приема. Первые признаки улучшения появляются через неделю, а полный эффект развивается через 4 недели. Суточная доза не должна превышать 60 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывание >90%, если препарат принимают во время еды.
- **T_{1/2}:** 2,5 часа.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени до частично активных метаболитов; <0,1% исходного вещества выделяется с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** пациентам с анурией дозу уменьшают на 25–50%.

- **Заболевания печени:** следует назначать с осторожностью в связи с возможным замедлением клиренса.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства сна, раздражительность, головная боль, тошнота, диарея, парестезии, депрессия, усиление или ослабление либидо, головокружение и возбуждение. По сравнению с бензодиазепинами бупирон не вызывает зависимости, не усиливает действие веществ, угнетающих ЦНС, включая алкоголь; обычно хорошо переносится пожилыми людьми; не оказывает снотворного и миорелаксирующего действия; в меньшей степени вызывает упадок сил, угнетение сознания, ослабление либидо, но по анксиолитическому действию бупирон сравним с бензодиазепинами. Тем не менее, побочные реакции со стороны ЦНС являются до некоторой степени непредсказуемыми, и существует значительная индивидуальная вариабельность; поэтому пациентов следует предупреждать о том, что бупирон может нарушать способность к выполнению действий, требующих концентрации внимания и координации движений, например, к управлению транспортными средствами.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В.

КАСПОФУНГИН (Caspofungin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Кансидас* (Merck).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Флакон, содержащий 50 мг — 388 долл., 70 мг — 500 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полипептидный противогрибковый препарат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: (1) инвазивный аспергиллез у пациентов с непереносимостью вориконазола или амфотерицина В; (2) кандидемия и другие тяжелые инфекции, вызванные *Candida*, включая кандидозный эзофагит, рефрактерный к азолам.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 70 мг в/в в первые сутки, затем 50 мг/сут.

- Дозы при почечной недостаточности: стандартные.
- Дозы при печеночной недостаточности: при печеночной недостаточности, соответствующей 7–9 баллам по шкале Чайлда-Пью, сначала ввести стандартную нагрузочную дозу 70 мг, затем вводить 35 мг препарата ежедневно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** вводить препарат только внутривенно.
- $T_{1/2}$: 9–11 часов.
- **Выведение:** метаболизируется с помощью гидролиза и ацетилирования; <2% выводится в неизменном виде с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом хорошо переносится. Нечастые или редкие побочные эффекты включают сыпь, отеки лица, тошноту, рвоту, головные боли, лихорадку, флебиты, гипокалиемию, повышение активности щелочной фосфатазы. Редко наблюдаются симптомы, связанные с выбросом гистамина — сыпь, лихорадка, зуд и чувство жара.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Циклоспорин повышает AUC каспофунгина на 35%; одновременный прием этих препаратов не рекомендуется. Каспофунгин снижает уровни такролимуса на 20%; необходимо следить за концентрациями такролимуса в крови. Фенитоит, карбамазепин и фенobarбитал могут снижать уровни каспофунгина. Рифампин снижает концентрацию каспофунгина на 30%; необходимо увеличить дозу до 70 мг/сут.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ХЛОРАЛГИДРАТ (Chloral hydrate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: суппозитории *Aquachloral Supporettes* (Polymedica), *Somnote* (Breckenridge Pharmaceutical) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 325 мг, 500 мг — 0,17 долл. за капсулу и 650 мг. Суппозитории — 0,19 долл. за 325 мг. Сироп, содержащий 250 и 500 мг в 5 мл — 0,32 долл. за 500 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: снотворный препарат, не относящийся ни к бензодиазепинам, ни к барбитуратам; входит в перечень контролируемых веществ, категория IV.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Бессонница:** от 500 мг до 1 г внутрь перед сном; обычно сон наступает в течение 30 минут и продолжается от 4 до 8 часов.
- **Седативное действие:** 250 мг внутрь 3 раза в сутки.
- **Примечание:** толерантность развивается в течение 5 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биодоступность: >90%.
- $T_{1/2}$: метаболизируется в печени с образованием метаболита (трихлорэтанола); период полувыведения от 4,0 до 9,5 часов.
- **Выведение:** трихлорэтанол выводится почками с мочой.
- **Заболевания печени и почек:** противопоказан.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ; при длительном применении развиваются зависимость и снижение терапевтического эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: усиливает действие пероральных антикоагулянтов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЦИДОФОВИР (Cidofovir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Bucmid* (Gilead Sciences)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 375 мг во флаконе 5 мл — 888 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ И ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЕНСАЦИИ: 800-226-2056

АКТИВНОСТЬ. Активен *in vitro* в отношении цитомегаловируса, вируса *Varicella zoster*, вируса Эпштейна–Барр, герпесвируса человека 6 типа, поксвирусов (вирусов контагиозного моллюска, коревой оспы и черной оспы), герпесвируса человека 8 типа; менее активен против вируса простого герпеса (*Exp Med Biol* 1996; 394:105). Штаммы цитомегаловируса, резистентные к ганцикловиру, обычно чувствительны к цидофовиру; штаммы, резистентные к цидофовиру, обычно устойчивы к ганцикловиру и чувствительны к фоскарнету. Вирус простого герпеса, резистентный к ацикловиру, часто оказывается чувствительным к цидофовиру.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: ЦМВ-ретинит; степень эффективности в отношении других форм ЦМВ-инфекции не установлена, но эффект ожидается (*Arch Intern Med* 1998; 158:957).

- **Начальная (нагрузочная) доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа*) дважды с недельным интервалом.
- **Поддерживающая доза:** 5 мг/кг в/в (продолжительность введения более часа) каждые 2 недели*.

* 2 г пробенецида принимают за 3 часа до инфузии цидофовира и еще по 1 г через 2 и 8 часов после инфузии (всего 4 г). Непосредственно перед инфузией цидофовира пациентам необходимо ввести не менее литра физиологического раствора (продолжительность инфузии 1–2 часа).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. В одном исследовании из серии клинических исследований, посвященных офтальмологическим заболеваниям у больных СПИДом (Studies of the Ocular Complications of AIDS —SOCA), в котором проводилось сравнение клинических исходов лечения цидофовиром и отсутствия противовирусного лечения у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом, было выявлено, что средний промежуток времени до следующего, более тяжелого, рецидива, составил 120 дней в группе цидофовира и 22 дня в группе, не получавшей лечения (*Ann Intern Med* 1997; 126:257). Дозолимитирующий нефротоксичный эффект цидофовира наблюдался у 24% пациентов, а дозолимитирующие токсичные эффекты пробенецида развивались у 7% пациентов. В другом исследовании из серии SOCA, в котором участвовал 61 пациент с цитомегаловирусным ретинитом, было обнаружено, что эффективность цидофовира сопоставима с установкой имплантата ганцикловира в сочетании с приемом ганцикловира внутрь.

УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Цидофовир разводят в 100 мл физиологического раствора (0,9% NaCl).
- Почечная недостаточность: цидофовир противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл, клиренс креатинина ≤55 мл/мин или белок в моче >100 мг/дл или протеинурия 2+).
- Противопоказан одновременный прием с другими нефротоксичными препаратами, включая НСПВС, амфотерицин В, аминогликозиды и пентамидин в/в; с момента окончания приема какого-либо нефротоксичного препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма.
- Коррекция дозы цидофовира у пациентов с почечной недостаточностью:
 - При уровне креатинина в сыворотке крови 0,3–0,4 мг/дл, дозу цидофовира уменьшают до 3 мг/кг.
 - При уровне креатинина в сыворотке крови ≥0,5 мг/дл или при протеинурии ≥3+ цидофовир отменяют.
- Можно уменьшить интенсивность побочных реакций пробенецида со стороны ЖКТ, принимая препарат во время еды или принимая заранее противорвотное средство. При развитии реакций гиперчувствительности к пробенециду можно назначать антигистаминные средства или ацетаминофен.
- О случаях нефротоксичности следует сообщать в фармацевтическую компанию Gilead Sciences, Inc. 800-GILEAD-5 или в FDA's Medwatch 800-FDA-1088.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** необходимо в/в введение; пробенецид повышает AUC на 40–60%, преимущественно за счет блокады канальцевой секреции цидофовира. В СМЖ не определяется.
- **T_{1/2}:** период полувыведения активного внутриклеточного метаболита составляет 17–65 часов, что позволяет делать длительные интервалы между введениями очередных доз препарата.
- **Выведение:** 70–85% выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Основным побочным эффектом является дозозависимая нефротоксичность. Ранним признаком нефротоксичного действия служит протеинурия. Для уменьшения нефротоксичности проводят инфузии физиологического раствора и назначают пробенецид. В течение 48 часов, предшествующих введению очередной дозы препарата, определяют показатели функции почек — креатинин сыворотки крови и содержание белка в моче. Примерно у 25% больных развиваются протеинурия $\geq 2+$ или креатинин сыворотки повышается $>2-3$ мг/дл; после отмены препарата эти изменения исчезают (*Ann Intern Med* 1997; 126:257,264). О случаях нефротоксичности следует сообщать по телефону 800-GILEAD-5.

ПРОЧИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Нейтропения приблизительно у 15% больных (отслеживать количество нейтрофилов); метаболический ацидоз с синдромом Фанкони (с протеинурией, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, гипоурикемией и снижением уровня бикарбонатов в сыворотке крови) свидетельствует о повреждении почечных канальцев. Прочие побочные эффекты включают снижение внутриглазного давления, передний увеит или ирит, астению. Пробенецид вызывает побочные реакции примерно у 50% пациентов, в том числе лихорадку, озноб, головные боли, сыпь или тошноту, обычно после 3–4 приемов вместе с цидофовиром. Побочные реакции обычно проходят в течение 12 часов. Дозолимитирующим побочным эффектом обычно является расстройство ЖКТ. Выраженность побочных реакций можно уменьшить с помощью противорвотных, жаропонижающих, антигистаминных препаратов или принимая пищу перед приемом пробенецида (*Ann Intern Med* 1997; 126:257).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нельзя назначать одновременно с другими нефротоксичными препаратами, в том числе аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом, пентамидином в/в и НСПВС. С момента окончания приема какого-либо нефротоксичного препарата до начала курса лечения цидофовиром должно пройти не менее 7 дней (период вымывания), чтобы ранее применявшийся препарат полностью вывелся из организма. Пробенецид увеличивает период полувыведения ацетаминофена, ацикловира, аминосалициловой кислоты, барбитуратов, бета-лактамов, антибиотиков, бензодиазепинов, буметадина, клофибрата, метотрексата, фамотидина, фуросемида, НСПВС, теофиллина и зидовудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Использовать только в случаях, когда потенциальная польза для матери оправдывает риск для плода.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ciprofloxacin) —

(см. «Фторхинолоны», таблицу 5-21, стр.214, для сравнения)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ципро (Bayer); есть генерики.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг, 500 мг — 5,80 долл., 750 мг — 6,28 долл.; 500 мг XR (пролонгированного действия) — 8,66 долл.; 1000 мг XR (пролонгированного действия) — 9,86 долл. Флаконы для в/в применения: 200 мг — 14,41 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-998-9180

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фторхинолон.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Инфекции дыхательных путей:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–14 дней; инфекция, вызванная *P. aeruginosa*: 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в каждые 8 часов.
- **Гонорея:** 500 мг однократно (препарат первой линии).
- ***M. avium*:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (в качестве альтернативы или в качестве третьего или четвертого препарата при тяжелом заболевании).
- **Туберкулез:** 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки (для лечения полирезистентной формы туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов с заболеваниями печени).
- **Сальмонеллез:** 500–750 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки в течение 7–14 дней при заболеваниях легкой и умеренной степени тяжести и в течение 4–6 недель пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и/или при бактериемии (предпочтительно).
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–7 дней (препарат первой линии).
- **Диарея путешественников:** 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (препарат первой линии)

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. Активен против большинства штаммов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, большинства патогенных кишечных бактерий, за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*. Уступает по активности против *S. pneumoniae* левофлоксацину, гатифлоксацину и моксифлоксацину; клиническое значение такого различия спорно при использовании ципрофлоксацина в полной дозе (750 мг/сут), и некоторые специалисты в настоящее время полагают, что левофлоксацин для лечения пневмококковых инфекций также следует назначать в полной дозе (750 мг/сут). Отмечается значительная и растущая распространенность резистентных к ципрофлоксацину штаммов *S. aureus* (в основном MRSA) (*Clin. Infect Dis* 2000; 32:S114), *P. aeruginosa* (*Clin. Infect Dis* 2000; 32:S146) и *C. jejuni* (*Clin. Infect Dis* 2001; 32:1201). Вызывает озабоченность распространение резистентных к фторхинолонам штаммов *S. pneumoniae*, *N. gonorrhea*, *C. jejuni*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Распространенность резистентных штаммов *S. pneumoniae* сильно различается для разных географических зон (*Emerg Infect Dis* 2002; 8: 594), хотя средняя частота выявления резистентных штаммов на всей территории США в 2002 году оставалась ниже 1% (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:680; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265; *Clin Infect Dis* 2003; 36:783).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60–70%.
- **T_{1/2}:** 3,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется почками и выделяется (исходное вещество и метаболиты) с мочой.
- **Уменьшение дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 250–750 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 250–500 мг каждые 12 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 250–500 мг каждые 18 часов или 500 мг каждые 24 часа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Обычно хорошо переносится; к наиболее частым побочным эффектам относятся:

- **Расстройства ЖКТ:** тошнота — 1,2%; диарея — 1,2%.
- **Токсичное действие на ЦНС:** недомогание, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, возбуждение, психоз (редко), припадки (редко), галлюцинации (редко).
- **Разрыв сухожилий:** сообщалось о 70 случаях разрыва сухожилий на фоне приема фторхинолонов; при анализе данных о проведенных 46 776 курсах лечения частота этого побочного эффекта составила 0,1%, при этом дополнительными факторами риска служили пожилой возраст и прием кортикостероидов (*Brit Med J* 2002; 324:1306).
- **Torsades de pointes** (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия типа «пируэт»): частота на 10 миллионов курсов лечения составляет: моксифлоксацин — 0; ципрофлоксацин — 0,3; левофлоксацин — 5,4; гатифлоксацин — 27 (*Pharmacother* 2001; 21:1468).
- **Кандидозный вагинит.**

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ. Фторхинолоны противопоказаны лицам <18 лет вследствие риска артропатии, которая развивалась в экспериментах у собак породы бигль, однако справедливость этих результатов в отношении людей неясна. FDA рассматривает заявку на применение препаратов в педиатрии (*Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:345; *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:525). На фоне приема некоторых фторхинолонов могут наблюдаться ложноположительные результаты скрининговых тестов на содержание опиатов в моче (*JAMA* 2001; 286:3115).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровней теофиллина, метотрексата и кофеина; уменьшение всасывания в присутствии катионов (Al, Mg, Ca), содержащихся в антацидных препаратах, сульфате, молочных и кисломолочных продуктах, а также содержащих буферные вещества формах дидазона; ахлоргидрия желудочного сока на всасывание препарата не влияет. Принимать препарат следует за 2 часа до приема содержащих катионы препаратов и пищевых продуктов

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Артропатия у молодых животных с разрушением суставных хрящей; клиническая значимость этих данных неясна, однако применение фторхинолонов во время беременности или у детей моложе 18 лет не одобрено FDA. Обзор более 200 случаев приема фторхинолонов в первом триместре беременности не выявил риска развития аномалий плода. Применение может быть оправдано при тяжелой МАК-инфекции или при полирезистентной форме туберкулеза.

КЛАРИТРОМИЦИН (Clarithromycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Биаксин* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 250 мг — 4,64 долл., 500 мг — 4,64 долл., 500 мг пролонгированного действия — 4,71 долл. (для приема 1 раз в сутки). Суспензия: 250 мг/5 мл по цене 71,61 долл. за 100 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: макролид.

Таблица 5-10. Показания к применению и режимы приема кларитромицина

Показания	Режим приема препарата*
Фарингит, синусит, отит, пневмонит, инфекции кожи и мягких тканей [†]	250–500 мг внутрь 2 раза в сутки или 1 г (2 таблетки пролонгированного действия) 1 раз в сутки
Профилактика МАК-инфекции [†]	500 мг внутрь 2 раза в сутки (MMWR 1995; 44[RR-8]:1)
Лечение МАК-инфекции [†] (плюс этамбутол ± ципрофлоксацин или рифабутин)	500 мг внутрь 2 раза в сутки
Бартонеллез	500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение ≥3 месяцев

* При применении препарата в дозах ≥2 г/сут наблюдалось увеличение показателей смертности больных (*Clin Infect Dis* 1999; 29:125).

[†] Применение препарата при данных показаниях одобрено FDA.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Кларитромицин — высокоэффективный препарат для лечения и профилактики МАК-инфекции (*N Engl J Med* 1996; 335:385; *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Кларитромицин превосходит азитромицин при лечении бактериемии при МАК-инфекции; средняя продолжительность бактериемии на фоне лечения составляет 4,4 недели против >16 недель (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Тем не менее, данное заключение является спорным, поскольку может зависеть от величин доз применяемых препаратов (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1254). Доказательства превосходства кларитромицина над азитромицином для химиопрофилактики МАК-инфекции отсутствуют. Одновременно с рифабутином кларитромицин следует назначать с осторожностью в связи с уменьшением уровней кларитромицина (*N Engl J Med* 1996; 335:428). Это, возможно, объясняет отсутствие увеличения эффективности при применении рифабутина с кларитромицином по сравнению с применением только кларитромицина для химиопрофилактики МАК-инфекции (*J Infect Dis* 2000; 181:1289).

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ. *S. pneumoniae* (15–20% штаммов и 40% резистентных к пенициллину штаммов, выделенных в большинстве регионов США, резистентны к кларитромицину), чувствительные к эритромицину штаммы *S. aureus*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*, *M. avium*, *T. gondii*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*. Активность в отношении *H. influenzae* часто оспаривается, хотя в условиях *in vitro* метаболиты проявляют большую активность по сравнению с исходным веществом, и применение кларитромицина для лечения пневмонии, вызванной *H. influenzae*, одобрено FDA. Существуют опасения в связи с увеличением распространенности резистентных к макролидам штаммов *S. pneumoniae* (*J Infect Dis* 2000; 182:1417; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265) и в связи с сообщениями о вспышках пневмококковой бактериемии (*Clin Infect Dis* 2002; 35:556).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 50–55%.
- **T_{1/2}:** 4–7 часов.
- **Выведение:** быстро метаболизируется в печени при первом прохождении до 14-гидроксикларитромицина; выводится почками.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина <30 мл/мин назначают половину обычной дозы или увеличивают интервал между приемами препарата в 2 раза.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройство ЖКТ — 4% (по сравнению с 17% у эритромицина); увеличение активности трансаминаз — 1%; головная боль — 2%; псевдомембранозный колит — редко.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Кларитромицин является одновременно субстратом и ингибитором изофермента системы цитохрома CYP3A4. Он повышает уровни рифабутина на 56%, а рифабутин снижает уровни кларитромицина на 50%. При одновременном применении может потребоваться снизить дозу рифабутина и повысить дозу кларитромицина или заменить кларитромицин на азитромицин. Кларитромицин не следует комбинировать с рифампином, триметрексатом, производными алкалоидов спорыньи, карбамазепином (*Тегретолом*), цизапридом (*Пропульсидом*), пимозидом (*Орапом*) и *Селданом*; повышение уровней *Селдана*, пимозида и *Пропульсида* может привести к развитию угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Одновременное применение кларитромицина с атазанавиром также сопряжено с риском развития аритмий. (У азитромицина нет клинически значимых взаимодействий с этими лекарственными средствами.) Кларитромицин может повышать уровень субстратов изофермента CYP3A4 в сыворотке. См. в таблице 5-11 описание лекарственных взаимодействий и указания по коррекции доз при одновременном применении кларитромицина с ННИОТ и ИП.

Таблица 5-11. Взаимодействие кларитромицина с ИП и ННИОТ

Препарат	Кларитромицин	ИП/ННИОТ	Режим дозирования
Индинавир	↑ 53%	↑ 29%	Стандартный
Ритонавир	↑ 77%	↓ 14-гидрокси-кларитромицина	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30– 60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Саквинавир	↑ 45%	↑ 177%	Стандартный
Нелфинавир	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Ампренавир	Не изменяется	↑ 18%	Стандартный
Лопинавир/ритонавир	↑ 77%	—	Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина 30– 60 мл/мин, и на 75% при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Невирапин	↓ 30%	↑ 26%	Стандартный; контролировать эффективность терапии или назначить азитромицин
Эфавиренз	↓ 39%	↑ 14-гидрокси-кларитромицина на 34%	По возможности не назначать одновременно; желательно назначить азитромицин
Делавирдин	↑ 100%	↑ 44%	Уменьшить дозу при почечной недостаточности; контролировать QTc
Атазанавир	↑ 94%	—	Назначить кларитромицин в половинной дозе и наблюдать за изменениями на ЭКГ (удлинение интервала QTc) или назначить азитромицин

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Выявлен тератогенный эффект в экспериментах на животных; полноценные испытания с участием беременных женщин не проводились.

КЛИНДАМИЦИН (Clindamycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Клеоцин* (Pharmacia) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Клиндамицина гидрохлорид в капсулах: 75 мг, 150 мг, 300 мг — 5,00 долл.
- Клиндамицина фосфат с концентрацией 150 мг/мл во флаконах по 2, 4 и 6 мл: флаконы, содержащие 600 мг клиндамицина по 13,84 долл. за флакон, 900 мг — 12,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-242-7014

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 ч в/в или 300–450 мг каждые 6–8 ч внутрь + примахин 15–30 мг (из расчета на основание).
- **Токсоплазмоз:** клиндамицин 600 мг в/в или внутрь каждые 6 ч + пириметамин 200 мг (нагрузочная доза), затем 50–75 мг в сутки внутрь + лейковорин 10–20 мг в сутки.
- **Другие инфекции:** 600 мг каждые 8 ч в/в или 300 мг внутрь каждые 6–8 ч.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ: к клиндамицину чувствительны большинство грамположительных кокков, за исключением энтерококков и некоторых штаммов стафилококков. нозокомиальные штаммы MRSA обычно резистентны; внебольничные штаммы MRSA обычно чувствительны. Большинство анаэробных бактерий чувствительны, однако в новых рекомендациях IDSA клиндамицин не входит в число рекомендованных препаратов для лечения абдоминального сепсиса, поскольку возросла распространенность резистентных к нему штаммов *B. fragilis*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90%.
- $T_{1/2}$: 2–3 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** низкое.
- **Выведение:** 10% выводится с мочой в виде метаболитов.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** нет необходимости.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: диарея в 10–30% случаев. У 6% развивается диарея, вызванная *C. difficile*. У большинства пациентов диарея прекращается после отмены антибиотика; в некоторых случаях возникает необходимость в назначении метронидазола (250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней). Другие симптомы расстройства ЖКТ включают тошноту, рвоту, анорексию. Возможно появление сыпи, чаще генерализованной кореподобной; менее характерно появление уртикарной сыпи, зуда, синдрома Стивенса–Джонсона.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Лоперамид или дифеноксилата гидрохлорид с цитропина сульфатом (*Ломотил*) снижают риск возникновения диареи и колита, вызываемого *C. difficile*.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В.

КЛОФАЗИМИН (Clotrimine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Лампрен (Novartis)

Этот препарат больше не используется для лечения МАК-инфекции, поскольку не дает ощутимых результатов лечения, характеризуется высоким риском возникновения побочных реакций и увеличивает показатели смертности больных (*N Engl J Med* 1996; 335:337).

КЛОТРИМАЗОЛ (Clotrimazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Лотримин (Schering-Plough), Мицелекс (Bayer), Гине-Лотримин (Schering-Plough), FemCare (Schering) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ:

- Пастилки 10 мг по 1,68 долл.
- Крем для местного применения (1%) 15 г — 5,29 долл.; 30 г — 8,29 долл.
- Раствор/лосьон для местного применения (1%) 10 мл — 7,40 долл.; 30 мл — 15,52 долл.
- Вагинальный крем (1%) туба 45 г — 8,00 долл.
- Вагинальные таблетки 3–200 мг — 7,53 долл.
- Вагинальные таблетки 500 мг — 13,88 долл. (разовая доза).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное имидазола (близок к миконазолу).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** пастилки 10 мг 5 раз в сутки; необходимо растворить во рту. Пастилки клотримазола чуть менее эффективны при лечении кандидозного стоматита, чем флуконазол, но часто им отдается предпочтение, чтобы избежать возникновения резистентности к азолам (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основное неудобство состоит в том, что препарат нужно принимать 5 раз в сутки, хотя более низкие дозы часто столь же эффективны.
- **Дерматофития и кандидоз кожи:** аппликации 1% крема, лосьона или раствора на пораженную область 2 раза в сутки в течение 2–8 недель; если нет улучшения, необходимо пересмотреть диагноз.
- **Кандидозный вагинит:** вагинальная таблетка 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (схема выбора); альтернативные схемы: вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней; вагинальная таблетка 500 мг однократно. Вагинальный крем: один аппликатор (около 5 г) вводить во влагалище на ночь 1 раз в сутки в течение 7–14 дней.

АКТИВНОСТЬ: активен против *Candida* spp. и дерматофитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** леденцы (пастилки) растворяются во рту в течение 15–30 минут; если рассасывать их каждые 3 часа, то достигается стабильная концентрация препарата в слюне, превышающая МПК для большинства штаммов *Candida*. При введении вагинальной таблетки 500 мг терапевтический уровень препарата во влагалище сохраняется 48–72 часа. При применении любых местных лекарственных форм небольшое количество препарата всасывается, поступая в системный кровоток.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** местные кожные реакции (редко) — эритема, образование пузырей, зуд, боль, шелушение, уртикарная сыпь; местная реакция во влагалище (редко) — сыпь, зуд, диспареуния, дизурия, жжение, эритема; при рассасывании леденцов — повышение активности АСТ (до 15% больных — необходимо регулярно определять показатели функции печени); тошнота и рвота (5%).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Не применять в первом триместре.

КРИКСИВАН (Crixivan) — см. Индинавир (стр. 230)

ЦИТОВЕН (Cytovene) — см. Ганцикловир (стр. 221)

ДАЛМАН (Dalmane) — см. Бензодиазепины (стр. 164)

ДАПСОН (Dapsone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,19 долл., 100 мг — 0,20 долл.

- Сравнение стоимости различных схем химиопрофилактики пневмоцистной пневмонии:
 - Дапсон (100 мг/ в сутки) = 6,00 долл. в месяц
 - ТМП-СМК (160/800 мг в сутки) = 5,40 долл. в месяц
 - Аэрозоль пентамидина = 138 долл. в месяц (плюс стоимость введения)
 - Атоваквон (1500 мг в сутки) = 738 долл. в месяц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический сульфон, механизм действия такой же, как и у сульфонамидов — ингибирование синтеза фолиевой кислоты путем угнетения дигидроптероатсинтетазы.

Таблица 5-12. Показания к применению и режимы дозирования дапсона

Показания	Дозы, режим приема
Профилактика пневмоцистной пневмонии	100 мг внутрь 1 раз в сутки
Лечение пневмоцистной пневмонии (легкой и умеренной степени тяжести)	100 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с триметопримом 15 мг/кг/сут внутрь в течение 3 недель
Профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза	50 мг внутрь 1 раз в сутки (в комбинации с пириметамином 50 мг 1 раз в неделю и фолиевой кислотой 25 мг 1 раз в неделю) <i>или</i> 200 мг 1 раз в неделю (в комбинации с пириметамином 75 мг и лейковорином 25 мг 1 раз в неделю)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. При анализе 40 публикаций о результатах исследований, было установлено, что дапсон (100 мг/сут) незначительно уступает по эффективности ТМП-СМК в отношении профилактики пневмоцистной пневмонии, но столь же эффективен, как аэрозоль пентамидина, и его применение выгодно с экономической точки зрения (*Clin Infect Dis* 1998; 27:191). Для лечения легких и среднетяжелых форм пневмоцистной пневмонии комбинация дапсона и триметоприма столь же эффективна, как и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** препарат почти полностью всасывается, если только у пациента нет ахлоргидрии желудочного сока (препарат нерастворим в нейтральной среде).
- **T_{1/2}:** 10–56 часов, в среднем — 28 часов.
- **Выведение:** накопление препарата в печени и кишечно-печеночная циркуляция поддерживают достаточный уровень препарата в тканях в течение трех недель после прекращения лечения.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Наиболее частые у больных СПИДом:** сыпь, зуд, гепатит, гемолитическая анемия и/или нейтропения у 20–40% больных, получающих дапсон с целью химиопрофилактики пневмоцистной пневмонии в дозе 100 мг в сутки.
- **Наиболее серьезные побочные реакции:** дозозависимая гемолитическая анемия, может быть с дефицитом Г-6-ФД, и метгемоглобинемия; редко — агранулоцитоз (0,2–0,4%) и апластическая анемия. Перед назначением дапсона рекомендуется обследовать пациентов на наличие дефицита Г-6-ФД, особенно если пациент принадлежит к группе высокого риска, в частности, мужчин-афроамериканцев и мужчин-уроженцев стран Средиземноморья. Дефицит Г-6-ФД не является противопоказанием к применению дапсона при африканском варианте недостаточности, но требует тщательного контроля состояния пациента во время терапии; при средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФД дапсон противопоказан. Гемолиз и образование телец Гейнца наблюдаются у пациентов с дефицитом Г-6-ФД, дефицитом метгемоглобинредуктазы или при наличии гемоглобина М. Бессимптомная метгемоглобинемия, не связанная с дефицитом Г-6-ФД, выявляется более чем у 2/3 пациентов, получающих дапсон в дозе 100 мг/сут в комбинации с триметопримом (*N Engl J Med* 1990; 373:776). Острая метгемоглобинемия встречается очень редко, обычно проявляется одышкой, повышенной утомляемостью, цианозом, при этом состоянии наблюдаются обманчиво высокие результаты пульсоксиметрии и коричневый цвет крови (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:477). Степень метгемоглобинемии зависит от дозы и продолжительности лечения; триметоприм повышает уровень дапсона и тем самым способствует развитию метгемоглобинемии. Доля метгемоглобина обычно не превышает 25%, что удовлетворительно переносится большинством пациентов, за исключением лиц с заболеваниями легких. Пациенты с дефицитом глутатиона или Г-6-ФД относятся к группе риска. При стандартном лабораторном обследовании выявляются повышенный уровень непрямого билирубина, гаптоглобин <25 мг/дл, повышение активности ЛДГ, а в мазке периферической крови — сфероцитоз и фрагменты эритроцитов. Лабораторные симптомы дефицита Г-6-ФД описаны на стр. 47. Лечение включает повышение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, переливание крови или ее продуктов при анемии и отмену препарата. Как правило, при уровне метгемоглобина <30% этого бывает достаточно. Для снижения концентрации дапсона назначают активированный уголь (20 мг 4 раза в сутки). В тяжелых случаях при отсутствии дефицита Г-6-ФД применяется метиленовый синий (1–2 мг/кг, вводить в/в медленно). В менее критических ситуациях метиленовый синий можно принимать внутрь (3–5 мг/кг каждые 4–6 часов); метиленовый синий нельзя назначать при дефиците Г-6-ФД, поскольку восстановление метиленового синего происходит с участием Г-6-ФД; гемодиализ также ускоряет элиминацию дапсона.
- **Расстройства ЖКТ:** наблюдаются часто. Можно уменьшить их интенсивность, принимая препарат во время еды.
- **Редкие побочные реакции:** головная боль, головокружение, периферическая нейропатия. Редкий побочный эффект — «сульфононовый синдром», развивается через 1–4 недели приема препарата и проявляется лихорадкой, недомоганием, эксфолиативным дерматитом, некрозом печени, лимфаденопатией и анемией с метгемоглобинемией (*Arch Dermatol* 1981; 117:38).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Всасывание дапсона снижается при одновременном применении содержащих буферные вещества форм диданозина, H₂-блокаторов, антацидов, омепразола и других ингибиторов протонной помпы. Рифампин снижает уровни дапсона в 7–10 раз; необходимо использовать другой препарат. При одновременном приеме с триметопримом повышаются уровни обоих препаратов, при этом повышается риск развития метгемоглобинемии (необходим контроль уровня метгемоглобина). Кумадин усугубляет гипопротромбинемию; пириметамин усиливает токсическое действие на костный мозг (регулярно выполнять клинический анализ крови); пробенецид увеличивает уровень дапсона; примахин — гемолиз в связи с дефицитом Г-6-ФД.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: дефицит Г-6-ФД — контроль уровней гематокрита и метгемоглобина при развитии анемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на животных не проводились; ограниченные данные применения у беременных женщин с болезнью Хансена свидетельствуют об отсутствии токсичности. Сообщалось о развитии гемолитической анемии у детей вследствие попадания препарата в грудное молоко (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24).

ДАРАПРИМ (Daraprim) — см. Пириметамин (стр. 282)

ДАУНОРУБИЦИНА ЦИТРАТ, ИНКАПСУЛИРОВАННЫЙ В ЛИПОСОМЫ, ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (Daunorubicin citrate liposome injection)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Даунозом (Gilead Sciences)

ПРИМЕЧАНИЕ. Липосомальный доксорубин (*Доксил*), в дозе 20 мг/м² каждые 2 недели, не уступает по эффективности.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие эквивалент 50 мг даунорубина — 442,19 долл. за флакон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: даунорубин, инкапсулированный в липидных пузырьках или липосомах.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ (рекомендованные FDA). Цитотоксический препарат первой линии для лечения прогрессирующей саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией. При проведении клинических испытаний назначался при симптоматической висцеральной саркоме Капоши, при обширном поражении кожных покровов (>25 элементов), при В-симптомах, лимфедеме. Препарат вводят 1 раз в 2 недели в дозе 40 мг/м² в/в в течение часа. Перед каждым введением следует выполнять клинический анализ крови; терапию прекращают, если общее количество лейкоцитов <750/мл. Лечение продолжают до тех пор, пока есть признаки прогрессирования СК: появление новых очагов во внутренних органах, прогрессирование имеющихся висцеральных поражений, появление >10 новых элементов на коже или увеличение числа элементов на 25% по сравнению с исходным уровнем. Коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности: при уровне билирубина 1,2–3 мг/дл вводят 3/4 стандартной дозы; при уровне билирубина >3 мг/дл препарат назначают в половинной дозе.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. В контролируемых испытаниях при сравнении липосомального доксорубина (*Доксила*) или липосомального даунорубина со стандартными схемами химиотерапии была показана большая эффективность и меньшая токсичность *Доксила* и *Даунозома*, эффективность которых считается одинаковой (*J Clin Oncol* 1996; 14:2353; *J Clin Oncol* 1998; 16:2445; *J Clin Oncol* 1998; 16:683).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Механизм избирательного поражения опухолевых клеток не изучен. Липосомы проникают в опухоль, где происходит постепенное высвобождение даунорубина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Гранулоцитопения** является наиболее распространенным побочным эффектом; требуется регулярный контроль клинического анализа крови.
- **Кардиотоксическое действие** — наиболее серьезный побочный эффект. Проявляется преимущественно у пациентов, ранее принимавших антрациклины, или у лиц, страдающих сердечными заболеваниями. Признаками кардиомиопатии служат снижение

фракции выброса левого желудочка и симптомы застойной сердечной недостаточности. Перед каждой инфузией препарата необходимо оценить функцию сердца (анамнез и физикальное исследование); фракцию выброса левого желудочка определяют после введения общей дозы 320 мг/м², затем 480 мг/м², и в дальнейшем после введения каждые 160 мг/м².

- **Триада — боль в спине, приливы крови и чувство тяжести в груди** — 14% случаев; обычно появляются в первые 5 мин после начала инфузии препарата, исчезают после прекращения инфузии и не появляются вновь при возобновлении инфузии с более низкой скоростью.
- Вводить препарат необходимо осторожно; попадание препарата в окружающие сосуды тканей приведет к некрозу.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Аддитивный эффект в отношении угнетения функции костного мозга при одновременном применении с зидовудином, ганцикловиром и пириметамином; следить за изменениями показателей клинического анализа крови.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Исследования на крысах показали наличие выраженного токсического действия на организм матери и плода; введение препарата приводило к внутриутробной смерти эмбрионов и возникновению пороков развития.

ddC — см. Зальцитабин (стр. 322)

ddl — см. Диданозин (стр. 182)

ДЕЛАВИРДИН (Delavirdine, DLV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рескриптор* (Pfizer)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** таблетки 100 и 200 мг
- **Режимы дозирования:** таблетки по 100 мг — 400 мг 3 раза в сутки, растворять в не менее 100 мл воды, чтобы получить суспензию. Таблетки по 200 мг — 400 мг 3 раза в сутки, растворять не нужно.
- **Зависимость от приема и состава пищи:** отсутствует.
- **Антациды и лекарственные формы диданозина, содержащие буферные вещества:** между приемами должно проходить не менее 1 часа.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-777-6637

ПРЕИМУЩЕСТВА: фактически отсутствуют.

НЕДОСТАТКИ: ограниченные данные об эффективности; необходимость приема 3 раза в сутки; ограниченный опыт применения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- **Клиническое испытание 0071** продемонстрировало одинаковую эффективность делавирдина в комбинации с диданозином и монотерапии диданозином по восстановлению количества лимфоцитов CD4 и снижению вирусной нагрузки. В **испытании АСТГ 261** была показана одинаковая вирусологическая эффективность следующих трех режимов лечения: DLV/ZDV, DLV/ddl и ZDV/ddl. При анализе лечебного эффекта (as-

treated) **протокола 0021-2**, было выявлено, что через 52 недели у 70% пациентов, получавших DLV/ZDV/3TC, наблюдалось снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл с одновременным повышением количества лимфоцитов CD4 на 49–135 мкл⁻¹. По противовирусной активности эта схема в значительно степени превосходила комбинации ZDV/3TC и DLV/ZDV. **Протокол 0073:** при применении комбинации DLV (600 мг 2 раза в сутки) + NFV (1250 мг 2 раза в сутки) + ddI ± d4T хороший вирусологический ответ сохранялся по прошествии 40 недель терапии. **Протокол 0081:** пилотное испытание комбинации DLV/ZDV/3TC/SQV, в котором сравнивалась эффективность различных доз делавирдина (600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки) и саквинавира (1400 мг 2 раза в сутки или 1000–1200 мг 3 раза в сутки). Наилучшие фармакокинетические и вирусологические показатели были у комбинации делавирдина 600 мг 2 раза в сутки и саквинавира 1400 мг 2 раза в сутки; через 24 недели уровень вирусной нагрузки снизился до <400 копий/мл у 83% из 24 пациентов, получавших эту комбинацию (VIII CROI, Чикаго, Иллинойс, февраль 2001, тезисы 331).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 85%; принимать независимо от приема пищи. При приеме во время еды всасывание препарата снижается на 20%. Абсорбция снижается при приеме антацидов, содержащих буферные вещества форм диданозина, желудочной ахлоргидрии. Между приемом делавирдина и приемом препаратов, содержащих буферные вещества, и антацидов должно проходить не менее часа.
- **Распределение:** отношение концентраций в СМЖ и плазме = 0,02.
- **T_{1/2}:** 5,8 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно в печени при участии системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4). Делавирдин ингибирует изофермент 3A4 системы цитохрома P450, что означает, что он ингибирует собственный метаболизм, а также метаболизм индинавира, нелфинавира, ритонавира и саквинавира. Выводится с мочой (50%) и калом (44%). При почечной недостаточности применяются стандартные дозы.
- **Коррекция доз при печеночной и почечной недостаточности** не требуется, за исключением эмпирического снижения дозы при некоторых тяжелых заболеваниях печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Сыпь — 18% случаев; в 4% случаев требуется отмена препарата. Сыпь, как правило, диффузная, макулопапулезная, красного цвета, локализуется преимущественно на верхней половине туловища и проксимальных отделах верхних конечностей. Сообщалось о развитии многоформной эритемы и синдроме Стивенса–Джонсона. Высыпания продолжаются в среднем 2 недели, и, как правило, не требуют снижения дозы или отмены препарата (после перерыва в лечении). Если сыпь сопровождается лихорадкой, поражением слизистых оболочек, развитием отеков или артралгиями, прием препарата необходимо немедленно прекратить. Нарушения функции печени развиваются реже и менее выражены по сравнению с приемом невирапина. Прочие побочные реакции — головная боль.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ингибирует ферменты цитохрома P450. Нельзя принимать одновременно с терфенадином (*Селданом*), рифампином, рифабутином, симвастатином, ловастатином, производными алкалоидов спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, алпразоломом, триазоломом, H₂-блокаторами, ингибиторами протонной помпы. Другие препараты, период полувыведения которых повышается или может повышаться при одновременном применении с делавирдином: кларитромицин, хинидин, амиодарон, бепридил, лидокаин, пропафенон, сиролimus, такролимус, циклоспорин, флекаинид, аторвастатин, варфарин, хинидин, силденафил и другие препараты для лечения эректильной дисфункции; доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 часов; доза варденафила не должна превышать 2,5 мг за 24 часа. Уровень этинилэстрадиола снижается на 20%; необходимо рекомендовать использование

альтернативного или дополнительного метода контрацепции. Уровни кетоконазола повышаются на 50%. При одновременном приеме с метадоном делавирдин назначают в стандартной дозе. Препараты, снижающие уровень делавирдина: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин. Всасывание делавирдина снижается при одновременном применении антацидов, содержащих буферные вещества форм диданозина (соблюдать не менее чем часовой интервал между приемами), H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы.

Таблица 5-13. Комбинации делавирдина с ИП

Препарат	AUC	Режимы дозирования
Индинавир	AUC индинавира ↑ на >40% AUC делавирдина не изменяется	Индинавир, 600 мг каждые 8 часов Делавирдин, 400 мг 3 раза в сутки; данные ограничены
Ритонавир	AUC ритонавира ↑ на 70% AUC делавирдина не изменяется	Нет данных
Саквинавир (Фортоваза)	AUC саквинавира ↑ в 5 раз AUC делавирдина не изменяется	Фортоваза, 800 мг 3 раза в сутки Делавирдин, 400 мг 3 раза в сутки (контроль активности трансаминаз)
Нелфинавир	AUC нелфинавира ↑ в 2 раза AUC делавирдина ↓ на 50%	Нелфинавир, 1250 мг 2 раза в сутки Делавирдин, 600 мг 2 раза в сутки (данные ограничены); не рекомендуется
Ампренавир	AUC ампренавир ↑ на 125% AUC делавирдина ↓ на 60%	Не рекомендуется
Лопинавир/ритонавир	AUC лопинавира ↑ на 8–134% AUC делавирдина не изменяется	Данные ограничены
Атазанавир	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Фосампренавир	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется
Типранавир	Нет данных	Нет данных; не рекомендуется

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В исследованиях тератогенности на грызунах вызывал дефекты межжелудочковой перегородки; в исследованиях способности проникновения препарата через плаценту было выявлено, что соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,15. Делавирдин не рекомендуется применять во время беременности вследствие выявленного тератогенного эффекта в экспериментах на животных и недостаточного опыта применения у беременных женщин.

d4T — см. Ставудин (стр. 298)

ДЕЗИРЕЛ (Desyrel) — см. Тразодон (стр. 314)

ДИДАНОЗИН (Didanosine, ddl)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: Видекс и Видекс ЕС (Bristol-Myers Squibb).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

■ **Формы выпуска**

- Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (Видекс ЕС): 125, 200, 250 и 400 мг

- Жевательные таблетки, содержащие буферные вещества (*Видекс*): 25, 50, 100, 150 и 200 мг
- Порошки, содержащие буферные вещества: 100, 167 и 250 мг

■ **Режимы дозирования**

- Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
 - Для пациентов с массой тела <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки; с тенофовиром 200 мг 1 раз в сутки; см. раздел «Предостережение»
 - Для пациентов с массой тела >60 кг: 400 мг 1 раз в сутки; с тенофовиром 250 мг 1 раз в сутки; см. раздел «Предостережение»
- Жевательные таблетки, содержащие буферные вещества
 - Для пациентов с массой тела <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки или 125 мг 2 раза в сутки; с тенофовиром 200 мг 1 раз в сутки; см. раздел «Предостережение»
- Порошки, содержащие буферные вещества: аналогично

* *Видекс ЕС*: выпускается непатентованный препарат в кишечнорастворимой оболочке (генерик), не уступающий патентованному препарату. *Видексу ЕС* часто отдается предпочтение вследствие лучшей переносимости, возможности приема 1 раз в сутки, отсутствия связанных с буферными веществами лекарственных взаимодействий (в том числе с атазанавиром и индинавиром) и побочных эффектов (диареи) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:150).

Предостережение. ddI/TDF: тенофовир повышает уровни диданозина, усиливая его токсичность, однако при применении диданозина в скорректированной дозе (*Видекс ЕС* 250 мг 1 раз в сутки) повышалась частота случаев вирусологической неэффективности терапии, особенно в составе схем, содержащих ННИОТ (см. раздел о лекарственных взаимодействиях). По этой причине Комиссия DHHS по разработке клинических стандартов рекомендовала отказаться от использования схем типа ddI/TDF/NNRTI (7 июля 2004 г.). Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) рекомендовало вообще отказаться от использования комбинации TDF/ddI (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>).

- **СОЦ:** 260 долл. в месяц
- **Зависимость от приема пищи.** При приеме диданозина в капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и в лекарственных формах, содержащих буферные вещества, во время еды, уровни препарата снижаются на 27% и 47% соответственно; необходимо принимать препарат более чем за 30 минут до или более чем через 2 часа после еды.
- **Почечная недостаточность**

Клиренс креатинина 30–59 мл/мин	10–29 мл/мин	<10 мл/мин
>60 кг: 200 мг в сутки	125 мг в сутки	125 мг в сутки
<60 кг: 125 мг в сутки	100 мг в сутки	75 мг в сутки

- **Печеночная недостаточность:** стандартные дозы.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

ПРЕИМУЩЕСТВА: прием препарата один раз в сутки; обширный опыт применения.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать препарат натощак; спектр побочных эффектов включает панкреатит, нейропатию и другие проявления нарушения функции митохондрий; ограничения на применение в комбинациях с тенофовиром и ставудином; противопоказано применение с рибавирином.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наиболее важные мутации резистентности — L74V и K65R. Мутация L74V вызывает перекрестную резистентность к абакавиру, K65R — перекрестную резистентность к абакавиру и тенофовиру. Чувствительность к диданозину снижается при накоплении нескольких МРАТ. Мутация M184V приводит к небольшому снижению чувствительности к диданозину; эта мутация вызывает клинически значимую резистентность только в комбинации с другими мутациями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Эффективность диданозина в комбинациях с ламивудином, ставудином, эмтрицитабином и зидовудином изучалась во многих исследованиях.

- **АСТГ 384** явилось одним из немногих клинических испытаний, в которых были выявлены значимые различия эффективности комбинаций НИОТ, используемых в схемах ВААРТ (*N Engl J Med* 2003; 349:2293). В этом исследовании проводилось сравнение комбинаций ZDV/3TC и ddI/d4T, каждая комбинация назначалась в сочетании с нелфинавиром или эфавирензом. При сравнении динамики вирусологических показателей 980 испытуемых (медианный период наблюдения составил 2,3 года) было выявлено явное превосходство схемы EFV/ZDV/3TC по сравнению со схемами EFV/ddI/d4T, NFV/ZDV/3TC и NFV/ddI/d4T. Токсические эффекты, ограничивающие применение схем АРТ, особенно периферическая нейропатия, были более выражены у пациентов, получавших ddI/d4T. Был сделан вывод, что диданозин не следует назначать в комбинации со ставудином, поскольку это и другие исследования выявили значимое повышение риска развития периферической нейропатии, лактацидоза и панкреатита у пациентов, принимающих ddI/d4T (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам от 5 января 2001 г.).
- **Jaguar:** Добавление диданозина к вирусологически неэффективной схеме АРТ (интенсификация диданозином) привело к медианному снижению вирусной нагрузки на $0,5 \log_{10}$ копий/мл через 4 недели (*J Infect Dis* 2005; 191:840). Степень снижения вирусной нагрузки коррелировала с количеством МРАТ: 0–1 МРАТ — снижение на $0,8–1,0 \log_{10}$ копий/мл; 2 МРАТ — снижение на $0,7 \log_{10}$ копий/мл; ≥ 3 МРАТ — отсутствие значимого вирусологического ответа. Наличие мутации L74V также служило прогностическим фактором отсутствия вирусологического ответа на лечение. В данном исследовании клинические пороговые коэффициенты резистентности определялись методом *PhenoSense*. Пациенты, у которых коэффициент резистентности был $\leq 1,3$, ответ на терапию после добавления к схеме диданозина был самым лучшим; при коэффициентах резистентности в диапазоне 1,3–2,2 ответ на терапию был средним; и у пациентов, у которых коэффициент резистентности был $\geq 2,2$, ответ на терапию был минимальным (XII CROI, Бостон, 2005, тезисы 105).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** таблетки — 40%; порошки — 30%; прием пищи снижает биодоступность на 47% при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества, и на 27% при приеме капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Все лекарственные формы следует принимать натощак.
- $T_{1/2}$: 1,5 часа.
- $T_{1/2}$: из клетки: 25–40 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** концентрация в СМЖ составляет 20% от концентрации в плазме (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,16–0,19).
- **Выведение:** выводится почками; 40% препарата выделяется с мочой в неизменном виде. Почечная недостаточность — см. стр. 183.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. FDA предупреждает, что одновременное применение диданозина с рибавирином в 23 случаях привело к развитию панкреатита или лактацидоза; назначать с осторожностью. Тенофовир повышает уровни диданозина; рекомендуется снизить дозу диданозина до 250 мг/сут (при массе тела >60 кг) или до 200 мг/сут (при массе тела <60 кг). Комбинация ставудина и диданозина противопоказана при беременности; в настоящее время ее не рекомендуется применять вообще.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Панкреатит (предостережение FDA в черной рамке):** сообщалось о возникновении панкреатитов в 1–9% случаев (7–9% до начала применения ВААПТ и <1% в эпоху ВААПТ), 6% из которых закончились летальным исходом (*J Infect Dis* 1997; 175:255). Частота развития панкреатита зависит от дозы. При появлении клинических симптомов панкреатита прием препарата необходимо прекратить. В ноябре 1999 года компания Bristol-Myers Squibb опубликовала предостережение о том, что панкреатит, по-видимому, стал причиной четырех смертей пациентов, участвовавших в клинических испытаниях АСТГ. Анализ этих случаев, а также случаев, занесенных в базу данных MedWatch FDA, показал, что большинство случаев панкреатита развивалось на фоне приема диданозина + ставудина ± гидроксимочевины. Факторы риска развития панкреатита, связанного с приемом диданозина, включают почечную недостаточность, злоупотребление алкоголем, ожирение, панкреатит в анамнезе, гипертриглицеридемию, желчекаменную болезнь, ЭРХПГ, а также одновременный прием ставудина, гидроксимочевины, аллопуринола или пентамидина.
- **Периферическая нейропатия:** клинические проявления — боли, нарушения чувствительности и/или парестезии в конечностях. Развивается в 5–12% случаев; частота значительно повышается при одновременном применении диданозина со ставудином, гидроксимочевой или обоими препаратами (*AIDS* 2000; 14:273). Обычно периферическая нейропатия развивается через 2–6 месяцев приема диданозина и может перейти в постоянную форму, инвалидизирующую больного, если, несмотря на симптомы, продолжать прием диданозина.
- **Расстройства ЖКТ:** часто возникают при назначении таблеток и порошков, содержащих буферные вещества. По этой причине более предпочтительно назначать *Видекс ЕС*; он реже вызывает побочные реакции со стороны ЖКТ. Альтернативой раствору диданозина, содержащего буферные вещества, служит порошок для применения у детей, который растворяется в 200 мл воды и смешивается с 200 мл суспензии *Миланта DS* или суспензии *Маалокс плюс* (повышенной активности), содержащих вещество, снижающее газообразование в кишечнике (симетикон), с ароматом по выбору пациента. Конечная концентрация составляет 10 мг/мл, стандартная доза 25 мл.
- **Лекарственный гепатит** с повышением активности трансаминаз.
- **Прочие:** сыпь, угнетение костного мозга, гиперурикемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмизм, невриты зрительного нерва и изменения сетчатки.
- **Содержание натрия в лекарственных формах, содержащих буферные вещества:** 11,5 мЭкв в таблетке и 60 мЭкв в пакете порошка; содержание ионов магния: 8,6 мЭкв в таблетке (опасно при почечной недостаточности).
- **Побочные реакции, свойственные всему классу препаратов:** лактацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени, обусловленные токсическим действием препарата на митохондрии. Это осложнение может быть заподозрено у больных с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лабораторное обследование выявляет повышение уровня сывороточного лактата (>2 ммоль/л), повышение активности КФК, АЛТ и/или ЛДГ и снижение уровня бикарбонатов. На компьютерных томограммах и/или в биоптате печени могут обнаруживаться изменения, характерные для жировой дистрофии печени. Это угрожающее жизни состояние, и применение НИОТ должно быть прекращено, если уровень сывороточного лактата превышает 2 ммоль/л при наличии типичных симптомов; в большинстве случаев уровень лактата превышает 5 ммоль/л. Наиболее часто данное состояние развивается на фоне приема комбинации диданозина и ставудина. Эту комбинацию препаратов не следует назначать, особенно во время беременности (предостережение FDA в черной рамке), в связи с информацией о как минимум двух летальных исходах. Диданозин, предположительно, может вызывать липоатрофию, которая, скорее всего, является следствием токсического действия препарата на митохондрии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Тенофовир:** при одновременном применении тенофовира и диданозина AUC диданозина повышается на 28%. Это взаимодействие наблюдается независимо от режима приема препаратов — с пищей или натощак, в одно и то же время суток или с интервалом, а также от лекарственной формы диданозина — содержащей буферные вещества или в кишечнорастворимой оболочке. Это приводит к повышению риска развития побочных эффектов диданозина, в том числе лактацидоза и панкреатита. При одновременном назначении тенофовира и диданозина рекомендуется корректировать дозу диданозина, чтобы предотвратить развитие токсических эффектов, однако среди пациентов, принимавших диданозин в сниженной дозе, наблюдалась подозрительно высокая частота случаев неэффективности, особенно при применении схем терапии, содержащих ННИОТ. Эту комбинацию нельзя назначать пациентам, ранее не принимавшим ННИОТ, и пациентам, у которых в генотипе вируса не обнаружены M18V, вследствие высокого риска закрепления мутации K65R и высокой частоты вирусологической неэффективности (*AIDS* 2005; 19:1695; *AIDS* 2005; 19:1183; *Antiviral Ther* 2005; 10:171). Также вызывает озабоченность несколько сообщений об отсутствии значимого прироста количества лимфоцитов CD4 при применении этой комбинации (*AIDS* 2005; 19:569; *AIDS* 2005; 19:1107).
- **Лекарственные формы, содержащие буферные вещества:** препараты, для всасывания которых необходим нормальный уровень кислотности желудочного сока, например, индинавир, типранавир, делавирдин, атазанавир, кетоконазол, тетрациклины и фторхинолоны, следует принимать за 1–2 часа до или после приема лекарственных форм диданозина, содержащих буферные вещества. (Это ограничение не распространяется на нелфинавир, ампренавир, саквинавир, эфавиренз и невирапин, а также не относится к *Видексу EC*).
- **Алкоголь:** в листке-вкладыше к препарату подчеркивается, что пациентам, принимающим диданозин, нельзя употреблять алкоголь, поскольку алкоголь повышает риск возникновения панкреатита или повреждения печени. Однако убедительных данных, свидетельствующих о том, что умеренное употребление алкоголя повышает риск возникновения лекарственных панкреатита или гепатита, не получено.
- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** одновременно с диданозином лучше не назначать или назначать с особой осторожностью: этамбутол, изониазид, винкристин, препараты золота, дисульфирам, цисплатин. Одновременное применение ставудина и/или гидроксимочевина повышает риск развития периферической нейропатии и панкреатита. Диданозин нельзя комбинировать с зальцитабином по причине ожидаемого высокого риска развития периферической нейропатии и панкреатита.
- **Атазанавир:** при одновременном применении с лекарственными формами диданозина, содержащими буферные вещества, AUC атазанавира снижается на 87%; поэтому следует назначать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ddl-EC). Атазанавир и диданозин (в любой лекарственной форме) необходимо принимать в разное время, поскольку диданозин следует принимать натощак, а атазанавир во время еды. При приеме диданозина в лекарственной форме, содержащей буферные вещества, атазанавир следует принимать за 2 часа до или через 1 час после приема диданозина.
- **Типранавир:** между приемами типранавира и диданозина следует соблюдать двухчасовой интервал.
- **Метадон** снижает AUC диданозина на 41% (только при приеме лекарственных форм, содержащих буферные вещества); диданозин не влияет на концентрацию метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241). Следует перейти на прием капсул диданозина в кишечнорастворимой оболочке, чтобы устранить лекарственные взаимодействия с метадоном.
- **Аллопуринол** повышает концентрацию диданозина. Не рекомендуется применять одновременно.

- **Ганцикловир** при пероральном применении повышает AUC диданозина на 100%, если он принимается вместе с диданозином или через два часа после приема диданозина. Необходимо отслеживать возможные токсичные эффекты диданозина и, возможно, уменьшить дозу диданозина.
- **Рибавирин** повышает внутриклеточный уровень диданозина трифосфата и может вызывать тяжелые побочные эффекты; не назначать эти препараты одновременно (*Antiviral Ther* 2004; 9:133).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В исследованиях тератогенности и канцерогенности у грызунов не было выявлено никаких побочных реакций в течение всей жизни; проникновение через плаценту: соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,5; контролируемые испытания с участием беременных женщин не проводились. Фармакокинетика препарата во время беременности не изменяется (*J Infect Dis* 1999; 180:1536). Применение диданозина во время беременности, по-видимому, безопасно, однако комбинацию диданозина и ставудина назначать беременным не рекомендуется в связи с высоким риском развития лактацидоза с жировой дистрофией печени.

ДИФЛЮКАН (Diflucan) — см. Флуконазол (стр. 210)

ДОКСИЦИКЛИН (Doxycycline)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вибрамицин* (Pfizer), *Дорикс* (Warner Chilcott) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 50 мг, таблетки 100 мг — 1,10 долл., 100 мг для в/в введения — 14,80 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: тетрациклин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

- ***C. trachomatis*:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. Инфекции дыхательных путей (синусит, отит, бронхит) — 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–14 дней.
- **Бациллярный ангиоматоз:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение не менее 3 месяцев; при рецидивирующем течении — пожизненная терапия.
- **Сифилис (первичный, вторичный, ранний латентный) у пациентов, которым противопоказан пенициллин:** 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней + тщательное наблюдение
- **Инфекции дыхательных путей (синусит, пневмония, отит):** 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%. Связывается с поливалентными катионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} и т. д.), поэтому не следует принимать одновременно с молоком, минеральными добавками, слабительными средствами, а также антацидами, содержащими соли металлов.
- **$T_{1/2}$:** 18 часов
- **Выведение:** выводится с калом в виде неактивного хелатного соединения, независимо от функции почек и печени.
- **Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: расстройства ЖКТ (10% случаев; дозозависимый побочный эффект; уменьшается при приеме во время еды), диарея; препарат откладывается в развивающихся зубах — противопоказан со второго триместра беременности до родов и

детям младше 8 лет (Комитет по лекарственным средствам, Американская академия педиатрии [Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics]); фоточувствительность (солнечный ожог при небольшой дозе воздействия солнечных лучей); кандидозный вагинит; «черный язык»; сыпь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: комплексообразование с катионами приводит к уменьшению всасывания в ЖКТ; карбамазепин (*Теგრетол*), циметидин, фенитоин, барбитураты уменьшают период полувыведения доксициклина; может нарушать действие оральных контрацептивов; усиливает действие гипогликемических средств, дигоксина и лития.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Применение у беременных и младенцев может вызывать запаздывание развития скелета и роста костей; тетрациклины, накапливающиеся в дентине и эмали развивающихся зубов, вызывают гипоплазию и желто-коричневое окрашивание эмали. Не следует назначать тетрациклины беременным и детям до 8 лет, если ожидаемая польза не оправдывает указанный риск.

ДРОНАБИНОЛ (Dronabinol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Маринол* (Unimed Pharmaceuticals).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: желатиновые капсулы: 2,5 мг по 5,05 долл., 5 мг по 10,52 долл., 10 мг по 19,32 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: психоактивный компонент марихуаны.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: анорексия, связанная с потерей веса (в больших дозах применяют также в качестве противорвотного средства у онкологических больных). В двух контролируемых клинических испытаниях длительная терапия дронабинолом приводила к значительному улучшению аппетита, однако при этом прибавка веса была незначительной (*J Pain Sympt Manage* 1995; 10:89; *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:305) и преимущественно за счет жировой ткани (*J Pain Symptom Manage* 1997; 14:7; *AIDS* 1992; 6:127). На основании результатов этих исследований, федеральные стандарты по лечебному питанию ВИЧ-инфицированных (США) содержат рекомендацию не применять дронабинол для лечения истощения при ВИЧ-инфекции (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S69).

- 2,5 мг 2 раза в сутки (перед завтраком и обедом).
- Симптомы со стороны ЦНС (дозозависимые; эйфория, спутанность сознания, головокружение, сонливость) обычно проходят на 1–3 день приема препарата. Если эти симптомы сильно выражены или сохраняются дольше, необходимо уменьшить дозу до 2,5 мг в сутки (прием перед обедом) и/или принимать препарат перед сном.
- В случае приемлемой переносимости препарата и необходимости усиления терапевтического эффекта дозу увеличивают до 5 мг 2 раза в сутки.
- Иногда необходим прием препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки, особенно для купирования тошноты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90–95%.
- $T_{1/2}$: 25–36 часов.
- **Выведение:** подвергается метаболизму в печени «при первом прохождении» и экскретируется с желчью; 10–15% выводится с мочой.
- **Биологическое действие после приема дозы препарата**
 - Начало действия через 0,5–1 час, пик — через 24 часа.

- Продолжительность психоактивного эффекта — 4–6 часов; влияние на аппетит: ≥ 24 часов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (дозозависимые)

- У 3–10% пациентов: со стороны ЦНС — подъем настроения (эйфория), сонливость, головокружение, паранойя; расстройства ЖКТ, тревога, эмоциональная лабильность, спутанность сознания.
- Прочие: деперсонализация, спутанность сознания, нарушения зрения, центральные симпатомиметические эффекты, гипотензия, ощущение биения сердца, вазодилатация, тахикардия и астения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: симпатомиметические препараты (амфетамины, кокаин) усиливают гипертензию и тахикардию; антихолинергические средства (атропин, скополамин), амитриптилин, амоксапин и другие трициклические антидепрессанты усиливают тахикардию, сонливость.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: дронабинол является психоактивным веществом, содержащимся в *Cannabis sativa* (марихуане).

- **Категория II (CII):** возможно злоупотребление. Назначают с осторожностью пациентам с психическими заболеваниями (манией, депрессией, шизофренией), с нарушениями функции сердца (гипотензией) и пожилым пациентам. Особую осторожность следует соблюдать при лечении дронабинолом пациентов, одновременно принимающих седативные и/или снотворные препараты, а также пациентов, злоупотреблявших или злоупотребляющих в настоящее время психоактивными веществами.
- **Пациентов следует предупреждать о том, что:**
 - При одновременном приеме с алкоголем, бензодиазепинами, барбитуратами происходит угнетение ЦНС.
 - Нельзя управлять автомобилем и другой техникой, пока не будет уверенности в безопасности и переносимости препарата.
 - На фоне приема препарата возможны изменения настроения и поведения.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЭФАВИРЕНЗ (Efavirenz, EFV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Систива* (Bristol-Myers Squibb), *Стокрин* (Merck).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 50, 100 и 200 мг; таблетки 600 мг
- **Режимы дозирования:** 600 мг 1 раз в сутки
- **СОЦ:** 420 долл. в месяц
- **Зависимость от приема пищи.** Принимать натощак или с маложирной пищей. Прием одновременно с пищей повышает AUC на 20%, а максимальную концентрацию на 40–50%, что может увеличить вероятность развития и интенсивность побочных эффектов. В первые 2–3 недели принимать препарат следует натощак для минимизации побочных эффектов со стороны ЦНС.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Схемы ВААРТ с эфавирензом являются схемами выбора для ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, у которых исключена возможность наступления беременности (см. главу 4). Стандартная доза составляет 600 мг/сут; обычно комбинируется с двумя НИОТ; препарат принимают вечером для уменьшения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые часто развиваются в первые 2–3 недели приема препарата. Пациентов следует предупреждать о побочных эффектах со стороны ЦНС, а также о том, что на фоне приема препарата может появиться сыпь. При замене ИП-содержащей схемы АРТ на схему с эфавирензом необходимо 1–2 недели принимать одновременно ИП и эфавиренз; этот промежуток времени необходим для того, чтобы концентрация эфавиренза в крови достигла терапевтического уровня. При отмене антиретровирусных препаратов сначала прекращают прием эфавиренза, а затем, через 1–2 недели, прекращают прием НИОТ, поскольку у эфавиренза очень долгий период «вымывания» из организма и, если отменить одновременно все препараты, то возникнет эффект «монотерапии эфавирензом» (XI CROI, Сан-Франциско, февраль 2004 г., тезисы 131). Можно заменить эфавиренз на ИП за 1–4 недели до предполагаемой отмены препаратов и прекратить прием всех препаратов одновременно. Пища с большим содержанием жиров (высококалорийная) повышает максимальную концентрацию эфавиренза на 40–80%, поэтому некоторые специалисты рекомендуют принимать препарат отдельно от приема пищи, хотя бы в первые 2–3 недели терапии, чтобы уменьшить токсическое действие препарата на ЦНС. Если препарат хорошо переносится, и исчезли побочные реакции со стороны ЦНС, характерные для начального периода приема препарата, то его можно начать принимать во время еды.

- **Время приема:** эфавиренз обычно принимают перед сном, предполагая, что в этом случае серьезные побочные эффекты со стороны ЦНС будут развиваться во время сна и пройдут незамеченными. Прием эфавиренза утром безопасен, эффективен и в некоторых случаях более предпочтителен, если у пациента при приеме препарата на ночь возникают расстройства сна (III Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WePe 12.3 C03).

ПРЕИМУЩЕСТВА: схемы ВААРТ с эфавирензом были более эффективны или сопоставимы по эффективности при сравнении со всеми схемами АРТ для начальной терапии в ходе различных клинических исследований; противовирусная активность схем с эфавирензом сохранялась в течение пятилетнего периода наблюдения за пациентами; прием препарата один раз в сутки; небольшое количество таблеток; минимальная зависимость от приема и состава пищи.

НЕДОСТАТКИ: высокая частота побочных эффектов со стороны ЦНС в течение первых 2–3 недель приема препарата; для возникновения резистентности высокого уровня ко всем ННИОТ достаточно одной точечной мутации; возможное тератогенное действие на плод при применении в первом триместре беременности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Таблица 5-14. Сравнительные испытания схем ВААРТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
DuPont006 (<i>N Engl J Med</i> 1999; 341:1865)	EFV/3TC/AZT	154	48	64%*	70%
	IDV/AZT/3TC	148		43%	48%
	IDV/EFV	148		47%	53%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	EFV/3TC/AZT	155	48		88%
	EFV/ddI/d4T	155			63%
	NFV/3TC/AZT	155			67%
	NFV/ddI/d4T	155			68%
	NFV/EFV/3TC/AZT	182			84%
	NFV/EFV/ddI/d4T	178			81%
Gilead 903 (<i>JAMA</i> 2004; 292:191)	EFV/TDF/3TC	299	48	78%	82%
	EFV/d4T/3TC	301		74%	78%
CLASS (XIV Международная конференция по СПИДу, июль 2002 г., тезисы TuOrB1189)	APV/r /3TC/ABC	96	48	59%	75%
	d4T/3TC/ABC	98		60%	81%
	EFV/3TC/ABC	97		72%	80%
2NN (<i>Lancet</i> 2004; 363:180)	EFV/3TC/d4T	400	48	70%	—
	NVP/3TC/d4T	387		65%	—
Gilead FTC 301A (<i>JAMA</i> 2004; 292:180)	EFV/FTC/ddI	286	60	78%*	81%
	EFV/d4T/ddI	285		59%	68%
INITIO (XII CROI февраль 2005 г., тезисы 165 LB)	EFV/ddI/d4T	915	192	74%	
	NFV/ddI/d4T			62%	
	EFV/NFV/ddI/d4T			62%	
ACTG 5095 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 350:1850)	EFV/3TC/AZT ± ABC	765	32	83%*	89%
	AZT/3TC/ABC	382		61%	74%
BMS 034 (<i>J Acquir Immun Defic Syndr</i> 2004; 36:1011)	ATV/AZT/3TC	286	98	32%**	70%
	EFV/AZT/3TC	280		37%	64%
GS 934 (III Конференция IAS, 2005, WeOa0202)	TDF/FTC/EFV	255	48	77%*	81%*
	AZT/3TC/EFV	254		68%	70%
ESS 30009 (<i>JAMA</i> 2001; 285:1155)	ABC/3TC/TDF	102	12**		51%†
	ABC/3TC/EFV	169	48	71%*	75%*

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

** Низкое значение по сравнению с другими исследованиями связывают с использованием неподходящих консервантов для транспортировки образцов крови для исследования.

† В этой группе проведение исследования было прекращено досрочно из-за высокой доли случаев неэффективности терапии.

■ Сравнение с невирапином

- **2NN.** В ходе данного клинического испытания 1147 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы в четыре группы: EFV, NVP 1 раз в сутки, NVP 2 раза в сутки и EFV/NVP. Помимо перечисленных препаратов, все участники исследования получали ЗТС/d4Т. По результатам ИТТ-анализа, доли пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл через 48 недель от начала терапии были следующими: EFV — 70%, NVP 2 раза в сутки — 65,4%, NVP 1 раз в сутки — 70% and NVP/EFV — 62,7%. EFV и NVP были сравнимы по эффективности, однако не отвечали критериям эквивалентности (*Lancet* 2004; 350:1850). Статистически значимые различия были зарегистрированы только при сравнении показателей групп, принимавших EFV и EFV/NVP. Медиана увеличения количества лимфоцитов CD4 во всех четырех группах составила 150–170 мкл⁻¹.

■ Пациенты, ранее получавшие терапию

- В испытании **DuPont 020** участвовали 327 получавших НИОТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >50 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой $>10\,000$ копий/мл, ранее не принимавших ННИОТ или ИП. Участники были рандомизированы в группы для приема эфавиренза + индинавира + одного-двух НИОТ и индинавира + одного-двух НИОТ. Через 24 недели терапии у 60% пациентов в группе, получавшей схему с эфавирензом, был неопределяемый уровень вирусной нагрузки (<400 копий/мл), а в группе, получавшей схему без эфавиренза — у 50% ($p<0,05$) (*J Infect Dis* 2001; 183:392).
- В клиническом испытании **M98-957** сравнивалась эффективность схем спасения; в исследовании участвовали 57 пациентов, у которых были неэффективны более двух ИП-содержащих схем (XL ICAAC, Торонто, Канада, сентябрь 2000 г., тезисы 697). Участники получали две различные дозы лопинавира/ритонавира в сочетании с эфавирензом. ИТТ-анализ результатов терапии через 48 недель показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл было достигнуто у 71% пациентов, получавших большие дозы лопинавира/ритонавира (533/133 мг 2 раза в сутки), и у 59% пациентов, получавших лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки.
- В клиническом испытании **ACTG 364** участвовали 195 пациентов, у которых были неэффективны схемы лечения, содержащие только препараты класса НИОТ, и которые не принимали ранее ИП и ННИОТ. Участники испытания получали один-два НИОТ в сочетании с NFV, EFV или NFV/EFV. Данные, полученные через 40–48 недель терапии, продемонстрировали снижение вирусной нагрузки до <50 копий/мл у 22%, 44% и 67% пациентов соответственно. Преимущество эфавиренза по сравнению с нелфинавиром было статистически значимым (*N Engl J Med* 2001; 345:398).
- **HIV-NAT 009.** Открытое клиническое испытание EFV (600 мг 1 раз в сутки)/IDV (800 мг 2 раза в сутки)/RTV (100 мг 2 раза в сутки) проводилось с участием 61 пациента, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность схемы терапии, содержащей только препараты класса НИОТ (X CROI, Бостон, Массачусетс, 2003 г., тезисы 566). Через 48 недель у 53 пациентов (87%) вирусная нагрузка была <50 копий/мл с медианой снижения вирусной нагрузки, равной $-2,3 \log_{10}$ копий/мл, и медианой прироста количества лимфоцитов CD4, равной 116 мкл⁻¹.

■ Исследования замены схемы терапии

- В испытании **DMP 049** участвовали пациенты, принимавшие ИП-содержащие схемы с хорошим вирусологическим эффектом (вирусная нагрузка <20 копий/мл). Участники были рандомизированы на две группы, одна из которых продолжала принимать прежнюю схему с ИП, а участников второй группы перевели на схему, содержащую эфавиренз (VIII CROI, Чикаго, Иллинойс, 2001, тезисы 20). Через 48 недель терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была выявлена у 97% пациентов, получавших эфавиренз, и у 85% пациентов, продолжавших прием ИП.

- **ALIZE – ANRS 099** — рандомизированное клиническое испытание, в котором изучались последствия перехода с ИП-содержащей схемы ВААПТ на схему EFV/FTC/ddi с приемом препаратов 1 раз в сутки для пациентов с хорошим вирусологическим ответом на терапию. Показатели вирусной нагрузки, измеренные через 12 месяцев, были сравнимы у всех 335 участников данного исследования (и тех, кто перешел на новую схему терапии, и тех, кто продолжал принимать старую схему) (*J Infect Dis* 2005; 191:830).
- В исследовании **A5116** изучались относительные преимущества упрощенной комбинации LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки) + EFV 600 мг 1 раз в сутки по сравнению со схемой EFV + 2 ННИОТ. В исследовании участвовали 236 пациентов, у которых ранее был достигнут вирусологический ответ на фоне приема ННИОТ-или ИП-содержащих схем ВААПТ. Схема EFV + 2 ННИОТ более эффективно снижала вирусную нагрузку и отличалась лучшей переносимостью (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 162).
- **Другие исследования замены схемы терапии.** Были проведены многочисленные исследования, в которых изучалась проблема липодистрофии, которая возникает при лечении ИП-содержащими схемами ВААПТ; с помощью этих исследований пытались сравнить последствия перехода на схему ВААПТ с эфавирензом и продолжения приема исходной ИП-содержащей схемы. При анализе данных, полученных в 14 таких исследованиях с участием в общей сложности 910 пациентов (*Topics HIV Med* 2002; 10:47), было обнаружено, что после перехода на схему с эфавирензом только у 6 пациентов терапия была неэффективной. Уровни триглицеридов и холестерина менялись в различной степени; обратное перераспределение жира наблюдалось крайне редко (см. таблицу 4-25, стр. 110). Согласно результатам одного исследования, применение правастатина было более эффективным для лечения гиперлипидемии, чем замена ИП-содержащей схемы на схему с эфавирензом или невирапином (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 859).
- **Схемы без ННИОТ.** Наиболее интенсивно изучалась комбинация EFV (600 мг 1 раз в сутки) + IDV (1000 мг каждые 8 часов). В исследовании DMP-003 у 74% пациентов через 48 недель терапии вирусная нагрузка не превышала 50 копий/мл; в исследовании DMP-024 у 53% пациентов через 24 недели терапии вирусная нагрузка не превышала 50 копий/мл. Эти результаты уступают результатам, которые достигались при применении схемы EFV + два ННИОТ, однако эту схему, возможно, целесообразно назначать пациентам, которые по тем или иным причинам не могут принимать нуклеозидные аналоги. Другие схемы без ННИОТ, содержащие эфавиренз, включают EFV/ATV/r и EFV/LPV/r (EFV, 600 мг 1 раз в сутки + LPV/r, 533/133 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки) (*Antimicrob Ag Chemother* 2003; 47:350).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: мутация K103N обеспечивает резистентность высокого уровня к эфавирензу, а также к невирапину и делавирдину. Эта мутация обеспечивает резистентность высокого уровня ко всем ННИОТ, используемым для лечения больных в настоящее время, и не снижает жизнеспособность (в том числе репликативную способность) ВИЧ. Высокий риск закрепления этой мутации возникает при отмене схем, содержащих эфавиренз, поскольку у эфавиренза длительный период полувыведения, и одновременное прекращение приема всех входящих в схему АРВ препаратов приводит к тому, что некоторое время в организме пациента сохраняется активность только эфавиренза (период «монотерапии эфавирензом») (см. стр. 86). К уменьшению чувствительности вируса приводят и другие мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу (ОТ), в том числе 100I, 106M, 108I, 181C/I, 188L, 190S/A и 225N. Мутация 181C/I не закрепляется на фоне приема эфавиренза, однако она усиливает резистентность низкого уровня к эфавирензу; ее клиническая значимость неизвестна. В одном исследовании с участием 29 пациентов, у которых была зарегистрирована неэффективность схемы, содержащей препарат класса ННИОТ, было обнаружено, что у 70% из них мутации 103N и 181C/I обнаруживались спустя год после перехода на другую

схему терапии, не содержащую ННИОТ (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:172). ННИОТ не обладают активностью против ВИЧ-2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 40–45% при приеме препарата отдельно от приема пищи; жирная пища увеличивает всасывание препарата на 39% при приеме капсул и на 79% при приеме таблеток, поэтому пациентам, у которых повышен риск побочных эффектов со стороны ЦНС, от потребления жирной пищи необходимо отказаться. Концентрации препарата в сыворотке крови варьируют в широких пределах по неясным причинам (*AIDS* 2001; 15:71), и этим объясняются значительные различия в уровне вирусологического ответа на терапию (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:979).
- **$T_{1/2}$:** 36–100 часов (XI CROI, Сан-Франциско, 2004 г., тезисы 131)
- **Распределение:** препарат интенсивно связывается с белками крови (>99%). Концентрация в СМЖ составляет 0,25–1,2% от концентрации в плазме крови, что превышает IC_{95} для ВИЧ дикого типа (*J Infect Dis* 1999; 180:862). Вирусологическая неэффективность коррелирует с уровнем <1,1 мг/л (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 80).
- **Выведение:** метаболизируется цитохромом P450 (при участии изоферментов CYP3A4 и CYP2B6); 14–34% выводится с мочой в виде соединений с глюкуроновой кислотой, и 16–61% — с калом.
- **Коррекция дозы в связи с почечной или печеночной недостаточностью:** не требуется (*AIDS* 2000; 14:618; *AIDS* 2000; 14:1062). При печеночной недостаточности рекомендуется чаще осматривать пациента и определять ПФП.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

- **Сыпь** возникает у 15–27% пациентов, как правило, кореподобная и не является основанием для прекращения приема препарата. Более серьезным осложнением, требующим отмены препарата, является поражение кожи с образованием волдырей и отслоением эпидермиса, которое возникает у 1–2% пациентов, а также синдром Стивенса–Джонсона, который развивается у 1 из 2 200 принимающих эфавиренз. Медиана появления сыпи составляет 11 дней, длительность высыпаний при продолжении приема препарата — 14 дней. Частота, с которой кожная сыпь становится причиной прекращения приема эфавиренза, составляет 1,7%; аналогичный показатель составляет 7% для невирапина и 4,3% для делавирдина.
- **Со стороны ЦНС** побочные реакции развиваются почти у 52% пациентов, однако количество случаев с достаточно серьезными побочными реакциями, требующими отмены препарата, составляет лишь 2–5%. Симптомы появляются уже в первый день терапии и обычно проходят через 2–4 недели приема препарата. К ним относятся спутанность сознания, патологическое мышление, ослабление концентрации внимания, деперсонализацию, необычные сны и головокружение. Прочие побочные реакции включают сонливость, бессонницу, амнезию, галлюцинации и эйфорию. Пациенты должны быть предупреждены об этих побочных эффектах до начала терапии, им следует также сообщить о том, что эти симптомы пройдут при продолжении приема препарата и редко продолжаются дольше 2–4 недель. В начале лечения препарат рекомендуют принимать вечером натощак. Это уменьшает выраженность побочных реакций, однако не устраняет их полностью из-за длительного периода полувыведения эфавиренза. При приеме алкоголя или других психоактивных веществ на фоне приема эфавиренза возможен аддитивный психотропный эффект. Пациентов следует предупредить о необходимости воздерживаться от управления автомобилем и других потенциально опасных видов деятельности в случае появления перечисленных выше симптомов.
- У пациентов, получавших эфавиренз, отмечались серьезные психические расстройства, в том числе тяжелая депрессия у 2,4% (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.)

- **Гиперлипидемия.** Исследование D:A:D показало, что при приеме эфавиренза повышаются уровни триглицеридов и общего холестерина; нарушения липидного баланса при приеме эфавиренза были выражены в большей степени, чем при приеме невирапина (*J Infect Dis* 2004; 189:1056). В ходе одного исследования, в котором участвовали 636 пациентов, не было выявлено значимых различий при сравнении показателей липидного баланса в группах, принимавших ВААПТ с индинавиром и ВААПТ с эфавирензом (*HIV Clin Trials* 2003; 4:29).
- **Ложноположительный результат анализа мочи на каннабиноиды (марихуану)** получают исключительно при скрининговом обследовании с помощью диагностического набора *CEDIA DAU Multilevel THC Assay* от компании Microgenics.
- **Повышение активности аминотрансфераз:** у 2–8% пациентов наблюдается повышение активности аминотрансфераз до значений, в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (*Hepatology* 2002; 35:182; *HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Частота этого побочного эффекта возрастает при гепатите С или при одновременном применении гепатотоксичных лекарственных средств. Гепатотоксичные свойства препарата проявляются реже и менее выражены, чем у невирапина — в одном исследовании с участием 298 пациентов гепатотоксичность 3–4 степени тяжести наблюдалась у 12% пациентов, принимавших невирапин, и у 4% пациентов, принимавших эфавиренз (*HIV Clin Trials* 2003; 4:115). Механизм гепатотоксичности неизвестен. Эфавиренз рекомендуется отменить, если развивается лекарственный гепатит с клиническими проявлениями (нечасто), если поражение печени расценивается как проявление реакции гиперчувствительности, а также при повышении активности аминотрансфераз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, при отсутствии других причин такого повышения (степень тяжести побочного эффекта — IV) (*Clin Liver Dis* 2003; 7:475). В некоторых руководствах содержится рекомендация отменять эфавиренз при повышении активности аминотрансфераз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Эфавиренз как индуцирует, так и, в меньшей степени, ингибирует активность фермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Индукция ферментов наблюдалась в большинстве фармакокинетических исследований.

НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ОДНОВРЕМЕННО с астемизолом, терфенадином, мидазоламом, триазоламом, цизапридом, производными алкалоидов спорыньи, препаратами зверобоя и вориконазолом.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВСТУПАЮЩИЕ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЭФАВИРЕНЗОМ. Препараты, одновременное применение которых противопоказано: **астемизол, терфенадин, цизаприд, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи и препараты зверобоя.** Эфавиренз может снижать концентрации **фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина**; необходимо регулярно определять концентрацию противосудорожных препаратов (терапевтический мониторинг). **Рифампин** снижает уровень эфавиренза на 25%; при этом уровень самого рифампина не меняется; использовать стандартные дозы рифампина и увеличить дозу эфавиренза до 800 мг 1 раз в сутки. **Рифабутин** не влияет на уровень эфавиренза, но эфавиренз снижает уровень рифабутина на 35%; при одновременном применении рекомендуемая доза рифабутина составляет 450–600 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю, эфавиренз назначают в стандартной дозе (*MMWR* 2002; 51[RR-7]:48). Эфавиренз повышает уровень **этинилэстрадиола** на 37%; последствия этого неясны, однако рекомендуется применять дополнительный метод контрацепции. Эфавиренз снижает уровень **метадона** на 52%; следует постепенно повышать дозу метадона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены опиатов. Эфавиренз снижает уровень **бупренорфина**, но тем не менее его применение может быть более оправдано у пациентов с зависимостью от опиатов, чем применение метадона, поскольку признаков синдрома отмены на фоне приема бупренорфина не наблюдалось (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 653). Эфавиренз снижает AUC **симвастатина** на 58% и AUC **аторвастатина** на 43%, поэтому может потребоваться увеличение дозы

статины, но без превышения максимальной терапевтической дозы. Предпочтительно назначать **аторвастатин**, **правастатин**, **розувастатин** или **флувастатин**. При одновременном приеме с **варфарином** следует тщательно отслеживать уровень варфарина. При одновременном приеме с **кларитромицином** в 46% случаев появляется сыпь, а уровень кларитромицина в крови снижается на 39%; возможно, предпочтительнее назначить **азитромицин**. Взаимодействие эфавиренза с ИП и рекомендуемые дозы препаратов при одновременном приеме приведены в таблице 5-15.

Таблица 5-15. Взаимодействие эфавиренза с ИП и рекомендуемые дозы препаратов при одновременном приеме

ИП	AUC ИП	AUC эфавиренза	Рекомендуемые режимы дозирования
IDV	↓ 31%	Не измен.	IDV, 1000 мг каждые 8 часов + EFV, 600 мг перед сном <i>или</i> IDV, 800 мг 2 раза в сутки + RTV, 200 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки
RTV	↑ 18%	↑ 21%	RTV, 500–600 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
NFV	↑ 20%	Не измен.	NFV, 1250 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
SQV	↓ 62%	↓ 12%	В случае приема саквинавира в качестве единственного ингибитора протеазы рекомендации отсутствуют
APV	↓ 36%	Не измен.	APV, 1200 мг 3 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном <i>или</i> APV, 600 мг 2 раза в сутки + RTV, 100 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
SQV/RTV	Не измен.	Не измен.	Стандартные дозы; не рекомендуется режим приема 1 раз в сутки
LPV/r	↓ 40%	Не измен.	LPV/r, 533/133 мг (4 капсулы) 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
ATV	↓ 74%	Не измен.	ATV, 300 мг 1 раз в сутки + RTV, 100 мг 1 раз в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки ; не рекомендуется применять ATV, не усиленный ритонавиром
FPV	Не измен.	Не измен.	FPV, 700 мг 2 раза в сутки + RTV, 100 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном <i>или</i> FPV, 1400 мг 1 раз в сутки + RTV, 300 мг 1 раз в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки
TPV	Не измен.	Не измен.	TPV 500 мг/RTV 200 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном

СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ИП И ЭФАВИРЕНЗА:

- EFV, 600 мг 1 раз в сутки + SQV, 400 мг 2 раза в сутки + RTV, 400 мг 2 раза в сутки
- EFV, 600 мг 1 раз в сутки + APV, 600–1200 мг 2 раза в сутки + RTV, 200 мг 2 раза в сутки
- Комбинация EFV 600 мг 1 раз в сутки + IDV 800 мг 2 раза в сутки + RTV 200 мг 2 раза в сутки — на стадии изучения.
- Комбинация EFV 600 мг 1 раз в сутки + APV 750 мг 2 раза в сутки + LPV/r 4 капсулы 2 раза в сутки — на стадии изучения
- EFV, 600 мг 1 раз в сутки + ATV, 300 мг/RTV, 100 мг 1 раз в сутки
- EFV, 600 мг 1 раз в сутки + FPV, 700 мг 2 раза в сутки + RTV, 100 мг 2 раза в сутки или EFV, 600 мг 1 раз в сутки + FPV, 1400 мг 1 раз в сутки + RTV, 300 мг 1 раз в сутки

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. У 3 из 20 беременных обезьян суноmolgus прием препарата привел к возникновению пороков развития у плода (анэнцефалии, анофтальмии и микрофтальмии). Зарегистрировано четыре случая рождения детей с дефектом нервной трубки у матерей, принимавших эфавиренз в первом триместре беременности; в том числе трое детей родились с менингомиелоцеле, и у одного ребенка был синдром Денди-Уолкера (письмо-обращение компании Bristol-Myers Squibb к медицинским работникам, март 2005 г.). По данным Реестра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, пороки развития наблюдались у пятерых из 188 живорожденных детей, матери которых принимали эфавиренз в первом триместре беременности. Ни у кого из них не было дефектов нервной трубки. По возможности, эфавиренз не следует принимать в первом триместре беременности, об этом необходимо предупреждать всех женщин, у которых может наступить беременность. Безопасность применения препарата во втором или третьем триместре не установлена, однако нет повода для беспокойства, поскольку нервная трубка к этому времени уже закрыта. О случаях приема эфавиренза во время беременности следует сообщать в Реестр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности по тел.: 800-258-4263.

ЭМТРИЦИТАБИН (Emtricitabine, FTC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эмтрива* (Gilead Sciences).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** эмтрицитабин — капсулы по 200 мг; комбинированный препарат, содержащий тенофовир и эмтрицитабин (*Трувада*) — таблетки 300/200 мг
- **Режимы дозирования:** эмтрицитабин — 200 мг 1 раз в сутки; тенофовир/эмтрицитабин — 1 таблетка 1 раз в сутки
- **СОЦ:** эмтрицитабин — 280 долл. в месяц; тенофовир/эмтрицитабин — 800 долл. в месяц
- **Зависимость от приема или состава пищи** отсутствует.
- **Почечная недостаточность.** Корректировать дозу эмтрицитабина в зависимости от клиренса креатинина (мл/мин): 30–49 мл/мин — 200 мг 1 раз в 48 часов; 15–29 мл/мин — 200 мг 1 раз в 72 часа; <15 мл/мин или диализ — 200 мг 1 раз в 96 часов. Корректировать дозы препарата *Трувада* аналогично при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин; не назначать при клиренсе креатинина <30 мл/мин.
- **Печеночная недостаточность:** коррекция доз не требуется.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 1-800-445-3235.

ПРЕИМУЩЕСТВА: обладает мощной противовирусной активностью, хорошо переносится, прием препарата не зависит от приема и состава пищи, период полувыведения из клетки больше, чем у ламивудина, принимать следует один раз в сутки. Не приводит к закреплению МРАТ.

НЕДОСТАТКИ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки быстро закрепляется мутация 184V (ген обратной транскриптазы), которая приводит к значимому снижению чувствительности вируса к препарату. Обладает активностью против вируса гепатита В, однако клинический опыт применения для лечения гепатита В ограничен. Преимущество ламивудина состоит в наличии комбинированных препаратов с зидовудином (*Комбивир*) и с зидовудином и абакавиром (*Тризивир*). У некоторых пациентов на фоне приема эмтрицитабина наблюдается гиперпигментация кожи (обычно на ладонях и подошвах), особенно у пациентов с темной кожей. **Примечание:** многие специалисты считают, что препараты ламивудин и эмтрицитабин сопоставимы по многим параметрам.

СРАВНЕНИЕ С ЛАМИВУДИНОМ. Сходство: активность препарата против ВИЧ сравнима с активностью ламивудина; на фоне приема эмтрицитабина быстро происходит закрепление мутации M184V, которая приводит к полной потере эффективности препарата, у эмтрицитабина длительный период выведения из клетки; эмтрицитабин активен против вируса гепатита В (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3702). В отношении применения ламивудина накоплен более обширный опыт применения, он лучше изучен. У эмтрицитабина более длительный период полувыведения из клетки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование **Gilead 301A** проводилось с целью регистрации препарата в FDA; в исследовании принял участие 571 пациент, ранее не принимавший АРВ препараты. Проводилось сравнение комбинаций FTC (200 мг 1 раз в сутки)/ddI/EFV и d4T/ddI/EFV. Через 60 недель от начала терапии вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 76% пациентов, принимавших FTC, и у 54% пациентов, принимавших ставудин ($p < 0.001$), и количество лимфоцитов CD4 через 48 недель терапии было выше в группе, принимавшей FTC: средние значения составили 156 мкл⁻¹ и 119 мкл⁻¹ ($p = 0,01$) соответственно (*JAMA* 2004; 292:180).
- Исследование **Gilead 303** было открытым, его целью было установить эквивалентность эмтрицитабина и ламивудина. В исследовании приняло участие 440 пациентов, которые принимали схемы ВААРТ, в состав которых входил ламивудин. Они были рандомизированы на две группы: первая группа продолжала принимать ламивудин 2 раза в сутки, вторая группа перешла на прием эмтрицитабина 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 72% и 67% пациентов соответственно ($p =$ статистически незначимо) (*AIDS* 2004; 18:2269).
- При продолжении наблюдения за участниками исследования **Gilead 303** в рамках исследования **Protocol 350**, было обнаружено, что частота вирусологического ответа в этих двух группах была одинаковой и по прошествии еще 48 недель (*AIDS* 2004; 18:2269).
- **ALIZE-ANRS 99.** Исследование замены схемы терапии с участием 335 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: первая группа продолжила принимать ИП-содержащую схему ВААРТ, а вторая группа перешла на новую схему терапии — FTC/ddI/EFV 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 87% и 95% пациентов соответственно ($p < 0,05$) (*J Infect Dis* 2005; 191:830).
- **Abbott 418.** В исследовании участвовали 190 ранее не получавших АРВ препараты пациентов. Они были рандомизированы в две группы: первая группа принимала LPV/r 800/200 мг 1 раз в сутки + TDF 300 мг 1 раз в сутки + FTC 200 мг 1 раз в сутки, вторая группа принимала LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки + TDF 300 мг 1 раз в сутки + FTC 200 мг 1 раз в сутки. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл наблюдалась у 70% пациентов в группе, принимавшей LPV/r 1 раз в сутки, и у 64% пациентов, принимавших LPV/r 2 раза в сутки ($p =$ статистически незначимо).
- **GS 934.** 517 ранее не получавших АРВ препараты пациентов были рандомизированы в две группы: первая группа принимала комбинированный препарат AZT/3TC + EFV, вторая группа принимала TDF + FTC + EFV. По результатам ИТТ анализа, через 48 недель доля пациентов с достаточным вирусологическим ответом была больше в группе тенофовира; вирусная нагрузка <400 копий/мл наблюдалась у 81% пациентов (70% в группе AZT/3TC), а <50 копий/мл — у 77% пациентов (68% в группе AZT/3TC). Исследователи предположили, что основной причиной различий послужила высокая частота случаев отмены терапии в группе AZT/3TC из-за развития тяжелых побочных эффектов (9% и 4% соответственно), в большинстве случаев показанием к отмене терапии была анемия (III Конференция IAS, 2005 г., тезисы WeOa0202).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки при приеме эмтрицитабина быстро закрепляется мутация M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к ламивудину и эмтрицитабину, несколько снижает чувствительность к

абакавиру и диданозину и повышает чувствительность к тенофовиру, зидовудину и ставудину. Мутация K65R и комбинации нескольких МРАТ снижают чувствительность к эмтрицитабину в 3–7 раз. Все вышеперечисленное справедливо и для ламвудина (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 713).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%, независимо от того, принимают препарат во время еды или натощак.
- **Концентрации:** $C_{\max} = 1,8 \pm 0,7$ мкг/мл; $C_{\min} = 0,09$ мкг/мл.
- **Распределение:** связывание с белками <4%, высокая концентрация в сперме.
- **$T_{1/2}$:** из плазмы крови 10 часов; из клетки 39 часов (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1300).
- **Выведение:** 13% метаболизируется до сульфадииоксида и соединений с глюкуроновой кислотой. Метаболиты и препарат в неизмененном виде выводятся с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Препарат обладает минимальной токсичностью и в целом хорошо переносится. Изредка пациенты предъявляли жалобы на тошноту, диарею, головные боли, астению и сыпь; около 1% пациентов прекращают прием препарата из-за побочных эффектов. Сообщалось о случаях развития лактацидоза и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, у пациентов, принимавших нуклеозидные аналоги. Гиперпигментация кожи, преимущественно на ладонях и подошвах, наблюдается практически только у жителей Африки и афроамериканцев. Эмтрицитабин обладает активностью против вируса гепатита В, поэтому прекращение приема эмтрицитабина может вызвать обострение гепатита В (**предостережение FDA в черной рамке**).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: клинически значимые лекарственные взаимодействия неизвестны.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В.

ЭНФУВИРТИД (Enfuvirtide, ENF, T20)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Фузеон (Roche-Trimeris)

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ: 90 мг (1 мл) подкожно каждые 12 часов. Инъекции выполняются в наружную поверхность плеча, переднюю поверхность бедра или в переднюю брюшную стенку; места инъекций следует чередовать. Перед введением препарат разводят в 1,1 мл стерильной воды для инъекций; конечный объем приготовленного препарата составляет 1,2 мл.

ФОРМА ВЫПУСКА. Энфувиртид продается в упаковках, рассчитанных на 30 дней терапии: 60 флаконов для однократного использования, каждый из которых содержит 108 мг энфувиртида, 60 ампул стерильной воды для инъекций, 60 шприцов для приготовления раствора препарата (объемом 3 мл), 60 шприцов для введения препарата (1 мл) и спиртовые салфетки. Упаковку с энфувиртидом можно хранить при комнатной температуре. Однако раствор энфувиртида следует хранить в холодильнике не более 24 часов.

СТОИМОСТЬ упаковки, содержащей 60 флаконов по 108 мг (вводится 90 мг препарата) — 2082 долл.; стоимость лечения в год составляет 24 984 долл. в год (СОЦ). Анализ экономической эффективности показал, что стоимость одного года спасенной жизни оценивается в 69 500 долл. (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:69).

ПРЕИМУЩЕСТВА: новый механизм действия, мощный противовирусный эффект, отсутствие резистентности вируса у ранее не получавших этот препарат пациентов, применение препарата у пациентов, ранее получавших АРТ, хорошо изучено.

НЕДОСТАТКИ: необходимость выполнять подкожные инъекции дважды в сутки, реакции в месте введения препарата, необходимость приема по крайней мере одного препарата, к которому чувствителен вирус, чтобы не допустить монотерапии энфувиртидом.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: энфувиртид связывается с участком HR1 субъединицы gp41, входящей в состав гликопротеиновой оболочки вируса, препятствуя конформационным изменениям, необходимым для слияния оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновения вируса в клетку.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Были проведены рандомизированные контролируемые открытые клинические исследования T-20-301 и T-20-302 (т. е. TORO 1–North America and Brazil [Северная Америка и Бразилия] и TORO 2–Europe and Australia [Европа и Австралия]). В FDA были представлены совокупные данные обоих исследований с участием в общей сложности 995 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших несколько схем антиретровирусной терапии, у которых была зарегистрирована вирусологическая неэффективность очередной схемы BAAPT (*N Engl J Med* 2003; 348:2175; *N Engl J Med* 2003; 348:2186). Добавление энфувиртида к индивидуально подобранной схеме ART значительно повышало эффективность лечения. Исходная вирусная нагрузка у пациентов составляла в среднем 5,2 log₁₀ копий/мл; каждый пациент ранее получал в среднем 12 антиретровирусных препаратов; у 80–90% пациентов исследование вируса на резистентность выявило ≥5 мутаций резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП. У пациентов, получавших энфувиртид вдобавок к индивидуально подобранной схеме, через 24 недели было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на 1,52 log₁₀ копий/мл; у пациентов, получавших только индивидуально подобранную схему, вирусная нагрузка снизилась на 0,73 log₁₀ (*p* <0,0001). Как и ожидалось, у пациентов, у которых в индивидуально подобранную схему лечения были включены 2 и более эффективных антиретровирусных препаратов, определенных с помощью анализа анамнестических сведений, а также результатов тестирования вируса на резистентность методами генотипирования или фенотипирования, чаще происходило снижение вирусной нагрузки до уровня <400 копий/мл.

Таблица 5-16. Клинические испытания энфувиртида

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–500 копий/мл
TORO 1 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 348:2175)	ENF + индивидуально подобранная схема	491	24	20%*	32%*
	Только индивидуально подобранная схема	165		7%	16%
TORO 2 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 348:2186)	ENF + индивидуально подобранная схема	335	24	12%*	28%*
	Только индивидуально подобранная схема	169		5%	14%
RESIST 1 (ICAAC, ноябрь 2004 г., тезисы 3726)	TPV/r/2 НИОТ/ENF	577	24	33%*	47%*
	КИП [†] /r/2 НИОТ			14%	22%

* Значимо лучше, чем в контрольной группе.

† Контрольный ИП.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРЕПАРАТУ И ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне недостаточного подавления вирусной нагрузки резистентность к энфувиртиду возникает очень быстро (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 717). Резистентные свойства

появляются при наличии мутаций в кодонах 36, 38, 40, 42, 43, 45 гена, кодирующего первый семикратно повторяющийся участок (HR1) гликопротеина gp41 (*J Virol* 2005; 79:4991). Эти мутации снижают эффективность процесса слияния, тем самым снижая жизнеспособность вируса. Они не приводят к перекрестной резистентности с другими препаратами, ингибирующими процесс проникновения вируса в клетку, например, блокаторами рецепторов CCR5 и CXCR5. Прекращение терапии энфувиртидом у пациентов, у которых есть резистентные к энфувиртиду штаммы ВИЧ, приводит к умеренному возрастанию вирусной нагрузки (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 680).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** хорошо всасывается в кровь из места подкожной инъекции; абсолютная биодоступность 84,3%. После подкожной инъекции 90 мг препарата максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) в среднем составляет 5,0 мкг/мл, минимальная концентрация препарата в крови (C_{min}) — 3,3 мкг/мл, AUC — 48,7 мкг/мл·час. Если минимальная концентрация препарата в крови не превышает 2,2 мкг/мл, то следует ожидать, что терапия будет вирусологически неэффективной (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 643).
- **Распределение:** объем распределения составляет 5,5 л. В СМЖ не проникает (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 402).
- **Связывание с белками:** 92%.
- **Метаболизм:** после подкожной инъекции препарат полностью всасывается и в основном подвергается катаболизму, однако около 17% превращаются в дезаминированную форму, сохраняющую противовирусную активность. Система цитохрома P450 не участвует в метаболизме препарата (*Clin Pharmacokinet* 2005; 44:175).
- $T_{1/2}$: 3,8 часа

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: нет данных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: при клиренсе креатинина >35 мл/мин: 90 мг подкожно каждые 12 часов; при клиренсе креатинина <35 мл/мин: у единственного пациента с умеренной почечной недостаточностью, получавшего энфувиртид, не было обнаружено изменений фармакокинетики препарата (*Clin Infect Dis* 2004; 39:119). Вероятно, следует вводить препарат в стандартной дозе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: отсутствуют. В экспериментах *in vitro* энфувиртид не подавлял и не ускорял метаболизм субстратов изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2E1. Не вступает во взаимодействие с SQV/r, RTV и рифампином [Boyd, et al.; X CROI, 2003 г., тезисы 541].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Частые побочные эффекты.** Проведенный FDA обзор побочных эффектов, развившихся у 663 пациентов, получавших энфувиртид, показал, что реакции в месте введения препарата возникали у 98% пациентов, включая боль (96%; сильная боль у 11% пациентов), уплотнение (90%; выраженное у 57% пациентов), эритема (91%), узелки или кисты (80%), зуд (65%). Местные реакции сохранялись более трех дней у 41% пациентов и более 7 дней у 24% пациентов. У 7% пациентов реакции в местах введения препарата послужили причиной отмены этого препарата (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 837). Сообщалось о случаях успешной десенсилизации (*Clin Infect Dis* 2004; 39:110). Для снижения выраженности реакции в местах введения препарата следует чередовать места инъекций и массировать место инъекции после введения препарата. В биоптатах кожи (методом эксцизионной биопсии) обнаруживается воспалительный инфильтрат, свидетельствующий о развитии реакции гиперчувствительности к препарату [Ball, et al.; X CROI, 2003 г., тезисы 714].

- **Нечастые побочные эффекты:** бактериальная пневмония (частота пневмоний среди получавших энфувиртид составила 4,68 на 100 пациенто-лет; в контрольной группе этот показатель составил 0,61 на 100 пациенто-лет)
- **Редкие побочные эффекты:** реакция гиперчувствительности: сыпь, тошнота, рвота, озноб, артериальная гипотензия, повышение активности трансаминаз; гломерулонефрит; тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия; лихорадка; гипергликемия; синдром Гийена-Барре; паралич отводящего нерва, повышение активности амилазы и липазы (редко, причинно-следственная связь не установлена).

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ: категория В. Энфувиртид не оказывал тератогенного действия в экспериментах на животных. Данные о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин отсутствуют. Грудное вскармливание не рекомендуется.

ЭНТЕКАВИР (Бараклуд, Entecavir, Baraclude)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аналог гуанозина.

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 0,5 мг; раствор для приема внутрь, 0,05 мг/мл (суточная доза 10 мл)

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки натощак, за 2 часа до еды или через 2 часа после еды. Пациентам, у которых терапия гепатита В ламивудином была неэффективна, или если установлено, что вирус гепатита В обладает устойчивостью к ламивудину, препарат назначают в дозе 1 мг 1 раз в сутки натощак.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: при клиренсе креатинина >50 мл/мин обычно назначают 0,5 мг 1 раз в сутки; 30–50 мл/мин — 0,25 мг 1 раз в сутки; 10–30 мл/мин — 0,15 мг 1 раз в сутки; <10 мл/мин или при диализе — 0,05 мг 1 раз в сутки. При резистентности вируса гепатита В к ламивудину: при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 1 мг 1 раз в сутки; 30–50 мл/мин — 0,5 мг 1 раз в сутки; 10–30 мл/мин — 0,30 мг 1 раз в сутки; <10 мл/мин или при диализе — 0,1 мг 1 раз в сутки.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: не требуется.

ПОКАЗАНИЯ: лечение гепатита В у взрослых при наличии признаков репликации вируса + постоянно повышенной активности АЛТ и АСТ или гистологических признаках активности заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В исследованиях **A1463022** (HBeAg(-)) и **A1463027** (HBeAg(+)) приняли участие 430 пациентов с хроническим гепатитом В. Через 48 недель у 81% пациентов вирусная нагрузка снизилась до уровня <300 копий/мл. Признаков развития резистентности к энтекавиру зарегистрировано не было.

Таблица 5-17. Клинический ответ на терапию энтекавиром при хроническом гепатите В
(источник: вкладыш в упаковку с препаратом)

	A1463022 HBeAg (+)		A1463027 HBeAg (-)	
	Энтекавир	Ламивудин	Энтекавир	Ламивудин
Суточная доза	0,5 мг	100 мг	0,5 мг	100 мг
Размер выборки	314	314	296	287
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	72%	62%	70%	61%
Улучшение по шкале тяжести фиброзных изменений	39%	35%	36%	38%
Случаи резистентности к ламивудину				
	Энтекавир n=124		Ламивудин n=116	
Улучшение по результатам гистологического исследования биоптата печени	55%*		28%	
Улучшение по шкале тяжести фиброзных изменений (Ishak)	34%*		16%	
Неопределяемая вирусная нагрузка (ДНК HBV <300 копий/мл)	19%*		1%	
Среднее изменение вирусной нагрузки (log ₁₀ копий/мл)	-5,1%*		-0,5	
Нормальная активность АЛТ (ниже верхней границы нормы)	61*		15%	
Появление антител к HBeAg	8%		3%	

* Лучше, чем при лечении ламивудином ($p < 0,05$).

- **Лечение гепатита В, резистентного к ламивудину:** 189 пациентов принимали энтекавир в суточной дозе 1 мг/сут. Генотипический анализ выявил мутации резистентности вируса к препарату у 13 из 189 пациентов (7%), у троих из них через 48 недель терапии была зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях *in vitro* резистентные к ламивудину штаммы были в 8–30 раз менее чувствительны к энтекавиру. Резистентность к энтекавиру может сформироваться на фоне приема препарата, однако это происходит нечасто; для возникновения резистентности необходимо несколько мутаций гена обратной транскриптазы (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3498). Штаммы вируса гепатита В, устойчивые к энтекавиру, резистентны к ламивудину, но чувствительны к адефовиру.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 100% как при приеме раствора, так и при приеме таблеток. Препарат следует принимать натощак. При приеме с жирной пищей C_{\max} снижается на 45%, AUC уменьшается на 18–20%.
- $T_{1/2}$: 128–149 часов.
- **Выведение:** энтекавир не индуцирует и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Препарат выводится в основном почками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Такие же, как у ламивудина (по результатам сравнительных исследований с периодом наблюдения 48 недель).
- Основной тяжелый побочный эффект: лактацидоз с жировой дистрофией печени, в том числе с летальным исходом.
- К серьезным побочным эффектам относится также обострение гепатита В после отмены энтекавира.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЭПИВИР (Epirivir) — см. Ламивудин (стр. 244)

ЭПОГЕН (Erogen) — см. Эритропоэтин (ниже)

ЭРИТРОПОЭТИН (Erythropoietin, ЕРО, ЭПО)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Прокрум* (Ortho Biotech).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы, содержащие 2000, 3000, 4000, 10 000, 20 000 и 40 000 единиц. Стоимость стандартной дозы 40 000 единиц (вводится 1 раз в неделю) — 534 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-553-3851.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный человеческий эритропоэтин представляет собой гормон, полученный методом генной инженерии с использованием рекомбинантной ДНК. По аминокислотному составу и биологическим свойствам идентичен эндогенному эритропоэтину, который синтезируется в основном почками в ответ на гипоксию и анемию. Оба гормона стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников костного мозга в зрелые эритроциты.

ПОКАЗАНИЯ: содержание эритропоэтина в сыворотке крови <500 мЕд/мл плюс анемия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или лекарственными препаратами, включая зидовудин в дозах >600 мг/сут (*Ann Intern Med* 1992; 117:739; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:847).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ. Хотя начальная доза, утвержденная FDA, составляет 10 000 единиц 3 раза в неделю, стандартная начальная доза, используемая в клинической практике, составляет 40 000 единиц 1 раз в неделю; результаты клинических испытаний режима введения препарата один раз в 2 недели показали хорошие клинические результаты (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1447). Препарат начинает действовать в течение первых 1–2 недель, ретикулоцитоз наблюдают через 7–10 дней, повышение гематокрита — в течение 2–6 недель; желаемый уровень гематокрита достигается обычно через 8–12 недель. Ответ на терапию зависит от тяжести анемии, исходного уровня эритропоэтина, дозы ЭПО и запасов железа в организме. Насыщение трансферрина должно быть $\geq 20\%$;

содержание ферритина в сыворотке крови должно быть ≥ 100 нг/мл. Если эти показатели ниже, то назначают препараты железа. (Некоторые специалисты рекомендуют назначать препараты железа всем пациентам, принимающим эритропоэтин). Если по прошествии 4 недель терапии прирост гемоглобина составил <10 г/л, можно увеличить дозу ЭПО до 60 000 Ед п/к 1 раз в неделю. Если еще через 4 недели прирост уровня гемоглобина по сравнению с исходным показателем не достигает хотя бы 10 г/л, введение ЭПО прекращают. После достижения желаемого результата (например, увеличения уровня гемоглобина или гематокрита или уменьшения потребности в переливаниях крови), дозу ЭПО постепенно снижают до поддерживающей. Если уровень гемоглобина >130 г/л или гематокрит $>40\%$, дозу эритропоэтина снижают на 10 000–20 000 Ед в неделю или уменьшают частоту введения препарата (например, 40 000 Ед 1 раз в 2 недели). Если гемоглобин >150 г/л, введение ЭПО прекращают или корректируют дозу как указано выше. Если реакция на введение ЭПО отсутствует или слабо выражена, необходимо исключить наличие дефицита железа, скрытого кровотечения, дефицита фолиевой кислоты или витамина В₁₂ или гемолиза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Было проведено клиническое испытание эффективности эритропоэтина с участием 1943 пациентов, у которых исходный уровень эритропоэтина в сыворотке крови был <500 мЕд/л, а уровень гематокрита $<30\%$; 75% испытуемых принимали зидовудин в начале или во время испытания. Начальная доза ЭПО составила 4 000 Ед п/к 6 дней в неделю; средняя недельная доза колебалась в пределах 22 700–32 500 Ед в неделю (340–490 Ед/кг в неделю). Ответ на лечение, определяемый как прирост гематокрита на 6 процентилей по сравнению с исходным значением (например, с 30% до 36%) без переливаний крови в течение 28 дней, был достигнут у 44% пациентов. Количество пациентов, нуждавшихся в переливаниях крови, через 24 недели значительно уменьшилось: с 40% до 18%. Средний уровень гематокрита у пациентов был 28% до начала испытания и 35% через год после начала испытания. Анализ данных по подгруппам пациентов показал, что ответ на лечение эритропоэтином не зависел от приема зидовудина (*Int J Antimicrob Agent* 1997; 8:189). Результаты одного исследования показали, что анемия является фактором риска летального исхода. Этот риск уменьшается при введении эритропоэтина (*Clin Infect Dis* 1999; 29:44).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** эритропоэтин представляет собой гликопротеин из 165 аминокислотных остатков, который не всасывается при приеме внутрь. Препарат вводят в/в или, что предпочтительнее, подкожно.
- **T_{1/2}:** 4–16 часов.
- **Выведение:** изучено плохо, однако наличие почечной недостаточности не влияет на выведение ЭПО.
- **Коррекция доз в связи с почечной или печеночной недостаточностью:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В целом препарат хорошо переносится; наблюдаемые в клинических испытаниях побочные реакции были связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Наиболее часто испытуемые жаловались на головную боль и артралгии; реже отмечались гриппоподобная реакция, расстройства ЖКТ, диарея, отеки, повышенная утомляемость. Гипертензия развивалась редко, чаще у пациентов с почечной недостаточностью. Эритропоэтин противопоказан пациентам с неконтролируемой гипертензией. Наиболее распространенными реакциями, наблюдаемыми в клиническом испытании, в котором участвовали 1943 пациента со СПИДом, были высыпания, реакции в месте введения, тошнота, гипертензия и припадки.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; исследования с участием людей не проводились.

ЭТАМБУТОЛ (Ethambutol)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Муамбутол* (Lederle) или генерическое.

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: таблетки по 100 и 400 мг; таблетки 400 мг по 1,78 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-859-8586.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: Активная форма туберкулеза или инфекции, вызванные *M. avium* complex или *M. kansasii* (см. стр. 358).

Таблица 5-18: Дозы этамбутола для лечения туберкулеза

Режим приема	Вес		
	40–55 кг	56–75 кг	76–90 кг
Ежедневно	800 мг	1200 мг	1600 мг
2 раза в неделю	2000 мг	2800 мг	4000 мг
3 раза в неделю	1200 мг	2000 мг	2400 мг

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 77%.
- **T_{1/2}:** 3,1 часа.
- **Выведение:** с мочой.
- **Коррекция дозы в связи с почечной недостаточностью:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24 часа; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 24–36 часов; клиренс креатинина <10 мл/мин — 15–25 мг/кг каждые 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые нарушения зрения (уменьшение остроты зрения, ограничение полей зрения, скотомы и потеря способности различать цвета) при дозе 25 мг/кг (0,8%), реакции гиперчувствительности (0,1%), периферическая нейропатия (редко); расстройства ЖКТ.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: пациентам, которым планируется назначить этамбутол в дозе 25 мг/кг, необходимо исследовать остроту зрения, а также восприятие красного и зеленого цветов до начала терапии; это обследование должно проводиться ежемесячно в течение всего периода лечения (MMWR 1998; 47[RR-20]:31).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: антациды, содержащие ионы Al³⁺, могут снижать абсорбцию.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Тератогенное действие выявлено в экспериментах на животных; о побочных эффектах при применении у беременных женщин (более 320 случаев) не сообщалось.

ФАМЦИКЛОВИР (Famciclovir) — см. Ацикловир (стр. 144)

ФЕНОФИБРАТ (Fenofibrate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Трикор* (Abbott Laboratories), *Антара* (Reliant), *Лофибра* (Gate).

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки *Трикор*, 54 и 160 мг; капсулы *Лофибра*, 67, 134 и 200 мг; капсулы *Антара*, 43 и 130 мг.

ЦЕНЫ: таблетки 54 мг — 0,86 долл., таблетки 160 мг — 2,58 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: фибрат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: гипертриглицеридемия, особенно >500–700 мг/дл. Начальная доза 48 мг/сут; затем в случае необходимости дозу увеличивают каждые 4–8 недель; максимальная доза —145 мг/сут. Препарат принимают 1 раз в день во время еды.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТОВ. Уровень триглицеридов: если прием максимальной дозы препарата (145 мг/сут) в течение двух месяцев не приводит к адекватному снижению уровня триглицеридов, препарат следует отменить. Пациентам следует рассказать о риске миозита и предупредить о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу при появлении типичных симптомов; определить уровень активности КФК, если у пациента появились боли в мышцах, болезненность или слабость мышц; следить за уровнем активности АЛТ и АСТ — при превышении верхней границы нормы в 3 раза препарат следует отменить.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: не назначать или назначать с осторожностью при заболеваниях желчного пузыря и печени, почечной недостаточности (при клиренсе креатинина <50 мл/мин).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошая, при приеме во время еды повышается на 35%.
- **T_{1/2}:** 20 часов.
- **Выведение:** с мочой — 60%; с калом — 25%.
- **Почечная недостаточность:** 54 мг/сут; повышать дозу с осторожностью ввиду риска развития миопатии, регулярно определять активность КФК.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны печени:** дозозависимая гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) у 6% пациентов, принимающих 134–201 мг/сут; у большинства из них активность трансаминаз вернулась к норме после прекращения или при продолжении лечения.
- **Гриппоподобный синдром.**
- **Сыпь, зуд и/или крапивница** в 1–3% случаев.
- **Миозит:** пациентов следует предупредить о риске развития миозита, для которого характерны миалгии, болезненность и/или слабость мышц, особенно с повышением температуры или недомоганием. В случае появления типичных симптомов следует определить активность КФК; препарат отменяют при развитии выраженных симптомов миозита.
- **Редко:** панкреатит, агранулоцитоз, холецистит, экзема, тромбоцитопения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Пероральные антикоагулянты:** препарат усиливает активность варфарина.
- **Холестирамин и холестипол:** эти препараты связывают фенофибрат, поэтому фенофибрат необходимо принимать не менее чем за час или через 4–6 часов после приема препаратов, связывающих желчные кислоты.
- **Статины:** повышенный риск рабдомиолиза с почечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФЕНТАНИЛ (Fentanyl)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дюрогезик* (Janssen), *Фентанил Оралет* (Abbott Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Фентанила цитрат для инъекций, 50 мкг/мл по 21 доз.
- Таблетки для рассасывания во рту (защечные): 200, 300, 400 мкг, до 4 таблеток в сутки.
- Трансдермальные формы (пластыри)
 - 25 мкг/час (2,5 мг/см²) *Дюрогезик* 25: 12,80 долл.
 - 50 мкг/час (5 мг/см²) *Дюрогезик* 50: 21,20 долл.
 - 75 мкг/час (7,5 мг/см²) *Дюрогезик* 75: 33,80 долл.
 - 100 мкг/час (40 мг/см²) *Дюрогезик* 100: 42,60 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат; контролируемое вещество, категория II.

ПОКАЗАНИЯ: хронический болевой синдром, требующий назначения опиатов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМУ ДОЗИРОВАНИЯ

- Доза зависит от необходимого терапевтического эффекта, веса пациента и, что наиболее важно, наличия толерантности к опиатам. Начальная доза для пациентов, не получавших ранее опиаты, составляет 25 мкг/час.
- Истощенным пациентам не следует назначать начальную дозу выше, чем 25 мкг/час, если только на момент назначения фентанила они не получают опиаты в дозе, эквивалентной 135 мг морфина для приема внутрь. Большинство пациентов нуждаются в замене пластыря каждые 72 часа. Адекватность обезболивающего эффекта оценивают через 72 часа. Путем постепенного повышения дозы подбирают пластырь, которая обеспечивает обезболивающий эффект в течение 72 часов, либо можно заменять его каждые 48 часов. Возможно, поначалу одновременно с аппликацией пластыря потребуются дополнительное введение опиатов, чтобы достичь полного обезболивающего эффекта и рассчитать оптимальную дозу фентанила. Необходимую дозу фентанила рассчитывают, исходя из того, что доза морфина для приема внутрь 90 мг/сут соответствует дозе *Дюрогезика* 25 мкг/ч. Для перевода пациентов, получающих опиаты, на пластыри с фентанилом, приведенные ниже суточные дозы различных опиатов считают эквивалентными 30–60 мг морфина сульфата для приема внутрь: морфина сульфат 10 мг в/м; кодеин 200 мг внутрь; героин 5 мг в/м или 60 мг внутрь; меперидин 75 мг в/м, метадон 20 мг внутрь, а также оксикодон 15 мг в/м или 30 мг внутрь. Эквивалентные дозы фентанила (пластырь) и морфина сульфата (в форме для приема внутрь) приведены в таблице 5-19.

Таблица 5-19: Эквивалентные дозы фентанила (пластырь) и морфина сульфата (в форме для приема внутрь)

Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)	Суточная доза морфина сульфата для приема внутрь	Фентанил (мкг/час)
45–134 мг	25	495–584 мг	150
135–224 мг	50	675–764 мг	200
225–314 мг	75	855–994 мг	250
315–404 мг	100	1035–1124 мг	300

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Вынимать пластырь из упаковки и удалять защитное покрытие следует непосредственно перед использованием. Пластырь наклеивают на сухую, без раздражения, плоскую поверхность кожи верхней половины туловища, плотно прижав ладонью на 30 секунд. Волосы на месте предполагаемой аппликации пластыря следует состричь (не сбривать), кожу вымыть водой (без мыла или спирта, которые могут вызвать раздражение). Нельзя нагревать место аппликации, поскольку скорость диффузии препарата через кожу зависит от температуры. Каждый раз следует менять место наклеивания пластыря. Использованный пластырь следует сложить пополам липкой стороной внутрь и смыть в унитаз.

ПРИМЕЧАНИЕ. Таблетки для рассасывания во рту (защечные), обеспечивающие всасывание препарата в кровоток через слизистую, должны применяться только под контролем в условиях лечебного учреждения (операционная, отделение интенсивной терапии, отделение скорой помощи) по причине высокого риска развития угрожающего жизни угнетения дыхания. Фентанил у больных СПИДом применяется в основном для лечения хронического болевого синдрома на терминальной стадии ВИЧ-инфекции с использованием трансдермальной лекарственной формы. Трансдермальные формы не предназначены для лечения острой боли.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Трансдермальные формы фентанила обеспечивают поступление препарата с постоянной средней скоростью 25 мкг/час/10 см². Содержание препарата в сыворотке крови повышается медленно, достигая фазы плато через 12–24 часа, и затем остается на этом уровне вплоть до 72 часов. На этикетке указывается количество микрограммов фентанила, высвобождаемых каждый час. Максимальные уровни в сыворотке крови для различных трансдермальных форм составляют: 25 мкг/час: 0,3–1,2 нг/мл; 50 мкг/час: 0,6–1,8 нг/мл; 75 мкг/час: 1,1–2,6 нг/мл; 100 мкг/час: 1,9–3,8 нг/мл. После отмены препарата уровень его в сыворотке крови постепенно снижается; средний период полувыведения составляет 17 часов. Абсорбция препарата зависит от температуры кожи и теоретически увеличивается на одну треть при температуре тела 40°C. В моделях острой боли трансдермальная форма 100 мкг/час обеспечивала обезболивающий эффект, эквивалентный введению 60 мг морфина в/м.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Угнетение дыхания** с гиповентиляцией. Этот побочный эффект может развиваться при любой терапевтической концентрации фентанила в сыворотке крови, но риск повышается при концентрациях >2 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты, а также у пациентов с заболеванием легких.
- **Угнетение ЦНС** наблюдается при концентрациях >3 нг/мл у пациентов, ранее не принимавших опиаты. При уровнях 10–20 нг/мл имеет место сильный обезболивающий эффект и глубокое угнетение дыхания.
- **Толерантность** развивается при длительных курсах лечения, однако существуют значительные индивидуальные различия.

- **Местные эффекты** включают покраснение, папулезные высыпания, отек и зуд на месте аппликации пластыря.
- **Лекарственные взаимодействия** включают повышение уровней фентанила при одновременном применении с ИП и делавирдином. При одновременном применении с ИП можно назначить морфин.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФИЛГРАСТИМ (Filgrastim) — см. Г-КСФ (стр. 224)

ФЛАГИЛ (Flagyl) — см. Метронидазол (стр. 259)

ФЛУКОНАЗОЛ (Fluconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Дифлюкан (Pfizer)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг, 100 мг — 9,78 долл.; 150 мг, 200 мг — 16,00 долл.; ампулы для в/в введения: 200 мг — 115,50 долл., 400 мг — 168,83 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-207-8990.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол, близок по структуре к другим имидазолам — кетоконазолу, клотримазолу, миконазолу. Триазолы (флуконазол и итраконазол) содержат три атома азота в азольном кольце.

ДОЗЫ: см. таблицу 5-20, стр. 211.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Флуконазол служит препаратом выбора из класса азолов для системного лечения кандидоза, однако длительный прием флуконазола сопровождается высоким риском развития кандидоза, резистентного к азолам. Риск формирования резистентности находится в прямой зависимости от длительности приема азола и возрастает при количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 1966; 173:219). Благоприятные условия для формирования резистентности создают все препараты группы азолов системного действия, принимаемые внутрь. В некоторых случаях формируются резистентные штаммы *C. albicans*, иногда происходит замещение резистентными видами не-*albicans*, такими как *C. glabrata* или *C. krusei* (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723). В случаях, когда флуконазол используется для лечения вагинита, резистентность возникает редко (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1069). Инфекция, вызванная флуконазол-резистентными штаммами *Candida*, обычно поддается лечению каспофунгином или амфотерицином В (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (см. таблицу 5-20, стр. 211)

- **Биодоступность:** $>90\%$.
- **Уровни в СМЖ:** 50–94% от уровня в сыворотке крови.
- **T_{1/2}:** 30 часов.
- **Выведение:** почками; 60–80% полученной дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.
- **Модификация дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — обычная доза; 10–50 мл/мин — половина дозы; <10 мл/мин — четверть дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Расстройства ЖКТ (1,5–8%, отмена препарата обычно не требуется); сыпь (5%); транзиторное повышение активности ферментов печени (5%), повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы служит показанием для отмены препарата (1%); головокружение, гипокалиемия и головная боль (2%). Обратимая алопеция развивается у 10–20% пациентов, принимающих ≥ 400 мг/сут, в среднем через три месяца после начала лечения (*Ann Intern Med* 1995; 123:354).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Препарат ингибирует ферменты системы цитохрома P450 (2C8/9 и 3A4), вызывая повышение уровней атоваксона, некоторых бензодиазепинов, кларитромицина, опиатных анальгетиков, варфарина, саквинавира, фенитоина, пероральных гипогликемических средств, рифабутина и циклоспорина. Цизаприд (*Пропульсид*), терфенадин и астемизол могут вызвать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма. Уровни флуконазола снижаются при одновременном применении с рифампином; рифабутин не влияет на уровни флуконазола, но АУС рифабутина увеличивается на 80% — возможно, целесообразно снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут. В отличие от кетоконазола, флуконазол можно назначать одновременно с ИП и ННИОТ без коррекции дозы. Флуконазол повышает АУС зидовудина на 74%, замедляя процесс глюкуронизации зидовудина; требуется осторожность в отношении побочных эффектов зидовудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на животных выявили снижение прибавки веса у беременных самок и эмбриолетальный эффект при введении дозы более чем в 20 раз превышающей дозу, аналогичную терапевтической для человека. Исследования с участием людей не проводились. Рекомендуются назначать только для лечения системных микозов. Не назначать для профилактики, а также для лечения кандидозного стоматита и вагинита.

Таблица 5-20: Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652)

Показания	Режим дозирования	Комментарии
CANDIDA		
Кандидозный стоматит (молочница)		
Острое течение	100 мг внутрь в течение 7–14 дней	Улучшение наблюдается у 80–100% пациентов, обычно в течение 5 дней; может потребоваться увеличение дозы до 400–800 мг/сут. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции без восстановления иммунной системы часто требуется поддерживающая терапия. Предпочтительно местное лечение (например клотримазолом). Показаниями к назначению флуконазола служат тяжелое течение или частые рецидивы. Риск возникновения резистентности к флуконазолу увеличивается (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 30:749)
Профилактика	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	
Эзофагит		
Острое течение	200 мг/сут внутрь или в/в до 800 мг/сут в течение 14–21 дней	Рецидивы возникают у 85–90% пациентов. При отсутствии поддерживающей терапии рецидивы в течение года наблюдаются у >80% пациентов.
Профилактика (поддерживающая терапия)	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки	Поддерживающая терапия не рекомендуется из-за высокого риска развития резистентности к азолам.

Таблица 5-20: Рекомендуемые режимы дозирования флуконазола (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652) (продолжение)

Показания	Режим дозирования	Комментарии
Вагинит	150 мг однократно Множественные рецидивы: флуконазол 150 мг еженедельно	Ответ на терапию наблюдается в 90–100% случаев при отсутствии ВИЧ-инфекции. Лучше применять азолы местно.
КРИПТОКОККОЗ		
Неменингеальный, острое течение	200–400 мг/сут внутрь или амфотерицин В	Флуконазол рекомендован IDSA как препарат выбора в комбинации с флуцитозином (100 мг/кг/сут) при криптококковой пневмонии (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 3:710)
Менингит		
Острое течение (фаза индукции ремиссии)	400–800 мг/сут внутрь в течение 10–12 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	В острой фазе назначают амфотерицин В (препарат выбора) в течение 2 недель (<i>Clin Infect Dis</i> 2000; 30:710). При легкой и умеренной степени тяжести в качестве альтернативы можно назначить флуконазол 400–800 мг/сут в течение 10–12 недель ± флуцитозин (100 мг/кг/сут в течение 6 недель) Продолжать поддерживающую терапию до восстановления иммунной системы (количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 100–200 мкл ¹ в течение >6 месяцев)
Фаза консолидации (закрепления ремиссии)	400 мг/сут внутрь 1 раз в сутки в течение 8 недель, с переходом на схему поддерживающей терапии	
Поддерживающая терапия	200 мг/сут внутрь 1 раз в сутки	
КОКЦИДИОМИКОЗ		
Менингит	400–800 мг в/в или внутрь	Препарат выбора для лечения менингеальной формы.
Неменингеальные формы		
Острое течение	400–800 мг внутрь 1 раз в сутки	Обычно предпочтение отдается амфотерицину В, за исключением легких форм заболевания
Поддерживающая терапия	400 мг внутрь 1 раз в сутки	Полагают, что итраконазол не уступает по эффективности
ГИСТОПЛАЗМОЗ		
Лечение	800 мг/сут	Препараты выбора: амфотерицин В и итраконазол

ФЛУЦИТОЗИН (Flucytosine, 5-FC)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Анкобон (ICN Pharmaceuticals) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 4,53 долл.; 500 мг — 9,02 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: по химической структуре близок к фторурацилу.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Применяется с амфотерицином В или флуконазолом для лечения тяжелых форм криптококкоза. IDSA (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710) рекомендует применять при криптококковом менингите комбинацию амфотерицина В и флуцитозина в дозе 100 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема, в течение ≥ 2 недель. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований, которые продемонстрировали преимущество данной схемы по сравнению с монотерапией амфотерицином В (*N Engl Med* 1997; 337:15; *N Engl Med* 1992; 326:83; *Ann Intern Med* 1990; 113:183; *J Infect Dis* 1992; 165:960). Комбинация флуконазола и флуцитозина также эффективна, однако токсичность флуцитозина ограничивает его применение (*Clin Infect Dis* 1994; 19:741; *J Infect Dis* 1992; 165:960). Комбинация флуконазола и флуцитозина может также применяться для лечения неменингеальных форм криптококкоза (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710).

- **Доза:** 25 мг/кг внутрь каждые 6 часов (100 мг/кг/сут).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** $>80\%$.
- **$T_{1/2}$:** 2,4–4,8 часа.
- **Выведение:** 63–84% выделяется в неизменном виде с мочой.
- **Проникновение в ЦНС:** 80% от уровня в сыворотке крови.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 25,0–37,6 мг/кг каждые 6 часов; 10–50 мл/мин — 25–37 мг/кг каждые 12–24 часа; <10 мл/мин — 25 мг/кг каждые 24 часа (применять при тщательном контроле показателей клинического анализа крови и уровня 5-FC в сыворотке крови).
- **Наблюдение за уровнем препарата в сыворотке крови:** измерять сывороточную концентрацию спустя 2 часа после приема препарата; необходимо достичь пикового уровня 50–100 мкг/мл.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: дозозависимые лейкопения и тромбоцитопения, особенно при концентрациях препарата в крови >100 мкг/мл и одновременном применении других препаратов, угнетающих костный мозг, а также у больных с почечной недостаточностью, которая может возникать вторично на фоне сопутствующей терапии амфотерицином В; расстройства ЖКТ; сыпь; гепатит; периферическая нейропатия.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект; исследования с участием людей не проводились. Противопоказан при беременности, за исключением случаев тяжелой системной грибковой инфекции после первого триместра.

ФТОРХИНОЛОНЫ (Fluoroquinolones)

Таблица 5-21. Основные препараты класса фторхинолонов

	Ципрофлоксацин Ципро	Левифлоксацин Левахин	Гатифлоксацин Теквин	Моксифлоксацин Авелокс
Форма для приема внутрь	+	+	+	+
Форма для в/в введения	+	+	+	+
Цена (СОЦ) формы для приема внутрь	5,80 долл. 500 мг (11,60 долл./сут)	10,63 долл. 500–750 мг	9,40 долл. 400 мг	9,80 долл. 400 мг
T _{1/2}	3,3 часа	6,3 часа	8 часов	12 часов
T _{1/2} при почечной недостаточности	8 часов	35 часов	16 часов	12 часов
Биодоступность при приеме внутрь	65%	99%	96%	90%
Активность <i>in vitro</i> *				
<i>P. aeruginosa</i>	+++ (60–80%)	++	+	+
<i>S. pneumoniae</i>	+	++	++	++
Микобактерии	++	++	++	++
Анаэробы	—	+	++	++
Режим дозирования (прием внутрь)	250–750 мг 2 раза в сутки	500–750 мг 1 раз в сутки	400 мг 1 раз в сутки	400 мг 1 раз в сутки

* Все фторхинолоны активны в отношении большинства *Enterobacteriaceae*, возбудителей бактериальных энтеритов (за исключением *C. jejuni* и *C. difficile*), метициллин-чувствительных *S. aureus*, *Neisseria spp.*, а также возбудителей заболеваний легких, в том числе *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* и *M. pneumoniae*. Основными преимуществами новых фторхинолонов являются прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость и активность в отношении *S. pneumoniae*, включая >98% пенициллин-резистентных штаммов (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:265). Типичные побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса, включают удлинение интервала QT у больных, которые принимают препараты, замедляющие сердечную проводимость (макролиды, антиаритмические препараты классов IA и III); разрывы сухожилий (риск увеличивается с возрастом и при приеме стероидов); токсическое действие на ЦНС, включая припадки. Все рассматриваемые препараты противопоказаны лицам моложе 18 лет и беременным. Двухвалентные и трехвалентные катионы снижают абсорбцию, поэтому не рекомендуется принимать одновременно с антацидными препаратами, содержащими Mg²⁺ или Al³⁺, сукралфатом, Fe²⁺, Zn²⁺ и диданозином в лекарственных формах, содержащих буферные вещества. Беспокойство вызывает нерационально широкое применение препаратов данного класса и формирование резистентных штаммов, особенно таких возбудителей, как *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. jejuni* и *Salmonella*.

ФЛУОКСЕТИН (Fluoxetine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Прозак (Eli Lilly) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы: 10 мг — 2,60 долл., 20 мг — 2,67 долл., 40 мг — 5,33 долл.; раствор 20 мг/5 мл — 4,91 долл./20 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ: антидепрессант класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). К этому классу относятся также препараты *Паксил*, *Золофт*, *Селекса* и *Лексапро*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ

- **Большое депрессивное расстройство:** 10–40 мг/сут, обычно препарат принимают 1 раз в сутки утром. Лечебный эффект развивается через 2–6 недель. Для ослабленных больных может быть достаточно 5–10 мг/сут.
- **Обсессивно-компульсивное расстройство:** 20–80 мг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60–80%.
- **T_{1/2}:** 7–9 дней для норфлуоксетина (активный метаболит)
- **Выведение:** метаболизируется в печени до норфлуоксетина; флуоксетин выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при циррозе:** увеличивается период полувыведения — снизить дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. В первые 2–6 недель приема препарата токсичное действие может не проявляться. Расстройства ЖКТ (анорексия, потеря веса, тошнота) — 20%; тревога, возбуждение, бессонница, сексуальные дисфункции — 20%; менее распространенные эффекты — головная боль, тремор, сонливость, сухость во рту, потливость, диарея, острая дистония, акатизия (непреодолимое стремление к перемене положения тела, постоянному движению).

ПРИМЕЧАНИЕ. В описаниях отдельных случаев высказывались предположения о наличии связи с суицидальными мыслями. Однако повторный анализ данных показал отсутствие значительных различий по сравнению с лечением другими антидепрессантами или плацебо (*J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:166). Тем не менее, FDA потребовала от производителей СИОЗС включить в аннотации к препаратам предупреждение о том, что при приеме этих препаратов повышается риск суицида.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ингибиторы MAO (моноаминоксидазы):** лечение флуоксетином следует начинать не ранее чем через 14 дней после отмены ингибитора MAO, а ингибитор MAO следует назначать не ранее чем через 5 недель после отмены флуоксетина (из-за риска развития серотонинергического синдрома).
- **Препарат ингибирует цитохром P450:** повышает уровни трициклических антидепрессантов (дезипрамина, нортриптилина и т. п.), фенитоина, дигоксина, кумадина, терфенадина (желудочковые аритмии; не назначать одновременно), саквинавира, астемизола (не назначать одновременно), теофиллина, тиоридазина, мезоридазина (противопоказано), галоперидола, карбамазепина.
- **Ритонавир:** сообщалось о случаях развития серотонинергического синдрома (*AIDS*; 15:1281).
- **Линезолид:** не назначать одновременно. Может повысить риск развития серотонинергического синдрома.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ФЛУРАЗЕПАМ (Flurazepam) — см. Бензодиазепины (стр. 164)

ФОМИВИРСЕН (Fomivirsen)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Витравен* (Isis Pharmaceuticals); изъят с рынка.

ФОРТОВАЗА (Fortovase) — см. Саквинавир (стр. 294)

ФОСАМПРЕНАВИР (Fosamprenavir, FPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Лексива* (GlaxoSmithKline)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы (пролекарство ампренавира).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** фосампrenaвир в таблетках по 700 мг.
- **Режим дозирования:** FPV — 1400 мг 2 раза в сутки; FPV/r — 700/100 мг 2 раза в сутки или 1400/200 мг 1 раз в сутки. Пациентам, ранее получавшим лечение, следует принимать препарат 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** 1260 долл. в месяц
- **Зависимость от приема пищи:** значимое влияние пищи на всасывание препарата отсутствует.
- **Эфавиренз:** в комбинации с эфавирензом применять FPV/r. При режиме приема препаратов 1 раз в сутки увеличить суточную дозу ритонавира до 300 мг.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.
- **Печеночная недостаточность:** 5–8 баллов по шкале Чайлда-Пью: фосампrenaвир без усиления ритонавиром, 700 мг 2 раза в сутки; >8 баллов: не назначать фосампrenaвир.

ХРАНЕНИЕ: при комнатной температуре, 15–30°C.

КРУПНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Таблица 5-22. Клинические испытания фосампrenaвира у пациентов, ранее не получавших APB препараты

Клиническое испытание	Схема	N	Продолжит. (недель)	Вирусная нагрузка	
				<500 копий/мл	<50 копий/мл
SOLO ранее не получавшие APB препараты (AIDS 2004; 18:1529)	FPV/r 1400/200 мг 1 раз в сутки/ABC/3TC	322	48	69%	55%
	NFV, 1250 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	327		68%	53%
NERT ранее не получавшие APB препараты (J Acquir Immun Defic Syndr 2004; 35:22)	FPV, 1400 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	166	48	66%*	58%*
	NFV, 1250 мг 2 раза в сутки/ABC/3TC	83		51%	42%
Context неэффективность 1–2 схем на основе ИП (VI CROI, 2003 г., тезисы 178)	FPV/r, 700/100 мг 2 раза в сутки/2 НИОТ	315	48		46%*
	FPV/r, 1400/200 мг 1 раз в сутки/2 НИОТ				37%
	LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки/2 НИОТ				50%
ACTG 5143 (IDCP 2004; 12:191)	Сравнение FPV, LPV/r и FPV/LPV/r — исследование было завершено досрочно, поскольку было обнаружено, что при одновременном применении фосампре- навира и лопинавира минимальная концентрация лопинавира снижается на 69%; однако при анализе данных 56 пациентов, включенных в исследование на момент досрочного завершения (планировалось 216 пациентов), были получены сопоставимые показатели эффективности (XII CROI, Бостон, 2005 г., тезисы 577).				

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

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. В исследованиях применения фосампренавира у ранее не получавших АРВ препараты пациентов при вирусологической неэффективности терапии обнаруживались преимущественно мутации 32I, L33F, 46I, 47V и 54L/V/M; все мутации вызывают минимальную перекрестную резистентность к другим ИП. Основные мутации резистентности к ИП: I50V, которая также обеспечивает резистентность к лопинавиру, и I84V — мутация полирезистентности к ИП. У пациентов, участвовавших в клиническом испытании SOLO, у которых была неэффективна схема АРТ, включающая FPV/r, при генотипировании вируса не было обнаружено мутаций резистентности к ИП.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: при заболеваниях печени требуется коррекция дозы препарата (см. раздел «Печеночная недостаточность», стр. 216).

ПРЕИМУЩЕСТВА: (1) небольшое количество таблеток по сравнению с ампренавиром (4 и 16 таблеток в сутки соответственно); (2) принимается независимо от приема и состава пищи; (3) можно принимать 1 раз в сутки; (4) благоприятный спектр мутаций резистентности, сохраняющий активность других ИП; (5) менее выраженное влияние на уровни липидов в сыворотке крови по сравнению с другими ИП (если не усилен ритонавиром).

НЕДОСТАТКИ: (1) препарат относительно новый, поэтому меньше данных о продолжительности лечебного эффекта и отдаленных побочных эффектах; (2) режим приема один раз в сутки не рекомендуется пациентам, ранее принимавшим ИП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание** не зависит от приема и состава пищи (в отличие от ампренавира); биодоступность не определена.
- **Выведение:** ампренавир является ингибитором, индуктором и субстратом изофермента системы цитохрома P450 3A4.
- $T_{1/2}$: 7,7 часа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кожная сыпь.** Наиболее частой побочной реакцией является кожная сыпь, которая появляется на фоне приема препарата у 12–33% пациентов (информация из аннотации к препарату); тяжелая кожная сыпь, служащая показанием к отмене препарата, развивается у <1% пациентов. Фосампренавир содержит сульфокomпонент, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с аллергией на сульфопрепараты, однако, по данным регистрационных клинических исследований, среди таких пациентов не было выявлено повышения частоты возникновения сыпи.
- **На непереносимость со стороны ЖКТ,** проявляющуюся тошнотой, рвотой, диареей и/или болью в животе, предъявляют жалобы около 40% пациентов, однако тяжелое расстройство ЖКТ наблюдается только у 5–10%. По результатам клинических испытаний NEAT и SOLO, побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне приема фосампренавира и нелфинавира были практически одинаковыми, за исключением диареи, которая чаще развивается на фоне приема нелфинавира. Частота возникновения и интенсивность побочных эффектов со стороны ЖКТ не повышались при усилении фосампренавира ритонавиром в дозе 200 мг/сут.
- **Гепатотоксичность.** У 6–8% пациентов активность АЛТ повышалась до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.
- **Нарушения липидного баланса.** По-видимому, фосампренавир не оказывает значимого влияния на концентрации липидов в крови, однако у 5–8% пациентов, принимавших фосампренавир, усиленный ритонавиром, уровень триглицеридов повышался до значений, превышающих 750 мг/дл.
- **Липодистрофия** наблюдалась на фоне приема фосампренавира.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное применение которых с фосампренавиром противопоказано:** астемизол, бепридил, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, мидазолам, пимозид, терфенадин, триазолам, рифампин, симвастатин и препараты зверобоя.
- **Препараты, которые следует назначать с осторожностью:** фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин могут снижать уровень ампренавира, кроме того, ампренавир изменяет концентрации противосудорожных средств — необходимо следить за уровнями противосудорожных препаратов в плазме крови (терапевтический мониторинг). Этинилэстрадиол и норэтиндрон снижают уровни ампренавира; необходимо применять другие методы контрацепции. При одновременном применении метадона и ампренавира наблюдается снижение концентраций обоих препаратов (уровень метадона снижается на 35%). Следует рассмотреть возможность назначения другого антиретровирусного препарата; при одновременном применении необходимо проявлять настороженность в отношении признаков синдрома отмены.
- **ИП:** см. таблицу 5-6, стр. 153.
- **Другие лекарственные взаимодействия.** Рифампин снижает AUC ампренавира на 82%; эти препараты не следует применять одновременно. Рифабутин снижает AUC ампренавира на 15%, а ампренавир повышает AUC рифабутина на 193%; применять стандартные дозы ампренавира, а дозу рифабутина снизить до 150 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2–3 раза в неделю. Кларитромицин повышает AUC ампренавира на 18%; назначать стандартные дозы обоих препаратов. Кетоконазол повышает AUC ампренавира на 32%, а ампренавир повышает AUC кетоконазола на 44%; назначать стандартные дозы обоих препаратов. Ампренавир повышает AUC силденафила в 2–11 раз; не превышать дозу силденафила 25 мг/48 часов. AUC варденафила также может повышаться — не принимать больше 2,5 мг в сутки (2,5 мг за 72 часа при приеме APV/RTV).

Таблица 5-23. Комбинации фосампренавира с другими ИП и с ННИОТ

Рекомендуемая комбинация	Другой ИП или ННИОТ	Фосампре навир	Примечания
FPV/RTV 1400/200 мг 1 раз в сутки 700/100 мг 2 раза в сутки	Нет данных	↑ 100%	Пациентам, ранее получавшим АРТ, рекомендуется принимать препараты 2 раза в сутки
EFV + FPV/RTV 700/100 мг 2 раза в сутки или 1400/300 мг 1 раз в сутки	Нет данных	C_{min} ↓ 36%	Обратите внимание на увеличение дозы RTV при режиме приема препаратов 1 раз в сутки
ATV 300 мг /FPV 1400 мг /RTV 200 мг 1 раз в сутки	1,9 мкг/мл	8,9 мкг/мл	Предварительные клинические и фармакокинетические данные хорошие (III Конференция IAS, июль 2005 г., тезисы WePe 12.9 C14)
NFV, IDV, SQV	Нет данных	≠	Режимы дозирования не установлены.
LPV/г 3 капсулы 2 раза в сутки /FPV 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки	C_{min} 66%	C_{min} 86%	Получены предварительные данные, свидетельствующие о возможности применения данной комбинации (III Конференция IAS, июль 2005 г., тезисы WePe 12.9 C12)

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Эксперименты на животных не выявили аномалий развития эмбриона и плода. Пока недостаточно данных о безопасности и фармакокинетике препарата у беременных женщин, чтобы рекомендовать его для применения во время беременности.

ФОСКАРНЕТ (Foscarnet)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Фоскавир (Astra Zeneca)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 6000 мг (250 мл) — 88,41 долл., 12000 мг (500 мл).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-488-3247

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ:

Таблица 5-24. Рекомендации по режимам дозирования фоскарнета

Показания	Режим дозирования
ЦМВ-ретинит	Индукционная терапия: 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня Поддерживающая терапия: 90–120 мг/кг в/в 1 раз в день*
Другие формы ЦМВ-инфекции	60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня; показания для поддерживающей терапии не определены
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом простого герпеса	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель
Инфекция резистентным к ацикловиру вирусом <i>Varicella zoster</i>	40 мг/кг в/в каждые 8 часов или 60 мг/кг каждые 12 часов в течение 3 недель

* Продолжительность жизни и длительность периодов ремиссии могут быть значительно увеличены при назначении поддерживающей дозы 120 мг/сут вместо 90 мг/сут (*J Infect Dis* 1993; 168:444).

АКТИВНОСТЬ. Препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барр (волосатая лейкоплакия полости рта), вируса *Varicella zoster*, герпесвируса человека 6 типа, и герпесвируса человека 8 типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши), большинства резистентных к ганцикловиру штаммов ЦМВ, а также большинства резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ и вируса *Varicella zoster*. Препарат также проявляет активность против ВИЧ *in vitro* и *in vivo*. Частота фенотипической резистентности, определяемой *in vitro*, среди штаммов ЦМВ, выделенных от больных через 6–12 месяцев терапии фоскарнетом, составила 20–30% (*J Infect Dis* 1998; 177:770). У ВИЧ-инфицированных с ЦМВ-ретинитом выявлено снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,5 log₁₀ копий РНК ВИЧ/мл на фоне приема фоскарнета (*J Infect Dis* 1995; 172:225). Клинический опыт применения фоскарнета связан в основном с лечением ЦМВ-ретинита и показывает, что клиническая эффективность препарата сравнима с эффективностью ганцикловира (*N Engl J Med* 1992; 326:213; *Ophthalmology* 1994; 101:1250). По результатам двух исследований, проведенных до начала применения ВААРТ, фоскарнет в большей степени увеличивал продолжительность жизни больных, чем ганцикловир (*N Engl J Med* 1992; 326:213; *Am J Med* 1993; 94:175), однако у него было больше побочных реакций, ограничивающих применение препарата. Многие подвергают сомнению актуальность этих результатов для эпохи ВААРТ. Препарат обладает хорошей активностью *in vitro* против герпесвируса человека 8 типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения фоскарнетом саркомы Капоши. Если саркома Капоши является истинной злокачественной опухолью, то сомнительно, что такое лечение может принести пользу после завершения процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ. В/в инфузия неразбавленного раствора препарата (концентрация препарата ≤24 мг/мл) через центральный венозный катетер или разбавленного 5% раствором глюкозы или физиологическим раствором (концентрация препарата <12 мг/мл) через периферическую вену. Никакой другой препарат не должен вводиться одновременно через

тот же катетер. Доза для индукционной терапии 60 мг/кг вводится в течение ≥ 1 часа при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Доза для поддерживающей терапии (90–120 мг/кг) вводится в течение ≥ 2 часов при помощи инфузионной помпы при обеспечении достаточной гидратации. Многие специалисты для начального курса поддерживающей терапии назначают препарат в дозе 90 мг/кг/сут, а для поддерживающей терапии после повторного индукционного курса по поводу рецидива — 120 мг/кг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 5–8% при приеме внутрь, обычно плохо переносится.
- **$T_{1/2}$:** 3 часа.
- **Уровни в СМЖ:** 15–70% от уровня в плазме крови.
- **Выведение:** только почками.

Таблица 5-24а. Коррекция дозы фоскарнета при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин/кг)	Доза 60 мг/кг	Доза 90 мг/кг	Доза 120 мг/кг
>1,4	60	90	120
1,4–1,3	49	78	104
1,3–1,1	42	75	100
1,1–0,9	35	71	94
0,9–0,7	28	63	84
0,7–0,5	21	57	76

Гемодиализ: 60 мг/кг после диализа (уровень фосфоноформной кислоты в сыворотке крови должен быть в пределах 500–800 мкМ).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Дозозависимое нарушение функции почек:** у 37% больных, получавших лечение по поводу ЦМВ-ретинита, наблюдается повышение сывороточного креатинина до ≥ 2 мг/дл, чаще всего на второй неделе индукционной терапии и, как правило, обратимое при восстановлении функции почек в течение недели после отмены препарата. При проведении индукционной терапии необходимо определять уровень креатинина 2–3 раза в неделю, а на фоне поддерживающей терапии — каждые 1–2 недели. При изменении клиренса креатинина необходимо корректировать дозу. При клиренсе креатинина $< 0,4$ мл/мин/кг прием фоскарнета должен быть прекращен.
- **Изменения электролитного баланса** включают гипокальциемию (15%), гипофосфатемию (8%), гипомагниемию (15%), а также гипокалиемию (16%). Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о симптомах гипокальциемии: парестезий вокруг рта, парестезий конечностей и нарушений чувствительности. Необходимо определять уровни кальция, магния, калия, фосфата и креатинина в сыворотке крови не менее двух раз в неделю на фоне индукционной терапии и 1 раза в неделю на фоне поддерживающей терапии. Если парестезии возникают на фоне нормального электролитного баланса, следует определить уровень ионизированного кальция до и после инфузии.
- **Судороги:** (10%), обусловлены нарушением функции почек и гипокальциемией.
- **Язвы полового члена.**
- **Прочие побочные эффекты:** тошнота, рвота, головная боль, сыпь, лихорадка, гепатит, угнетение функции костного мозга.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременное применение пентамидина в/в может привести к тяжелой гипокальциемии. Не рекомендуется назначать одновременно с

потенциально нефротоксичными препаратами, в том числе амфотерицином В, аминогликозидами и пентамидином. Имипенем может повышать риск возникновения припадков.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Корректно организованные исследования на животных или клинические испытания не проводились. Рекомендуется для лечения ЦМВ-инфекций, угрожающих жизни или угрожающих потерей функции пораженных органов.

ФОСКАВИР (Foscavir) — см. Фоскарнет (стр. 219)

ФУНГИЗОН (Fungizoni) — см. Амфотерицин В (стр. 149)

ГАНЦИКЛОВИР И ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Ganciclovir, Valganciclovir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ (ФОРМЫ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ И ПРИЕМА ВНУТРЬ)

- Ганцикловир: *Цитовен*, форма для в/в введения (Roche); *Вумрасерт*, внутриглазной имплантат (Bausch & Lomb)
- Валганцикловир: *Валцит*, форма для приема внутрь (Roche).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Ганцикловир: флаконы для в/в введения, содержащие 500 мг препарата — 38,64 долл. Валганцикловир: 450 мг — 31,46 долл. Имплантат ганцикловира: стоимость одного имплантата — 4000 долл. = 8000 долл. в год.

Предпочтительно назначать валганцикловир, принимаемый внутрь, поскольку он обеспечивает уровни ганцикловира в крови, сравнимые с уровнями, достигаемыми при введении ганцикловира в/в в рекомендуемых дозах (*N Engl J Med* 2002; 346:1119). Лекарственная форма ганцикловира для приема внутрь в дальнейшем использоваться не должна, а ганцикловир в/в рекомендуется назначать только тяжелобольным пациентам и пациентам, не способным принимать препараты через рот.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический пуриновый нуклеозидный аналог гуанина.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ: препарат активен в отношении вирусов герпеса, включая ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барр, вируса *Varicella zoster*, герпесвируса человека 6 типа, и герпесвируса человека 8 типа (вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши). Примерно у 10% больных, принимавших ганцикловир ≥ 3 месяцев для лечения ЦМВ-инфекции, формируются резистентные штаммы, чувствительные к фоскарнету (*J Infect Dis* 1991; 163:716; *J Infect Dis* 1991; 163:1348). У больных, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром в/в по поводу ЦМВ-ретинита, частота формирования вирусной резистентности к ганцикловiru по прошествии 9 месяцев терапии составляет 26% (*J Infect Dis* 1998; 177:770). Ганцикловир активен *in vitro* против герпесвируса человека 8 типа, однако были получены совершенно разные результаты при попытках лечения ганцикловиром саркомы Капоши. Если СК представляет собой истинную злокачественную опухоль, то может быть целесообразно проводить химиопрофилактику ВГЧ-8-серопозитивным больным до развития процесса злокачественного перерождения (*Science* 1998; 282:1837).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- **ЦМВ ретиниты:** контролируемое испытание эффективности препарата у 141 больных, рандомизированных в группы в/в введения ганцикловира (5 мг/кг/сут в течение трех недель, в дальнейшем 5 мг/кг) и валганцикловира внутрь (900 мг 2 раза в сутки в течение трех недель, в дальнейшем 900 мг/сут) показало сравнимые результаты по частоте

клинического ответа на терапию (77% и 72% соответственно, через 4 недели) и по медиане продолжительности ремиссии (125 и 160 дней соответственно) (*N Engl J Med* 2002; 346:1119). Применение валганцикловира внутрь в настоящее время служит стандартом лечения ганглиовирусом. Многократные испытания продемонстрировали высокую эффективность в/в ганглиовируса, в/в фоскарнета, в/в цидофовира, валганцикловира внутрь и имплантата ганглиовируса; однако имплантат обеспечивает наиболее длительную ремиссию (*N Engl J Med* 1997; 337:83; *N Engl J Med* 1999; 340:1063). Многие специалисты в настоящее время отдают предпочтение имплантату ганглиовируса с замедленным высвобождением (*Bumrasertu*), обычно в комбинации с валганцикловирусом для профилактики системной ЦМВ-инфекции и развития контралатерального ретинита (*N Engl J Med* 1997; 337:83; 337:105; *Am J Ophthalmol* 1999; 127:329). Текущие стандарты проведения индукционной терапии ЦМВ-ретинита отражают эту точку зрения специалистов; они были доработаны с учетом риска быстрой потери зрения, а также предполагаемой пользы от применения ВААПТ. Рекомендации кратко изложены на стр. 339–342. В случае раннего рецидива можно либо провести повторный курс индукционной терапии препаратом, который пациент принимал раньше, или назначить комбинированное лечение (*Ophthalmology* 1994; 101:1250; *Arch Ophthalmol* 1996; 114:23). Использование другого препарата для купирования раннего рецидива обычно не более эффективно, чем повторный курс индукционной терапии тем же препаратом. Однако частота формирования вирусной резистентности к ганглиовиру возрастает до 26% через 9 месяцев терапии, поэтому при поздних рецидивах замена его на фоскарнет может оказаться более эффективной. Внутриглазной имплантат ганглиовируса необходимо заменять каждые 6–8 месяцев.

При восстановлении иммунной системы, когда в течение 3–6 месяцев количество лимфоцитов CD4 стабильно выше 150 мкл^{-1} , можно рассмотреть возможность отмены поддерживающей терапии (*JAMA* 1999; 282:1633). Конкретная для данного случая рекомендация CDC/IDSA состоит в том, чтобы такое решение принималось с участием офтальмолога и зависело от величины и длительности иммунологического ответа, анатомической локализации поражения, остроты зрения другого глаза, а также от возможности проведения регулярных офтальмологических осмотров.

- **Другие формы диссеминированной ЦМВ-инфекции.** Ганглиовирус и фоскарнет применяются в стандартных схемах лечения эзофагита, колита, пневмонита и неврологических нарушений цитомегаловирусной этиологии (см. табл. 5-23) (*AIDS* 2000; 14:517; *Clin Infect Dis* 2002; 34:101). Рекомендации, касающиеся продолжения или отмены поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы при экстраокулярных формах ЦМВ-инфекции отсутствуют, однако в большинстве случаев можно следовать рекомендациям по лечению ЦМВ-ретинита, принимая за пороговую величину количество лимфоцитов CD4, равное $100\text{--}150 \text{ мкл}^{-1}$, которое стабильно сохраняется в течение ≥ 3 месяцев (*AIDS* 2001; 15:F1). Сообщалось о случаях рецидива ЦМВ-ретинита после прекращения поддерживающей терапии при восстановлении иммунной системы; их объясняют отсутствием ЦМВ-специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** валганцикловирус — при приеме во время еды всасывается 60% препарата (при приеме ганглиовируса внутрь всасывается всего 6–9%). После абсорбции валганцикловирус быстро гидролизует до ганглиовируса.
- **Уровень в сыворотке крови:** средняя пиковая концентрация при в/в введении доз для индукционной терапии равна $11,5 \text{ мкг/мл}$ (МПК_{50} для ЦМВ составляет $0,1\text{--}2,75 \text{ мкг/мл}$).

Таблица 5-25. Среднее значение AUC для валганцикловира по сравнению с ганцикловиром в/в при применении в стандартных дозах (N Engl J Med 2002; 346:1119)

	AUC (мкг/час/мл)	
	Валганцикловир	В/в ганцикловир
Индукционная терапия	32,8	28,6
Поддерживающая терапия	34,9	30,7

- **Уровень в СМЖ:** 24–70% от уровня в плазме крови; концентрация в стекловидном теле — 10–15% от уровня в плазме крови (0,96 мкг/мл) (*J Infect Dis* 1993; 168:1506).
- **T_{1/2}:** 2,5–3,6 часов при в/в введении; 3–7 часов при приеме внутрь. Период полувыведения из клетки — 18 часов.
- **Выведение.** Форма для в/в введения: 90–99% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Форма для приема внутрь: 86% с калом и 5% с мочой.
- **Почечная недостаточность:** при гемодиализе выводится 50% ганцикловира (*Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:142).

Таблица 5-26. Коррекция доз ганцикловира и валганцикловира при почечной недостаточности (дозы для индукционной терапии)

Клиренс креатинина			
Ганцикловир (в/в)		Валганцикловир* (перорально)	
>80 мл/мин	5 мг/кг каждые 12 часов	>60 мл/мин	900 мг 2 раза в сутки
50–79 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 12 часов	59 мл/мин	450 мг 2 раза в сутки
25–49 мл/мин	2,5 мг/кг каждые 12 часов	25–39 мл/мин	450 мг 1 раз в сутки
10–24 мл/мин	1,25 мг/кг каждые 12 часов	10–24 мл/мин	450 мг через день (индукционная терапия); 450 мг 2 раза в неделю (поддерживающая терапия)
<10 мл/мин	1,25 мг/кг 3 раза в неделю	<10 мл/мин	Не рекомендуется

* Гемодиализ: 1,25 мг/кг 3 раза в неделю; прием препарата после диализа.
Доза для поддерживающей терапии = 50% дозы для индукционной терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ФОРМА ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ

- **Нейтропения** (снижение общего количества нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$) — 25–40% случаев; отмена препарата требуется в 20% случаев. Либо можно назначить Г-КСФ. Отмена препарата или снижение дозы приводит к увеличению количества нейтрофилов в течение 3–7 дней. Необходимо выполнять клинический анализ крови 2–3 раза в неделю и прекращать прием препарата, если общее количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ или количество тромбоцитов $<25 \text{ 000 мкл}^{-1}$.
- **Тромбоцитопения** в 2–8% случаев.
- **Токсичное действие на ЦНС** наблюдается в 10–15% случаев: головные боли, припадки, спутанность сознания, кома.
- **Гепатотоксичность** в 2–3% случаев.
- **Расстройства ЖКТ** в 2% случаев.
- **Примечание:** нельзя назначать терапию ганцикловиром пациентам с исходной нейтропенией ($<500 \text{ мкл}^{-1}$) или тромбоцитопенией ($<25 \text{ 000 мкл}^{-1}$).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ФОРМА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ (ВАЛГАНЦИКЛОВИР). Из 212 больных с ЦМВ-ретиinitом, которые находились под наблюдением в среднем в течение 272 дней, у 10% пациентов развилась нейтропения с общим количеством нейтрофилов <500

мкл⁻¹, у 12% пациентов уровень гемоглобина снизился до <80 г/л; у 35% была диарея, у 23% — тошнота, и у 18% — лихорадка (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:392). Побочные эффекты при приеме валганцикловира внутрь такие же, как и у форм ганцикловира для в/в введения и приема внутрь.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Зидовудин повышает риск нейтропении, поэтому одновременный прием не рекомендуется. Токсичными для костного мозга также являются интерферон, сульфадiazин, гидроксимочевина, пириметамин и ТМП-СМК. Формы ганцикловира для в/в введения и приема внутрь повышают AUC диданозина на 100%, поэтому следует проявлять настороженность в отношении побочных реакций диданозина или, возможно, снизить дозу диданозина (Исследования одновременного приема ганцикловира и диданозина в кишечнорастворимой оболочке не проводились.) (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:48). Пробенецид повышает уровень ганцикловира на 50%. В комбинации с фоскарнетом наблюдается аддитивный эффект или синергизм *in vitro* против ЦМВ и ВПГ. Ганцикловир следует назначать с осторожностью при одновременном применении препаратов, ингибирующих репликацию вируса или быстрое деление клеток — дапсона, пентамидина, пириметамина, флуцитозина, цитотоксических противоопухолевых препаратов (винкристина, винбластина, доксорубина), амфотерицина В, ТМП-СМК и нуклеозидных аналогов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Препарат оказывает тератогенное действие на животных при достижении концентраций в организме, сравнимых с терапевтическими концентрациями у человека; применять только в том случае, если польза оправдывает риск.

Г-КСФ (G-CSF) [Филграстим (Filgrastim)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Нейпоген* (Amgen).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНА: флаконы: 300 мкг в 1 мл — 165,30 долл., 480 мкг в 1,6 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-9376

ПРИМЕЧАНИЕ. Выпускается только во флаконах, содержащих 300 мкг и 480 мкг препарата. Фармацевты часто инструктируют больных выбрасывать неиспользованную дозу препарата. Более эффективно по стоимости хранение неиспользованной дозы в шприцах в холодильнике для последующего использования. Например, при необходимости введения 75 мкг одна доза вводится сразу после вскрытия флакона (300 мкг), а из оставшегося количества препарата можно приготовить три шприца для последующего использования.

ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. Пациенты обычно самостоятельно делают себе подкожные инъекции в область живота или верхнюю часть бедра; если инъекцию выполняет кто-то другой, ее можно сделать также в заднебоковую область плеча. Места инъекций следует чередовать. Препарат должен храниться в холодильнике при температуре 2–8°C (36–46°F).

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ: рекомбинантный гликопротеин с молекулярной массой 20 кДа, стимулирующий клетки-предшественники гранулоцитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: нейтропения с количеством нейтрофилов <500–750 мкл⁻¹, обусловленная: 1) приемом зидовудина (*Blood* 1991; 77:2109); 2) другими препаратами, такими как ганцикловир, фоскарнет, рибавирин, флуцитозин, амфотерицин, пириметамин, ТМП-СМК, гидроксимочевина и интерферон; 3) противоопухолевой химиотерапией (по поводу лимфомы или саркомы Капоши) или 4) непосредственно ВИЧ-инфекцией. Четких показаний к применению препарата нет. Некоторые специалисты полагают, что больные СПИДом легче переносят нейтропению (в отношении развития инфекционных осложнений),

чем онкологические больные (*Arch Intern Med* 1995; 155:1965; *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:429), и, согласно рекомендациям USPHS/IDSA, нейтропения при ВИЧ-инфекции не является абсолютным показанием к назначению Г-КСФ (*MMWR* 1999; 48[RR-10]; *Clin Infect Dis* 2000; 30[suppl 1]:S29). Тем не менее, частота бактериальных инфекций у больных с количеством нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ увеличивается в 2–3 раза (*Lancet* 1989; 2:91; *Arch Intern Med* 1995; 155:1965), и ответ на терапию Г-КСФ наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных. Клиническое исследование, в котором участвовали 258 ВИЧ-инфицированных с количеством нейтрофилов $750\text{--}1000 \text{ мкл}^{-1}$, показало, что в группе, получавшей Г-КСФ, частота бактериальных инфекций была ниже на 31%, на 54% было меньше тяжелых бактериальных инфекций, и на 45% было меньше дней, проведенных в стационаре по поводу лечения этих инфекций, однако показатели смертности не улучшились (*AIDS* 1998; 12:65). Анализ данных трех многоцентровых испытаний по 719 пациентам, получавшим Г-КСФ по поводу нейтропении, которая объяснялась получением терапии ЦМВ-ретинита ганцикловиром, показал, что применение Г-КСФ снижало частоту развития бактериемий, связанных с нейтропенией и снижало смертность больных, однако этих результаты не были статистически значимыми при коррекции для смешанных переменных (*AIDS* 2002; 16:757).

- **ГМ-КСФ (сарграмостим):** может также использоваться для коррекции нейтропении у больных СПИДом, выпускается как лейкин (*Immunex*). Были опасения, что стимуляция моноцитов и макрофагов может усилить репликацию ВИЧ, однако исследования, в которых регулярно определялась вирусная нагрузка, это не подтвердили (*AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12:1151). Другим возможным практическим применением является использование ГМ-КСФ для восстановления аллостимулирующей функции моноцитов и макрофагов (*HIV Clin Trials* 2002; 3:219). Назначают в дозе 250 мкг/м^2 в/в 1 раз в день (продолжительность инфузии 2 часа). Примечание: Для уменьшения потерь препарата рекомендуется округлять величину дозы до 250 или 500 мкг (количество препарата в одном флаконе).

ДОЗЫ. Начальная доза Г-КСФ составляет 5–10 мкг/кг/сут подкожно (из расчета на тощую массу тела), обычно 5 мкг/кг/сут. Для практических целей удобно округлять расчетное значение дозы до 1 мл (300 мкг), 0,5 мл (150 мкг), 0,25 мл (75 мкг) или 0,2 мл (60 мкг). Дозу можно повышать на 1 мкг/кг/сут через 5–7 дней вплоть до 10 мкг/кг/сут или уменьшать на 50% в неделю и вводить либо 1 раз в сутки, либо через день, либо 2–3 раза в неделю. Необходимо делать клинический анализ крови 2 раза в неделю и поддерживать общее число нейтрофилов $>1000\text{--}2000 \text{ мкл}^{-1}$ (*N Engl J Med* 1987; 317:593). Если при введении препарата в дозе 10 мкг/кг/сут через 7 дней нет ответа на терапию, лечение прекращают. Обычная поддерживающая доза составляет 150–300 мкг 3–7 раз в неделю.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание:** при приеме внутрь препарат не всасывается. Г-КСФ вводится в/в или подкожно (предпочтительнее).
- **$T_{1/2}$:** 3,5 часа (для подкожной инъекции).
- **Выведение:** почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: единственным серьезным побочным эффектом являются боли в костях, содержащих костный мозг (череп, ребра, грудина, лопатки, ключицы, позвоночник, кости малого таза, трубчатые кости), возникающие в 10–20% случаев и, как правило, купирующиеся ацетаминофеном.

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: умеренная дизурия, обратимые изменения показателей функции печени, повышение уровня мочевой кислоты и повышение активности ЛДГ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: препарат нельзя вводить в течение 24 часов после сеанса противоопухолевой химиотерапии. Препараты лития могут повышать

лейкоцитоз. Винкристин повышает вероятность развития периферической нейропатии (*J Clin Oncol* 1996; 14:935).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. У животных при введении доз, в 2–10 раз превышающих терапевтическую дозу для человека, наблюдались выкидыши и внутриутробная смерть плода. Исследования с участием людей не проводились.

ГЕМФИБРОЗИЛ (Gemfibrozil)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Лопид* (Pfizer) или генерическое.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ЦЕНА: таблетки 600 мг — 1,24 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемический препарат, производное фиброевой кислоты (по структуре похож на клофибрат).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови; препарат может повышать уровни холестерина ЛПНП и обычного холестерина. Назначают в дозе 600 мг внутрь 2 раза в сутки не менее чем за 30 минут до еды.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА: регулярно определять уровень липидов крови, в особенности триглицеридов и холестерина ЛПНП натошак. При выраженном повышении холестерина ЛПНП прием гемфиброзила временно прекращают; возврат холестерина ЛПНП к исходному уровню ожидается через 6–8 недель. Следует также прекратить прием препарата, если в течение трех месяцев отсутствует снижение уровня триглицеридов или холестерина. Исследование показателей функции печени и клинический анализ крови проводят перед началом лечения, через 3–6 месяцев, а затем ежегодно. Лечение гемфибромозилом также прекращают при отклонении показателей функции печени, которые нельзя объяснить другими причинами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 97%.
- **T_{1/2}:** 1,3 часа.
- **Выведение:** с мочой — 70%; с калом — 6%.
 - Печеночная недостаточность: уменьшить дозу; применять с осторожностью.
 - Почечная недостаточность: возможно, уменьшить дозу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: препарат противопоказан при заболеваниях желчного пузыря, первичном билиарном циррозе и тяжелой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Липиды крови:** препарат может повышать уровень холестерина ЛПНП или общего холестерина; механизм такого действия слабо изучен.
- **Желчный пузырь:** гемфиброзил, как и клофибрат, может вызывать появление желчных камней и холецистит, что объясняют повышенным выделением холестерина с желчью.
- **Прочие побочные эффекты:** расстройства ЖКТ, снижение гематокрита и/или снижение количества лейкоцитов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Одновременный прием гемфиброзила и статинов** приводит к развитию рабдомиолиза и почечной недостаточности; возможно также повышение риска возникновения миозитов. При одновременном применении необходимо тщательно

отслеживать клинические проявления миозита. AUC розувастатина ↑ на 90%; в комбинации с розувастатином следует использовать фенофибрат.

- **Пероральные антикоагулянты:** препарат может усиливать действие варфарина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГОРМОН РОСТА (Growth hormone, human) [Соматотропин (Somatropin)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Серостим* (Serono).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 4 мг (около 12 международных единиц — МЕ), 5 мг (около 15 МЕ) и 6 мг (около 18 МЕ) по 42 долл./мг. Средняя стоимость составляет 252 долл. в сутки или 21 000 долл. за 12-недельный курс.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-628-6673; пациентам, отвечающим определенным критериям, и у которых расходы на препарат превышают 36 000 долл. за календарный год, фирма-производитель продает необходимый годовой запас препарата за фиксированную цену 36 000 долларов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: рекомбинантный человеческий гормон роста.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: лечение гипотрофии или кахексии у больных СПИДом (дозы утверждены FDA). Вводить п/к перед сном в следующих дозах:

- >55 кг — 6 мг п/к 1 раз в сутки.
- 45–55 кг — 5 мг п/к 1 раз в сутки.
- 35–45 кг — 4 мг п/к 1 раз в сутки.
- <35 кг — 0,1 мг/кг п/к 1 раз в сутки.

Оценить состояние больного через 2 недели от начала терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Положительные эффекты применения гормона роста у больных СПИДом включают увеличение веса тела, увеличение тощей массы тела и поддержание физической формы тела (*Am J Managed Care* 2000; 6:1003).

- В клиническом испытании, в котором приняли участие 178 больных СПИДом в состоянии истощения, у пациентов, получавших соматотропин в течение 12 недель, отмечалось увеличение веса тела в среднем на 3,0 кг и увеличение сухой массы тела в среднем на 1,6 кг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациентов, получавших гормон роста, также наблюдалось повышение средних результатов тестирования на беговой дорожке на 13%. Статистически значимого увеличения продолжительности жизни пациентов не обнаружено (*Ann Intern Med* 1996; 125:873).
- В ходе другого исследования, в котором участвовали 60 истощенных больных, были получены аналогичные результаты (*Ann Intern Med* 1996; 125:865). Стоимость препарата превышала 1000 долл. в неделю, что вызывает сомнения относительно экономической эффективности такого лечения (*Ann Intern Med* 1996; 125:932). Можно снизить стоимость терапии, уменьшив длительность курса лечения до 2 недель, и проводя его в периоды обострения оппортунистических инфекций с целью уменьшения потери веса, обусловленной этими инфекциями (*AIDS* 1999; 13:1195), или применяя препарат в более низкой дозе — 1–4 мг/сут (*Ann Intern Med* 1996; 125:865).
- Наиболее информативные результаты о применении гормона роста для лечения липодистрофии были получены в обсервационном исследовании, в котором участвовали 30 пациентов с повышенным отложением висцерального жира, связанным с ВААРТ. Пациентам вводили гормон роста в дозе 6 мг/сут на протяжении 6 месяцев, после чего по истечении периода «вымывания» некоторым пациентам назначили поддерживающий

курс лечения гормоном роста в дозе 4 мг через день. Было выявлено снижение объема висцерального жира в среднем на 42% при применении препарата в дозе 6 мг/сут, однако объем висцерального жира восстанавливался после прекращения лечения. Изменения липидного спектра крови на фоне терапии варьировали в широких пределах; у четырех больных развился диабет; многие пациенты жаловались на боли в суставах и низкое качество жизни (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:379).

ВЫВОД: В консенсусном документе, составленном специалистами из нескольких федеральных агентств, занимающихся вопросами лечебного питания при ВИЧ-инфекции, сделан вывод о том, что гормон роста и другие белковые анаболические препараты могут способствовать предотвращению или замедлению быстрой потери веса, которая часто наблюдается при острых инфекциях (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S69).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при подкожных инъекциях:** 70–90%.
- **$T_{1/2}$:** 3,9–4,3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется преимущественно клетками почек, а также в печени.
- **Коррекция дозы при печеночной или почечной недостаточности:** наблюдается снижение клиренса гормона, однако клиническая значимость этого неясна, и рекомендации по коррекции дозы не разработаны.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гормон роста может вызывать дозозависимую задержку жидкости и натрия, что приводит к отекам (преимущественно на конечностях), артралгиям, миалгиям и гипертензии. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся скелетно-мышечный дискомфорт (20–50%) и повышение тургора тканей с отеком рук и ступней (25%); оба побочных эффекта постепенно исчезают при продолжении терапии. Об атрофии жировой ткани и резистентности к инсулину упоминалось выше. К прочим побочным эффектам относятся гриппоподобная реакция, озноб, боли в спине, недомогание, туннельный синдром запястья, боли в грудной клетке, тошнота и диарея. Побочные эффекты могут быть ослаблены путем уменьшения суточной дозы или уменьшения числа инъекций в неделю.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не изучались.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что человеческий гормон роста не проникает сквозь плацентарный барьер в кровоток плода.

ХАЛЬЦИОН (Nalcion) — см. Бензодиазепины (стр. 164)

ГУМАТИН (Humatin) — см. Паромомицин (стр. 273)

ГИДРОКСИМОЧЕВИНА (Hydroxyurea)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Гидреа, Дроксия* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: *Гидреа* в капсулах: 500 мг — 1,27 долл.; *Дроксия* в капсулах: 200 мг, 300 мг и 400 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА. Гидроксимочевина применяется в основном для лечения серповидно-клеточной анемии и не утверждена FDA для лечения ВИЧ-инфекции. Гидроксимочевина ингибирует клеточную рибонуклеотидредуктазу, что приводит к снижению количества внутриклеточных дезоксирибонуклеозид-трифосфатов, необходимых для синтеза ДНК (*AIDS* 1999; 13; 1433). Это создает благоприятные условия для проявления

антиретровирусного эффекта диданозина, и в исследованиях *in vitro* был продемонстрирован синергизм диданозина и гидроксимочевины против ВИЧ в культуре покоящихся лимфоцитов (*Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91; 11017). Синергизм не был выявлен при исследовании концентраций гидроксимочевины, которые могут быть достигнуты в клинической практике при одновременном применении гидроксимочевины с зидовудином и зальцитабином. Цитостатическое действие гидроксимочевины приводит к подавлению иммунологического ответа на терапию. При применении комбинации гидроксимочевины с ddl/d4T, по-видимому, повышается риск митохондриальной токсичности, связанной с нуклеозидными аналогами.

ДОЗЫ: оптимальная доза неизвестна. Обычно доза составляет 500 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 1 раз в сутки (с диданозином + дополнительными АРВ препаратами), но применение таких схем более не рекомендуется.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- В некоторых исследованиях было установлено, что добавление гидроксимочевины к схеме АРТ, включающей диданозин, улучшает вирусологический ответ и снижает вирусную нагрузку на дополнительные 0,2–0,6 log₁₀ копий/мл (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 10: 36, *HIV Clin Trials* 2000; 1:1, *J Infect Dis* 1997; 175:801), но полученные результаты не согласуются между собой. Обычно количество лимфоцитов CD4 повышается незначительно из-за цитотоксического действия гидроксимочевины, и чаще развиваются осложнения, обусловленные диданозином (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:368).
- Выводы относительно эффективности гидроксимочевины ограничены отсутствием результатов корректно организованных контролируемых испытаний, а имеющиеся результаты испытаний несколько противоречат друг другу. Более важно то, что применение гидроксимочевины усиливает токсичность лечения.
- **АСТГ 5025:** испытание было прекращено досрочно после трех смертей больных от панкреатита в группе, принимавшей диданозин + ставудин + индинавир + гидроксимочевину (VII CROI, Сан Франциско, Калифорния, 2000, тезисы 456), и после сообщения FDA о возможном увеличении гепатотоксичности лечения при применении гидроксимочевины (VIII CROI, Сан-Франциско, Калифорния, 2001 г., тезисы 617).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **T_{1/2}:** 2–3 часа.
- **Проникновение в ЦНС:** высокая способность к диффузии с хорошим проникновением в ЦНС (*Science* 1994; 266:801)
- **Выведение:** половина препарата распадается в печени и экскретируется легкими в виде выдыхаемого CO₂ и с мочой в виде мочевины.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Дозозависимое угнетение костного мозга с развитием лейкопении, анемии и тромбоцитопении у 5–7% пациентов (*AIDS* 1999; 13; 1433). Наиболее часто развивается лейкопения, которая появляется первой. Функция костного мозга обычно быстро восстанавливается после прекращения приема препарата. У 10% пациентов с серповидно-клеточной анемией, получающих гидроксимочевину в дозе 25–35 мг/кг/сут при болевых кризах, наблюдается миелосупрессия; у таких пациентов восстановление функции костного мозга наступает через 2 недели после прекращения приема препарата. На фоне терапии необходимо регулярно выполнять клинический анализ крови.
- Другие побочные эффекты включают расстройства ЖКТ, которые могут быть тяжелыми, в том числе могут развиваться стоматит, тошнота, рвота, анорексия, извращение вкуса, диарея и запоры. Часто наблюдаются обратимые легкие дерматологические побочные эффекты: макулопапулезная сыпь, покраснение лица, гиперпигментация, язвенный

стоматит, десквамация эпителия кожи лица и рук и частичная алопеция (*J Am Acad Dermatol* 1997; 36:178). Терапия продолжительностью более 3 лет может осложняться формированием хронических язв на нижних конечностях (*Ann Intern Med* 1998; 29:128).

- Гидроксимочевина усиливает токсичность диданозина, при этом повышается риск развития лекарственной периферической нейропатии (связанной с приемом диданозина) (*AIDS* 2000; 14:273), панкреатита и лекарственного гепатита (*AIDS* 2000; 14:273; VIII CROI, Чикаго, Иллинойс, 2001 г., тезисы 617 и 620).
- К числу редких побочных реакций относятся дизурия, неврологические осложнения (сонливость, потеря ориентации, галлюцинации, судороги), гиперурикемия, почечная недостаточность, лихорадка, озноб и алопеция.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Применение препарата противопоказано.

ИНДИНАВИР (Indinavir, IDV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Криксиван (Мерск)

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы, содержащие 200, 333 и 400 мг индинавира
- **Режимы дозирования:** IDV, 800 мг каждые 8 часов; IDV/r, 800/100 или 800/200 мг 2 раза в сутки
- **СОЦ:** 500 долл. в месяц
- **Зависимость от приема пищи.** Без усиления ритонавиром — принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды или с легкой, нежирной пищей. Для IDV/r зависимости от приема пищи нет.
- **Потребление жидкости.** Пациентам необходимо выпивать $\geq 1,5$ л жидкости в сутки.
- **Почечная недостаточность:** без ограничений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-850-3430

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Стандартный режим дозирования индинавира без усиления ритонавиром: 800 мг каждые 8 часов натошак (за 1 час до еды или через 2 часа после еды) или с легкой, нежирной пищей, такой как поджаренные тосты с джемом, сок, кофе (с обезжиренным молоком и сахаром), кукурузные хлопья с обезжиренным молоком. Пациентам необходимо выпивать $\geq 1,5$ л жидкости в сутки, лучше всего воды, для профилактики нефролитиаза, связанного с приемом индинавира. В настоящее время большинство специалистов предпочитают назначать индинавир, усиленный ритонавиром, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Стандартный режим дозирования IDV/RTV: 800 мг/100 мг 2 раза в сутки или 800 мг/200 мг 2 раза в сутки (повышенный риск образования камней в почках) или 400 мг/400 мг (повышенный риск развития побочных эффектов ритонавира).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обширный опыт применения; проводилось длительное наблюдение.

НЕДОСТАТКИ: необходимость приема каждые 8 часов натошак при применении без ритонавира; риск нефролитиаза и необходимость потребления большого количества жидкости (как при усилении ритонавиром, так и без него); дерматологические побочные эффекты, включая сухость кожи, алопецию и паронихии (независимо от усиления ритонавиром).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Таблица 5-27. Клинические испытания индинавира среди пациентов, ранее не получавших терапии

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–500 копий/мл
ACTG 320 (<i>N Engl J Med</i> 1997; 537:725)	IDV 800 мг каждые 8 ч/AZT/3TC	577	24		60%*
	AZT/3TC	579			9%
Merck 035 (<i>N Engl J Med</i> 1997; 337:734)	IDV/AZT/3TC	32	24		90%*
	IDV	28			43%
	AZT/3TC	31			0
Dupont 006 (<i>N Engl J Med</i> 1999; 341:1865)	EFV/3TC/AZT	154	48	64%*	70%*
	IDV/3TC/AZT	148		43%	48%
	IDV/EFV	148		47%	53%
Merck 060 (<i>AIDS</i> 2000; 14:367)	IDV/AZT/3TC	52	52		60%*
	AZT/3TC	50			46%
Atlantic (<i>AIDS</i> 2003; 17:987)	IDV/ddI/d4T	417	48	55%	57%
	NVP/ddI/d4T	394		54%	58%
	3TC/ddI/d4T	396		46%	59%
CNAAB 3005 (<i>JAMA</i> 2001; 285:1155)	ABC/3TC/AZT	282	48	40%	51%
	IDV/3TC/AZT	280		46%	51%
CNA 3014 (<i>Curr Med Res J</i> 2004; 20:103)	ABC/3TC/AZT	169	48	59%*	64%
	IDV/3TC/AZT	173		48%	50%
START-1 (<i>AIDS</i> 2000; 14:1481)	IDV/3TC/d4T	424	48	49%	53%
	IDV/3TC/3TC	422		47%	52%

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

- **Схема спасения.** В исследовании ACTG 373 было показано, что индинавир в комбинации с невирапином оказался удачной «схемой спасения» для 59% пациентов, у которых ВААРТ на основе ампренавир потеряла свою эффективность (*J Infect Dis* 2001; 183:715). Для «спасения» индинавир можно также сочетать с эфавирензом (*J Infect Dis* 2001; 183:392).
- **Индинавир, усиленный ритонавиром.** В исследованиях применения комбинации индинавира с ритонавиром было установлено, что у этой комбинации хорошие фармакокинетические показатели, в том числе происходит повышение минимальной концентрации индинавира в 2–5 раз, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки (VI CROI, Чикаго, Иллинойс, 1999, тезисы 362, 363, 364, 631 и 677). Оптимальный режим

дозирования препарата не известен. Режим приема обоих препаратов по 400 мг 2 раза в сутки приводит к повышению минимального уровня индинавира в 3–4 раза и к снижению его максимального уровня, что как ожидается, может способствовать снижению риска развития нефролитиаза. Однако ритонавир в дозе 400 мг 2 раза в сутки часто плохо переносится и может приводить к повышению содержания липидов в крови (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:218). В качестве альтернативы можно применять индинавир 800 мг 2 раза в сутки плюс 100–200 мг ритонавира 2 раза в сутки. Такая схема переносится лучше, но она характеризуется более высокими пиковыми уровнями индинавира и более высоким риском нефротоксичности. В одном исследовании, где применялся режим 800/100 мг 2 раза в сутки, был получен хороший вирусологический ответ, но у 23% пациентов развился нефролитиаз через 24 недели терапии (*HIV Clin Trials* 2000; 1:13). Результаты испытания, в котором изучалось усиление ритонавиром индинавир-содержащей схемы у пациентов с определяемой вирусной нагрузкой, продемонстрировали увеличение минимальных уровней индинавира; через 48 недель у 38% пациентов вирусная нагрузка снизилась до уровня <50 копий/мл (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3907).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации 10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 36I, 54V, 71V/T, 73S/A, 77I, 82A/F/T, 84V и 90M приводят к снижению активности *in vitro* (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775; *Topics HIV Med* 2003; 11:94). Замещения в кодонах 46, 82 и 84 относятся к основным («большим») мутациям, которые определяют резистентность, но необязательно возникают первыми. Вообще говоря, чтобы возникла фенотипическая резистентность, необходимы, по крайней мере, 3 мутации. Многие мутации резистентности к индинавиру приводят и к резистентности к ритонавиру, поэтому штамм, устойчивый к одному препарату, обычно оказывается устойчивым и к другому. (Обоснованием для применения комбинации ритонавир/индинавир служит фармакологическое усиление с повышением минимальных уровней индинавира, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки). Мутаций резистентности к индинавиру, приводящих к резистентности к другим ИП, меньше; однако множественные мутации приводят к развитию устойчивости ко всему классу препаратов (*Nature*, 1995, 374:569).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 65% при приеме натощак или с легкой нежирной пищей. Плотная еда снижает уровни индинавира на 77%; препарат следует принимать за час до еды или через 2 часа после еды, с легкой пищей или с ритонавиром. Пища оказывает минимальное влияние на концентрацию индинавира, если препарат принимается в комбинации с ритонавиром.
- **T_{1/2}:** 1,5–2 часа (в сыворотке).
- **C_{max}:** пик более 200 нМ, через 8 часов после приема — 80 нМ (95% ингибирование вируса *in vitro* достигается при 25–100 нМ). По величине пиковых уровней можно судить о риске нефротоксичности, а по величине минимальных уровней — об эффективности, однако при усилении ритонавиром уровни препарата, по-видимому, менее предсказуемы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374). Это свидетельствует о возможной необходимости отслеживания уровней препарата в крови, хотя результаты при этом варьируют в широких пределах (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:236; VIII CROI, Чикаго, Иллинойс, 1999, тезисы 730 и 734). Проникновение в СМЖ умеренное (соотношение уровней в СМЖ и плазме крови = 0,06–0,16), но выше, чем для других ИП, и достаточное для подавления штаммов вируса, чувствительных к индинавиру (*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2173). Достигаемые уровни в СМЖ превышают IC₉₅ для большинства изолятов ВИЧ (*AIDS* 1999; 13:1227). Если индинавир сочетается с ритонавиром, то минимальные уровни индинавира в СМЖ повышаются более чем в 5 раз (VII CROI, Чикаго, Иллинойс, 2000, тезисы 312).
- **Выведение:** метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой и при участии ферментов системы цитохрома Р-450 (СYP3A4). С мочой выделяется 5–12%

неизмененного препарата, а также соединения с глюкуроновой кислотой и окисленные метаболиты.

- **Доза при почечной недостаточности:** стандартная. Это также относится к гемодиализу и перитонеальному диализу (*Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1102).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- У 10–15% пациентов отмечается **бессимптомное повышение уровня непрямого билирубина** до уровня $\geq 2,5$ мг/мл без повышения активности трансаминаз. Не приводит к клинически значимым последствиям; в редких случаях наблюдается желтуха или иктеричность (пожелтение) склер.
- **Кожа и слизистые:** паронихии и врастание ногтей пальцев стопы, алопеция, сухость кожи, сухость во рту, сухость глаз (часто).
- **Побочные эффекты, общие для всех препаратов данного класса:** гипергликемия по причине резистентности к инсулину, липодистрофия, гиперлипидемия (повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП), возможно усиление кровоточивости при гемофилии (*AIDS* 2001; 15:11). Вообще, пациентам с гемофилией не рекомендуется назначать индинавир, поскольку есть много других ИП.
- **Нефролитиаз + гематурия** у 10–28% пациентов в зависимости от продолжительности терапии, возраста, и проведения профилактики путем водной нагрузки (*J Urol* 2000; 164:1895). Основным механизмом камнеобразования служит кристаллизация препарата; риск нефролитиаза увеличивается при высокой концентрации препарата в сыворотке крови и/или обезвоживании; кристаллы индинавира обнаруживаются в анализах мочи у почти 60% пациентов, принимающих индинавир. Частота развития нефролитиаза, с почечными коликами, болями в боку, гематурией и/или почечной недостаточностью в когортном исследовании ATHENA, где участвовали 1219 пациентов, принимавших индинавир, составила 8,3/100 пациентов в год; факторами риска были низкий вес, низкая тощая масса тела, прием более 1000 мг индинавира в сутки и проживание в теплом климате (*Arch Intern Med* 2002; 162:1493). К факторам, которые, по всей вероятности, не влияли на риск, относились количество лимфоцитов CD4 и pH мочи. Для поддержания диуреза на уровне ≥ 150 мл/час на протяжении трех часов после приема препарата пациентам необходимо выпивать около 1500 мл жидкости в сутки; камни представляют собой кристаллы индинавира \pm кальций (*Ann Intern Med* 1997; 349:1294). Нефролитиаз обычно развивается при пиковых концентрациях в плазме, превышающих 10 мкг/мл (*AIDS* 1999; 13:473). Такие пиковые концентрации наблюдаются при применении индинавира в стандартной дозе или при усилении ритонавиром, например, при приеме индинавира/ритонавира в дозе 800/100 мг или 800/200 мг 2 раза в сутки (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374).
- **Нефротоксичность.** В ходе проспективного исследования, в котором участвовали 184 пациента, принимавших индинавир, было обнаружено, что у 35% из них при проведении обычного анализа мочи выявлялась пиурия, которая часто сочеталась с протеинурией, гематурией и кристаллурией (кристаллы индинавира) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135). Примерно у 25% пациентов с персистирующей пиурией повышался уровень креатинина в сыворотке крови, причем после отмены индинавира высокий уровень креатинина сохранялся в течение трех месяцев и более. У 2% пациентов, принимавших индинавир, отмечены интерстициальный нефрит с пиурией и почечная недостаточность (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1033).
- **Алопеция** — может проявляться на любых участках тела, покрытых волосами (*N Engl J Med* 1999; 341:618).
- **Расстройства ЖКТ:** в основном тошнота, иногда с рвотой; дискомфорт в эпигастрии.
- **Менее распространенные побочные эффекты:** повышение активности трансаминаз, головная боль, диарея, металлический привкус во рту, повышенная утомляемость, сонливость, нечеткость зрения, головокружение, сыпь и тромбоцитопения. Описаны редкие случаи фульминантной (молниеносной) печеночной недостаточности с летальным исходом. В биоптате печени больных фульминантными гепатитами

обнаруживаются признаки жировой дистрофии печени и эозинофильные инфильтраты, что свидетельствует о лекарственной этиологии заболевания (*Lancet* 1997; 349:924). Сообщалось о случаях гинекомастии (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1539).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Таблица 5-28. Рекомендации по применению индинавира в комбинациях с другими ИП и ННИОТ

Препарат	AUC	Одновременное применение
RTV*	AUC IDV ↑ в 2–5 раза	RTV, 100 мг 2 раза в сутки + IDV, 800 мг 2 раза в сутки или RTV, 400 мг 2 раза в сутки + IDV, 400 мг 2 раза в сутки
SQV	AUC SQV ↑ в 4–7 раз AUC IDV без изменений	Данные отсутствуют, возможен антагонизм <i>in vitro</i> (<i>J Infect Dis</i> 1997; 176:265)
NFV	AUC NFV ↑ 80% AUC IDV ↑ 50%	IDV, 1200 мг 2 раза в сутки + NFV, 1250 мг 2 раза в сутки (ограниченные данные)
NVP	AUC NVP без изменений AUC IDV ↓ 28%	IDV, 1000 мг каждые 8 часов или IDV/RTV + NVP в стандартных дозах
DLV	AUC DLV без изменений AUC IDV ↑ 40%	DLV, 400 мг 3 раза в сутки + IDV, 600 мг каждые 8 часов
EFV	AUC EFV без изменений AUC IDV ↓ 31%	EFV, 600 мг перед сном + IDV, 1000 мг каждые 8 часов или IDV/RTV, 800/200 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг перед сном
APV	AUC APV ↑ 33% AUC IDV ↓ 38%	APV, 800 мг 3 раза в сутки + IDV, 800 мг 3 раза в сутки (ограниченные данные)
LPV/r	AUC LPV без изменений AUC IDV ↑ в 3 раза	IDV, 666 мг 2 раза в сутки или 600 мг 2 раза в сутки + LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	Комбинация противопоказана, поскольку оба препарата вызывают непрямую билирубинемия	
FPV	Нет данных	Нет данных

* Возможно, IDV/RTV в дозе 1200/400 мг допустимо принимать 1 раз в сутки, но данные ограничены (VII CROI, Чикаго, Иллинойс, 2000, тезисы 512). Следует отметить, что режим приема IDV/RTV 400/400 мг 2 раза в сутки часто сопровождается непереносимостью со стороны ЖКТ, а режим приема 800/100–200 мг 2 раза в сутки характеризуется повышенным риском нефротоксичности (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:374).

- **Противопоказаны для одновременного применения:** рифампин, астемизол, терфенадин, цизаприд, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи, симвастатин, ловастатин, атазанавир, препараты зверобоя, пимозид.
- **Одновременное применение с антимикобактериальными препаратами.** Рифабутин — уровни индинавира снижаются на 32%, а уровни рифабутина увеличиваются в 2 раза: снизить дозу рифабутина до 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю и увеличить дозу индинавира до 1000 мг 3 раза в сутки. При усилении ритонавиром использовать стандартные дозы ИП, рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня или 150 мг 3 раза в неделю.
- **Диданозин (лекарственные формы с буферными веществами):** использовать лекарственную форму *Видекс ЕС* или соблюдать не менее чем двухчасовой интервал между приемами препаратов.
- **Другие взаимодействия.**

- Кетоконазол и итраконазол повышают уровни индинавира на 70%; необходимо снизить дозу индинавира до 600 мг каждые 8 часов.
- Вориконазол — взаимодействие отсутствует, если индинавир применяется не в комбинации с ритонавиром.
- Уровни кларитромицина повышаются на 53% — коррекции дозы не требуется.
- Сок грейпфрута снижает уровни индинавира на 26%.
- Оральные контрацептивы: уровни норэтиндрона увеличиваются на 26%, уровни этинилэстрадиола увеличиваются на 24% — коррекции дозы не требуется.
- Карбамазепин значительно снижает уровни индинавира, следует рассмотреть возможность замены на другой препарат.
- Индинавир повышает AUC силденафила (*Виагры*) на 340% (*AIDS* 1999; 13:F10). Максимальная рекомендованная доза — 25 мг за 48 часов. При одновременном применении с варденафилом AUC варденафила увеличивается в 16 раз, AUC индинавира снижается на 30%; не принимать более 2,5 мг варденафила в сутки или использовать альтернативный препарат; при применении IDV/RTV дозу варденафила следует ограничить до 2,5 мг/72 часа. AUC тадалафила увеличивается; начальная доза тадалафила должна составлять 5 мг; не превышать дозу 10 мг/72 часа.
- Метадон: уровни метадона не меняются.
- Препараты зверобоя снижают AUC индинавира на 57% (*Lancet* 2000; 355:547); их применение противопоказано.
- Витамин С (в дозе ≥ 1 г/сут) снижает C_{\min} индинавира на 32%.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Исследования на грызунах не выявили тератогенного эффекта. Исследования проникновения через плацентарный барьер выявили высокое соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и в крови матери у крыс, и низкое — у кроликов. При исследовании фармакокинетических свойств препарата в рамках клинического испытания РАСТГ 358 было выявлено, что средние концентрации препарата на 30–32 неделе беременности ниже на 74%, чем через 6 недель после родов; компания-производитель препарата не рекомендует применять индинавир во время беременности (письмо-обращение компании Мерк к медицинским работникам от 27 декабря 2004 г.).

ИНТЕРФЕРОН (Interferon) — см. также Пегилированный интерферон (Pegylated Interferon)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Роферон* (Roche), *Интрон* (Schering-Plough), *Инферген* (InterMune).

ПРИМЕЧАНИЕ. Все чаще вместо обычного интерферона применяют пегилированный интерферон по причине простоты его применения и лучших результатов при лечении гепатита С, вызванного HCV генотипа 1. Этот препарат включен сюда потому, что некоторые программы помощи пациентам и медицинские страховки не могут предоставить пациентам пегилированную форму по причине более высокой стоимости.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Интерферон α -2a (*Роферон*): ампулы по 3, 6, 9, 18 и 36 млн Ед; стоимость 3 млн Ед — 38,18 долл.
- Интерферон α -2b (*Интрон*): ампулы по 3, 5, 10, 18, 25 и 50 млн Ед; стоимость 3 млн Ед — 48,83 долл.

ПРОГРАММЫ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: *Интрон*: 800-521-7157, *Роферон*: 800-443-6676; пациент оплачивает только 983 млн Ед в год, остальное необходимое количество препарата ему предоставляется бесплатно.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА. Интерферон альфа — семейство высоко гомогенных видоспецифичных белков человека (получают методом биосинтеза с использованием донорских клеток или линий культивируемых клеток человека, либо рекомбинантными методами с использованием генов человека), который обладает противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. α -2a и α -2b являются близкими подтипами интерферона альфа, которые синтезируются с использованием рекомбинантного метода.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ (интерферон α -2b)

- **Гепатит С.** Обычный режим дозирования интерферона — 3 млн Ед в/м или п/к 3 раза в неделю в течение 12–18 месяцев (*N Engl J Med* 1995; 332:1457). Данная лекарственная форма интерферона устарела после появления пегилированного интерферона, режим дозирования которого более удобен (одна инъекция в неделю вместо трех) и более эффективен (*Lancet* 2001; 358:958). Однако разница в стоимости препаратов значительна: курс лечения интерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 18 000 долл.; а курс лечения пегинтерфероном и рибавирином длительностью 48 недель стоит 26 000 долл. При лечении гепатита С, вызванного HCV генотипов 2 и 3, показатели эффективности лечения пегинтерфероном и рибавирином и показатели эффективности лечения интерфероном были сопоставимы. Однако при лечении гепатита С, вызванного HCV генотипа 1, терапия пегинтерфероном (1,5 мг/кг) и рибавирином (800 мг) была более эффективна, чем терапия интерфероном и рибавирином (1000–1200 мг); устойчивый вирусологический ответ был зарегистрирован у 42% и 33% пациентов соответственно (*Lancet* 2001; 358:958). Но в сравнительном исследовании эффективности комбинации *Пегасиса* и рибавирина с комбинацией интерферона α -2b и рибавирина эффективность пегилированной формы была выше независимо от генотипа вируса гепатита С (*N Engl J Med* 2002; 347:975). Эффективность повышается при одновременном применении рибавирина (*Lancet* 1998; 351:83). См. режим дозирования рибавирина в описании препарата на стр. 284. Рекомендации Национального института здоровья США 2002 года, составленные по результатам Конференции достижения консенсуса по гепатиту С, размещены на сайте http://consensus.nih.gov/cons/116/116cdc_intro.htm. Во всех регистрационных клинических испытаниях и в большинстве других клинических исследований ВИЧ-инфекция была отнесена к критериям исключения.
- **Гепатит В:** 5 млн Ед в/м или подкожно 1 раз в сутки или 10 млн Ед 3 раза в неделю в течение 16–24 недель (HBeAg+) или >12 месяцев (HBeAg-). (В качестве альтернативы можно применять ламивудин, адефовир, тенофовир и энтекавир; пегинтерферон должен быть не менее эффективен, чем интерферон, но пока не завершены клинические испытания препарата, и он пока не получил одобрение FDA для лечения гепатита В.)
- **Саркома Капоши:** 30–36 млн Ед в/м или подкожно (3–7 раз в неделю) до разрешения очагов; при развитии токсичных эффектов или быстром прогрессировании саркомы Капоши (в среднем в течение 7 месяцев) терапию прекращают. Оптимальный уровень ответа на терапию (40–50%) наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹, у которых отсутствуют В-симптомы*.

* По определению АСТГ к В-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — Прим. пер.

АКТИВНОСТЬ: противовирусный препарат широкого спектра действия с активностью *in vitro* против ВИЧ, ВПЧ, вирусов гепатитов В и С, ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и вируса *Varicella zoster*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 18 000–20 000 дальтон; препарат не всасывается при приеме внутрь; биодоступность при в/м или подкожном введении — 80%.
- **T_{1/2}:** 2,0–5,1 часа.
- **Уровень в СМЖ:** не обнаруживается.
- **Выведение:** метаболизируется почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты развиваются у всех пациентов, особенно при применении доз, превышающих 18 млн Ед. Большинство побочных эффектов ослабевают или развиваются реже при продолжении терапии.

- **Гриппоподобная реакция (50–90%):** лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, артралгии; обычно развивается в течение первых 6 часов после введения, проходит через 2–12 часов (купируется НСПВС).
- **Расстройства ЖКТ (20–65%):** анорексия, тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту и боли в животе.
- **Токсичное действие на ЦНС:** раздражительность, депрессия и спутанность сознания (от 20–50%).
- **Угнетение костного мозга** с нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией.
- **Токсичное действие на печень (10–50%)** с повышением активности трансаминаз.
- **Одышка и кашель.**
- **Сыпь ± алопеция (25%).**
- **Протеинурия (15–20%).**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: зидовудин и другие препараты, угнетающие костный мозг (ганцикловир, пириметамин, 5-флуцитозин) — усиление угнетения функции костного мозга, особенно анемии; повышение уровней теофилина, барбитуратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. При введении животным в дозах, в 20–500 раз превосходящих терапевтические дозы для человека, вызывает аборт. Клинические данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. Применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

ИНТРОН (Intron) — см. Интерферон (выше)

ИНВИРАЗА (Invirase) — см. Саквинавир (стр. 294)

ИЗОНИАЗИД (Isoniazid, INH)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Гидразид*, *Ланиазид* или генерическое. Комбинация с рифампином — *Рифамат*; комбинация с рифампином и пиразинамидом — *Рифатер* (Aventis).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50, 100 и 300 мг; 0,16 долл. за таблетку 300 мг; *Гидразид* для в/в введения — раствор для инъекций 100 мг/мл в 10 мл флаконах, цена 20 долл.; изониазид жидкий — 1,25 долл. за 300 мг; *Рифатер* — 1,90 долл. за таблетку.

КОМБИНАЦИИ: капсулы с рифампином: 150 мг изониазида + 300 мг рифампина (*Рифамат*); таблетки, содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампина и 300 мг пиразинамида (*Рифатер*).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: профилактика и лечение туберкулеза (см. стр. 359).

Таблица 5-29. Режимы дозирования изониазида (согласно рекомендациям CDC/ATS/IDSA 2003 г.) (*Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:603)

	Ежедневно	Терапия под медицинским контролем (DOT)	Пиридоксин (витамин B6)
Профилактика в течение 9 месяцев	300 мг	900 мг 2 раза в неделю	50 мг/сут или 100 мг 2 раза в неделю
Терапия в течение 6 месяцев	300 мг	900 мг 2–3 раза в неделю*	50 мг/сут или 100 мг 2 раза в неделю

* Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ в фазе продолжения терапии должны принимать препараты 3 раза в неделю.

- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифаматом*:** 2 капсулы в сутки.
- **Терапия активной формы туберкулеза *Рифатером*:** менее 65 кг — 1 таблетка/10 кг/сут; более 65 кг — 6 таблеток/сут. Принимать за 1 час до или через 2 часа после еды.

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ. Поскольку существуют опасения по поводу соблюдения пациентами режима приема препаратов, предпочтение отдается режимам DOT (терапии под медицинским наблюдением) для лечения всех пациентов с активной формой туберкулеза и иногда для лечения латентной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Результаты многих исследований, проведенных с участием больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных, выявили недостаточную степень соблюдения режима приема препаратов, которая улучшается при применении стратегии DOT (*Br Med J* 2003; 325:1282).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90%.
- **T_{1/2}:** 1–4 часа; 1 час у лиц с высокой скоростью ацетилирования.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. Медленная инактивация отражает дефицит печеночного фермента N-ацетилтрансферазы и обнаруживается у приблизительно 50% пациентов с белой кожей и афро-американцев. Скорость ацетилирования не влияет на эффективность стандартного режима (ежедневного приема препарата) или DOT.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** у лиц с низкой скоростью ацетилирования при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин назначать половинные дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатит.** Повышение активности АЛТ наблюдается у 10–20% пациентов, клинические симптомы гепатита — у 0,6% пациентов. В 0,02% случаев лекарственный гепатит стал причиной смерти пациентов (*Am Rev Respir Crit Care Med* 2003; 167:603). Риск развития лекарственного гепатита повышается с возрастом, при злоупотреблении алкоголем, при наличии заболевания печени, при беременности, а также при одновременном приеме с рифампином. В одном исследовании было продемонстрировано, что частота гепатотоксичности (которая определялась как повышение активности АЛТ более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) составила 0,15% среди 11 141 пациентов, получавших лечение по поводу латентного туберкулеза, и 1% среди тех, кто получал интенсивное лечение (несколько противотуберкулезных препаратов) по поводу активной формы туберкулеза (*JAMA* 1999; 281:1014). Согласно рекомендациям CDC/ATS/IDSA 2003 года по лечению туберкулеза, необходимо осматривать всех пациентов, принимающих изониазид, на предмет наличия признаков гепатита не реже одного раза в месяц. Показатели функции печени, в первую очередь активность трансаминаз, у большинства пациентов необходимо определять только при выявлении клинических симптомов гепатита; пациентам с заболеваниями печени или пациентам, у которых не

фоне приема изониазида зарегистрированы патологические изменения показателей функции печени, лабораторное обследование (ПФП) проводят ежемесячно. Прием изониазида необходимо прекратить, если активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.

- **Периферическая нейропатия** возникает вследствие повышенного выведения пиридоксина; дозозависима и редко (0,2%) развивается при применении препарата в обычных дозах; для профилактики нейропатии одновременно с изониазидом назначают пиридоксин (10–50 мг/сут); назначать пиридоксин рекомендуется больным диабетом, алкоголизмом, беременным, больным СПИДом и истощенным пациентам. Обычная доза составляет 25 мг/сут.
- **Прочие реакции:** сыпь, лихорадка, аденопатия, расстройства ЖКТ. Редко: психоз, артралгии, нейропатия зрительного нерва, угнетение костного мозга.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Изониазид усиливает действие варфарина, бензодиазепинов, карбамазепина, циклосерина, этионамида, фенитоина и теофилина.
- Всасывание изониазида снижается в присутствии антацидов, содержащих ионы алюминия.
- Кетоконазол: изониазид снижает уровень кетоконазола.
- При приеме изониазида во время еды всасывание препарата уменьшается.
- Тирамин (содержится в сыре, вине, некоторых видах рыбы): в редких случаях у пациентов возникает учащенное сердцебиение, потливость, крапивница, головная боль и рвота.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. У животных введение изониазида приводило к внутриутробной смерти эмбрионов; тератогенный эффект не выявлен. Крупные ретроспективные исследования не выявили случаев врожденных аномалий у новорожденных при применении препарата во время беременности; результаты небольших исследований указывают на возможную токсичность препарата в отношении ЦНС (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24). Американское торакальное общество рекомендует назначать изониазид ВИЧ-инфицированным беременным при получении положительного результата туберкулиновой пробы; по возможности, лечение следует начинать после первого триместра.

ИТРАКОНАЗОЛ (Itraconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Споранокс* (Janssen).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 100 мг — 9,63 долл.; 150 мл раствора для приема внутрь с концентрацией 10 мг/мл — 10,71 долл. за 100 мг; флаконы для инъекций 200 мг — 211,91 долл.

- Стоимость лечения гистоплазмоза: 30 долл. в сутки при приеме капсул 200 мг 2 раза в сутки.
- Стоимость лечения молочницы: 8,13 долл. в сутки при использовании раствора 100 мг/сут.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-652-6227.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: триазол (по структуре похож на флуконазол) с тремя атомами азота в азольном кольце; другие имидазолы содержат два атома азота.

АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ: активен *in vitro* против *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida* spp. Штаммы *Candida*, устойчивые к

флуконазолу, могут быть чувствительными к итраконазолу (*Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1530). Итраконазол столь же эффективен, как и флуконазол, при лечении неменингеального кокцидиоидомикоза (*Ann Intern Med* 2000; 133:676) и превосходит его по эффективности при лечении пенициллиоза (*Am J Med* 1997; 103:223), уступает при лечении криптококкоза (*Clin Infect Dis* 1999; 28:291) и сопоставим по эффективности при лечении большинства кандидозов (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Основным недостатком является неустойчивый характер абсорбции, множественные лекарственные взаимодействия и недавно выявленная кардиотоксичность (*FDA Health Advisory*, 5/09/02).

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. См. табл. 5-30 на стр. 240.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** для всасывания капсул необходим желудочный сок; биодоступность в среднем составляет 55% и повышается, если препарат принимается во время еды. У пациентов с ахлоргидрией желудочного сока можно повысить абсорбцию препарата с помощью кислых напитков (кола, апельсиновый сок) (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1671). Для того чтобы удостовериться в достаточном уровне абсорбции, необходимо следить за уровнем препарата в сыворотке крови. Как правило, терапевтическая концентрация препарата на фоне приема стандартных доз составляет ≥ 1 мкг/мл и < 10 мкг/мл. Препарат в форме раствора для приема внутрь абсорбируется лучше, его нужно принимать натощак. Компания-производитель рекомендует принимать итраконазол в форме раствора в половинной дозе по сравнению с капсулированной формой. Некоторые специалисты считают, что раствор для приема внутрь — лучшая лекарственная форма итраконазола для перорального применения. Однако почти во всех исследованиях назначалась капсулированная форма итраконазола, кроме того, результаты исследований биодоступности итраконазола существенно различаются. По этим причинам некоторые специалисты предпочитают назначать раствор для приема внутрь только при кандидозном стоматите, когда его местное действие повышает эффективность, а также пациентам с установленным диагнозом ахлоргидрии и пациентам, у которых при приеме капсул уровни препарата в сыворотке крови недостаточны.
- **Референтные лаборатории для определения уровней препарата в сыворотке крови:**
 - Майкл Ринальди (кафедра патологии, Центр медицинских наук Техасского университета, 7703 Floyd Curl drive, San Antonio, TX 78284-77-50, тел. 210-567-4131). Стоимость исследования — 59 долл.
 - Для исследования необходим образец сыворотки или плазмы крови (более 0,5 мл, желательно 2–4 мл), который доставляют в лабораторию в замороженном виде. Забор крови следует выполнять приблизительно через 2 часа после введения дозы, и не менее чем через 5 дней от начала терапии для того, чтобы результат исследования отражал стабильную концентрацию препарата в крови. Результаты сообщаются в течение 3 дней. Концентрация препарата в сыворотке должна быть ≥ 1 мкг/мл
- **$T_{1/2}$:** 64 часа.
- **Выведение:** ингибитор и субстрат фермента CYP3A4; среди метаболитов образуется гидроксиитраконазол, который активен *in vitro* против многих грибов. Почечная экскреция: 0,03% в неизмененном виде выводится с мочой, а 40% введенной дозы выводится в виде метаболитов.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при заболевании печени:** нет данных. Компания-производитель рекомендует отслеживать уровни препарата в сыворотке крови.

Таблица 5-30. Режим дозирования итраконазола (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652).

Обычные дозы		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нагрузочная доза: 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней при тяжелых инфекциях. ▪ Капсулы: 100–200 мг внутрь 1–2 раза в сутки <i>во время еды</i> (200–400 мг/сут) ▪ Раствор для приема внутрь: 100 мг внутрь 1–2 раза в сутки <i>натощак</i> (100–200 мг/сут) ▪ Внутривенно: 200 мг в/в 2 раза в сутки в течение 4 дней (нагрузочная доза), затем 200 мг в/в 1 раз в сутки 		
Терапия в зависимости от возбудителя		
Заболевание или возбудитель	Доза (для приема внутрь)	Дополнительные сведения
Аспергиллёз	200–400 мг/сут (капсулы)	Предпочтительнее назначать вориконазол
Бластомироз	200 мг 1–2 раза в сутки (капсулы)	
Кандидоз <ul style="list-style-type: none"> ▪ Канд. стоматит ▪ Эзофагит ▪ Вагинальный кандидоз 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 мг/сут (раствор), полоскать и глотать ▪ 200 мг/сут (раствор), полоскать и глотать ▪ 200 мг/сут в течение 3 дней или 200 мг 2 раза в сутки 1 день (капсулы) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так же эффективен, как флуконазол, но абсорбция более непредсказуема, и больше лекарственных взаимодействий (<i>HIV Clin Trials</i> 2000; 1:47). ▪ Для лечения инфекции, вызванной штаммами <i>Candida</i>, устойчивыми к флуконазолу, можно назначить итраконазол (внутри или в/в), вориконазол (внутри или в/в), каспофунгин (в/в) или амфотерицин (в/в). Активность вориконазола против <i>Candida</i> наиболее предсказуема по сравнению с другими триазолами.
Кокцидиоидомикоз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Острый кокцидиоидомикоз, неменингеальная форма, легкое течение: 200–400 мг 2 раза в сутки ▪ Хронический кокцидиоидомикоз, супрессивная терапия: итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки 	Неменингеальная форма (при менингеальной форме предпочтительнее флуконазол, 400–800 мг/сут)
Криптококкоз	200 мг 2 раза в сутки (капсулы) в течение 8 недель, затем поддерживающая терапия (200 мг 1 раз в сутки)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Для пациентов с менингеальной формой, которые не переносят флуконазол, и при неменингеальном криптококкозе ▪ Предпочтительнее назначать флуконазол
Дерматофиты	200 мг 1 р/сут (капсулы)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Tinea corporis</i> и <i>T. cruris</i> — 15 дней ▪ <i>T. pedis</i>, <i>T. manum</i> — 30 дней ▪ <i>T. capitis</i> — 4–8 недель
Гистоплазмоз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Лечение острой стадии: 400 мг в/в в сутки ▪ Закрепление эффекта: 200 мг внутрь 3 раза в сутки x 3 дня, затем 200 мг 2 раза в сутки (капсулы) ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг внутрь 2 раза в сутки (капсулы) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Итраконазол — препарат выбора. ▪ Для начальной терапии тяжелого диссеминированного гистоплазмоза предпочтительнее назначать амфотерицин В; итраконазол подходит для терапии в острой фазе при легком течении
Онихомикоз <ul style="list-style-type: none"> ▪ на руках ▪ на стопе 	200 мг/сут (капсулы) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 неделя в месяц x 2 месяца ▪ 1 неделя в месяц x 4 месяца 	Предупредить пациентов о кардиотоксичности и гепатотоксичности и наблюдать за состоянием пациентов
Пенициллез	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Острый: 200 мг внутрь 2 раза в сутки + амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в течение 1-2 недель ▪ Поддерживающая терапия: 200 мг внутрь 2 раза в сутки 	Итраконазол — препарат выбора.
Споротрихоз	200 мг 2 раза в сутки	

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Кардиотоксичность.** Негативный инотропный эффект был обнаружен при исследовании токсичности в экспериментах на животных и в клинических испытаниях. Информационная служба FDA «Drug Watch» на май 2001 года получила информацию о 58 пациентах с застойной сердечной недостаточностью, у которых наблюдался негативный инотропный эффект на фоне приема итраконазола.
- **Гепатотоксичность.** В 4% случаев происходит повышение активности печеночных ферментов, но клинически значимый гепатит развивается редко (*Lancet* 1992; 340:251). При лечении итраконазолом пациентов, страдающих заболеваниями печени, необходимо следить за активностью печеночных ферментов; пациентов следует предупреждать о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах гепатита.
- **Прочие.** Наиболее частыми побочными реакциями являются расстройства ЖКТ (3–10%) и сыпь (1–9%, и чаще всего у пациентов с иммунодефицитом).
- **Редкие.** К редким дозозависимым побочным эффектам относятся гипокалиемия, недостаточность надпочечников, импотенция, гинекомастия (при дозах >600 мг/сут), гипертензия и отеки. Сообщалось о случаях фибрилляции желудочков на фоне гипокалиемии. (*J Infect Dis* 1993; 26:348).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Нарушение всасывания итраконазола (капсулы) наблюдается при одновременном применении с диданозином в лекарственных формах, содержащих буферные вещества, с H₂-блокаторами, ингибиторами протонной помпы, антацидами и сукралфатом. Итраконазол следует принимать за 2–4 часа до приема лекарственных форм диданозина, содержащих буферные вещества, либо перейти на прием диданозина в кишечнорастворимых капсулах, либо запивать колой для снижения pH желудочного сока. Итраконазол является ингибитором и субстратом изофермента CYP3A4; поэтому в результате лекарственных взаимодействий наблюдается угнетение метаболизма как итраконазола, так и лекарственного препарата, взаимодействующего с ним, в результате происходит повышение концентраций обоих препаратов. Это относится к лекарственным взаимодействиям с кларитромицином, эритромицином, делавирдином, всеми ИП, особенно усиленными ритонавиром. При одновременном применении с индинавиром дозу индинавира необходимо снизить до 600 мг каждые 8 часов и назначать не более 400 мг итраконазола в сутки. Невирапин и эфавиренз могут снижать концентрацию итраконазола; следить за уровнем препарата в крови (терапевтический мониторинг). При одновременном применении с TPV/g не следует назначать более 200 мг итраконазола в сутки. Нельзя назначать одновременно с терфенадином (*Селданом*), цизапридом, астемизолом, триазоламом (*Хальционом*), ловастатином (*Мевакором*), симвастатином (*Зокором*), рифампином, рифабутином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом. Итраконазол повышает уровни циклоспорина, сиролимуса, такролимуса, пероральных гипогликемических препаратов, блокаторов кальциевых каналов и дигоксина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на крысах выявлены тератогенные свойства. Вообще говоря, не рекомендуется применять при беременности, но результаты некоторых исследований свидетельствуют о безопасности препарата (*Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:617).

КАЛЕТРА (Kaletra) — см. Лопинавир/Ритонавир (стр. 249)

КЕТОКОНАЗОЛ (Ketoconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Низорал (Janssen)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ЦЕНЫ: таблетки 200 мг — 3,09 долл.; 2% крем в тубиках: 15 г — 19,91 долл., 30 г — 28,32 долл., 60 г; шампунь 2%: 120 мл — 27,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-652-6227

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый препарат класса азолов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ. Применяется нечасто ввиду непредсказуемой абсорбции, многочисленных лекарственных взаимодействий и наличия большого числа альтернативных препаратов. Главным основанием для его применения служит невысокая стоимость по сравнению с другими азолами.

- **Кандидозный стоматит:** 200 мг внутрь 1–2 раза в сутки
- **Кандидозный эзофагит:** 200–400 мг внутрь 2 раза в сутки. Примечание: флуконазол (200 мг/сут) более эффективен, однако начинать лечение кетоконазолом предпочтительнее с точки зрения экономической эффективности (*Ann Intern Med* 1992; 117:655).
- **Кандидозный вагинит:** 200–400 мг /сут внутрь в течение 7 дней или 400 мг в течение 3 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 75% при нормальной кислотности желудочного сока: биодоступность уменьшается при снижении кислотности желудочного сока, что часто наблюдается у больных СПИДом.
- **Лечение больных с низкой кислотностью желудочного сока:** лучше всего применять азол, для всасывания которого не требуется желудочный сок, например, флуконазол. Либо следует принимать препарат одновременно с 580 мг гидрохлорида глутаминовой кислоты или запивать его стаканом (240 мл) кислого питья, например, колой, имбирным пивом или апельсиновым соком (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1671).
- **T_{1/2}:** 6–10 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени, однако при печеночной недостаточности период полувыведения не увеличивается.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ; транзиторное повышение активности трансаминаз (2–5%); дозозависимое снижение синтеза стероидных гормонов и тестостерона с развитием импотенции, гинекомастии, олигоспермии, снижением либидо, расстройствами менструального цикла (обычно при приеме доз ≥ 600 мг/сут в течение длительного времени); головная боль, головокружение, астения; сыпь; гепатит (чаще, чем при приеме других азолов); фульминантный гепатит с печеночной недостаточностью (1:15 000); сообщалось о редких случаях некроза печени; угнетение костного мозга (редко); гипотиреоз (генетически детерминированный); появление галлюцинаций (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Важные взаимодействия:** при повышении pH желудочного сока (т. е. при снижении кислотности) всасывание кетоконазола снижается; между приемом кетоконазола и приемом антацидов, H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы и содержащих буферные вещества форм диданозина должно проходить не менее двух часов; можно назначить другой противогрибковый препарат (*MMWR* 1999; 48[RR-10]:47) или *Видекс ЕС* (диданозин в кишечнорастворимых капсулах). Изониазид снижает эффективность кетоконазола; при одновременном применении с рифампином снижается активность обоих препаратов; при одновременном приеме с терфенадином (*Селданом*), цизапридом, хинидином и пимозидом — риск развития желудочковых аритмий (не

назначать одновременно). Другие лекарственные взаимодействия, указанные для итраконазола, относятся также и к кетоконазолу.

- **ИП и ННИОТ:** см. таблицу 5-31.

Таблица 5-31. Взаимодействия кетоконазола с АРВ препаратами

Препарат	ИП / ННИОТ	Кетоконазол	Режим дозирования
Индинавир	↑68%	—	Индинавир, 600 мг каждые 8 часов
Ритонавир	—	↑ в 3 раза	Доза кетоконазола ≤200 мг в сутки
Саквинавир	↑ в 3 раза	—	Стандартные дозы. Отслеживать побочные эффекты кетоконазола при дозе >200 мг в сутки
Нелфинавир	↑ на 35%	—	Стандартные дозы
Ампренавир	↑ на 31%	↑ на 44%	Возможно, следует снизить дозу, если она превышает 400 мг/сут
Лопинавир/ритонавир	↑ на 13%	↑ в 3 раза	Доза кетоконазола ≤200 мг в сутки
Невирапин	↑ на 15–30%	↓ на 63%	Не рекомендуется
Эфавиренз	—	Может ↓	Оптимальный режим дозирования не установлен; возможно, лучше назначить другой препарат из группы азолов
Атазанавир	Не изменяется	—	Стандартные дозы
Фосампренавир	↑	↑	Предположительно так же, как для ампренавира; с FPV/r — не превышать дозу 200 мг/сут
Типранавир	Может ↑	Может ↑	Не превышать дозу кетоконазола 200 мг/сут

- **Другие:** алкоголь — возможны дисульфирам-подобные реакции; пероральные антикоагулянты — повышение риска гипопротромбинемии; кортикостероиды — повышаются уровни метилпреднизолона; циклоспорин — повышается активность циклоспорина; фенитоин — могут снижаться уровни кетоконазола и повышаться уровни фенитоина; теофиллин — повышаются уровни теофиллина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. При введении животным больших доз препарата выявлены эмбриотоксический и тератогенный эффекты; исследования с участием людей не проводились; применять с осторожностью.

ЛАМИВУДИН (Lamivudine, 3ТС)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Эпивир* (GlaxoSmithKline).

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска и режимы дозирования**
 - 3ТС: таблетки по 150 мг и 300 мг; раствор 10 мг/мл (во флаконе 240 мл). Режим дозирования: 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки
 - AZT/3ТС: 300/150 мг (*Комбивир*). Режим приема: 1 таблетка 2 раза в сутки
 - AZT/3ТС/ABC: 300/150/300 мг (*Тризивир*). Режим приема: 1 таблетка 2 раза в сутки
 - 3ТС/ABC: 300/600 мг (*Элзиком*). Режим приема: 1 таблетка 1 раз в сутки
- **СОЦ**
 - 3ТС: таблетки или раствор: 300 долл. в месяц

- AZT/3TC: 640 долл. в месяц
- AZT/3TC/ABC: 1020 долл. в месяц
- 3TC/ABC: 760 долл. в месяц
- **Прием пищи.** Принимать независимо от приема пищи.
- **Почечная недостаточность.** Ламивудин: при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин — 150 мг 1 раз в сутки; 15–29 мл/мин — 150 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки; 5–14 мл/мин — 150 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки; <5 мл/мин или диализ — 50 мг, затем 25 мг 1 раз в сутки. При клиренсе креатинина <50 мл/мин *Комбивир*, *Тризивир* и *Эпзиком* не назначают.
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации отсутствуют; вероятно, назначать стандартные дозы
- **Гепатит В:** стандартная доза — 100 мг/сут; при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В препарат назначают в дозе 300 мг/сут (как при лечении ВИЧ-инфекции).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ

- **ВИЧ-инфекция:** в руководстве DHHS 2005 года содержится рекомендация включать ламивудин или эмтрицитабин в состав всех начальных схем терапии. Стандартная доза составляет 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Ламивудин входит в состав комбинированных препаратов *Комбивир*, *Тризивир* и *Эпзиком*, которые назначают из соображений удобства для пациентов.
- **Гепатит В:** ламивудин является мощным ингибитором репликации вируса гепатита В (*N Eng J Med* 1995; 333:1657). Активность препарата против HBV была доказана результатами нескольких исследований, в которых наблюдалось появление антител к HBeAg и исчезновение ДНК HBV (*Ann Intern Med* 1996; 125:705, *Lancet* 1995; 345:396), исчезновение из кровотока HBeAg (*N Eng J Med* 1998; 339:61), снижение уровней АЛТ (*J Infect Dis* 1999; 180:607) и улучшение состояния печени по результатам гистологического исследования (*N Eng J Med* 1998; 339:61). Тем не менее, анализ экономической эффективности показал, что ламивудин уступает интерферону при лечении хронического гепатита В (*Ann Intern Med* 2005; 142:821). Мутации гена YMDD приводят к формированию резистентности к ламивудину у 15–20% пациентов в первый год терапии и у 60–70% в течение 4 лет (*Gastroenterology* 2000; 119:172). Эти мутации приводят к вирусологической неудаче лечения и, в некоторых случаях, к обострению гепатита (*J Clin Virol* 2002; 24:173; *Lancet* 1997; 349:20; *Clin Infect Dis* 1999; 28:1032). Обострения гепатита могут развиваться после прекращения терапии ламивудином или на фоне терапии вследствие устойчивости к ламивудину. Частота мутации гена YMDD существенно увеличивается при сочетанной инфекции ВИЧ (*AIDS* 2003; 17:1649). Также с наличием резистентности коррелируют наличие HBeAg, уровень ДНК HBV >500 пг/мл и активность АЛТ, превышающая ВГН в 5 раз (Chang ML, *J Hepatol* 26 апреля 2005 г., электронная публикация). Тенофовир, энтекавир и адефовир обладают активностью против ламивудин-резистентного вируса гепатита В (*Hepatology* 2002; 36:507); резистентность к ним развивается значительного реже (<2% в год). Для лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В применяются следующие рекомендации.

ЛЕЧЕНИЕ ТОЛЬКО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: не включать в схему АРТ 3TC и FTC, чтобы сохранить возможность использовать их в будущем, или назначить схему, содержащую TDF/FTC.

ЛЕЧЕНИЕ ТОЛЬКО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: рассмотреть возможность применения адефовира, энтекавира или пегилированного интерферона.

ЛЕЧЕНИЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: рассмотреть возможность применения TDF/FTC (препарата *Трувада*) или TDF/3TC.

ПРЕИМУЩЕСТВА. Обладает активностью против ВИЧ, хорошо переносится, прием препарата не зависит от приема пищи, можно принимать 1 раз в сутки; есть комбинированные лекарственные формы с зидовудином (*Комбивир*), зидовудином/абакавиром (*Тризивир*) и абакавиром (*Элзиком*), активен против вируса гепатита В. Мутация резистентности к ламивудину (M184V) повышает чувствительность к зидовудину, ставудину, тенофовиру, замедляет накопление МРАТ и может отчасти нивелировать вызываемую ими резистентность. Иногда только наличие мутации 184V позволяет снизить вирусную нагрузку у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ.

НЕДОСТАТКИ. Резистентность высокого уровня обеспечивается точечной мутацией (184V); применение для лечения вирусного гепатита В в качестве монотерапии (без одновременного назначения других препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В) с высокой вероятностью приведет к возникновению резистентности HBV к ламивудину. Отмена препарата у пациентов с хроническим гепатитом В может вызвать обострение гепатита В.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Имеется обширный опыт применения ламивудина в комбинации с зидовудином, тенофовиrom, ставудином, диданозином, который подтверждает наличие мощного противовирусного действия препарата, прекрасной краткосрочной и долгосрочной переносимости, но также раннее появление мутации резистентности M184V при недостаточном подавлении репликации вируса.

- В ходе клинического испытания **ACTG 384** было обнаружено, что комбинация AZT/3TC/EFV более эффективно снижает вирусную нагрузку и лучше переносится, чем комбинация ddI/d4T/EFV (*N Engl J Med* 2003; 349:2298).
- В исследовании **Gilead 903** проводилось сравнение эффективности комбинаций 3TC/TDF/EFV и 3TC/d4T/EFV при применении в качестве схем начальной терапии. Результаты через 144 недели оказались похожими: в обеих группах вирусная нагрузка составила <50 копий/мл у 69–73% пациентов согласно ИТТ-анализу (отсутствие данных о пациенте приравнивалось к неэффективности лечения) (*JAMA* 2004; 292:191).
- В исследовании **CNA 30024** проводилось сравнение эффективности схем ABC/3TC/EFV и AZT/3TC/EFV у 699 пациентов, ранее не получавших терапии. Через 48 недель согласно ИТТ-анализу вирусная нагрузка была <50 копий/мл у 69% и 70% пациентов соответственно (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1038). Результаты этого исследования стали предпосылкой для создания комбинированного препарата *Элзиком*.
- В ходе исследования **ESS 30008** проводилось сравнение схем приема ABC/3TC два раза в сутки и один раз в сутки. В исследование были включены пациенты, принимавшие ABC/3TC 2 раза в сутки в комбинации с ИП или ННИОТ, у которых на фоне терапии был достигнут достаточный уровень вирусологического ответа. Измерения вирусной нагрузки через 48 недель показали, что вирусологический ответ на терапию сохранился у 81% пациентов, принимавших ABC/3TC один раз в сутки, и у 82% пациентов, принимавших ABC/3TC два раза в сутки. Различий в спектре побочных эффектов и показателях лимфоцитов CD4 в обеих группах не выявлено, реакции гиперчувствительности к абакавиру не развивались. Степень соблюдения режима лечения была выше в группе, принимавшей ABC/3TC один раз в сутки. (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 572).
- **Схемы, состоящие из трех НИОТ.** В исследовании ACTG 5095 проводилось сравнение схем AZT/3TC/ABC и EFV/3TC/AZT ± ABC. Исследование было прекращено досрочно из-за более высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей схему из трех НИОТ (21% по сравнению с 10%) (*N Engl J Med* 2004; 350:1850). В исследовании ESS 30009 сравнивались схемы ABC/TDF/3TC и EFV/3TC/ABC. Это исследование также было прекращено досрочно из-за более высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей схему из трех НИОТ (49% по сравнению с 5%). У всех пациентов с вирусологической неэффективностью у вируса

была обнаружена мутация 184V. Схемы, состоящие из трех НИОТ, не рекомендуются для начальной терапии за исключением случаев, когда невозможно назначить схему на основе ИП или ННИОТ. Если назначается схема из трех нуклеозидных аналогов, она должна включать аналог тимидина (зидовудин или ставудин).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Монотерапия ламивудином или отсутствие адекватного подавления репликации вируса при приеме схемы, включающей ламивудин, приводят к быстрой селекции штаммов с мутацией M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к ламивудину и эмтрицитабину. Штаммы с мутацией M184V характеризуются повышенной чувствительностью к зидовудину, ставудину и тенофовиру и немного сниженной чувствительностью к абакавиру и диданозину; это снижение клинически незначимо в отсутствие других МРАТ. Мутация 184V, по-видимому, приводит к снижению способности вируса к репликации, поэтому применение ламивудина у пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ приводит к снижению вирусной нагрузки в среднем на 0,5 log₁₀ копий/мл. Предполагается, что мутация 184V снижает жизнеспособность вируса (*New Microbiol* 2004; 27 Suppl 2:31; *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2:147). При наличии мутации K65R и нескольких МРАТ противовирусная эффективность ламивудина снижается в 3–9 раз. Комплекс Q151M и вставка T69 приводят к резистентности к ламивудину, а также к полирезистентности к НИОТ. Все вышеперечисленное справедливо также и для эмтрицитабина (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 713).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86%.
- **T_{1/2}:** от 3 до 6 часов; из клетки: 12 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** 13% (соотношение концентраций в СМЖ и плазме крови = 0,11). Уровень препарата в СМЖ превышает IC₅₀, и было продемонстрировано исчезновение РНК ВИЧ из СМЖ на фоне терапии (*Lancet* 1998; 351:1547).
- **Выведение:** 71% полученной дозы выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Опыт применения препарата у более чем 25 000 пациентов, принимавших ламивудин по программе расширенного доступа к лечению, свидетельствует о его минимальной токсичности. Нечастые осложнения включают головную боль, тошноту, диарею, боли в животе и бессонницу. Сравнение побочных реакций, развившихся у пациентов, которые принимали ламивудин + зидовудин (n=231), и у пациентов, получавших только зидовудин (n=230), в четырех исследованиях (A3001, A3002, B3001 и B3002), не выявило клинических или лабораторных отклонений, которые можно было бы объяснить только приемом ламивудина. Сообщалось о случаях развития панкреатита при применении ламивудина в педиатрической практике.

- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса:** в списке общих побочных эффектов препаратов класса НИОТ указывают лактацидоз и жировую дистрофию печени, хотя неясно, развиваются ли эти побочные эффекты на фоне применения ламивудина. Чаще всего они связаны с приемом ставудина, зидовудина и диданозина (*Clin Infect Dis* 2002; 34:838).
- **Гепатит В:** у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В отмена ламивудина может привести к молниеносному обострению гепатита с повышением уровня ДНК HBV и повышением активности АЛТ (**предупреждение FDA в черной рамке**). У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В необходимо в течение нескольких месяцев после прекращения приема ламивудина тщательно следить за показателями функции печени и проявлять настороженность в отношении клинических проявлений гепатита. Восстановление иммунной системы и развитие резистентности к вирусу гепатита В также могут вызвать обострение гепатита В.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ТМП-СМК (160/800 мг 1 раз в сутки) повышает уровни ламивудина, однако коррекция дозы не требуется ввиду безопасности ламивудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на грызунах препарат не оказывал канцерогенного или тератогенного эффекта; исследование проникновения через плаценту у человека установило, что соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 1,0. Исследования с участием беременных показали хорошую переносимость ламивудина; также было установлено, что фармакокинетические свойства препарата во время беременности практически не изменяются (*MMWR* 1998; 47[RR-2]:6). Препарат широко используется при беременности, безопасность его применения установлена, также установлена его эффективность в отношении профилактики перинатальной передачи ВИЧ при применении в комбинации с зидовудином (*Lancet* 2002; 359:1178). Комбинация зидовудина и ламивудина является наиболее предпочтительным сочетанием двух НИОТ («нуклеозидным скелетом») для лечения ВИЧ-инфекции у беременных (рекомендации DHHS от 7 апреля 2005 г.)

ЛАМПРЕН (Lamprene) — см. Клофазимин (стр. 176)

ЛЕЙКОВОРИН (Leucovorin) [Фолиевая кислота (Folinic Acid)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ

- Таблетки: 5, 10, 15, 25 мг; таблетка 5 мг стоит 2,85 долл.
- Формы для парентерального введения: 50, 100 и 350 мг; 3 мг/мл; 100 мг стоит 36, 39 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: кальциевая соль фолиевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ: применяется в качестве антидота для устранения токсического действия метотрексата и других препаратов-антагонистов фолиевой кислоты.

ПРИМЕЧАНИЕ. Простейшие не в состоянии усваивать лейковорин, поскольку им в качестве кофактора необходима парааминобензойная кислота. Препарат не ослабляет противомикробное действие триметоприма и пириметамина. Обычно ВИЧ-инфицированным пациентам препарат назначают для профилактики гематологических токсических эффектов пириметамина и триметрексата. Препарат обычно назначают внутрь, но при рвоте или голодании необходимо парентеральное введение.

- **Лечение токсоплазмоза:** пириметамин 50–75 мг/сут + лейковорин 10–20 мг/сут на протяжении 6 недель; поддерживающая терапия: пириметамин 50 мг/сут + лейковорин 15 мг/сут.
- **Профилактика токсоплазмоза:** пириметамин + лейковорин 25 мг каждую неделю (с дапсоном).

ФАРМАКОКИНЕТИКА: нормальный уровень фолатов составляет 0,005–0,015 мкг/мл, уровни ниже 0,005 мкг/мл свидетельствуют о дефиците фолатов, а при уровне менее 0,002 мкг/мл развивается мегалобластная анемия. Прием препарата в дозе 15 мг/сут позволяет поддерживать уровень фолатов в среднем 0,268 мкг/мл.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: не токсичен при применении в терапевтических дозах. Редко развиваются реакции гиперчувствительности.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С.

ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР (Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Калемпа* (Abbot Laboratories).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы, содержащие лопинавир 133 мг + ритонавир 33 мг; раствор для приема внутрь, содержащий 80 мг лопинавира + 20 мг ритонавира в 1 мл; в начале 2006 г. ожидается появление на фармакологическом рынке таблеток, содержащих лопинавир 200 мг + ритонавир 50 мг; 2 таблетки внутрь 2 раза в сутки или 4 таблетки внутрь 1 раз в сутки.
- **Режимы дозирования:** 400/100 мг 2 раза в сутки или 800/200 мг 1 раз в сутки; раствор для приема внутрь 5 мл 2 раза в сутки или 10 мл 1 раз в сутки. Раствор для приема внутрь иногда предпочтителен при наличии непереносимости со стороны ЖКТ; содержит 42% алкоголя. Режим приема препарата 1 раз в сутки (800/200 мг) оказался терапевтически равноценным стандартному режиму 2 раза в сутки при лечении пациентов, ранее не получавших терапии; этот режим теперь одобрен FDA. Тем не менее, в этой ситуации минимальные уровни препараты ниже и нестабильны (*J Infect Dis* 2004; 189:265). При лечении пациентов, ранее получавших терапию, предпочтителен стандартный режим приема препарата (2 раза в сутки).
- **СОЦ:** 650 долл. в месяц.
- **Новая форма выпуска:** ожидается в 2006 г., таблетки 200/50 мг. Это позволит уменьшить число принимаемых таблеток до четырех в сутки, обеспечит более удовлетворительную биодоступность и меньшую зависимость от приема пищи (III Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, июль 2005 г., тезисы WeOa 0206).
- **Прием пищи:** принимать во время еды.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: стабилен в течение двух месяцев при комнатной температуре (15–30°C); при хранении в холодильнике сохраняет стабильность до срока годности, указанного на упаковке; лекарственная форма 200/50 мг более стабильна при комнатной температуре.

АКТИВНОСТЬ. Противовирусная активность лопинавира в отношении ВИЧ дикого типа приблизительно в 10 раз выше, чем у ритонавира. Величина IC_{50} для вируса дикого типа с учетом связывания препарата с белками составляет 0,07 мкг/мл. При приеме 2 раза в сутки средние минимальные уровни лопинавира превышают IC_{50} более чем в 75 раз. Наблюдается аддитивный эффект *in vitro* при одновременном применении с индинавиром и ампренавиром и синергизм при одновременном применении с саквинавиром (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2249).

ПРЕИМУЩЕСТВА: обладает сильным противовирусным действием; в клинических испытаниях показывал неизменно лучшие результаты по сравнению с другими препаратами; продолжительность лечебного эффекта доказана результатами пятилетних наблюдений; отсутствие формирования резистентности к ИП при вирусологической неэффективности терапии, если ранее не применялись другие ИП; комбинированный препарат с ритонавиром; чаще сохраняет эффективность против резистентного к ИП ВИЧ, чем некоторые другие утвержденные к применению ИП, за исключением TPV/r.

НЕДОСТАТКИ: необходимость принимать во время еды; необходимость принимать препарат два раза в сутки, если пациент ранее получал ИП; непереносимость со стороны

ЖКТ; гиперлипидемия и другие метаболические побочные эффекты ингибиторов протеазы; ограниченный опыт применения у беременных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

■ Пациенты, ранее не получавшие АРВ препараты

- **Испытание M97-720** — клиническое испытание II фазы с целью подбора дозы, в котором исследовалась комбинация LPV/r + d4T/3TC. В испытании приняли участие 100 ранее не получавших АРТ пациентов с вирусной нагрузкой >5000 копий/мл. По результатам ИТТ анализа через 48 недель у 82% пациентов, получавших 400/100 мг лопинавира/ритонавира 2 раза в сутки, вирусная нагрузка была <400 копий/мл, а у 78% вирусная нагрузка была <50 копий/мл (*AIDS* 2001; 15:F1). Через 4 года у 70% пациентов вирусная нагрузка сохранялась на уровне <50 копий/мл, прирост количества лимфоцитов CD4 по сравнению с исходным уровнем составил в среднем 440 мкл⁻¹. У изолятов ВИЧ, выделенных от 6 пациентов, у которых вирусная нагрузка вернулась к определяемому уровню (>400 копий/мл), не было выявлено мутаций резистентности ни к одному из ингибиторов протеазы (*AIDS* 2004; 18:775).
- Исследование **M98-863** — клиническое испытание III фазы, в котором сравнивалась эффективность LPV/r/d4T/3TC и NFV/d4T/3TC. В испытании приняли участие 653 ранее не получавших АРТ пациента (*N Engl J Med* 2002; 346:2039). Согласно результатам ИТТ анализа, через 48 недель вирусная нагрузка была <400 копий/мл у 75% пациентов, получавших LPV/r, и у 63% пациентов, получавших NFV ($p = 0,001$); вирусная нагрузка была <50 копий/мл у 67% и 52% соответственно ($p < 0,001$). Оба режима характеризовались хорошей переносимостью. Среди пациентов, у которых лечение было неэффективным, мутации резистентности вируса к ИП были обнаружены у 43 из 96 (45%) в группе NFV и у 0 из 51 в группе LPV/r (*J Infect Dis* 2004; 189:51). Резистентность к ламивудину отмечалась у 79 из 123 пациентов (82%), у которых было неэффективно лечение схемой, содержащей NFV, и у 19 из 74 пациентов (45%), у которых было неэффективно лечение схемой, содержащей LPV/r.
- **Сравнение режимов приема LPV/r один и два раза в сутки.** 38 пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, были рандомизированы в группы, получавшие LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки, и LPV/r, 800/200 мг 1 раз в сутки. Среднее значение (± 1 стандартное отклонение) минимальных уровней лопинавира составило $3,6 \pm 3,4$ мкг/мл и $7,1 \pm 2,9$ мкг/мл для режима 1 раз в сутки и 2 раза в сутки соответственно. Вирусная нагрузка снизилась до <50 копий/мл у 74% и 79% испытуемых соответственно ($p = 0,7$) (*J Infect Dis* 2004; 189:265). Фармакокинетические исследования показали, что в двух группах были близкие АУС и C_{max} лопинавира, но при приеме препарата 1 раз в сутки минимальные концентрации были ниже и варьировали в более широких пределах. В ходе регистрационного исследования 418 (Study 418) проводилось сравнение комбинаций TDV/FTC + либо LPV/r 800/200 мг 1 раз в сутки, либо LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки; в исследование было включено 190 пациентов. Через 96 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была у 57%, принимавших LPV/r 1 раз в сутки, и у 53%, принимавших LPV/r 2 раза в сутки. Диарея значительно чаще развивалась в группе пациентов, принимавших LPV/r 1 раз в сутки, и послужила причиной более частого выхода пациентов из исследования (17% и 9% соответственно) (III Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, июль 2005 г., тезисы WePe 12.3 C12).

■ Пациенты, ранее получавшие АРТ

- Испытание **M98-957** было посвящено схемам спасения. В исследовании приняли участие 57 пациентов, для которых по крайней мере две попытки лечения ИП-содержащими схемами оказались неудачными. В этом испытании сравнивались результаты применения двух режимов дозирования LPV/r (533/133 мг 2 раза в сутки и 400/100 мг 2 раза в сутки); препарат принимали в комбинации с эфавирензом. Через 72 недели вирусная нагрузка была <400 и <50 копий/мл у 88%

и 81% пациентов соответственно по данным анализа лечебного эффекта (as-treated). По результатам ИТТ анализа вирусная нагрузка была <400 и <50 копий/мл у 67% и 61% пациентов соответственно. Реакция на лечение зависела от числа мутаций резистентности к лопинавиру до начала терапии. Вирусная нагрузка <400 копий/мл была достигнута у 91% пациентов с 0–5 мутациями, у 71% пациентов с 6–7 мутациями и у 33% с 8–10 мутациями резистентности (*Antiviral Ther* 2002; 7:165).

- **M97-765** — клиническое испытание II фазы, в котором приняли участие 70 пациентов, ранее не принимавших ННИОТ, с вирусной нагрузкой 1000–100 000 копий/мл (медиана вирусной нагрузки составляла 10 000 копий/мл, а среднее количество лимфоцитов CD4 — 349 мкл^{-1}) на фоне приема ИП-содержащей схемы АРТ. Пациенты получали LPV/r + NVP + 2 ННИОТ. Через 48 недель у 60% пациентов вирусная нагрузка была <50 копий/мл по результатам ИТТ анализа (*J Virol* 2001; 70:7462).
- **BMS 043** — открытое рандомизированное клиническое испытание, в котором сравнивалась эффективность не усиленного ритонавиром атазанавира (ATV) и LPV/r; оба препарата назначались в комбинации с двумя ННИОТ, выбранными на основании результатов тестирования вируса на резистентность. В исследовании приняли участие 300 пациентов, у которых текущая схема АРТ с ИП была неэффективна, т. е. концентрация РНК ВИЧ ≥ 1000 копий/мл (II Конференция IAS, 2003 г., тезисы 117). Вирусологический ответ через 24 недели терапии был лучше в группе LPV/r (снижение на $2,11 \log_{10}$ копий/мл в группе LPV/r и на $1,57 \log_{10}$ копий/мл в группе ATV, $p = 0,032$). По результатам ИТТ анализа, снижение вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл произошло у 54% в группе LPV/r и у 38% в группе ATV ($p = 0,008$). Различия между показателями эффективности LPV/r и ATV были более выражены у пациентов, которые в прошлом принимали больше антиретровирусных препаратов или у которых вирус обладал более выраженными резистентными свойствами.
- **Исследование RESIST**. При анализе подгрупп пациентов, у которых была зарегистрирована неэффективность препаратов из всех трех классов, было обнаружено, что у пациентов, принимавших TPV/r, через 24 недели частота вирусологического ответа (<400 копий/мл) была выше (116/293, 40%), чем у пациентов, рандомизированных в группу LPV/r (62/290, 21%) (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 560).
- **ACTG 51250** — исследование, в котором пациенты были рандомизированы на две группы: в первой группе пациентам назначили новую схему терапии (LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки), а вторая продолжала принимать прежнюю схему ВААРТ с двумя ННИОТ. Применение схемы АРТ без ННИОТ сопровождалось уменьшением липоатрофии и повышением уровней липидов в сыворотке крови; уровень глюкозы в крови не менялся (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 40).
- **A5116** — рандомизированное клиническое исследование упрощения режима терапии, в котором сравнивались схемы LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки + EFV, 600 мг 1 раз в сутки, и EFV + два ННИОТ у пациентов, получавших ВААРТ (в частности, схемы с индинавиром) более 18 месяцев, с вирусной нагрузкой <200 копий/мл. ННИОТ-содержащая схема АРТ была менее токсичной (по причине токсичности прекратили участие в исследовании 17% и 5% пациентов соответственно; $p < 0,002$), и характеризовалась более высокой частотой снижения вирусной нагрузки ($p = 0,09$, ИТТ анализ) (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 162).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Большие мутации резистентности не установлены. У ранее не получавших АРТ пациентов, которым назначался LPV/r, резистентность вируса формировалась редко, судя по результатам генотипического или фенотипического анализа. Резистентность обычно возникает в результате накопления множественных мутаций

резистентности к ИП, отражающих применение ИП-содержащих схем в прошлом, в кодонах 10, 20, 24, 32, 33, 46, 47, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 82, 84 и 90. По результатам клинических исследований, ответ на терапию снижается при наличии у вируса ≥ 4 мутаций (VIII CROI, Чикаго, Иллинойс, 2001, тезисы 525). Мутация I50V, закрепление которой происходит на фоне приема ампренавир, приводит к существенному снижению чувствительности к лопинавиру. Можно выполнить фенотипирование, чтобы облегчить интерпретацию генотипического анализа. Мутация 63P часто встречается у пациентов, не принимавших ИП; эта мутация в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП приводит к неэффективности терапии лопинавиrom/ритонавиrom (*Topics in HIV Med* 2003; 11:92).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** около 80% при приеме во время еды и 48% при приеме натощак. Добавление ритонавира приводит к существенному увеличению концентраций лопинавира, AUC и $T_{1/2}$, что обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A4 цитохрома P450. Средние концентрации лопинавира в плазме крови в состоянии равновесия при одновременном приеме ритонавира в 15–20 раз выше по сравнению с приемом без ритонавира. Поскольку активность ритонавира *in vitro* в 10 раз ниже, чем активность лопинавира, ритонавир в основном действует как фармакологический усилитель, а не как антиретровирусный препарат *per se*. Препарат активно связывается с белками, однако его способность проникать через гематоэнцефалический барьер обеспечивает концентрацию в ЦНС выше IC_{50} (*AIDS* 2005; 19:949).
- **$T_{1/2}$:** 5–6 часов.
- **Выведение:** в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4 цитохрома P450. При приеме LPV/r происходит ингибирование изоферментов CYP3A4, в меньшей степени, чем при приеме ритонавира в терапевтической дозе, и в той же степени, что и при приеме индинавира. Фармакокинетика ампренавир, назначаемого в комбинации с LPV/r, дает возможность предположить, что LPV/r является индуктором изофермента CYP3A4. Менее 3% препарата выделяется в неизменном виде с мочой.
- **Почечная недостаточность:** данных нет, рекомендуется обычная доза. LPV/r не удаляется во время гемодиализа (*AIDS* 2001; 15:662).
- **Печеночная недостаточность:** какие-либо рекомендации по коррекции режима дозирования отсутствуют. При терминальной стадии заболевания печени использовать с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Лекарственный препарат обычно хорошо переносится, в фазе II и III клинических испытаний прекращение терапии вследствие побочных реакций на препарат потребовалось в 2% случаев в течение первых 48 недель терапии.

- **Диарея.** Наиболее частые побочные эффекты были со стороны ЖКТ; диарея, по крайней мере, умеренной степени тяжести, развивалась в 15–25% случаев. Пациенты часто жалуются на боли в животе и тошноту; при использовании раствора для приема внутрь побочные эффекты со стороны ЖКТ могут уменьшиться.
- **Активность трансаминаз.** Изменения лабораторных показателей через 72 недели терапии включали повышение активности трансаминаз (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз) в 10–12% случаев.
- **Побочные эффекты, характерные для всех препаратов данного класса:** резистентность к инсулину, формирование жировых отложений и гиперлипидемия. Клинические испытания показали увеличение уровня триглицеридов (>750 мг/дл) в 12–22% случаев и повышение уровня холестерина (>300 мг/дл) в 14–22% случаев у ранее не получавших АРТ пациентов, принимающих LPV/r. В клиническом испытании M98-863, в котором сравнивались эффекты терапии LPV/r и NFV у 653 пациентов, был обнаружен сопоставимый прирост уровня холестерина (в среднем примерно на 50 мг/дл), а повышение уровня триглицеридов составило в среднем около 100 мг/дл в группе LPV/r и 25 мг/дл в группе NFV. В группе не инфицированных ВИЧ мужчин-добровольцев, принимавших LPV/r в течение 10 дней, главным образом наблюдалось значимое

повышение уровня триглицеридов (в среднем на 83%); чувствительность к инсулину менялась незначительно (*AIDS* 2004; 18:641).

- Сообщалось о 7 случаях образования камней в почках или в протоках околоушных слюнных желез (*AIDS* 2004; 18:705).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: в основном связаны с ингибированием изоферментов CYP3A4 и заключаются в увеличении периода полувыведения лекарственных препаратов, которые метаболизируются этим путем. Ингибирование выражено в меньшей степени, чем при приеме терапевтических доз ритонавира.

- **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r противопоказано:** астемизол, терфенадин, флекаинид, пропafenон, рифампин, симвастатин, ловастатин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, производные алкалоидов спорыньи, препараты зверобоя и рифапентин.

- **Лекарственные препараты, одновременное применение которых с LPV/r требует коррекции режима дозирования:**

- Рифабутин: C_{min} повышается в 3 раза; уменьшить дозу рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю, лопинавир назначать в стандартной дозе.
- Фенитоин: AUC лопинавира снижается на 33%, уровни фенитоина снижаются на 31%; применять с осторожностью.
- Кларитромицин: AUC кларитромицина увеличивается на 77%; при почечной недостаточности необходимо уменьшить дозу кларитромицина.
- Метадон: AUC метадона снижается на 26–36%; необходимо наблюдение за состоянием пациента в связи с риском развития синдрома отмены (единые диагностические критерии синдрома отмены отсутствуют).
- Аторвастатин: AUC увеличивается на 450%; использовать минимальную дозу (10 мг/сут) или назначить другой препарат, например, правастатин, флувастатин или розувастатин.
- Правастатин: уровни увеличиваются на 33%; коррекции дозы не требуется.
- Кетоконазол: уровни увеличиваются в 3 раза; суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
- Оральные контрацептивы: AUC этинилэстрадиола уменьшается на 42%; при продолжении приема КОК применять двойной метод контрацепции или перейти на другой метод предохранения от беременности.
- Препараты для лечения эректильной дисфункции: следует ожидать увеличения уровня силденафила; не следует превышать дозу 25 мг/48 часов. Варденафил: нет данных; не превышать дозу 2,5 мг/72 часа. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг/72 часа.
- Противосудорожные средства: уровни лопинавира и фенитоина снижаются на 33% и на 31% соответственно. Карбамазепин и фенобарбитал могут снижать уровень лопинавира в сыворотке крови. Может быть целесообразным терапевтический мониторинг препаратов или назначение других противосудорожных препаратов (т. е. вальпроевой кислоты, ламотригина, леветирацетама).
- Атовакгон: уровни атовакгона могут снижаться, что требует коррекции дозы.
- Тенофовир: уровни тенофовира возрастают на 34%; клиническая значимость неизвестна; коррекция дозы не рекомендуется.
- Такролимус: период полувыведения такролимуса возрастает в 10 раз (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 662); период полувыведения сиролимуса также может значительно увеличиться.

Таблица 5-32. Рекомендации по коррекции режимов дозирования АРВ препаратов при одновременном применении их с LPV/r

Лекарственный препарат	Изменения концентраций лекарственного препарата, применяемого одновременно с лопинавиром	Изменения концентраций лопинавира	Рекомендации по коррекции режима дозирования
Ампренавир	↑ или ↓	Нет изменений или ↓	APV, 750 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки Добавление эфавиренза не влияет на фармакокинетику ИП (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 79).
Эфавиренз	Не изменяются	C_{min} ↓ 39%	EFV, 600 мг перед сном + LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки
Индинавир	↑ C_{min} в 3 раза	Нет изменений	IDV, 600 или 666 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки
Невирапин	Не изменяются	↓ C_{min} 55%	NVP в стандартной дозе + LPV/r, 533/133 мг 2 раза в сутки
Саквинавир	↑ C_{min} в 3,6 раза		SQV (<i>Инвираза</i> или <i>Фортоваза</i>), 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки*
Нелфинавир	↑ 25%	↓ 27%	Недостаточно данных; не назначать одновременно
Делавирдин	Не изменяются	↑ 8–134%	Данные ограничены
Атазанавир	↑	↔	ATV, 200 мг 1 раз в сутки + LPV, 3 капсулы 2 раза в сутки
Фосампренавир	↓ 64%	↓ 53%	Определенные рекомендации по режимам дозирования отсутствуют. FPV, 1400 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 533/133 мг приводит к ↓ C_{min} на 42% по сравнению с FPV 700/RTV 100 мг 2 раза в сутки. Применять с осторожностью.

* Синергизм in vitro (Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2249).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Проникновение через плаценту установлено в экспериментах на крысах (соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 0,08). Исследования канцерогенности на животных не завершены. Препарат не оказывал тератогенного действия в экспериментах на грызунах (однако наблюдались задержка окостенения скелета и аномалии строения скелета у новорожденных при применении доз, токсичных для материнского организма). Данные по применению у беременных женщин ограничены, но может потребоваться увеличение дозы из-за ожидаемого снижения уровней лопинавира. В рекомендациях DHHS от 6 августа 2005 г. LPV/r предлагается в качестве альтернативы схемам выбора BAART, включающим NFV или SQV/r.

ЛОРАЗЕПАМ (Lorazepam)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ативан* (Wyeth) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 0,5 мг — 0,90 долл.; 1 мг — 1,17 долл.; 2 мг — 1,71 долл.; флаконы: 2 мг, 4 мг, 20 мг, 40 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: бензодиазепин, контролируемое вещество, категория IV (см. стр. 139)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗЫ: препарат выбора из класса бензодиазепинов при применении с ИП и ННИОТ.

- Тревога: 1–2 мг 2–3 раза в сутки; начинать с малых доз с постепенным повышением до стандартной суточной дозы 2–6 мг/сут, разделяемой на 2–3 приема.
- Внутривенное введение: 2 мг.
- Бессонница с тревогой: 2–4 мг перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **T_{1/2}:** 10–25 часов.
- **Выведение:** подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени и выводится с мочой в виде неактивного метаболита. Не рекомендуется назначать при тяжелых заболеваниях печени и почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: см. раздел «Бензодиазепины». Аддитивный эффект угнетения ЦНС при одновременном применении с другими депрессантами ЦНС, включая алкоголь. Необходимо предупреждать пациентов о продолжительном седативном действии и о снижении памяти в течение более 8 часов. Инъекция лоразепама может нарушать координацию движений на период от 24 до 48 часов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Токсичен для плода. Противопоказан.

ЛОТРИМИН (Lotrimin) — см. Клотримазол (стр. 176)

МАРИНОЛ (Marinol) — см. Дронабинол (стр. 188)

МЕГЕЙС (Megace) — см. Мегестрола ацетат (ниже)

МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТ (Megestrol acetate)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Мегейс* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 20 мг — 0,67 долл., 40 мг — 1,15 долл.; суспензия для приема внутрь: 40 мг/мл — 155 долл./240 мл или 0,65 долл./40 мг.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетический прогестин, по структуре близкий к прогестерону.

ПОКАЗАНИЯ: стимулятор аппетита, способствует увеличению веса у пациентов с ВИЧ-инфекцией или с онкологическим заболеванием; опасения связаны с тем, что увеличение веса тела происходит за счет жировой ткани.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Суспензия для приема внутрь:** 400 мг/сут (20 мл 1 раз в сутки), максимальная доза 800 мг/сут.
- **Таблетки:** 400–800 мг/сут (предпочтительнее суспензия).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Контролируемое испытание с участием 271 ВИЧ-инфицированного пациента с истощением показало, что испытуемые, получавшие мегестрол в дозе 800 мг/сут, прибавили в весе в среднем на 4 кг больше, чем испытуемые, получавшие плацебо (*Ann Intern Med* 1994; 121:393). Однако в основном увеличение веса происходило за счет жировой ткани. В другом исследовании было обнаружено, что суточный прирост количества потребляемых калорий спустя 8 недель от начала приема препарата сохранялся не у всех пациентов (*Ann Intern Med* 1994; 121:400). Опубликованные данные относятся только к применению препарата у мужчин. Большинство специалистов рекомендуют мужчинам принимать мегестрол в комбинации с тестостероном (заместительной терапией в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели) или анаболическими стероидами и выполнять физические упражнения на отягощение (*N Engl J Med* 1999; 340:1740).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **T_{1/2}:** 30 часов.
- **Выведение:** от 60 до 80% выделяется с мочой, от 7 до 30% — с калом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Наиболее серьезными** являются гипогонадизм (который может ускорить истощение), диабет и недостаточность надпочечников.
- **Наиболее частыми** являются диарея, импотенция, сыпь, метеоризм, астения, гипергликемия (5%) и боли.
- **Менее частые или редкие** включают туннельный синдром запястья, тромбозы, тошноту, рвоту, отеки, вагинальное кровотечение и алопецию; при приеме высоких доз препарата (от 480 мг до 1600 мг/сут) — гиперпноз, тяжесть в грудной клетке, небольшое повышение АД, одышка, застойная сердечная недостаточность.
- В FDA было сообщено о 5 случаях синдрома Кушинга, 12 случаях впервые проявившегося диабета и 17 случаях недостаточности надпочечников на фоне приема мегестрола (*Arch Intern Med* 1997; 157:1651).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не является субстратом CYP3A4. Не вступает в лекарственные взаимодействия с рифабутином и зидовудином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. Прием прогестагенов в течение первых 4 месяцев беременности приводит к аномалиям развития половых органов у плодов мужского и женского пола.

МЕПРОН (Merpron) — см. Атоваквон (стр. 161)

МЕТАДОН

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Долофин* (Roxane) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Таблетки: 5 мг — 0,08 долл., 10 мг — 0,14 долл. Обычная стоимость годового курса поддерживающей терапии метадонотом составляет в среднем 180 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: опиат, контролируемое вещество, категория II. FDA ограничивает число врачей, имеющих право назначать курс поддерживающей терапии метадонотом, теми, кто имеет лицензию на предоставление такой услуги, и теми, кто принимает участие в работе программ метадонотомой поддержки. Однако врачи, имеющие лицензию, могут назначать метадон для купирования болевого синдрома.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Детоксификация** при выраженных симптомах опиатной абстиненции: начальная доза определяется исходя из степени толерантности к опиату и обычно составляет 15–20 мг; может потребоваться увеличение дозы. При назначении препарата в суточной дозе 40 мг состояние пациента обычно стабилизируется; через 2–3 дня после стабилизации состояния пациента дозу начинают снижать на 20% в сутки. Детоксификация должна быть завершена за <180 дней, иначе встает вопрос о назначении поддерживающей терапии.
- **Поддерживающая терапия**, в которой метадон, принимаемый внутрь, заменяет пациенту героин и другие морфиноподобные препараты: начальная доза 15–30 мг в зависимости от интенсивности потребления опиатов, вплоть до 40 мг/сут. В дальнейшем дозу метадона корректируют в зависимости от состояния пациента. Как правило, поддерживающая доза составляет 40–100 мг/сут, но иногда требуются более высокие дозы. Большинство штатов ограничивают максимальную ежедневную дозу до 80–120 мг/сут.

Примечание: в течение первых 3 месяцев и всем пациентам, получающим метадон в дозе >100 мг/сут, необходимо приходить в клинику 6 раз в неделю для приема препарата под медицинским контролем. При хорошем соблюдении режима терапии и улучшении состояния, посещение клиники для приема препарата под медицинским контролем может быть сокращено до трех раз в неделю, при этом пациенту выдают запас препарата для самостоятельного приема, достаточного максимум на 2 дня. Спустя 2 года можно сократить количество посещений клиники до 2 раз в неделю, во время которых выдается трехдневный запас метадона. Спустя 3 года пациенту можно выдавать уже запас препарата на 6 дней, сократив количество посещений до одного раза в неделю.

- **Купирование болевого синдрома:** 2,5–10,0 мг внутрь, подкожно или внутримышечно каждые 3–4 часа или 5–20 мг внутрь каждые 6–8 часов при сильных хронических болях у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** всасывается >90%.
- **T_{1/2}:** 25 часов. Продолжительность действия при повторном введении составляет 24–48 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени с помощью системы цитохрома P450 (2B6>2C19>3A4). В неизмененном виде выводится с мочой; скорость выведения увеличивается при подкислении мочи; метаболиты выводятся с мочой и калом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Острая токсическая реакция:** угнетение ЦНС (ступор или кома), угнетение дыхания, слабость мышц, холодная кожа, брадикардия, гипотензия.
- **Лечение:** респираторная поддержка ± промывание желудка (даже через несколько часов после приема, поскольку метадон вызывает пилороспазм) ± налоксон (но действие налоксона может закончиться раньше, чем восстановится функция дыхательного центра (может потребоваться повторное введение препарата), кроме того, налоксон может спровоцировать развитие острого синдрома отмены).

- **Хроническое токсическое действие:** толерантность/физическая зависимость с синдромом абстиненции после отмены препарата, который развивается через 3–4 дня после приема последней дозы. У пациента появляются слабость, тревога, анорексия, бессонница, боли в животе, головные боли, повышенное потоотделение, чередование ощущений жара и холода.
- **Лечение:** детоксификация.

Таблица 5-33. Лекарственные взаимодействия метадона

Лекарственный препарат	Изменения уровней метадона	Изменения уровней препарата, принимаемого одновременно с метадонам	Комментарии
Абакавир	↓ уровней	↓ C_{\max}	Необходимость коррекции дозы маловероятна
Ампренавир (и фосампренавир)	↓ на 13% (активный метаболит)	↓ на 25%	Наблюдение; может потребоваться увеличение дозы метадона. Признаки синдрома отмены не наблюдались
Диданозин	Не изменяются	При приеме ddl с буферными веществами ↓ на 63% <i>Видекс ЕС</i> – без изменений	Предпочтительно назначать диданозин в кишечнорастворимых капсулах (<i>Видекс ЕС</i>)
Ставудин	Не изменяются	↓ на 27%	Коррекция дозы не требуется
Тенофовир	Нет данных	—	Нет данных, взаимодействие маловероятно
Делавирдин	Нет данных	Не изменяются	Применять стандартную дозу DLV
Эфавиренз	↓ на 52%	?	Вероятно, необходимо ↑ дозу метадона
Флуконазол	↑ на 30%	—	Коррекция дозы не требуется
Индинавир	Не изменяются	Не изменяются	Коррекция дозы не требуется
Лопинавир/ритонавир	↓ на 26–36%	?	Наблюдение; может потребоваться увеличение дозы метадона (противоречивые данные)
Нелфинавир	↓ неактивный метаболит	—	Наблюдение; может потребоваться увеличение дозы метадона
Невирарпин	↓ на 46–51%	Не изменяются	Вероятно, необходимо ↑ дозу метадона
Рифампин	↓↓	—	Необходимо ↑ дозу метадона
Рифабутин	Не изменяются	—	Коррекция дозы не требуется
Ритонавир	↓ на 37%	Не изменяются	Коррекция дозы не требуется
Зидовудин	Не изменяются	—	Наблюдение; может потребоваться увеличение дозы метадона Стереоизомеры не измерялись
Фенитоин	↓↓	—	Может потребоваться ↑ дозы метадона
Саквинавир/ритонавир	↓ на 20%	Не изменяются	SQV/RTV 400/400 мг – без изменения дозы ИП, настороженность в отношении развития синдрома отмены (но признаки синдрома отмены не наблюдались)
Атазанавир	Нет данных	—	Нет данных
Типранавир	↓ на 50%	—	Коррекция дозы не требуется; настороженность в отношении развития синдрома отмены

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Не назначать в течение первого триместра, а в течение последующих триместров применять с осторожностью, в небольших дозах.

МЕТРОНИДАЗОЛ (Metronidazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Флагил* (Pharmacia & Upjohn); *Фемазол*, *Метизол*, *Метрогель* (Galderma), *Метрил*, *Нео-Трик*, *Новонидазол*, *Протостат* или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 250 мг — 0,43 долл.; 500 мг — 0,72 долл.; порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций во флаконах: 15,42 долл. за 500 мг; вагинальный гель 54,44 долл. за 70 г.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное нитроимидазола.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Гингивит:** 250 мг внутрь 3 раза в сутки или 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Абдоминальный сепсис:** 1,5–2,0 г/сут внутрь или в/в, разделить на 2–4 приема.
- **Амебиаз:** 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.
- **Бактериальный вагиноз:** 2 г однократно или 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Трихомониаз:** 2 г однократно или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Колит, вызванный *C. difficile*:** 500 мг внутрь 2 раза в сутки или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- **Лямблиоз:** 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

АКТИВНОСТЬ: активен против практически всех анаэробных бактерий (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1238) и отдельных возбудителей кишечных инфекций (*E. histolytica*, *Giardia*). Препарат выбора для лечения большинства анаэробных инфекций, гингивитов, диареи, вызванной *C. difficile*, амебиаза, лямблиоза и бактериального вагиноза. При смешанных анаэробно-аэробных инфекциях необходимо одновременно назначать антибиотик, действующий против аэробных бактерий, поскольку метронидазол активен только против анаэробов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **Примечание:** метронидазол фактически полностью всасывается при приеме внутрь; в/в введение показано только в случаях, когда пациент не может принимать препарат внутрь.
- **T_{1/2}:** 10,2 часа; уровень в сыворотке крови после приема 500 мг составляет 10–30 мкг/мл.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; метаболиты выводятся с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не нужна.
- **Печеночная недостаточность:** период полувыведения увеличивается; при тяжелых заболеваниях печени необходимо уменьшить суточную дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частые — расстройства ЖКТ и неприятный привкус во рту. Менее частые — глосситы, налеты на языке, головные боли, атаксия, крапивница, окрашивание мочи в темный цвет. Редко — припадки. При длительном применении может развиваться обратимая периферическая нейропатия; при одновременном приеме с алкоголем развивается дисульфирам-подобная реакция.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышает уровни кумадина и лития. При приеме алкоголя наблюдаются слабо выраженные дисульфирам-подобные реакции (приливы,

головные боли, тошнота, рвота, мышечные спазмы, повышенное потоотделение). Эти проявления редки и непредсказуемы. Пациентов следует предупреждать о возможности развития такой реакции, и фирма-производитель настоятельно рекомендует отказаться от приема алкоголя во время лечения метронидазолом. Одновременное использование вместе с дисульфирамом может привести к развитию психоза или спутанности сознания; дисульфирам необходимо отменить за 2 недели до начала лечения метронидазолом.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на животных выявлено токсичное действие на плод. Противопоказан в первом триместре, хотя при анализе 206 случаев приема метронидазола в течение первого триместра не было выявлено увеличения риска возникновения пороков развития плода. Применение метронидазола в течение двух следующих триместров беременности возможно только в случае крайней необходимости. Для лечения трихомоноза CDC рекомендует назначать 2 г однократно после первого триместра. Для лечения большинства других инфекций можно назначить другие препараты.

МИЦЕЛЕКС (Mycelix) — см. Клотримазол (стр. 176)

МИКОБУТИН (Mycbutin) — см. Рифабутин (стр. 286)

МИКОСТАТИН (Mycostatin) — см. Нистатин (стр. 271)

НебуПент (NebuPent) — см. Пентамидин (стр. 277)

НЕЛФИНАВИР (Nelfinavir, NFV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: вышеуказанное

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 250 и 625 мг; порошок для приема внутрь, 50 мг/мл.
- **Режимы дозирования:** 1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки (таблетки); 25 мл 2 раза в сутки (раствор для приема внутрь).
- **СОЦ:** 600 долл. в месяц.
- **Прием во время еды** приводит к увеличению концентрации препарата в 2–3 раза; принимать с жирной пищей.
- **Почечная недостаточность:** стандартные дозы.
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации отсутствуют; применять с осторожностью.

ХРАНЕНИЕ: при комнатной температуре, 15–30°C.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-777-6637

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; хорошо переносится при беременности.

НЕДОСТАТКИ: меньшая эффективность по сравнению со многими другими АРВ препаратами; необходимость принимать с жирной пищей; диарея; необходимость принимать большое число таблеток (если в таблетках по 250 мг); практически отсутствует возможность усиления ритонавиром.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- **Предрегистрационные испытания** показали, что лекарственный препарат переносится хорошо. Из-за побочных реакций из 696 пациентов прекратили лечение 4%. Основной побочный эффект — диарея (10–30%), которая у 1,6% испытуемых была настолько тяжелой, что послужила основанием для прекращения лечения нелфинавиrom.

Таблица 5-34. Клинические испытания у пациентов, ранее не получавших терапии

Исследование	Схема	N	Продолж. (неделя)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
Combine (<i>Antiviral Ther</i> 2002; 7:81)	NFV/AZT/3TC NVP/AZT/3TC	70 72	48	50% 65%*	60% 75%*
SOLO (<i>AIDS</i> 2004; 18:1529)	FPV/r (1400/200 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC NFV (1250 мг 2 раза в сутки)/AZT/3TC	322 327	48	56% 42%	68% 65%
NEAT (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2004; 35:22)	FPV 1400 мг 2 раза в сутки/AZT/3TC NFV 1250 мг 2 раза в сутки/AZT/3TC	166 83	48	58% 42%	66%* 51%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	EFV/3TC/AZT NFV/3TC/AZT NFV/EFV/3TC/AZT	155 155 178	48		88%* 67% 84%
INITIO (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 165 LP)	EFV/ddI/d4T NFV/ddI/d4T EFV/NFV/ddI/d4T	915	192	74% 62% 62%	
Abbott M98-863 (<i>N Engl J Med</i> 2002; 346:2039)	LPV/r/d4T/3TC NFV/d4T/3TC	326 327	48	67%* 52%	75%* 63%
BMS 007 (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2003; 32:18)	ATV/d4T/ddI NFV/d4T/ddI	103 103	48	36% 39%	64% 56%
BMS 007 (аннотация-вкладыш к упаковке препарата <i>Реманта</i>)	ATV/d4T/3TC NFV/d4T/3TC	181 91	48	33% 38%	67% 59%
Agouron 542 (аннотация- вкладыш к упаковке препарата <i>Вирасепт</i>)	NFV 750 3 раза в сутки/d4T/3TC NFV 1250 2 раза в сутки/d4T/3TC	192 323	48	54% 51%	58% 61%

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

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Основная мутация резистентности к нелфинавиру — D30N, которая вызывает фенотипическую резистентность к нелфинавиру, но не к другим ингибиторам протеазы (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775). Однако может возникать и мутация L90M, которая, в отличие от D30N, обеспечивает перекрестную резистентность ко всем ИП, кроме TPV/r. Прочие менее важные или второстепенные мутации — 10F/I, 36I, 46I/L, 71V/T, 77I, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S и 90M.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 20–80% при приеме во время еды. Жирная пища увеличивает всасывание препарата в 2–3 раза.
- $T_{1/2}$: 5–6 часов (из сыворотки крови).
- **Проникновение в ЦНС:** в СМЖ не обнаруживается (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:39).
- **Выведение:** в основном метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C19 (в большей степени) и CYP3A4 (в меньшей степени). Ингибирует CYP3A4. Только 1–2% обнаруживаются в моче; до 90% выделяется с калом, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита, обозначаемого M8, который так же активен против ВИЧ, как и нелфинавир (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1086).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется, если пациент на гемодиализе; при гемодиализе нелфинавир удаляется, поэтому важно принимать препарат после сеанса гемодиализа (*AIDS* 2000; 14:89). Препарат не удаляется при перитонеальном диализе (*J Antimicrob Chemother* 2000; 45:709).
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** при тяжелых заболеваниях печени необходимо контролировать уровни препарата (терапевтический мониторинг). Судя по всему, аутоиндукция метаболизма нелфинавира уменьшается при остром заболевании печени; наблюдается также снижение уровня активного метаболита M8. При приеме стандартных доз могут обнаруживаться как высокие, так и низкие уровни препарата в крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Диарея.** Сообщалось о том, что у примерно 10–30% из 1500 пациентов, принимавших нелфинавир, развивалась диарея или профузный понос. Диарея секреторная, характеризуется низкой осмолярностью каловых масс и высоким содержанием в кале ионов натрия, что, возможно, обусловлено секрецией хлоридов (VII CROI, Сан-Франциско, Калифорния, 2000, тезисы 62). Стратегии лечения включают применение нескольких недорогих (4–10 долл. в месяц), отпускаемых без рецепта препаратов, в том числе овсяных отрубей (1500 мг 2 раза в сутки), псиллиума (1 чайная ложка 1–2 раза в сутки), лоперамида (4 мг, затем 2 мг после каждого жидкого стула, вплоть до 16 мг/сут) или кальция 500 мг 2 раза в сутки. В некоторых случаях наступает улучшение на фоне приема панкреатических ферментов (1–2 таблетки во время еды) стоимостью 30–111 долл. в месяц (*Clin Infect Dis* 2000; 30:908).
- **Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов:** липодистрофия, повышение уровней триглицеридов и/или холестерина, гипергликемия с инсулинорезистентностью и сахарный диабет 2 типа, остеопороз и усиление кровоточивости при гемофилии.

ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ НЕЛЬЗЯ НАЗНАЧАТЬ ОДНОВРЕМЕННО С НЕЛФИНАВИРОМ: симвастатин, ловастатин, рифампин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам, производные алкалоидов спорыньи и препараты зверобоя.

ПРЕПАРАТЫ, РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ КОТОРЫХ ТРЕБУЕТ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИЕМЕ С НЕЛФИНАВИРОМ:

- Оральные контрацептивы: уровни этинилэстрадиола снижаются на 47%; рекомендуется перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности.
- Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин) могут существенно снижать уровни нелфинавира; также необходим контроль уровня противосудорожных средств. Может потребоваться мониторинг уровней нелфинавира.

- Препараты для лечения эректильной дисфункции: AUC силденафила увеличивается в 2–11 раз; не следует превышать дозу 25 мг за 48 часов. Варденафил: не превышать дозу 2,5 мг/сут. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг за 72 часа.
- Уровни рифабутина повышаются в 2 раза, а уровни нелфинавира снижаются на 32%; следует увеличить дозу нелфинавира до 1000 мг 3 раза в сутки и уменьшить дозу рифабутина до 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю.
- Нелфинавир снижает уровень метадона на 30–50%, но в большинстве случаев коррекции режима дозирования не требуется (VII CROI, Сан-Франциско, Калифорния, 2000 г., тезисы 87).
- Статины: уровни аторвастатина повышаются на 74%; начать с минимальной дозы (10 мг/сут) или назначить правастатин, флувастатин или розувастатин.
- Кетоконазол: AUC нелфинавира повышается на 35% (использовать стандартные дозы).
- Кларитромицин: данные отсутствуют.
- Вориконазол: ожидается взаимное ингибирование метаболизма с повышением уровней обоих препаратов.

Таблица 5-35. Комбинации с ИП и ННИОТ

Лекарственный препарат	AUC	Режим дозирования
IDV	IDV ↑ на 50% NFV ↑ на 80%	IDV, 1200 мг 2 раза в сутки + NFV, 1250 мг 2 раза в сутки (данные ограничены)
RTV	RTV без изменений NFV ↑ в 1,5 раза	RTV, 400 мг 2 раза в сутки + NFV, 500–750 мг 2 раза в сутки (данные ограничены)
SQV	SQV ↑ в 3–5 раз (<i>Фортоваза</i>) NFV ↑ на 20%	SQV (<i>Фортоваза</i>), 800 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2 раза в сутки + NFV, 1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки; данные ограничены
APV	APV ↑ в 1,5 раза NFV ↑ на 15%	NFV, 750 мг 3 раза в сутки или 1250 мг 2 раза в сутки + APV, 800 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2 раза в сутки (данные ограничены)
NPV	NPV без изменений NFV ↑ на 10%	Стандартные дозы для обоих препаратов
EFV	NFV ↑ на 20% EFV без изменений	Стандартные дозы для обоих препаратов
DLV	DLV ↓ на 50% NFV ↑ в 2 раза	Не назначать вместе
LPV/r	LPV ↓ на 27% NFV ↑ на 25%	Недостаточно данных; не назначать вместе

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Тератогенный эффект в экспериментах на животных не выявлен. Долгосрочные исследования канцерогенности на животных показали рост опухолей у крыс, получавших дозы ≥ 300 мг/кг; проникновение через плаценту — неизвестно. Накоплен обширный клинический опыт, подтверждающий безопасность применения препарата при беременности. При приеме нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки концентрации препарата в крови у беременных женщин варьировали в широких пределах, но были в целом ниже, чем у небеременных. При приеме препарата в дозе 1250 мг 2 раза в сутки достигались адекватные концентрации препарата в сыворотке крови (*Clin Infect Dis* 2004; 39:736). Многие специалисты считают, что нелфинавир является наиболее подходящим ИП для лечения беременных.

НЕЙПОГЕН (Neupogen) — см. Г-КСФ (стр. 224)

НЕВИРАПИН (Nevirapine, NVP)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вирамун* (Boehringer Ingelheim).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** таблетки по 200 мг; раствор для приема внутрь, 50 мг/мл (флакон 240 мл).
- **Режимы дозирования:** 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель (фаза индукции), затем 200 мг 2 раза в сутки. После временной отмены терапии продолжительностью >7 дней необходимо вновь начать с режима 200 мг/сут. Если в первые 2 недели приема препарата появляется сыпь, не следует увеличивать дозу до исчезновения сыпи и нужно исключить гепатит. В случае замены эфавиренза на невирапин тактику повышения дозы не используют; невирапин начинают принимать сразу в дозе 200 мг 2 раза в сутки (*AIDS* 2004; 18:572).
- **Предостережения.** 1) Не назначать невирапин в составе схемы начальной терапии женщинам с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ из-за высокой вероятности развития симптоматического гепатита. 2) См. рекомендации по прекращению терапии невирапином на стр. 79.
- **Прием пищи:** не оказывает значимого влияния.
- **Почечная недостаточность:** стандартный режим.
- **Печеночная недостаточность:** не назначать невирапин пациентам с заболеванием печени тяжелой или умеренной степени тяжести.

ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317

ПРЕИМУЩЕСТВА: большой опыт применения; результаты клинического испытания 2NN показали, что невирапин близок к эфавирензу по силе противовирусного действия; нет зависимости от приема пищи. Невирапин представляет собой безопасный и эффективный препарат для профилактики перинатальной передачи ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов.

НЕДОСТАТКИ: высокая частота развития тяжелого лекарственного гепатита у ранее не получавших АРТ женщин, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 превышало 250 мкл⁻¹, высокая частота развития лекарственной сыпи, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона; единичная мутация обеспечивает резистентность ко всем препаратам данного класса; прием одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ может привести к формированию резистентности. Об эффективности эфавиренза накоплено больше данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Таблица 5-36. Клинические испытания с участием пациентов, ранее не получавших АРВ препараты

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
Atlantic (AIDS 2000; 15:2407)	NVP/ddI/d4T	89	48	54%*	58%
	IDV/ddI/d4T	100		55%*	57%
	3TC/ddI/d4T	109		46%	59%
Combine (Antiviral Ther 2002; 7:81)	NVP/AZT/3TC	72	48	65%	75%
	NFV/AZT/3TC	70		50%	60%
2NN (Lancet 2004; 363:1253)	NVP 400 мг 1 раз в сутки/3TC/d4T	220	48	70%	
	NVP 200 мг 2 раза в сутки/3TC/d4T	387		65%	
	EFV/3TC/d4T	400		70%	
	EFV/NVP/3TC/d4T	209		63%	

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

- **2NN** — опорное сравнительное исследование эффективности эфавиренза и невирапина (см. таблицу 5-36). Согласно результатам ИТТ анализа через 48 недель частота вирусологического ответа на схему, включающую невирапин (2 раза в день), и на схему, содержащую эфавиренз, была сопоставима: вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 65% и 70% пациентов соответственно. Различия в эффективности не было статистически значимым, однако результаты исследования не показали, что невирапин не уступает эфавирензу (non-inferiority), согласно определению FDA. У пациентов, получавших невирапин, чаще развивалось лекарственное поражение печени (9,6% по сравнению с 3,5%), и токсичность невирапина стала причиной смерти двух пациентов (Lancet 2004; 363:1253). При режиме приема невирапина 1 раз в сутки проявления гепатотоксичности препарата проявлялись чаще (13,6%); частота вирусологического ответа при применении комбинации EFV/NVP была ниже, чем при применении только эфавиренза.
- **Пациенты, ранее получавшие лечение**
 - Комбинацию **невирапина и нелфинавира** (каждый в полной дозе) применяли в качестве схемы спасения, при этом у 52% пациентов вирусная нагрузка снизилась до уровня <200 копий/мл (J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27:124). Невирапин комбинировали также с индинавиром в схеме спасения после неудачи ВААПТ с ампренавиром, при этом через 48 недель наблюдалось снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл у 59% пациентов (J Infect Dis 2001; 183:715).
- **Смена терапии**
 - Переход от ИП-содержащей схемы ВААПТ к NVP-содержащей схеме по причине развития липодистрофии характеризуется хорошими вирусологическими показателями и быстрым улучшением липидного баланса и снижением инсулинорезистентности, однако уменьшения проявлений липодистрофии практически не наблюдалось (AIDS 1999; 13:805; J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27:229). Результаты другого похожего исследования также показали хорошую частоту вирусологического ответа, однако метаболические изменения были противоположными: у половины пациентов наблюдалось улучшение контуров тела при отсутствии изменений липидного баланса (AIDS 2000; 14:807).

- В исследовании **ATHENA** участвовали 125 пациентов, которые перешли к схеме ВААРТ, основанной на невирапине, и 321 пациент, которые продолжали прием ИП-содержащей схемы ВААРТ. У всех участников, продолжавших принимать ИП-содержащую схему ВААРТ, было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл. Неудача лечения по причине токсичности, требующей замены схемы лечения (36%), или вирусологическая неудача (6%) чаще наблюдались в группе, продолжавшей лечение ИП (*J Infect Dis* 2002; 185:1261).
- **Переход на схемы, содержащие невирапин или эфавиренз.** Ретроспективный анализ данных 162 пациентов, получавших ВААРТ на основе ИП, которые были рандомизированы в группы, получавшие схемы с невирапином или эфавирензом для «спасения» или «упрощения режима приема препаратов». Среди пациентов, у которых замена схемы терапии была с целью упрощения режима приема препаратов, у 36 из 55 (66%) через 48 недель вирусологический ответ сохранялся, и частота вирусологического ответа при применении NVP и EFV была сопоставима. Среди пациентов, у которых замена схемы терапии проводилась с целью «спасения», вирусологический ответ был достигнут у 15 из 58 (22%) в группе невирапина и у 19 из 49 (38%) в группе эфавиренза (*HIV Clin Trials* 2003; 4:244).
- **NEFA** — рандомизированное клиническое испытание с участием 460 пациентов, принимавших ИП-содержащие схемы ВААРТ. Все пациенты были рандомизированы в группы абакавира, невирапина и эфавиренза (каждый препарат назначался в комбинации с двумя НИОТ). Через 48 недель вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 13%, 10% и 6% пациентов соответственно ($p = 0,1$). Ни в одной группе не произошло уменьшения проявлений липодистрофии (*N Engl J Med* 2003; 349:1036).
- **Высокая исходная вирусная нагрузка:** анализ данных 6 исследований, включавших в общей сложности 416 пациентов, принимавших невирапин, показал, что снижение вирусной нагрузки до уровня <500 копий/мл при исходной величине этого показателя больше и меньше 100 000 копий/мл наблюдалось у 83% и 89% соответственно (*HIV Clin Trials* 2001; 2:317).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. На фоне монотерапии происходит быстрое формирование резистентности высокого уровня; основные мутации гена, кодирующего обратную транскриптазу, происходят в кодонах 101, 103 и 181, что увеличивает IC₉₀ в >100 раз (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:141; *J Infect Dis* 2000; 181:904). Наблюдается перекрестная резистентность к делавирдину; степень перекрестной резистентности к эфавирензу варьирует и *in vitro* обычно связана с мутацией K103N, которая вызывает перекрестную резистентность ко всем НИОТ, применяющимся в настоящее время. Сочетание длительного периода полувыведения невирапина из организма и низкого генетического барьера вируса к возникновению резистентности к невирапину способствуют формированию резистентности вируса в двух клинических ситуациях, описанных ниже, что вызывает большие опасения у специалистов.

Наиболее интенсивно изучалось формирование резистентности после приема одной дозы невирапина для профилактики перинатальной передачи, режима профилактики, часто применяющегося в развивающихся странах. Клиническое испытание HIVNET 012 показало, что этот режим профилактики высокоэффективен в отношении снижения риска передачи ВИЧ, однако исследования вируса на резистентность, проведенные с использованием стандартных методов, выявили мутации резистентности вируса у 19% женщин, принимавших невирапин в родах (*J Infect Dis* 2002; 186:181). Последующие исследования с применением методики ПЦР в реальном времени, с помощью которой выявляются мутации у штаммов, составляющих не менее 0,2% от общей популяции, показали, что еще у 40% женщин мутация K103N присутствует в составляющих меньшинство штаммах ВИЧ (*J Infect Dis* 2005; 192:16). Частота обнаружения мутаций зависела от принадлежности вируса к определенному подтипу (клайду): клайд С — 69%; клайд D — 36%; клайд А — 19% (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 799). Мутации резистентности также

обнаруживались у вирусов, выделенных из крови рожденных ВИЧ-инфицированными матерями детей (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 800) и у штаммов, выделенных из грудного молока (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 801). Клинические последствия этого явления неясны, однако, по результатам одного исследования, у женщин, принимавших невирапин в родах, схемы с невирапином, назначенные впоследствии для лечения ВИЧ-инфекции, были менее эффективны, чем у женщин, которые не получали невирапин ранее (*N Engl J Med* 2004; 351:217).

Вторая клиническая ситуация, в которой необходимо учитывать риск формирования резистентности к невирапину — отмена схемы ВААРТ с невирапином (при одновременном прекращении приема всех препаратов). Гипотетически, длительный период полувыведения невирапина должен привести к тому, что в течение некоторого времени будет сохраняться эффект «монотерапии невирапином». Методы предупреждения формирования резистентности в этом случае еще до конца не изучены, однако было предложено за 2–4 недели до предполагаемой отмены терапии заменить невирапин на ИП или усиленный ритонавиром ИП, а затем отменить все препараты одновременно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 93%; не меняется при приеме во время еды или натощак, приеме дианозина или антацидных средств.
- **T_{1/2}:** 25–30 часов.
- **Проникновение в ЦНС:** уровни в СМЖ составляют <45% от пикового уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ:плазма = 0,45).
- **Метаболизм:** метаболизируется с помощью цитохрома Р-450 (СYP3A4) с образованием гидроксилированных метаболитов, которые преимущественно выводятся с мочой (около 80% дозы, принятой внутрь). Невирапин ускоряет собственный метаболизм, индуцируя изоферменты СYP3A4 цитохрома Р450, уменьшая свой период полувыведения в плазме от 45 часов до 25 часов через 2–4 недели терапии (*J Infect Dis* 1995; 171:537).
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** невирапин интенсивно метаболизируется в печени, а метаболиты невирапина выводятся почками; в моче содержится <5% неизмененного препарата. При почечной недостаточности рекомендуются обычные дозы (*Nephro Dial Transplant* 2001; 16:192). При тяжелом заболевании печени невирапин противопоказан из-за гепатотоксичности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Гепатотоксичность.** Раннее лекарственное поражение печени (гепатит) обычно развивается в первые 6 недель терапии, судя по всему, является проявлением реакции гиперчувствительности и может сопровождаться лекарственной сыпью, эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). Отличия данного побочного эффекта от простого повышения активности трансаминаз до значений, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, которое наблюдается на фоне приема ИП и эфавиренза, состоят в том, что (1) это симптоматический гепатит; (2) он может прогрессировать до некроза печени и привести к смерти больного даже при раннем выявлении и незамедлительной отмене препарата; (3) возникает в первые 16 недель, как правило, в первые 6 недель терапии, (4) развивается преимущественно у пациентов, у которых на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 было высоким, особенно у женщин. Частота симптоматического гепатита у женщин с количеством лимфоцитов CD4 ≥ 250 мкл⁻¹ на момент начала терапии составляет 11%, а у женщин с меньшим количеством лимфоцитов CD4 — 0,9%. Риск развития лекарственного гепатита у мужчин выше, если на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 ≥ 400 мкл⁻¹, однако частота развития данного побочного эффекта меньше — 6,4% по сравнению с 2,3% мужчин, у которых количество лимфоцитов CD4 <400 мкл⁻¹. Патогенез развития данной реакции неизвестен, однако связь с высоким количеством лимфоцитов CD4 позволяет предположить иммунный механизм поражения печени. Известно как минимум о шести случаях смерти беременных, получавших непрерывно схемы ВААРТ с

невирапином (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772). Многие специалисты считают, что невирапин не следует назначать ране не получавшим АРВ препараты женщинам, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹. Кроме того, CDC опубликовал предостережение о недопустимости применения невирапина для постконтактной профилактики, поскольку у двух медицинских работников на фоне приема невирапина с целью ПКП развились тяжелые гепатиты; одному из медицинских работников потребовалась трансплантация печени (*Lancet* 2001; 357:687; *MMWR* 2001; 49:1153). Оно не относится к применению однократной дозы невирапина в родах для профилактики перинатальной передачи ВИЧ. У некоторых пациентов, получающих невирапин, нарушения функции печени возникают позже; в этом случае наблюдается гепатит, характеризующийся более доброкачественным течением и похожий на гепатит, развивающийся при приеме других препаратов против ВИЧ. Этот гепатит характеризуется повышением активности трансаминаз, обычно протекает бессимптомно, развивается примерно у 15% пациентов, принимающих невирапин, чаще у больных хроническими гепатитами В или С. Рекомендации в отношении раннего тяжелого поражения печени включают частое определение показателей функции печени в первые 12–16 недель терапии, предупреждение пациента и незамедлительную отмену невирапина при появлении симптомов поражения печени. Рекомендации в отношении позднего бессимптомного повышения активности трансаминаз, четко не определены, однако многие специалисты рекомендуют отменять невирапин, если активность АЛТ повышается до значений, превышающих верхнюю границу нормы в 5–10 раз (*Hepatology* 2002; 35:182).

- **Сыпь.** Сыпь наблюдается у примерно 17% пациентов; как правило, это макулопапулезная или эритематозная сыпь, которая может сопровождаться зудом и локализуется на туловище, лице и конечностях. Некоторые пациенты с сыпью нуждаются в госпитализации, а у 7% от общего числа пациентов требуется отмена препарата; этот показатель составил 4,3% для принимавших делавирдин и 1,7% для принимавших эфавиренз (аннотация-вкладыш к препарату, *Настольный справочник врача [Physicians' Desk Reference]*). Препараты ННИОТ следует отменять в случаях появления сыпи, сопровождающейся лихорадкой, конъюнктивитом, отеками, болями в суставах и недомоганием, а также при появлении пузырей и поражении слизистых оболочек. Стероиды, по-видимому, неэффективны (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:41). Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза и о трех летальных исходах в связи с сыпью, вызванной приемом невирапина (*Lancet* 1998; 351:567). Пациентов с сыпью всегда следует обследовать на наличие лекарственного гепатита, поскольку эти побочные эффекты часто сочетаются.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Невирапин, подобно рифампину, индуцирует ферменты семейства CYP3A4. Максимальный индуцирующий эффект развивается на 2–4 неделе после начала терапии.

- **Лекарственные препараты, которые противопоказаны или не рекомендуются для одновременного применения:** рифампин, кетоконазол, препараты зверобоя, рифапентин.

Таблица 5-37. Рекомендованные режимы дозирования при применении комбинаций невирапина и ИП

ИП	Уровень ИП	Уровень невирапина	Рекомендованный режим
IDV	↓28%	Без изменений	IDV, 1000 мг каждые 8 часов (невирапин в стандартной дозе)
RTV	↓11%	Без изменений	Стандартные дозы
SQV	↓25%	Без изменений	Рекомендуется SQV/r, 1000 мг/100 мг
NFV	↑10%	Без изменений	Стандартные дозы
APV, FPV	Нет данных	Нет данных	Нет данных. Возможно, FPV/r, 700/100 мг 2 раза в сутки (невирапин в стандартной дозе)
LPV/r	LPV ↓55%	Без изменений	LPV/r, 533/133 мг (4 капсулы) 2 раза в сутки (невирапин в стандартной дозе)
ATV	↓	Нет данных	Ожидается ↓ уровней атазанавира. Возможно, ATV/r, 300/100 мг 1 раз в сутки (невирапин в стандартной дозе)
TPV	↓	—	Стандартные дозы: TPV/r, 500/200 мг 2 раза в сутки + NVP, 200 мг 2 раза в сутки

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ТРЕБУЮТ КОРРЕКЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ

- **Оральные контрацептивы:** невирапин уменьшает AUC этинилэстрадиола примерно на 30% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:471); следует перейти на другой метод контрацепции или применять двойной метод предохранения от беременности.
- **Кларитромицин:** невирапин снижает AUC кларитромицина на 30%, но увеличивает уровни 14-гидроксикларитромицина — метаболита, который обладает антибактериальной активностью, что компенсирует это снижение, поэтому необходимости в коррекции дозы препарата нет. Уровни невирапина увеличиваются на 26%. Назначать кларитромицин в стандартных дозах и следить за уровнем в крови (терапевтический мониторинг) или назначить азитромицин.
- **Кетоконазол:** уровни кетоконазола снижаются на 63%, а уровни невирапина повышаются на 15–30%; не рекомендуется назначать одновременно.
- **Вориконазол:** данные отсутствуют, но с большой вероятностью можно ожидать снижения уровней вориконазола и/или повышения уровней невирапина в сыворотке.
- **Рифабутин:** уровни рифабутина снижаются на 16%; нет необходимости в коррекции дозы.
- **Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин:** данные отсутствуют. Отслеживать уровни противосудорожных средств (терапевтический мониторинг).
- **Метадон:** невирапин снижает AUC метадона примерно вдвое. Появляется риск развития синдрома отмены, и были сообщения о таких случаях; требуется увеличение дозы метадона в среднем на 15–25% (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1595).
- **Статины:** известных лекарственных взаимодействий нет.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Тератогенный эффект в исследованиях на грызунах не выявлен; исследования проникновения препарата через плаценту у людей выявило, что концентрации препарата в пуповинной крови и крови матери одинаковы (соотношение концентраций = 1,0). Изучение фармакокинетики препарата выявило отсутствие значимых различий фармакокинетических показателей у беременных в третьем триместре и у небеременных женщин. Установлена безопасность препарата для новорожденных, однако женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ не следует назначать невирапин из-за высокого риска гепатотоксичности, как указывалось выше. Этот запрет не относится к проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ с помощью одной дозы

невирапина, которая очень эффективно снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку, однако сопровождается высоким риском развития резистентности ко всему классу ННИОТ (см. ниже).

- **Эффективность.** В ходе проведенного в Таиланде исследования, в котором сравнивались режимы химиопрофилактики передачи ВИЧ, комбинированная профилактика зидовудином (по протоколу 076) и невирапином (одна доза матери в родах + одна доза новорожденному) снизила риск передачи ВИЧ в группе из 636 женщин до 1,9%; частота передачи ВИЧ в группе, получавшей только зидовудин, была 6,5% (*N Engl J Med* 2004; 351:217).
- **В рекомендациях DHHS** невирапин включен в список препаратов для профилактики перинатальной передачи у ВИЧ-инфицированных женщин, которые ранее не получали АРТ препараты и обратились за медицинской помощью во время родов. Схема химиопрофилактики ПМР невирапином включает прием однократной дозы невирапина матерью при наступлении родовой деятельности (200 мг внутрь) и однократное введение препарата (2 мг/кг) новорожденному в первые 48–72 часа (<http://www.aidsinfo.org>).
- **ВОЗ** рекомендует назначать невирапин ВИЧ-инфицированным беременным и женщинам, проживающим в регионах с ограниченными ресурсами, которым недоступны эффективные методы контрацепции («Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии», ВОЗ, 2003). Рекомендации ВОЗ по профилактике перинатальной передачи ВИЧ: зидовудин (по протоколу 076) + невирапин, 200 мг в начале родов и однократная доза 6 мг новорожденному в возрасте 48–72 часа (*N Engl J Med* 2004; 351:289).
- **Резистентность.** Высокий риск развития резистентности к невирапину после приема одной дозы невирапина для химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ вызывает серьезные опасения (см. стр. 119). Резистентность вируса к невирапину после приема одной дозы препарата обнаруживалась у 19% женщин по результатам исследования HIVNET 012 (*Lancet* 1999; 354:795) и у 15% женщин по результатам исследования PACTG 316 (*J Infect Dis* 2002; 186:181). Исследования, в которых применялись методы секвенирования отдельных генов, выявили еще большую распространенность мутаций резистентности. В исследовании HIVNET 012 через 13–18 месяцев после рождения ребенка эти мутации более не обнаруживались стандартными методами исследования резистентности вируса (*AIDS* 2001; 15:1951), однако результаты проведенного в Таиланде исследования показали, что у пациенток, принимавших однократную дозу невирапина, выше частота вирусологической неэффективности схем с невирапином, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции (показатели частоты вирусологической неэффективности составили 49% и 68%, $p < 0,03$; *N Engl J Med* 2004; 351:229).

НИЗОРАЛ (Nizoral) — см. Кетоконазол (стр. 242)

НОРТРИПТИЛИН (Nortriptyline) — см. также Трициклические антидепрессанты (стр. 315)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Авентил* (Eli Lilly), *Памелор* (Mallinckrodt) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 10 мг — 0,41 долл., 25 мг — 0,82 долл., 50 мг — 1,52 долл., 75 мг — 2,23 долл. Суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл, 480 мл — 45,68 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: трициклический антидепрессант.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия:** начальная доза 25 мг (перед сном); увеличивать на 25 мг каждые 3 дня до 75 мг, затем через 5 дней определить уровень препарата в сыворотке крови (ожидается концентрация 100–150 нг/дл).
- **Нейропатические боли:** начальная доза 10–25 мг (перед сном); увеличивать дозу в течение 2–3 недель до **максимальной** 75 мг (перед сном). При применении высоких доз следить за уровнем в сыворотке крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- **Биодоступность:** >90%.
- **T_{1/2}:** 13–79 часов, в среднем — 31 час.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические эффекты (сухость губ, головокружение, нечеткость зрения, запоры, затрудненное мочеиспускание), ортостатическая гипотензия (выражена в меньшей степени, чем при применении других трициклических антидепрессантов), седативный эффект, сексуальная дисфункция (снижение либидо) и прибавка веса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: нельзя применять одновременно с блокаторами адренергических нейронов, клонидином, другими агонистами альфа-2-рецепторов, фенфлурамином, циметидином, ингибиторами МАО и другими лекарственными средствами, которые увеличивают уровни нортриптилина (хинидином, флуконазолом). Также следует избегать чрезмерного употребления алкоголя. Ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир могут увеличивать уровни нортриптилина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В исследованиях на животных получены неубедительные результаты, а опыт применения у беременных недостаточен. Нельзя применять в течение первого триместра, а в следующих двух триместрах применение по возможности следует ограничить.

НОРВИР (Norvir) — см. Ритонавир (стр. 291)

НИСТАТИН (Nystatin)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: *Микостатин* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ (генерик):

- **Леденцы:** 200 000 единиц — 1,03 долл. за таблетку.
- **Крем:** 100 000 Ед/г — 15 г — 2,64 долл.; 30 г — 5,00 долл.
- **Мазь:** 100 000 Ед/г — 15 г — 2,64 долл.; 30 г — 5,00 долл.
- **Суспензия:** 100 000 Ед/мл — 60 мл — 6,25 долл.; 480 мл — 82,63 долл.
- **Таблетки для приема внутрь:** 500 000 единиц — 0,69 долл. за таблетку.
- **Вагинальные таблетки:** 100 000 единиц — 0,47 долл. за таблетку.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ (Bristol-Myers Squibb): 800-272-4878

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полиеновый макролид, по структуре близкий к амфотерицину В.

АКТИВНОСТЬ: активен против *C. albicans* при концентрации 3 мкг/мл и других видов *Candida* в более высоких концентрациях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Кандидозный стоматит:** 5 мл суспензии для полоскания рта 4 раза в сутки в течение 14 дней. Недостатки: у нистатина горький вкус, он вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, его следует принимать 4 раза в сутки, и он уступает по эффективности пастилкам клотримазола и таблеткам флуконазола для приема внутрь (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47). Эффективность зависит от длительности контакта со слизистой.
- **Вагинит:** вагинальная таблетка 100 000 единиц, 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** практически не всасывается и после приема внутрь в крови не обнаруживается.
- Терапевтические уровни в слюне сохраняются спустя 2 часа после рассасывания двух леденцов во рту.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: редко наблюдается дозозависимое расстройство ЖКТ (транзиторная тошнота, рвота, диарея).

ОКСАНДРОЛОН (Oxandrolone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Оксандрин (BTG).

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

ЦЕНЫ: за 1 таблетку — 5,30 долл. (2,5 мг), 10,60 долл. (5 мг) и 18,88 долл. (10 мг табл.); стоимость из расчета на 1 день лечения (20 мг) — 37,76–42,40 долл. (Примечание: нандролон для в/м применения более экономичен; стоимость лечения составляет 120 долл. в месяц вместо 900 долл.)

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 866-692-6374

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Истощение. Предварительные клинические испытания продемонстрировали умеренное увеличение веса через 16 недель терапии при применении препарата в дозе 15 мг/сут (*AIDS* 1996; 10:1657; *AIDS* 1996; 10:745; *Br J Nutr* 1996; 75:129). В зависимости от ответа на лечение применяют от 2,5 мг 2–4 раза в сутки; максимальная суточная доза 20 мг, которую следует разделить на 2–4 приема. Мужчинам с гипогонадизмом лучше назначать эфиры естественного тестостерона (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S73).

ИСПЫТАНИЯ. В плацебо-контролируемом испытании при использовании оксандролонa в дозе 15 мг/сут испытуемые существенно прибавили в весе (в среднем на 1,8 кг), у них увеличилась тощая масса тела (в среднем на 2,0 кг), улучшился аппетит и повысилась физическая активность (*AIDS* 1996; 10:1657).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность составляет 97%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Явления вирилизации, преимущественно у женщин, в том числе снижение тембра голоса, гирсутизм, акне (угревая сыпь), гипертрофия клитора и нарушения менструального цикла. Некоторые изменения могут быть необратимыми даже при быстром прекращении лечения. У мужчин может наблюдаться появление или обострение акне и повышение частоты эрекций. Особое беспокойство вызывает токсическое действие на печень с развитием холестатического гепатита; прием препарата следует прекратить при возникновении желтухи или при изменениях показателей функции печени. Желтуха, вызванная лекарственным средством, обратима. Сообщалось о случаях пелиозного (пурпурного) гепатита (формирование кист, заполненных кровью), который может привести

к угрожающей жизни печеночной недостаточности или внутрибрюшному кровотечению (обратимое осложнение; состояние улучшается после прекращения приема препарата). Прочие побочные эффекты: тошнота, рвота, изменение цвета кожи, припухлость голеностопных суставов, депрессия, бессонница и изменения либидо.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение активности пероральных антикоагулянтов и пероральных гипогликемических препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Тератогенен.

ОКСИМЕТОЛОН (Oxymetholone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Анадрол-50* (Unimed Pharmaceuticals).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 50 мг — 17,11 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: анаболический стероид.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: истощение. 1–5 мг/кг/сут; показания к применению см. выше (оксандролон). Предпочтительнее назначать оксандролон и нандролон, поскольку они реже вызывают лекарственные гепатиты.

КОНТРОЛЬ: показатели функции печени, рентгенологическое исследование плотности костей (денситометрия) каждые 6 месяцев, липиды крови, клинический анализ крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- $T_{1/2}$: 1–2 дня.
- **Выведение:** метаболизируется в печени; 20–25% выделяется с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Пелиозный (пурпурный) гепатит (заполненные кровью кисты в печени, которые могут также обнаруживаться в селезенке + небольшие отклонения показателей функции печени); препарат может также вызывать холестатическую желтуху, симптоматическую печеночную недостаточность, некроз печени (редко), рак печени (редко) и внутрибрюшное кровотечение. Снижение ЛПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вирилизация у женщин. Расстройства ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Остеопороз, снижение уровней тиреостимулирующего гормона и T4, увеличение протромбинового времени и повышение сахара в крови.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: *Кумадин* — увеличивается протромбиновое время.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: рак груди, тяжелые заболевания печени, нефроз, рак простаты.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Исследования на животных выявили эмбриотоксичное и фетотоксичное действие, бесплодие и маскулинизацию.

ПАМЕЛОР (Pamelor) — см. Нортриптилин (стр. 270)

ПАРОМОМИЦИН (Paromomycin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Хуматин* (Monarch Pharmaceuticals и Caraco) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 250 мг — 3,21 долл. (539 долл. за 21-дневный курс).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: аминогликозид (для приема внутрь).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: криптоспоририоз: 1 г внутрь 2 раза в сутки или 500 мг внутрь 4 раза в сутки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Установлена активность препарата против криптоспориридий *in vitro* и в экспериментах на животных, однако только в концентрациях, превышающих те, что могут быть достигнуты у людей. Есть единичные сообщения о клиническом улучшении на фоне применения препарата, но контролируемые испытания выявили крайне незначительный клинический эффект и отсутствие случаев излечения (*Clin Infect Dis* 1992; 15:726; *Am J Med* 1996; 100: 370). В неконтролируемом клиническом испытании были получены хорошие результаты при применении паромомицина 1 г 2 раза в сутки + азитромицина 600 мг 4 раза в сутки в течение 4 недель, с последующим приемом только паромомицина 1 г 2 раза в сутки в течение 8 недель (*J Infect Dis* 1998; 178: 900). В настоящее время специалисты пришли к единому мнению о том, что для криптоспоририоза эффективной химиотерапии не существует, за исключением восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ. Даже небольшое увеличение количества лимфоцитов CD4 приводит к значимому улучшению состояния пациентов (*N Engl J Med* 2002; 346:1723). Паромомицин, вероятно, не оказывает значимого эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Не всасывается; большая часть принятой внутрь дозы выделяется в неизменном виде с калом; заболевания ЖКТ могут способствовать всасыванию препарата, и его уровни в сыворотке крови могут возрастать при почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии), стеаторея и мальабсорбция; к редким осложнениям относятся сыпь, головная боль; головокружение при попадании в системный кровоток. При всасывании в системный кровоток возможны проявления ототоксичности и нефротоксичности, характерные для всего класса аминогликозидов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН (Pegylated Interferon)

ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ: пегинтерферон альфа-2а — *Пегасис* (Roche); пегинтерферон альфа-2b — *Пег-Интрон* (Schering-Plough).

ФОРМЫ ВЫПУСКА

- Пегинтерферон альфа-2а (*Пегасис*) поставляется в виде готового раствора для инъекций, содержащего 180 мкг препарата в 1 мл, стоимостью 364 долл. Раствор следует хранить при низкой температуре.
- Пегинтерферон альфа-2b (*Пег-Интрон*) поставляется в виде лиофилизированного порошка, который следует разводить с помощью 0,7 мл солевого раствора. Препарат выпускается в нескольких дозировках.

ЦЕНА (СОЦ): *Пегасис* — 17 460 долл. в год и *Пег-Интрон* — 17 892 долл. в год. Средняя оптовая цена курса лечения продолжительностью 48 недель для пациента весом 70 кг: пегинтерферон + рибавирин — приблизительно 30 216–40 152 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 877-734-2797 (*Пегасис*) и 800-521-7157 (*Пег-Интрон*)

ОПИСАНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА: рекомбинантный альфа-интерферон, конъюгированный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который снижает клиренс интерферона и поддерживает постоянную концентрацию препарата в крови, что позволяет реже вводить

препарат. Спектр побочных реакций и эффективность пегилированного и непегилированного интерферона, по-видимому, не различаются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Показания, утвержденные FDA: лечение компенсированного хронического гепатита С, у пациентов, ранее не получавших терапию интерфероном альфа. У ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С показанием к назначению интерферонов служит наличие высокого риска развития цирроза на основании исследования биоптата печени, в котором обнаруживаются мостовидный фиброз и воспаление, в сочетании с уровнем РНК HCV >50 МЕ/мл. При применении комбинации пегинтерферона и рибавирина вероятность излечения в отсутствие сочетанной инфекции ВИЧ составляет 42–46% для инфекции, вызванной вирусом генотипа 1, и 76–82% для инфекции, вызванной вирусами генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *N Engl J Med* 2002; 347:975). Пациенты с гепатитом С, вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции, не рассматриваются в качестве кандидатов для данного лечения при активном злоупотреблении психоактивными веществами, наличии декомпенсированного заболевания печени, наличии тяжелого психического заболевания в стадии обострения или отказе от терапии (*Ann Intern Med* 2002; 136:288). Во всех трех клинических испытаниях участвовали пациенты с медианой количества лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹. Однако анализ по подгруппам данных 17 испытуемых с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, получавших пегинтерферон + рибавирин, показал, что у них частота вирусологического ответа для вируса гепатита С составила 47%, а у испытуемых с более высоким количеством лимфоцитов CD4 — 40% (*N Engl J Med* 2004; 351:2340).

- **Режимы дозирования.** Пегилированный интерферон (альфа-2а, 180 мг или альфа-2b, 1,5 mg/kg) подкожно 1 раз в неделю + рибавирин, 400 мг 2 раза в сутки. (В клинических испытаниях пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ рибавирин назначался в дозе 800 мг/сут, однако более высокие дозы рибавирина (800 мг/сут для пациентов с весом тела <40 кг, 1000 мг/сут для пациентов с весом тела 45–75 kg и 1200 мг/сут для пациентов с весом тела >75 kg) могут быть более эффективными.) Продолжительность курса лечения обычно составляет 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С. При клиренсе креатинина <50 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу интерферона вдвое (*N Engl J Med* 2002; 347:975).

Таблица 5-38. Результаты трех клинических испытаний применения комбинации пегинтерферона и рибавирина для лечения вирусного гепатита С у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ

Источник (XI CROI, 2004 г.)	Кол-во испытуемых	Схема (48 недель)	Частота устойчивого вирусологического ответа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:451)	66	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 600—1000 мг/сут	14%	73%
APRICOT (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:451)	289	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут	29%	62%
RIBAVIC (<i>JAMA</i> 2004; 292: 2839)	205	Пегинтерферон 180 мг/нед Рибавирин 800 мг/сут	15%	—

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Клинический ответ:** определяют РНК HCV через 12 недель терапии (см. таблицу 7-6). У пациентов, у которых не произошло снижение уровня РНК HCV на $\geq 2 \log_{10}$ копий/мл за 12 недель, маловероятно достижение устойчивого вирусологического ответа, хотя не исключено наличие клинической пользы от терапии согласно другим критериям. Если через 12 недель РНК HCV продолжает определяться в крови, можно рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Критерием устойчивого вирусологического ответа является неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С через 24 недели после прекращения терапии.

- **Токсичность:** клинический и биохимический анализы крови выполняют до начала лечения, через 2 недели, затем через каждые 6 недель. Уровень тиреостимулирующего гормона определяют до начала лечения и затем через каждые 12 недель.
- **Пациенты с заболеваниями сердца:** ЭКГ до начала лечения и по показаниям.
- Женщины детородного возраста, способные забеременеть: анализ мочи на беременность каждые 4–6 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Различия между двумя пегилированными интерферонами, предлагаемыми на фармацевтическом рынке: 1) *Пег-Интрон* (альфа-2b) имеет линейную структуру, а *Пегасис* (альфа-2a) имеет разветвленную структуру. Данное структурное различие обеспечивает более высокую концентрацию *Пегасиса* в сыворотке крови и более длительный период полувыведения. Несмотря на различия фармакокинетических свойств, оба препарата, по-видимому, клинически эквивалентны. 2) В клинических исследованиях пациенты с сочетанной ВИЧ-инфекцией получали только *Пегасис*.

- **Биодоступность:** увеличивается в процессе лечения — средняя минимальная концентрация пегинтерферона альфа-2b при введении 1 мкг/кг подкожно через 4 недели после начала терапии = 94 пг/мл, через 48 недель = 320 пг/мл. Среднее значение C_{\max} составляет 554 пг/мл, оно достигается через 15–44 часа после введения и сохраняется в течение 48–72 часов. По сравнению с непегилированным интерфероном C_{\max} пегинтерферона выше примерно в 10 раз, а AUC больше в 50 раз.
- $T_{1/2}$: пегинтерферон альфа-2a = 77 часов; пегинтерферон альфа-2b = 40 часов (для непегилированного интерферона — 8 часов).
- **Выведение:** почками — 30% (клиренс в 7 раз ниже, чем в случае применения непегилированного интерферона). Выделяется в основном с желчью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: такие же, как и у интерферона; при проведении клинических испытаний примерно в 10% случаев лечение прекращали в связи с побочными реакциями (*N Engl J Med* 2004; 351:438; *N Engl J Med* 2004; 351:451).

- **Психоневрологические:** депрессия, суицидальные и гомицидальные идеи, а также рецидивы злоупотребления психоактивными веществами. Препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с психическими расстройствами. Необходимо предостерегать пациентов и обеспечить медицинское наблюдение. Депрессия развивается у 21–29% пациентов. Сообщалось о случаях суицида. Обострение депрессии с суицидальными идеями является противопоказанием к лечению интерферонами.
- **Угнетение костного мозга:** количество полиморфноядерных нейтрофилов снижается у 70% пациентов, $<500 \text{ мкл}^{-1}$ — у 1%; количество тромбоцитов снижается у 20% пациентов, $<20\,000 \text{ мкл}^{-1}$ — у 1%. Рекомендации:

Таблица 5-39. Токсичность в отношении костного мозга — критерии уменьшения дозы или отмены препарата

Лабораторные показатели	Критерии уменьшения дозы до 0,5 мкг/мл	Критерии отмены
Абсолютное количество нейтрофилов*	$<750 \text{ мкл}^{-1}$	$<500 \text{ мкл}^{-1}$
Количество тромбоцитов	$<50\,000 \text{ мкл}^{-1}$	$<25\,000 \text{ мкл}^{-1}$

* Лейкопения обычно поддается лечению филграстимом, что позволяет избежать снижения дозы.

- **Гриппоподобная реакция:** развивается наиболее часто; примерно у 50% пациентов возникает лихорадка, головная боль, симптомы простуды, миалгии и артралгии. При продолжении лечения интенсивность симптомов может снижаться. Для их устранения можно применять НСПВС или ацетаминофен; при заболевании печени суточная доза ацетаминофена не должна превышать 2 г.
- **Щитовидная железа:** тиреоидит с повышенной или сниженной функцией щитовидной железы. Уровни тиреостимулирующего гормона следует определять до начала лечения, и затем каждые 12 недель.
- **Ретинопатия:** перед началом лечения необходимо провести осмотр сетчатки у пациентов с диабетом, гипертензией и другими заболеваниями, влияющими на зрение.
- **Реакция в месте инъекции:** воспаление, зуд, боль (умеренная) у 47% пациентов.
- **Расстройства ЖКТ:** тошнота, анорексия, диарея и/или боль в животе у 15–30% пациентов.
- **Кожа/волосы:** алопеция (20%), зуд (10%) и/или сыпь (6%).
- **Прочие:** гипергликемия, нарушения ритма сердца, увеличение в 2–5 раз активности печеночных трансаминаз, колит, панкреатит, аутоиммунные нарушения, реакции гиперчувствительности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: не назначать вместе с препаратами, угнетающими функцию костного мозга (примечание: клиническую значимость имеет взаимодействие с рибавирином).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Вызывает выкидыши у приматов. В связи с сильным тератогенным действием рибавирина нельзя применять его во время беременности. Назначать с осторожностью женщинам, которые способны забеременеть, а также их половым партнерам мужского пола. Кормление грудью: нет данных.

ПЕНТАМ (Pentam) — см. Пентамидин (ниже)

ПЕНТАМИДИН (Pentamidine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Пентам* для в/в инъекций; *НебуПент* для ингаляций (American Pharmaceutical Partners)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы по 300 мг — 98,75 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-391-6300 (пентамидин для в/в инъекций и в форме аэрозоля).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: антипротозойное средство, ароматическое производное диамидина, по структуре близок к стилбамидину.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** 3–4 мг/кг в/в в течение не менее 1 часа, на протяжении 21 дня. Рекомендуется применять 4 мг/кг, однако некоторые клиницисты предпочитают назначать 3 мг/кг. Препаратом выбора является ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1986; 105:37; *AIDS* 1992; 6:301).
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** пентамидин (аэрозольная форма) 300 мг 1 раз в месяц через распылитель *Респиргард II*. Препарат растворяют в 6 мл стерильной воды и распыляют сжатым воздухом под давлением 3,5 атм со скоростью подачи воздуха 6 л/мин до тех пор, пока резервуар не опустеет. Для химиопрофилактики ПП

предпочтительно назначать ТМП-СМК, поскольку он превосходит пентамидин по эффективности, также эффективен в отношении профилактики других инфекций, значительно дешевле и удобнее в применении (*N Engl J Med* 1995; 332:693). Аэрозольную форму пентамида не следует использовать для лечения ПП (*Ann Intern Med* 1990; 113:203).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** не всасывается при приеме внутрь. При вдыхании аэрозольной формы через распылитель *Респиргард II* 5% препарата попадает в альвеолярное пространство. Концентрации препарата в крови при применении аэрозольной формы в течение месяца не превышают порог определения.
- **T_{1/2}:** при парентеральном применении — 6 часов.
- **Выведение:** преимущественно внепочечное, однако препарат может накапливаться при почечной недостаточности.
- **Коррекция дозы при применении формы для парентерального введения при почечной недостаточности:** при клиренсе креатинина >50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24 часа; 10–50 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 24–36 часов; <10 мл/мин — 4 мг/кг с интервалом 48 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Аэрозольная форма пентамида.** Кашель и свистящее дыхание — у 30% пациентов (предотвращается предварительным применением бета-2-агониста), у 5% больных достаточно тяжелые, требующие прекращения приема препарата (*N Engl J Med* 1990; 323:769). Прочие реакции включают ларингит, боль в груди и одышку. Роль аэрозольной формы пентамида в обострении внелегочной инфекции *P. carinii* и возникновении пневмоторакса не ясна. Риск передачи туберкулеза пациентам и медицинскому персоналу.
- **Системная терапия пентамидином:** анализ 106 курсов в/в введения пентамида выявил наличие побочных реакций в 76 случаях (72%); среди них в 31 (18%) случае побочные эффекты были настолько тяжелы, что стали основанием для прекращения приема препарата (*Clin Infect Dis* 1997; 24:854). Наиболее частыми причинами отмены препарата были нефротоксичность и гипогликемия. Нефротоксичность отмечалась в 25–50% случаев. Как правило, наблюдалось постепенное повышение уровня креатинина на второй неделе лечения, но были также случаи острой почечной недостаточности. Риск увеличивался при дегидратации и одновременном приеме других нефротоксичных препаратов. Гипотензия наблюдалась редко (6%), однако она могла привести к смерти больного, наиболее часто такое происходит при высокой скорости инфузии препарата; поэтому продолжительность инфузии пентамида должна составлять не менее 60 минут. Гипогликемия с концентрацией глюкозы в крови 25 мг/дл наблюдалась у 5–10% больных, обычно развивалась через 5–7 дней лечения и иногда сохранялась в течение нескольких дней после прекращения введения препарата. Гипогликемия может сохраняться в течение нескольких дней или недель, для купирования гипогликемии вводят глюкозу в/в ± диализом внутрь. Гипергликемия (2–9%) и инсулинзависимый сахарный диабет могут развиваться независимо от наличия предшествующей гипогликемии. Лейкопения и тромбоцитопения отмечены в 2–13% случаев. Часто наблюдаются расстройства ЖКТ с тошнотой, рвотой, болью в животе, анорексией и/или неприятным привкусом во рту. Местные реакции включают формирование асептических абсцессов в местах внутримышечных инъекций (больше не применяются), а также боли, покраснение, болезненность и уплотнения (химический флебит) в местах в/в введения. Прочие побочные эффекты включают гепатит, гипокальциемию (иногда тяжелую), повышение активности амилазы, гипомагниемию, лихорадку, сыпь, крапивницу, токсический эпидермальный некролиз, спутанность сознания, головокружение (без гипотензии), анафилаксию, нарушения сердечного ритма, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА

- **Аэрозольная форма пентамидина:** эта форма считается безопасной для пациента, однако создает угрозу заражения туберкулезом медицинского персонала и других больных. Необходимо провести обследование пациента на наличие туберкулеза (туберкулиновая проба, рентген легких, анализ мокроты при наличии показаний). Лечение предполагаемого или подтвержденного туберкулеза следует завершить до начала применения аэрозоля. Необходимо обеспечить адекватный воздухообмен с усиленным проветриванием и использовать специальные воздушные фильтры. Некоторые специалисты рекомендуют беременным медицинским работникам стараться избегать пребывания в помещениях, где проводятся ингаляции пентамидина, пока риск для плода не будет более четко определен.
- **Парентеральное введение:** побочные эффекты наблюдаются часто и могут привести к летальному исходу. В связи с риском гипотензии следует вводить препарат в положении лежа, контролировать степень гидратации, не допускать обезвоживания; продолжительность инфузии пентамидина должна быть не менее 60 минут; следует контролировать АД во время инфузии и после нее, пока оно не стабилизируется. Регулярный лабораторный контроль (каждый день или через день) должен включать определение уровней креатинина, калия, кальция и глюкозы; периодически должен проводиться клинический анализ крови и определение показателей функции печени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Следует избегать одновременного применения парентеральной формы пентамидина с нефротоксичными препаратами, включая аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет и цидофовир. Применение вместе с амфотерицином В приводит к тяжелой гипокальциемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченный опыт применения у беременных.

ПРАВАСТАТИН (Pravastatin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Правахол* (Bristol Myers Squibb).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 10 мг — 2,78 долл., 20 мг — 2,78 долл., 40 мг — 4,34 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: статины (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: повышенный уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и/или триглицеридов, а также низкий уровень холестерина ЛПВП. Этот препарат является препаратом выбора для лечения дислипидемий, развившихся на фоне приема ИП-содержащих схем ВААПТ, поскольку он не вступает в значимые лекарственные взаимодействия с ИП (*Clin Infect Dis* 2003; 37:613), хотя он может быть менее эффективен, чем другие статины. Начальная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки. Если желаемых уровней холестерина не удается достичь при применении 40 мг в сутки, рекомендуют увеличить дозу до 80 мг 1 раз в сутки. Пациентам с выраженными нарушениями функции печени или почек в анамнезе рекомендуется начальная доза 10 мг 1 раз в сутки (можно принимать в любое время).

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ПАЦИЕНТА. Липиды крови определяют каждые 4 недели до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат, затем реже. Рекомендуется определять активность трансаминаз перед началом лечения, перед увеличением дозы и по клиническим показаниям. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении миалгий, болезненности или слабости мышц, особенно если эти симптомы сопровождаются лихорадкой или недомоганием; при подозрении на миопатию необходимо определить активность КФК.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Правастатин (и другие статины) противопоказан при беременности, кормлении грудью, при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию почечной недостаточности (сепсис, гипотензия и т.д.), и при остром заболевании печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 14%.
- **T_{1/2}:** 1,3–2,7 часа.
- **Выведение:** с калом (с желчью, а также неабсорбированный препарат) — 70%; с мочой — 20%.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Скелетные мышцы:** миопатия с повышением активности КФК, а также миалгии, болезненность или слабость мышц + лихорадка или недомогание. Сообщалось о случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз у 1–2% пациентов; прием препарата прекращают, если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза при отсутствии иных причин.
- **Прочие:** диарея, запор, тошнота, изжога, боли в желудке, головокружение, головная боль, кожная сыпь (экзема), бессонница, а также импотенция (редко).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. ИП: возможно одновременное применение с ИП и ННИОТ. Комбинация RTV/SQV снижает AUC правастатина на 50%; эфавиренз снижает AUC правастатина на 40% — может потребоваться увеличение дозы правастатина. Возможно взаимодействие со спиронолактоном, циметидином и кетоконазолом, которое приводит к снижению уровней холестерина и может влиять на продукцию кортикостероидов и половых гормонов. Итраконазол увеличивает AUC и C_{max} правастатина в 1,7 и 2,5 раз соответственно. Холестирамин и холестипол уменьшают AUC правастатина на 40%; принимать правастатин следует за час до или через 4 часа после приема этих препаратов. Никотиновая кислота и гемфиброзил повышают риск миопатии. Сообщалось о редких случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, вторичной по отношению к миоглобинурии, у пациентов, принимавших правастатин или другие статины.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Противопоказан.

ПРИМАХИН (Primaquine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки, содержащие 15 мг примахина основания (или 26 мг примахина фосфата) — 0,99 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомаларийный препарат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Пневмоцистная пневмония: примахин 15–30 мг (основание) в сутки + клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов. **Примечание:** опубликованный опыт применения и рекомендации относятся к ПП только «легкой и средней тяжести» (*Ann Intern Med* 1996; 124:792; *Clin Infect Dis* 1994; 18:905; *Clin Infect Dis* 1998; 27:524). Метаанализ опубликованных сообщений, касающихся больных ПП, у которых наблюдалась неудача начального курса лечения, показал преимущество схемы лечения клиндамицином и примахином по сравнению со всеми остальными; она оказалась эффективной у 42 пациентов из 48 (87%) (*Arch Intern Med* 2001; 161:1529).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **T_{1/2}:** 4–10 часов.
- **Выведение:** метаболизируется в печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом Г-6-ФД; ее тяжесть зависит от дозы препарата и наличия генетически обусловленного дефицита Г-6-ФД. У афро-американцев гемолитическая реакция обычно слабая, проходит самостоятельно и не сопровождается клиническими симптомами; у пациентов родом из стран Средиземноморья и определенных азиатских регионов гемолиз может протекать тяжело. Гемолитическая анемия может развиваться вследствие наличия других форм гемоглобинопатий. Нужно обратить внимание пациента, что темный цвет мочи служит симптомом опасного заболевания и/или измерить уровень Г-6-ФД перед началом лечения у пациентов из группы риска. Другие гематологические побочные эффекты: метгемоглобинемия, лейкопения. Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боль в эпигастральной области (уменьшается при приеме во время еды). Прочие: головная боль, нарушение аккомодации, зуд, гипертензия, нарушения сердечного ритма.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Ограниченный опыт применения у беременных. Есть теоретический риск гемолитической анемии, если у плода имеется дефицит Г-6-ФД.

ПРОКРИТ (Procrit) — см. Эритропоэтин (стр. 204)

ПИРАЗИНАМИД (Pyrazinamide, PZA)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,20 долл. (обычно 2 г/сут — 4,80 долл. в сутки).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: производное никотинамида.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Туберкулез, начальный курс терапии — схема лечения включает три–четыре препарата, обычная продолжительность лечения составляет 8 недель (*MMWR* 1998; 47 [RR-20]; *MMWR* 2000; 49:185). Лечение латентных форм туберкулеза: пиразинамид + рифампин (схема: см. «Рифампин», стр. 288). Необходимо заметить, что доза пиразинамида для лечения латентной инфекции составляет ≤20 мг/кг/сут и не должна превышать 2 г/сут. При активной форме туберкулеза см. табл. 5-40.

Таблица 5-40: Дозы пиразинамида для лечения активной формы туберкулеза

Вес	Ежедневно	2 раза в неделю*	3 раза в неделю*
40–55 кг	1 г	2,0 г	1,5 г
56–75 кг	1,5 г	3,0 г	2,5 г
76–90 кг	2,0 г	4,0 г	3,0 г

*Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ должны получать терапию ежедневно или 3 раза в неделю

ЛЕЧЕНИЕ РИФАТЕРОМ (таблетки, содержащие 50 мг изониазида, 120 мг рифампина и 300 мг пиразинамида):

- <65 кг: 1 таблетка/10 кг/сут.
- >65 кг: 6 таблеток/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается; у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией абсорбция уменьшается примерно на 25% (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **T_{1/2}:** 9–10 часов.
- **Концентрации в СМЖ** равны концентрациям в плазме.
- **Выведение:** гидролизуется в печени; от 4% до 14% исходного вещества и 70% метаболитов выводится с мочой.
- **Почечная недостаточность:** обычная доза, если клиренс креатинина >10 мл/мин; при клиренсе креатинина <10 мл/мин — 12–20 мг/кг/сут (повышенный риск гиперурикемии).
- **Печеночная недостаточность:** противопоказан.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. По-видимому, применение пиразинамида служит основной причиной развития лекарственного поражения печени у пациентов, у которых развился гепатит как осложнение лечения туберкулеза (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1472). Лекарственное поражение печени развивается примерно у 15% пациентов, получающих препарат в дозе, превышающей 3 г/сут — транзиторный гепатит с повышением активности трансаминаз, желтухой и синдромом, включающим лихорадку, анорексию и гепатомегалию; редко — острая желтая атрофия печени. Необходимо проверять показатели функции печени ежемесячно при обнаружении патологических отклонений при обследовании перед началом терапии, при развитии симптомов гепатита или при повышении лабораторных показателей функции печени, но не до уровня, при котором лечение следует отменить (повышение активности АЛТ до значений, не превышающих верхнюю границу нормы более чем в 5 раз). Гиперурикемия встречается часто, но подагра развивается редко. Неподагрическая полиартралгия развивается у примерно 40% пациентов; гиперурикемия, как правило, поддается лечению урикозурическими средствами. Следует применять с осторожностью при подагре в анамнезе. Редкие побочные эффекты — сыпь, лихорадка, акне, дизурия, изменение цвета кожи, крапивница, зуд, расстройства ЖКТ, тромбоцитопения, сидеробластическая анемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Тератогенный эффект в экспериментах на мышах не выявлен, однако опыт применения у беременных женщин ограничен. В связи с тем, что риск тератогенности неизвестен, во время беременности рекомендуется назначать изониазид, рифампин и этамбутол. Применение пиразинамида у беременных считается оправданным только в случаях предполагаемой или подтвержденной резистентности *M. tuberculosis*; оно допускается за пределами США согласно рекомендациям ВОЗ.

ПИРИМЕТАМИН (Pyrimethamine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дараприм* (GlaxoSmithKline) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 25 мг — 0,60 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомаларийное средство, производное аминопиримидина, по структуре близок к триметоприму.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: токсоплазмоз.

Таблица 5-41. Лечение токсоплазмоза

	Острая стадия (3–6 недель)	Поддерживающее лечение
Схема первого ряда	Пириметамин, 200 мг 1 раз, затем 50 мг (<60 кг) или 75 мг (>60 кг) + лейковорин 10–20 мг/сут + сульфадиазин, 1 г 4 р/сут (<60 кг) или 1,5 г 4 р/сут (>60 кг) в течение ≥6 недель	Пириметамин (50% дозы, применявшейся на острой стадии) и сульфадиазин (50% дозы, применявшейся на острой стадии) + лейковорин 15 мг/сут
Схемы второго ряда	Пириметамин + лейковорин + один из следующих препаратов: <ul style="list-style-type: none"> ■ клиндамицин, 600 мг внутрь или в/в каждые 6 часов, ■ ТМП-СМК, (5 мг ТМП) в/в или внутрь 2 р/сут, ■ атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут, ■ азитромицин, 900–1200 мг внутрь 1 р/сут 	Пириметамин, 25–50 мг 1 р/сут + лейковорин, 10–25 мг внутрь + один из следующих препаратов: <ul style="list-style-type: none"> ■ клиндамицин, 300–450 мг внутрь каждые 6–8 часов, ■ атоваквон, 750 мг внутрь каждые 6–12 часов
Прочие	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут + сульфадиазин, 1,0–1,5 г внутрь каждые 6 часов ■ Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 р/сут (без пириметамин и лейковорина) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атоваквон, 750 мг внутрь каждые 6–12 часов (без пириметамин и лейковорина)

Первичная профилактика: пириметамин 50 мг в неделю внутрь + дапсон 50 мг/сут внутрь + лейковорин 25 мг в неделю, или пириметамин 75 мг в неделю + дапсон 200 мг в неделю и лейковорин 25 мг в неделю, или атоваквон 1500 мг/сут ± пириметамин 25 мг/сут + лейковорин 10 мг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **T_{1/2}:** 54–148 часов (в среднем 111 часов).
- **Выведение:** исходное вещество и метаболиты выводятся с мочой.
- Коррекция дозы при почечной недостаточности: не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обратимое угнетение костного мозга вследствие истощения запасов фолиевой кислоты, сопровождающееся дозозависимой мегалобластической анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и агранулоцитозом; для профилактики и лечения применяется фолиевая кислота (лейковорин).

- **Расстройства ЖКТ:** состояние улучшается при снижении дозы или при приеме препарата во время еды.
- **Неврологические:** дозозависимая атаксия, тремор или припадки.
- **Гиперчувствительность:** наиболее часто наблюдается при применении пириметамин в комбинации с сульфадоксин (Фанзидаром); ее вызывает сульфаниламидный компонент терапии.
- **Лекарственные взаимодействия:** лоразепам — гепатотоксичность. Зидовудин, ганцикловир: аддитивный эффект угнетения функции костного мозга.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных выявлены тератогенные свойства, однако ограниченный опыт применения у людей не указывает на повышение частоты пороков развития у плода.

РЕБЕТОЛ (Rebetol) — см. Рибавирин (стр. 284)

РЕТРОВИР (Retrovir) — см. Зидовудин (стр. 324)

АНТИ-D-ИММУНОГЛОБУЛИН (Rho (D) Immune globulin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *ВинРо* (Univax).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: флаконы: 600 МЕ — 103 долл., 1500 МЕ — 324 долл. Стоимость иммуноглобулина для в/в введения (1000 мг/кг): 3570–4569 долл. (*Med Letter* 1996; 38:8). Стоимость *ВинРо* (СОЦ) составляет 972 долл. за 4500 единиц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у резус-положительных больных. Преимущества по сравнению с иммуноглобулином для в/в введения: короткое время инфузии, несколько меньшая стоимость и, в некоторых случаях, большая доступность. Обычная доза: 50 мкг/кг или 3500 МЕ (70 кг). При уровнях гемоглобина <100 г/л назначают по 25–50 мкг/кг для уменьшения тяжести анемии. К недостаткам относятся медленное развитие лечебного эффекта и снижение гемоглобина.

- **Примечание:** препарат эффективен для лечения ИТП только у лиц с положительным Rh-фактором и сохранной селезенкой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Начальная доза — 50 мкг/кг в/в, вводится в течение 3–5 минут. Можно повторить введение через 3–4 дня, при этом можно увеличить дозу до 80 мкг/кг. Большинству пациентов требуется введение поддерживающих доз 25–60 мкг/кг.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Этот препарат был создан для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом. После введения анти-D-иммуноглобулина резус-положительным больным с ИТП он соединяется с D-антигенами эритроцитов; селезенка частично переключается с разрушения покрытых антителами тромбоцитов на разрушение покрытых антителами эритроцитов (*Trans Med Rev* 1992; 6:17).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Среднее увеличение количества тромбоцитов, в том числе у больных с ВИЧ-ассоциированной ИТП, составляет 50 000 мкл⁻¹ (*Am J Hematol* 1986; 22:241; *Blood* 1991; 77:1884). Реакция на введение препарата развивается несколько позже по сравнению с внутривенным иммуноглобулином. Продолжительность лечебного эффекта в среднем составляет 3 недели.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Гемолиз со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл в 5–10% случаев. Необходим контроль показателей клинического анализа крови. Лихорадка и озноб через 1–2 часа после инфузии (вероятно, из-за гемолиза) в 10% случаев; избежать появления этих симптомов или уменьшить их интенсивность можно при помощи ацетаминофена, антигистаминных средств или преднизона, а также увеличив продолжительность инфузии до 15–20 минут. Не допускается встряхивание флакона в связи с возможным повреждением белка или образованием конгломератов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

РИБАВИРИН (Ribavirin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ребетол* и *Ребетрон* (комбинированная форма *Ребетол* + *Интерон А*) (Schering-Plough); *Копегус* (Roche), *Виразол* (Valeant) лиофилизированное сухое вещество для ингаляций.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 200 мг — 9,93 долл. за одну капсулу; таблетки: 200 мг (*Копегус*) — за 7,60 долл. за одну таблетку; 1575 долл. за 1 флакон, содержащий 6 г сухого вещества для приготовления раствора для ингаляций (*Виразол*).

ПРИМЕЧАНИЕ. Одновременное применение с диданозином противопоказано из-за повышенного риска панкреатита и лактацидоза. Применять с осторожностью на фоне терапии зидовудином (аддитивный эффект с повышением риска анемии) и ставудином (усиление токсического действия на митохондрии).

ПОКАЗАНИЯ (утвержденные FDA): рибавирин в комбинации с интерфероном рекомендован для лечения хронического гепатита С у ранее не лечившихся пациентов с компенсированным течением заболевания, а также больным, у которых возникло обострение гепатита после монотерапии интерфероном.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. В терапевтических испытаниях обычно применялась доза 400 мг 2 раза в сутки; однако при применении доз в диапазоне 1000–1200 мг чаще достигался устойчивый вирусологический ответ (см. стр. 275). Стандартная доза для не инфицированных ВИЧ пациентов: для пациентов весом <75 кг — 400 мг утром, 600 мг вечером, >75 кг — 600 мг 2 раза в сутки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Было проведено несколько сравнительных испытаний эффективности комбинации рибавирина и интерферона с монотерапией интерфероном при лечении вирусного гепатита С. Результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С устойчивое снижение вирусной нагрузки было достигнуто у 15–25% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусом генотипа 1, и у 70–80% пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 2 и 3 (*N Engl J Med* 2004; 351:451; *N Engl J Med* 2004; 351:438; *JAMA* 2004; 292:2909), см. стр. 275. По сравнению с больными гепатитом С, неинфицированными ВИЧ, этот показатель значительно ниже для генотипа 1 и приблизительно такой же для генотипов 2 и 3 (*Lancet* 2001; 358:958; *N Engl J Med* 2002; 347:975).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 64%; всасывание увеличивается при приеме с жирной пищей.
- **T_{1/2}:** 30 часов.
- **Выведение:** метаболизируется путем фосфорилирования и дерибозилирования; лекарственные взаимодействия, основанные на изменении функции цитохрома Р-450, незначительны или отсутствуют. Метаболиты выводятся с мочой. Не следует применять препарат при тяжелой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Около 6% пациентов, получающих рибавирин и интерферон, прекращают терапию из-за возникновения побочных реакций. Основными побочными реакциями являются анемия, кашель и диспепсия. Гемолитическая анемия развивается в первые 1–2 недели лечения, к 4 неделе обычно происходит стабилизация состояния. По данным клинических испытаний, у пациентов без сочетанной инфекции ВИЧ среднее снижение уровня гемоглобина составляло 30 г/л, и у 10% больных содержание гемоглобина было <100 г/л. Пациентам с уровнем гемоглобина <100 г/л или снижением этого показателя на ≥20 г/л, имеющим сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, следует изменить режим лечения, а именно, назначить рибавирин 600 мг/сут + интерферон 1,5 млн. единиц 3 раза в неделю. Прием препарата необходимо прекратить, если гемоглобин падает до ≤85 г/л или постоянно находится на уровне <120 г/л у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обычно эффективен эритропоэтин (40 000 единиц подкожно каждую неделю) (*Am J Gastro* 2001; 96:2802). По возможности, следует избегать одновременного применения зидовудина. Рибавирин, являясь нуклеозидом, оказывает токсическое действие на митохондрии, особенно при одновременном приеме с другими НИОТ,

вызывающими нарушение функции митохондрий, особенно ставудином; у 2 из 15 пациентов, получавших такую комбинацию, развился лактацидоз (*Lancet* 2001; 357:280). С приемом рибавирина связывают появление других побочных эффектов — лейкопении, гипербилирубинемии, гиперурикемии и одышки.

ПРИМЕЧАНИЕ: см. раздел «Пегилированный интерферон», в котором описаны все побочные эффекты данного препарата

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Повышенный риск анемии при одновременном применении с зидовудином; необходимо тщательное наблюдение (*Science* 1987; 235:1376; *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1231; *AIDS* 1998; 14:1661). При одновременном приеме с диданозином происходит усиление токсичности последнего ввиду ингибирования митохондриальной гамма-ДНК-полимеразы, что приводит к развитию панкреатита и лактацидоза (*Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1613; *Lancet* 2001; 72:177). Следует избегать применения подобной комбинации или соблюдать крайнюю осторожность при ее использовании.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X. Сильное тератогенное действие. Следует назначать с осторожностью женщинам детородного возраста и их половым партнерам мужского пола. Обязательно применение надежных средств контрацепции.

РИФАБУТИН (Rifabutin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Микобутин (Pharmacia).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы 150 мг — 7,13 долл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-242-7014.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: полусинтетическое производное рифампина В, полученное из *Streptomyces mediterranei*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика инфекции, вызываемой *M. avium*:** 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Эффективность доказана (*N Engl J Med* 1993; 329:828); обычно предпочтительнее применять азитромицин или кларитромицин.
- **Лечение инфекции, вызванной *M. avium*:** иногда комбинируют с кларитромицином или азитромицином и этамбутолом, используя дозу 300 мг/сут, за исключением пациентов, получающих ИП или ННИОТ, для которых рекомендуется изменить дозу (см. ниже).
- **Туберкулез:** для одновременного применения с большинством ИП или ННИОТ предпочтителен рифамицин (*MMWR* 2004; 53:37). Для профилактики и лечения туберкулеза обычно используют дозу 300 мг/сут, однако при одновременном назначении ИП и/или ННИОТ необходимо корректировать дозу: см. таблицу 6-2d, стр. 365.

АКТИВНОСТЬ: активен в отношении большинства штаммов *M. avium* и чувствительных к рифампину *M. tuberculosis*; часто наблюдается перекрестная резистентность *M. tuberculosis* и *M. avium* к рифампину и рифабутину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 12–20%.
- **T_{1/2}:** 30–60 часов.
- **Метаболизм:** метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 до 25-О-деацетилрифабутина (10% от общего противомикробного действия).

- **Выведение:** метаболиты выводятся в основном с мочой и желчью.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Частые: оранжево-коричневая окраска выделений (мочи (30%), слезной жидкости, слюны, пота, кала) и кожи. Нечастые: сыпь (4%), расстройства ЖКТ (3%), нейтропения (2%). Редкие: гриппоподобная реакция, гепатит, гемолиз, головная боль, тромбоцитопения, миозит. Риск развития увеита, который проявляется покраснением и болезненностью глаз, нечеткостью зрения, светобоязнью или слезотечением, зависит от дозы; обычно наблюдается при применении доз, превышающих 450 мг/кг или при приеме стандартной дозы (300 мг/кг), но в комбинации с препаратами, увеличивающими концентрации рифабутина: большинством ИП, кларитромицином и флуконазолом (*N Engl J Med* 1994; 330:868). Увеит лечат кортикостероидами и мидриатиками местно. Такие пациенты должны быть осмотрены офтальмологом.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Рифабутин индуцирует микросомальные ферменты печени (изофермент 3A4 системы цитохрома P450), хотя в меньшей степени, чем рифампин. Одновременное применение с рифабутином снижает уровни ампренавир (на 14%), кумадина, барбитуратов, бензодиазепинов, бета-блокаторов, хлорамфеникола, клофибрата, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, диазепама, дапсона, дигиталиса, доксициклина, галоперидола, пероральных гипогликемических средств, вориконазола, кетоконазола, метадона, фенитоина, хинидина, теофиллина, триметоприма и верапамила. Препараты, которые ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и увеличивают период полувыведения рифабутин: ИП и делавирдин, эритромицин, кларитромицин (увеличение на 56%) и азолы (флуконазол, итраконазол и кетоконазол). При одновременном применении рифабутин и флуконазола уровни рифабутин значительно возрастают, что увеличивает вероятность побочных реакций рифабутин (увеит, тошнота, нейтропения), а также увеличивает его эффективность (*Clin Infect Dis* 1996; 23:685).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ:

- Рифампин и рифабутин близки по химической структуре, но активность *in vitro* и результаты клинических испытаний свидетельствуют о преимуществе рифабутин при лечении инфекции *M. avium*, а рифампина — при лечении инфекции *M. tuberculosis*.
- Комбинация кларитромицина с этамбутолом без рифабутин может быть предпочтительна для лечения диссеминированной инфекции, обусловленной *M. avium*, в связи с наличием лекарственного взаимодействия между кларитромицином и рифабутином.
- Лекарственные взаимодействия рифабутин и рифампина с другими препаратами похожи, однако рифабутин в меньшей степени индуцирует микросомальные ферменты печени.
- При возникновении увеита следует немедленно прекратить прием препарата и направить пациента на консультацию офтальмолога.
- Для всех ИП и ННИОТ требуется коррекция доз, если их назначают вместе с рифабутином, исключением является невирапин (см. таблицу 5-42).

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на кроликах и крысах тератогенный эффект не наблюдался.

Таблица 5-42. Лекарственные взаимодействия рифабутина и коррекция режимов дозирования при одновременном применении антиретровирусных препаратов (Рекомендации DHHS по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, MMWR 2004; 53:37)

Препарат	AUC для		Коррекция режима дозирования
	АРВ препарата	Рифабутина	
Нуклеозиды	Не изменяется	Не изменяется	Применяют стандартные дозы [†]
APV, FPV	↓ на 15%	↑ на 193%	APV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
DLV	↓ на 80%	↑ на 100%	Противопоказано
EFV	Не изменяется	↓ на 35%	EFV — в стандартной дозе; рифабутин — 450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю
IDV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	IDV — 1000 мг каждые 8 часов; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
NVP	Не изменяется	Не изменяется	NVP — 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин — 300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
NFV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	NFV — 1000 мг 3 раза в сутки; рифабутин — 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
RTV	Не изменяется	↑ в 4 раза	RTV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
SQV (Фортоваза)	↓ на 40%		Не рекомендуется без усиления ритонавиром
LPV/r	Не изменяется	↑ в 3 раза	LPV/r — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
ATV	Не изменяется	↑ в 2,5 раза	ATV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
Схемы ИП с усилением ритонавиром (SQV, ATV, IDV, APV, FPV)	—	—	ИП — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю
TPV/r	Не изменяется	↑ на 190%	TPV — в стандартной дозе; рифабутин — 150 мг через день или 3 раза в неделю

[†] Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ следует назначать режимы терапии с частотой приема препаратов не реже трех раз в неделю из-за риска развития резистентности к рифамицинам (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319).

РИФАМАТ (Rifamate) — см. Изониазид (стр. 237) или Рифампин (стр. 288)
(*Ann Intern Med* 1995; 122:951)

РИФАМПИН (Rifampin)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Рифадин* (Aventis) или генерическое; комбинация с изониазидом: *Рифамат*; комбинация с изониазидом и пиразинамидом: *Рифатер* (Aventis).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ. Капсулы: 150 мг, 300 мг — 2,23 долл. *Рифамат*: капсулы, содержащие 150 мг изониазида + 300 мг рифампина — 2,57 долл. *Рифатер*: таблетки,

содержащие 50 мг изониазида + 120 мг рифампина + 300 мг пиразинамида — 1,90 долл. Порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 600 мг — 90,00 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ: туберкулез (с изониазидом, пиразинамидом и стрептомицином или этамбутолом).

- **Дозы:** 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут)
- **Терапия под медицинским контролем (DOT):** 600 мг 2–3 раза в неделю; ВИЧ-инфицированные пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ должны получать рифампин 3 раза в неделю. Это связано с высокой частотой развития резистентности к рифамицинам в клинических испытаниях с участием больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹, которые принимали рифапентин 1 раз в неделю или рифабутин 2 раза в неделю, каждый препарат в комбинации с изониазидом (*Lancet* 1999; 343:1843; *MMWR* 2002; 51:214).
- **Профилактика** (монотерапия или в комбинации с пиразинамидом или этамбутолом): 10 мг/кг/сут (максимальная доза 600 мг/сут).
- **Лечение туберкулеза и антиретровирусная терапия:** см. табл. 6-2, стр. 362–365. Рифамицины должны быть включены в любую схему лечения активного туберкулеза. Возможные схемы ВААРТ:
 - Рифампин (стандартная доза) + эфавиренз или ритонавир в терапевтической дозе. При применении рифампина в комбинации с эфавирензом дозу эфавиренза необходимо увеличить до 800 мг/сут.
 - Рифабутин в комбинации с индинавиром, ампренавиром, нелфинавиром, лопинавиром/ритонавиром, саквинавиром, атазанавиром или любым усиленным ритонавиром ИП, где доза ритонавира ≤200 мг 2 раза в сутки.
 - Рассмотреть возможность отложить начало антиретровирусной терапии — см. рекомендации ВОЗ.
- **Лечение латентных форм туберкулеза:** комбинация рифампина (600 мг/сут) с пиразинамидом (20 мг/кг/сут, максимальная доза 2 г/сут) в течение 2 месяцев была признана схемой выбора для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с положительной туберкулиновой пробой, поскольку по эффективности она сопоставима с эффективностью терапии изониазидом в течение 12 месяцев, а по степени соблюдения режима лечения она превосходит терапию изониазидом ввиду меньшей продолжительности курса лечения. В 2001 г. CDC сообщил о 6 летальных исходах среди пациентов, принимавших эту схему лечения, вследствие гепатотоксичности, причем ни об одном пациенте не было известно, что у него была ВИЧ-инфекция (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319), и в 2003 г. CDC объявил, что применение данной схемы больше не рекомендуется из-за высокой частоты лекарственных поражения печени (*MMWR* 2003; 52:735). Последующий анализ данных показал, что не было ни одного случая смерти или тяжелых побочных эффектов среди 792 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших комбинацию рифампина и пиразинамида; повышение активности АСТ до уровня >250 Ед/л через 2 месяца было зарегистрировано у 2,1% пациента (*Clin Infect Dis* 2004; 39:561).
- **Дозы Рифатера:**
 - <65 кг — 1 таблетка/10 кг/сут.
 - >65 кг — 6 таблеток/сут.
- **Рифампин:** для лечения инфекций, вызванных *S. aureus* (в комбинации с ванкомицином, фторхинолонами или пенициллином, устойчивым к действию пенициллиназы): 300 мг внутрь 2 раза в сутки.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Legionella* и многие анаэробы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 90–95%, снижается при приеме во время еды. Абсорбция у пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией снижается на 30%; клиническая значимость этого не установлена (*Ann Intern Med* 1997; 127:289).
- **T_{1/2}:** 1,5–5,0 часов, в среднем 2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется и выводится с мочой (33%).
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Наиболее частые:** оранжево-коричневое окрашивание мочи, кала, слез (контактных линз), пота, кожных покровов.
- **Менее частые:** расстройство ЖКТ; гепатит (у 2,7% получающих комбинацию изониазида с рифампином), обычно с явлениями холестаза, возникает в первый месяц лечения; желтуха (как правило, проходит при снижении дозы или при продолжении приема препарата); реакция гиперчувствительности, в частности, появление зуда ± сыпи (6%); гриппоподобная реакция у 0,4–0,7% пациентов при приеме рифампина 2–3 раза в неделю, проявляющаяся одышкой, стридорозным дыханием, геморрагической сыпью, лейкопенией.
- **Редкие:** тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, повышение уровня мочевой кислоты и азота мочевины крови. Побочные реакции, требующие отмены препарата, возникают в 3% случаев.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Вступает в лекарственные взаимодействия со множеством препаратов, ввиду индукции ферментов системы цитохрома P450 (3A4, 2B6, 2C8, 2C9); см. www.cdc.gov/nchstp/tb/. Рифампин не следует применять одновременно со всеми препаратами классов ИП и ННИОТ, за исключением ритонавира (в терапевтической дозе) и эфавиренза (который назначают в дозе 800 мг перед сном). На основании ограниченного опыта можно предположить, что допустимо применение невирапина в дозе 200 или 300 мг 2 раза в сутки (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:450; *AIDS* 2003; 17:637). Рифампин не следует применять вместе с LPV/r, однако CDC рекомендует при применении этой комбинации повышать дозу ритонавира (LPV 3 капсулы 2 раза в сутки + RTV 300 мг 2 раза в сутки) (*MMWR* 2004; 53:37). К препаратам, ингибирующим ферменты цитохрома P450 и увеличивающим период полувыведения рифампина, относятся кларитромицин, эритромицин и азолы (флуконазол, итраконазол и кетоконазол). Эфавиренз не влияет существенным образом на уровни рифампина, но рифампин снижает уровни эфавиренза на 20–26%; можно увеличить суточную дозу эфавиренза до 800 мг (принимать 1 раз в сутки перед сном). CDC рекомендует использовать стандартные дозы как рифампина, так и эфавиренза; рекомендуется также воздержаться от назначения невирапина, либо назначать невирапин в дозе 300 мг 2 раза в сутки из-за снижения уровней невирапина на 37–58% (*MMWR* 2004; 53:47).

Рифампин снижает уровни атоваквона, барбитуратов, оральных контрацептивов, кортикостероидов, циклоспорина, дапсона, флуконазола, кетоконазола, метадона, фенитоина, теofilлина, триметоприма и многих других препаратов, которые служат субстратами для изофермента CYP3A4. Не следует назначать рифампин вместе с атоваквоном, кларитромицином или вориконазолом. При назначении с флуконазолом или итраконазолом может потребоваться увеличение дозы азола. Уровень дапсона снижается в 7–10 раз — желательно назначить другой препарат.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на животных было выявлено дозозависимое повышение частоты возникновения врожденных пороков развития. Зарегистрированы отдельные случаи возникновения внутриутробных пороков развития плода у людей, частота не установлена. Масштабные ретроспективные исследования не выявили повышения риска развития внутриутробных пороков; сообщалось о дефектах развития нервной трубки и недоразвитии конечностей (*Clin Infect Dis* 1995;21[suppl 1]: S24). При назначении в последние недели беременности препарат может вызвать постнатальное

кровотечение у матери и новорожденного. Применять с осторожностью в комбинациях с изониазидом или этамбутолом.

РИФАТЕР (Rifater) — см. Изониазид (стр. 237), или Рифампин (выше), или Пиразинамид (стр. 281) (Ann Intern Med 1995; 122:951)

РИТОНАВИР (Ritonavir)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Норвир* (Abbott Laboratories).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: 100 мг в мягких желатиновых капсулах — 10,71 долл.; через программы Medicaid и ADAP — 2,14 долл. за капсулу 100 мг. Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл — 1800 долл. за 240 мл.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-659-9050

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ДОЗЫ: 600 мг 2 раза в сутки при использовании в качестве единственного ИП или 100–400 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими ИП. Прием во время еды улучшает переносимость препарата, но не является необходимым для абсорбции. Интервал между приемом лекарственных форм диданозина, содержащих буферные вещества, и ритонавира должен быть не менее 2 часов.

- **Рекомендованная схема увеличения дозы для улучшения переносимости со стороны ЖКТ:** 1 и 2 день: 300 мг 2 раза в сутки; 3–5 день: 400 мг 2 раза в сутки; 6–13 день: 500 мг 2 раза в сутки; 14 день и далее: 600 мг 2 раза в сутки.
- **Рекомендованные режимы дозирования усиленных ритонавиром ИП** (Руководство DHHS, 7 апреля 2005 г., стр. 100) приведены в таблице на следующей странице:

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Активность ритонавира интенсивно изучалась, вначале как единственного ИП в схеме ВААРТ, а в последнее время в комбинации с другими ИП ввиду его способности ингибировать метаболизм цитохрома P450, что увеличивает величины AUC ингибиторов протеазы в следующем диапазоне: от 1,5 раз для нелфинавира до более 20 раз для саквинавира. При комбинировании ИП с ритонавиром в дозе ≥ 400 мг обычно удается достичь терапевтической концентрации последнего; если используются дозы 100–200 мг 1 или 2 раза в сутки, уровень ритонавира субтерапевтический, что означает, что в этом случае ритонавир используется только с целью фармакологического усиления другого ИП. Эффективность ритонавира при применении в качестве единственного ИП в схеме ВААРТ сопоставима с эффективностью индинавира, но он дорогостоящий, плохо переносится и используется редко (AIDS 2001; 15:999).

ИП/г	Рекомендуемый режим дозирования	AUC ИП (кратность увеличения при усилении ритонавиром)*
ATV/г	300/100 мг 1 раз в сутки	2,5
APV/г	1200/200 мг 1 раз в сутки 600/100 мг 2 раза в сутки	2,5–3,5
FPV/г	1400/200 мг 1 раз в сутки 700/100 мг 2 раза в сутки	2
IDV/г	400/400 мг 2 раза в сутки 800/100–200 мг 2 раза в сутки	3–6
LPV/г	400/100 мг 2 раза в сутки 800/200 мг 1 раз в сутки	15–20
NFV/г	Не рекомендуется	1,5
SQV/г	1000/100 мг 2 раза в сутки	30–74
TPV/г	500/200 мг 2 раза в сутки	29

* Источник: Ogden RC and Flexner CW, eds, *Protease Inhibitors in AIDS Therapy* at 166–71, 173 (NY: M Dekker, 2001).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Наличие фенотипической резистентности соотносится с наличием основных мутаций гена протеазы 82A/F/T/S и 84V (*J Virol* 1995; 69:701). У штаммов вируса, выделенных от пациентов после неудачной монотерапии, выявлялись множественные мутации в кодонах 10, 20, 32, 33, 36, 46, 54, 71, 77, 82, 84 и 90 (*Nat Med* 1996; 2:760; VII CROI, 2000 г., тезисы 565). Начальная мутация в 82 кодоне выявлялась постоянно и, судя по всему, она необходима для фенотипической резистентности (*Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2775). Затем происходят мутации в 54, 71 и 36 кодонах; мутации в 84 и 90 кодонах возникают позднее и с меньшей частотой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60–80% (недостаточно изучена). Уровни биодоступности повышаются на 15% при приеме во время еды. Проникновение в ЦНС: препарат в СМЖ не определяется.
- **T_{1/2}:** 3–5 часов.
- **Выведение:** метаболизируется изоферментом системы цитохрома P450 CYP3A4. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов CYP3A4>2D6 и индуктором CYP3A4 и CYP1A2.
- **Коррекция режима дозирования при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности применять в стандартных дозах. При гемодиализе небольшое количество препарата удаляется — принимать после гемодиализа (*Nephron* 2001; 87:186). Данные по перитонеальному диализу отсутствуют, но, вероятнее всего, препарат не удаляется; его следует принимать после диализа. При серьезных заболеваниях печени рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. При приеме ритонавира в терапевтической дозе пациенты наиболее часто жалуются на расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, диарею, анорексию, боли в животе, нарушения вкуса), парестезии вокруг рта и на конечностях, астению. Расстройства ЖКТ часто бывают тяжелыми (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236), переносимость может улучшиться через месяц или позже после начала приема препарата. Побочные реакции менее выражены при использовании уменьшенных доз препарата для усиления других ИП. Гепатотоксичность с повышением активности трансаминаз при использовании ритонавира в терапевтической дозе встречается чаще и протекает тяжелее, чем при назначении других ИП; риск несколько возрастает при сопутствующей инфекции гепатитом В или С (*JAMA* 2000; 238:74; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1234). Риск гепатотоксичности можно уменьшить, назначая ритонавир в низких дозах в комбинации с другим ИП. Лабораторные изменения включают повышение уровня триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, активности трансаминаз и КФК.

- **Побочные реакции, характерные для всех препаратов данного класса:** инсулинрезистентная гипергликемия, формирование жировых отложений, повышение уровней холестерина и триглицеридов, возможное усиление кровоточивости при гемофилии. Зависимость между приемом ИП и остеонекрозом и аваскулярным некрозом головки бедра не установлена. Гиперхолестеринемия и триглицеридемия могут встречаться чаще и протекать тяжелее при применении ритонавира в терапевтической дозе по сравнению с другими ИП (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:261).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Ритонавир является мощным ингибитором изоферментов цитохрома P450, включая CYP3A4 и 2D6, и может вызывать значительное повышение концентрации в плазме препаратов, которые метаболизируются этим путем.

- **Одновременное применение со следующими препаратами противопоказано:** алфутозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, энкаинид, флекаинид, ловастатин, мидазолам, производные алкалоидов спорыньи, пимозид, пропafenон, хинидин, симвастатин, терфенадин, триазолам, препараты зверобоя, рифапентин и вортиконазол (с ритонавиром в дозе ≥400 мг/сут).

- **Применять с осторожностью** у пациентов, у которых на ЭКГ до начала лечения обнаруживается удлинение интервала QTс, и вместе с препаратами, которые могут удлинять интервал QTс (цизапридом, антиаритмическими препаратами I и III классов, эритромицином).
- **При одновременном применении требуется коррекция режима дозирования:**
 - Флутиказон (*Флоназа*): ритонавир увеличивает AUC флутиказона в 350 раз, что приводит к снижению на 86% AUC кортизола в плазме. Сообщалось о случаях недостаточности надпочечников. Предостережение FDA: применять эти препараты одновременно, только если ожидаемая польза перевешивает возможный риск.
 - AUC кларитромицина увеличивается на 77% (*Clin Infect Dis* 1996; 23: 685); снизить дозу кларитромицина при почечной недостаточности.
 - Уровни метадона снижаются на 36%; требуется настороженность в отношении признаков синдрома отмены.
 - Уровни дезипрамина увеличиваются на 145%; снизить дозу дезипрамина.
 - Формы диданозина, содержащие буферные вещества, снижают абсорбцию ритонавира; между приемом препаратов следует выдерживать не менее чем двухчасовой интервал (не относится к лекарственной форме диданозина в кишечнорастворимой оболочке).
 - Концентрация кетоконазола повышается в 3 раза; не превышать дозу кетоконазола 200 мг в сутки.
 - Рифампин снижает концентрацию ритонавира на 35% (назначать стандартные дозы ритонавира); о комбинированном применении этих препаратов данных мало; вызывает опасение возможное усиление гепатотоксичности.
 - Концентрация рифабутина увеличивается в 4 раза; режимы дозирования рифабутина: 150 мг через день или 150 мг 3 дня в неделю со стандартной дозой ритонавира.
 - Концентрация этинилэстрадиола снижается на 40%; перейти на другой метод контрацепции или использовать двойной метод предохранения от беременности.
 - Уровни теофиллина снижаются на 47%; необходимо отслеживать уровни теофиллина.
 - Предполагается взаимодействие с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином; сообщалось о токсичности карбамазепина. Необходимо отслеживать концентрации противосудорожных препаратов в крови (терапевтический мониторинг).
 - AUC силденафила увеличивается в 2–11 раз; не применять более 25 мг/48 часов; уровни варденафила увеличиваются в 49 раз, не превышать дозу 2,5 мг/72 часа.
 - Тразодон: ритонавир может повышать AUC тразодона, что приводит к появлению тошноты, головокружений, снижению артериального давления и обморокам. Применять с осторожностью, по возможности снизить дозу тразодона.
 - Сообщалось о побочной реакции с возможным летальным исходом при употреблении MDMA (экстази) (*Arch Intern Med* 1999; 159:2221).
 - AUC вориконазола снижается на 82% при применении с ритонавиром в дозе 400 мг 2 раза в сутки; AUC ритонавира не меняется. Не назначать данную комбинацию. Однозначных выводов в отношении ритонавира в низкой дозе (100–200 мг/сут) нет — предпочтительнее применять другой противогрибковый препарат.
 - Уровни аторвастатина увеличиваются на 450% при применении с RTV/SQV; использовать более низкую дозу аторвастатина, либо назначить правастатин, флувастатин или розувастатин.
 - Тадалафил ↑ на 129%; не превышать дозу 10 мг/72 часа.

Таблица 6-39. Взаимодействие ритонавира с антиретровирусными препаратами

Препарат	Изменения концентраций	Рекомендации по режимам дозирования
SQV	SQV — ↑ в 20 раз RTV — без изменений	SQV 1000 мг + RTV 100 мг 2 раза в сутки <i>или</i> SQV 400 мг 2 раза в сутки + RTV 400 мг 2 раза в сутки (предпочтительнее <i>Инвираса</i>)
NVP	RTV — ↓ на 11% NVP — без изменений	Стандартные дозы обоих препаратов
TPV	TPV — ↑ в 2 раза	TPV 500 мг 2 раза в сутки + RTV 200 мг 2 раза в сутки (стандартные дозы)
IDV	IDV — ↑ в 2–5 раз RTV — без изменений	IDV 800 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки <i>или</i> IDV 400 мг 2 раза в сутки + RTV 400 мг 2 раза в сутки (при режиме дозирования 800/100 мг 2 раза в сутки выше риск нефролитиаза)
APV	APV — ↑ в 2,5–3,5 раза RTV — без изменений	APV 600 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки <i>или</i> APV 1200 мг 1 раз в сутки + RTV 200 мг 1 раз в сутки. Схема EFV/APV/RTV: RTV 100 мг 2 раза в сутки + APV 1200 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки на ночь
ATV	ATV — ↑ на 238%	ATV 300 мг 1 раз в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки
FPV	AUC FPV ↑ в 2 раза C_{min} ↑ в 4 раза при приеме 1 р/сут C_{min} ↑ в 6 раз при приеме 2 р/сут	FPV 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки <i>или</i> FPV 1400 мг 1 раз в сутки + RTV 200 мг 1 раз в сутки. Схема EFV/FPV/RTV: RTV 100 мг 2 раза в сутки + FPV 700 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки на ночь <i>или</i> RTV 300 мг 1 раз в сутки + FPV 1400 мг 1 раз в сутки + EFV 600 мг 1 раз в сутки на ночь

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. Исследование тератогенности в экспериментах на грызунах дало отрицательные результаты; изучение проникновения через плаценту у грызунов показало соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери 1,15 в середине беременности и 0,15–0,64 на поздних сроках беременности. При назначении SQV/RTV в стандартных дозах беременным адекватная концентрация сакинавира в крови не достигалась. Предпочтительнее назначать SQV/RTV в дозе 800/100 2 раза в сутки (*HIV Clin Trials* 2001; 2:460; *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:430).

РОФЕРОН (Roferon) — см. Интерферон (стр. 235)

САКВИНАВИР (Saquinavir, SQV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Инвираса* (твердые желатиновые капсулы) и *Фортоваза* (мягкие желатиновые капсулы) (Roche). Выпуск *Фортовазы* в феврале 2006 г. был прекращен.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Формы выпуска:** *Инвираса* (INV) — капсулы, 200 и 500 мг; *Фортоваза* (FTV) — капсулы, 200 мг. Предпочтительно применять INV.
- **Режимы дозирования:** INV/г: назначать только с ритонавиром, 1000/100 мг 2 раза в сутки *или* 2000/100 мг 1 раз в сутки. Режим приема 1 раз в сутки не получил одобрения FDA.
- **Зависимость от приема пищи.** Принимать не позже чем через 2 часа после еды.
- **Почечная недостаточность:** назначать стандартные дозы.

- **Печеночная недостаточность.** При легкой степени тяжести назначать стандартные дозы. По применению у пациентов с заболеваниями печени умеренной и тяжелой степени данные отсутствуют.

ХРАНЕНИЕ. *Инвираса:* при комнатной температуре, 15–30°C. *Фортоваза:* при температуре <25°C не более 3 месяцев или в холодильнике.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. В большинстве испытаний исследовался саквинавир в форме *Фортовазы*.

- В испытании **MaxC_{min}1** сравнивалась эффективность двух ИП, усиленных ритонавиром: IDV/r (800 мг/100 мг 2 раза в сутки) и SQV/r (1000/100 мг 2 раза в сутки) у пациентов, как получавших, так и не получавших АРТ в прошлом (*J Infect Dis* 2003; 188:635). Через 48 недель показатели вирусологического ответа были сопоставимы как при анализе лечебного эффекта (as-treated), так и при ИТТ анализе. Однако при ИТТ анализе с приравниванием смены схемы терапии к неудаче терапии уровень вирусной нагрузки <400 кл/мл был у 68% принимавших SQV/r и у 53% принимавших IDV/r. Связанные с лечением побочные реакции 3/4 степени тяжести также значительно чаще отмечались в группе IDV/r, а показатели липидного баланса были лучше у пациентов, принимавших SQV/r.
- В испытании **MaxC_{min}2** сравнивалась эффективность LPV/r и SQV/r (1000/100 мг 2 раза в сутки) в комбинации с по крайней мере двумя НИОТ/ННИОТ у 324 пациентов (II Конференция IAS, Париж, 2003 г., тезисы LB 23). Выборка пациентов была неоднородная; в исследование были включены пациенты, ранее не получавшие АРТ, пациенты, ранее не получавшие ИП, и пациенты, ранее получавшие ИП. Промежуток времени до наступления вирусологической неэффективности был длиннее в группе LPV/r, чем в группе SQV/r ($p=0,0006$), а случаев прекращения терапии было значительно больше в группе SQV/r (29% по сравнению с 14%, $p=0,001$).
- В открытом испытании **FOCUS** сравнивались SQV/r (1600/100 мг, 1 раз в сутки) и EFV; оба препарата назначались в сочетании с 2 НИОТ (XLI ICAAC, Чикаго, 2001, тезисы I-670). В исследовании принял участие 161 пациент, ранее не получавший АРТ. У эфавиренза переносимость была лучше: в группе SQV/r 8 пациентов прекратили прием препаратов, тогда как в группе EFV — только 1. Тошнота возникала у 22% пациентов в первой группе и у 1% во второй, рвота — у 6% и 0% соответственно. В итоге эфавиренз оказался лучше по данным ИТТ анализа; в группе EFV у 81% пациентов уровень вирусной нагрузки снизился <50 копий/мл, а в группе SQV/r — только у 60% ($p=0,008$). В каждой из групп не наблюдалось различия в эффективности терапии между пациентами с начальным уровнем вирусной нагрузки <100 000 копий/мл и >100 000 копий/мл.
- **ATV/SQV:** атазанавир повышает уровни других ИП посредством ингибирования изоферментов CYP3A4 (*AIDS* 2004; 18:1291). В исследовании BMS 009 пациенты, у которых текущая схема БААРТ была неэффективна (РНК ВИЧ 2000–100 000 копий/мл), были рандомизированы в группы ATV/SQV 400/1200 мг 1 раз в сутки ($n=34$), или ATV/SQV 600/1200 мг 1 раз в сутки ($n=28$), или RTV/SQV 400/400 мг 2 раза в сутки ($n=23$) (XLI ICAAC, Чикаго, 2001, тезисы LB-16) (*AIDS* 2003; 17:1339). У пациентов в каждой группе снижение вирусной нагрузки через 24 недели составило 1–1,5 log₁₀, но при приеме атазанавира были лучше показатели липидов крови. В последующем испытании с участием 358 пациентов, у которых были неэффективны 2 или более схем БААРТ, распределили в группы, получающие LPV/r, ATV/r и ATV/SQV (400/1200 мг 1 раз в сутки). Через 48 недель частота вирусологической неэффективности терапии была значительно выше в группе ATV/SQV (62% по сравнению с 42%) (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1599). В дальнейшем будет исследоваться схема ATV 300 мг + RTV 100 мг + SQV 1500 мг 1 раз в сутки.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. К основным («большим») мутациям резистентности относятся L90M (наиболее распространена, снижение чувствительности в 3 раза) и G48V (менее распространена, снижение чувствительности в 30 раз). Второстепенные («малые») мутации резистентности возникают в кодонах 10, 54, 63, 71, 73, 77, 82 и 84.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** чтобы добиться достаточного уровня абсорбции саквинавира (т. е. терапевтического уровня в сыворотке крови), необходимо принимать препарат с пищей с высоким содержанием жиров, но пища не влияет на абсорбцию *Инвиразы* и *Фортовазы*, если принимать эти препараты вместе с ритонавиром. Проникновение в ЦНС ничтожно мало (соотношение концентраций в СМЖ и сыворотке крови составляет 0,02). AUC и минимальные уровни саквинавира у женщин значительно больше, чем у мужчин (*J Infect Dis* 2004; 189:1176).
- **T_{1/2}:** 1–2 часа.
- **Выведение:** метаболизируется в печени изоферментом CYP3A4 цитохрома P450; 96% выводится с желчью; 1% выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** при почечной недостаточности используются стандартные дозы. Препарат не удаляется при гемодиализе (*Nephron* 2001; 87:186), и маловероятно, что будет удаляться при перитонеальном диализе. При печеночной недостаточности рекомендуется эмпирическое снижение дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: расстройства ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея у 5–15% (*Инвираза*) и 20–30% (*Фортоваза*); головная боль, лекарственное поражение печени; были сообщения о случаях гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (*Ann Intern Med* 1999; 131:980). Побочные реакции препаратов данного класса включают накопление жировой клетчатки, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа, остеопороз, а также возможное усиление кровоточивости у больных гемофилией. По-видимому, саквинавир меньше влияет на уровни липидов крови, чем другие ИП (*J Infect Dis* 2004; 189:1056).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Препараты, одновременное использование которых с саквинавиром противопоказано:** терфенадин, астемизол, цизаприд, триазолам, мидазолам, рифампин, пимозид, рифабутин, производные алкалоидов спорыньи, симвастатин, ловастатин, препараты зверобоя, рифапентин.
- **Препараты, при одновременном применении которых может потребоваться коррекция режима дозирования:**
 - Дексаметазон может снижать уровень саквинавира.
 - Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин могут значительно снижать уровень саквинавира; следить за уровнями противосудорожных средств (терапевтический мониторинг).
 - Кетоконазол повышает уровень саквинавира в 3 раза; стандартные дозы. Настороженность в отношении побочных эффектов саквинавира со стороны ЖКТ, если доза кетоконазола >200 мг/сут.
 - Кларитромицин повышает уровень саквинавира на 177%, саквинавир повышает уровень кларитромицина на 45%; стандартные дозы.
 - Оральные контрацептивы — данные отсутствуют. Рекомендуется применять альтернативный метод контрацепции.
 - AUC силденафила увеличивается в 2 раза — использовать начальную дозу 25 мг/48 часов. Тадалафил: начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг/72 часа. Варденафил: начать с дозы 2,5 мг и не превышать дозу 2,5 мг/72 часа.

- Рифампин снижает уровень саквинавира на 80%; одновременный прием противопоказан; вместе с комбинацией саквинавир/ритонавир следует назначать рифабутин 150 мг 3 раза в неделю. (Письмо-обращение компании Roche к медицинским работникам от февраля 2005 г.).
- Рифабутин снижает уровни саквинавира на 40%. С любой комбинацией, содержащей SQV/RTV, следует назначать рифабутин в дозе 150 мг 1 раз в 2 дня или 150 мг 3 раза в неделю.
- При одновременном применении с вориконазолом возможно изменение концентраций обоих препаратов.
- Уровни аторвастатина при применении с SQV/RTV увеличиваются на 450%; использовать минимальную начальную дозу аторвастатина или назначить правастатин, флувастатин или розувастатин.
- Метадон — при применении с *Фортовазой* отмечено снижение уровня метадона на 8–10%; коррекции доз не требуется. Это относится также к SQV/r в дозе 1600/100 мг 1 раз в сутки (*J Clin Pharmacol* 2004; 44:293).
- Другие препараты, повышающие активность CYP3A4 (фенобарбитал, фенитоин, невирапин, дексаметазон, карбамазепин) могут снижать уровень саквинавира; следует по возможности избегать таких комбинаций.
- Пищевые добавки, содержащие экстракт чеснока, снижают AUC, концентрации C_{\max} и C_{\min} саквинавира приблизительно на 50% (*Clin Infect Dis* 2002; 34:234).
- Сок грейпфрута повышает уровни саквинавира.

Таблица 5-44. Комбинированная терапия: *Фортоваза* + второй ИП или ННИОТ

Препарат	AUC*	Режимы дозирования*
RTV	SQV ↑ в 20 раз, RTV — без изменений	SQV, 400 мг 2 раза в сутки + RTV, 400 мг 2 раза в сутки или SQV, 1000 мг 2 раза в сутки + RTV, 100 мг 2 раза в сутки или SQV, 1600 мг 1 раз в сутки + RTV, 100 мг 1 раз в сутки
IDV	IDV — без изменений, SQV ↑ в 4–7 раз	Недостаточно данных. Антагонизм <i>in vitro</i> .
APV	APV ↓ на 32%, SQV ↓ на 19%	SQV, 800 мг 3 раза в сутки + APV, 800 мг 3 раза в сутки (данные ограничены)
EFV	EFV ↓ на 12%, SQV ↓ на 62%	SQV, 1000 мг 2 раза в сутки + RTV, 200 мг 2 раза в сутки + EFV 600 мг перед сном
NVP	NVP без изменений, SQV ↓ на 25%	Возможно, назначить стандартную дозу NVP + SQV/RTV, 400/400 мг 2 раза в сутки или 1000/100 мг 2 раза в сутки
DLV	DLV без изменений, SQV ↑ в 5 раз	<i>Фортоваза</i> , 800 мг 3 раза в сутки + стандартная доза DLV; контроль АЛТ
NFV	NFV ↑ на 20%, SQV ↑ в 3–5 раз	<i>Фортоваза</i> , 800 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2 раза в сутки + стандартная доза NFV
LPV/r	SQV ↑ в 3–5 раз, LPV — без изменений	SQV, 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/r, 400/100 мг 2 раза в сутки
ATV	ATV — влияет ритонавир; SQV ↑ в 4,5 раза	ATV, 300 мг + SQV, 1500–1600 мг + RTV, 100 мг 1 раз в сутки

* Доза RTV, рекомендуемая для применения в комбинации с SQV в дозе 1600 мг 1 раз в сутки, может измениться в связи с выпуском новой лекарственной формы саквинавира.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на крысах не было выявлено ни тератогенных, ни эмбриотоксичных эффектов. Уровни саквинавира у беременных могут существенно различаться. Фармакокинетические данные указывают на целесообразность назначения режима приема SQV/r 800/100 мг 2 раза в сутки (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:430).

СЕРОСТИМ (Serostim) — см. Человеческий гормон роста (стр. 227)

СОМАТРОПИН (Somatropin) — см. Человеческий гормон роста (стр. 227)

СПОРАНОКС (Sporanox) — см. Итраконазол (стр. 239)

СОМНОТ (Somnote) — см. Хлоралгидрат (стр. 168)

СТАВУДИН (Stavudine, d4T)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Зерит* и *Зерит XR* (Bristol-Myers Squibb).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: НИОТ.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** капсулы по 15, 30 и 40 мг; раствор для приема внутрь, 1 мг/мл (флакон 200 мл)
- **Режимы дозирования:** пациентам, весящим >60 кг — 40 мг 2 раза в сутки; <60 кг — 30 мг 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** 320 долл. в месяц.
- **Зависимость от приема пищи:** отсутствует.
- **Почечная недостаточность:** при клиренсе креатинина 26–50 мл/мин — 15 мг 2 раза в сутки (вес <60 кг) или 20 мг 2 раза в сутки (вес >60 кг); при клиренсе креатинина CrCl 10–25 мл/мин или пациентам на гемодиализе — 15 мг 1 раз в сутки (вес <60 кг) или 20 мг 1 раз в сутки (вес >60 кг).
- **Печеночная недостаточность:** рекомендации по режимам дозирования отсутствуют.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-272-4878

Таблица 5-45. Сравнительные испытания ставудина и других АРВ препаратов у пациентов, ранее не получавших АРТ

Исследование	Схема	N	Продолж. (недель)	Вирусная нагрузка <50 копий/мл	Вирусная нагрузка <200–400 копий/мл
START 1 (<i>AIDS</i> 2000; 14:1591)	d4T/3TC/IDV	101	48	49%	52%
	AZT/3TC/IDV	103		47%	52%
CLASS (XV IAC 2004, тезисы TuPeB4544)	d4T/3TC/ABC	98	48	62%	80%
	FPV/r /3TC/ABC	96		59%	75%
	EFV/3TC/ABC	97		76%	81%
ACTG 384 (<i>N Engl J Med</i> 2003; 349:2293)	d4T/ddI/EFV	155	48		62%*
	d4T/ddI/NFV	155			68%
	AZT/3TC/EFV	155			89%*
	AZT/3TC/NFV	155			66%
FTC 301A (<i>JAMA</i> 2004; 292:180)	FTC/ddI/EFV	286	48	78% [†]	81%
	d4T/ddI/EFV	285		59%	68%
Gilead 903 (<i>JAMA</i> 2004; 292:191)	TDF/3TC/EFV	299	48	73% [‡]	80%
	d4T/3TC/ EFV	301		69%	84%
AI 454-152 (<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2002; 31:399)	d4T/ddI/NFV	258	48	33%	55%
	AZT/3TC/NFV	253		33%	56%

* Неэффективность терапии определялась как отсутствие снижения вирусной нагрузки через 24 недели до уровня <2000 копий/мл или до уровня <200 копий/мл через 48 недель.

[†] Значимо выше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

[‡] Комбинация TDF/3TC значимо менее токсична.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. Накоплен значительный опыт приема ставудина в комбинациях с ламивудином и с диданозином. По результатам клинического испытания **ACTG 384** комбинация EFV/AZT/3TC обладает более высокой эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с комбинацией EFV/ddI/d4T (см. таблицу 5-45) (*N Engl J Med* 2003; 349:2293). В исследовании **Gilead 903** сравнивалась эффективность ставудина и тенофовира у 600 пациентов, ранее не получавших АРТ, причем каждый препарат назначался в комбинации с 3TC/EFV. Обе схемы сохраняли высокую эффективность через 3 года, но у получавших ставудин чаще развивались нейропатия, гиперлипидемия и липодистрофия, чем у получавших тенофовир.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. За резистентность вируса к ставудину *in vivo* отвечают в основном МРАТ (например, 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E), и эти мутации закрепляются на фоне приема ставудина. Как оказалось, мутация M184V, обеспечивающая резистентность к ламивудину, увеличивает чувствительность не только к зидовудину, но и к ставудину. Мутации полирезистентности к нуклеозидам (комплекс Q151M и вставка T69) обеспечивают резистентность в том числе к ставудину. Иногда на фоне приема ставудина происходит закрепление мутации K65R, хотя она, по-видимому, незначительно влияет на чувствительность к ставудину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 86%; не зависит от приема пищи.
- **T_{1/2}:** (из сыворотки крови) 1 час. T_{1/2} (из клетки): 3,5 часа.

- **Проникновение в ЦНС:** 30–40% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:235) (соотношение СМЖ:плазма = 0,16–0,97).
- **Выведение:** с мочой — 50%.
- **Коррекция дозы при тяжелых заболеваниях печени:** определенных рекомендаций нет; с осторожностью назначать стандартную дозу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на митохондрии:** ставудин относится к препаратам с высоким риском развития побочных реакций, обусловленных нарушением функции митохондрий, включая гиперлактатемию или лактацидоз и жировую дистрофию печени, периферическую нейропатию и липоатрофию. Большинство исследований показали, что лактацидоз чаще всего развивается на фоне приема ставудина, если сравнивать с другими НИОТ (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1931; *Lancet* 2000; 356:1423; *Ann Intern Med* 2000; 133:192). В 33 из 34 случаев лактацидоза, зарегистрированных в 2000 и 2001 годах, пациенты принимали ставудин (*Clin Infect Dis* 2002; 31:838).
 - **Лактацидоз и жировая дистрофия печени.** Снижение величины отношения количества митохондриальной ДНК к ядерной ДНК в клетках служит признаком токсического действия препарата на митохондрии и часто наблюдается у пациентов, не имеющих клинических проявлений нарушения функции митохондрий (*Antiviral Ther* 2004; 9:47). Также относительно часто развивается гиперлактатемия (**предупреждение FDA в черной рамке**). Лактацидоз ± жировая дистрофия печени — редко встречающаяся форма нарушения функции митохондрий, отмечаемая в 1–14 случаях на 1000 пациенто-лет воздействия НИОТ (*AIDS* 2001; 15:717), но врачу очень важно проявлять настороженность в отношении лактацидоза из-за возможности летального исхода. У пациентов возникают тошнота, рвота, боли в животе, утомляемость, одышка и потеря веса, обычно после 1–20 месяцев приема препарата (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S96). Лабораторные исследования показывают повышенные уровни лактата в сыворотке (обычно >5 ммоль/л), иногда в сочетании с увеличенным анионным разрывом и повышенной активностью КФК, АЛТ и ЛДГ. Компьютерная томография, УЗИ или биопсия печени могут выявить признаки жировой дистрофии печени. При наличии подозрений на лактацидоз с жировой дистрофией печени препарат следует отменить. В легких случаях можно заменить ставудин на менее токсичный для митохондрий НИОТ (например, абакавир, ламивудин, тенофовир), при условии, что будет обеспечено постоянное наблюдение за состоянием пациента. Беременным не следует принимать комбинацию ставудина и диданозина из-за повышенного риска лактацидоза (**предупреждение FDA в черной рамке**).
 - **Периферическая нейропатия:** частота составляет 5–15%, но в некоторых более ранних испытаниях она достигала 24%. Полагают, что в основе механизма развития нейропатии лежит истощение митохондриальной ДНК (*N Engl J Med* 2002; 346:811). Риск значительно возрастает при комбинировании ставудина с диданозином или диданозином и гидроксимочевинной (*AIDS* 2000; 14:273). Периферическая нейропатия развивается обычно через 2–6 месяцев лечения и обычно проходит, если немедленно прекратить прием ставудина, хотя симптомы нейропатии, как правило, исчезают очень медленно. Периферическая нейропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией или терапией другими нуклеозидными аналогами (диданозином, зальцитабином), служит относительным противопоказанием к приему ставудина. Если необходимо возобновить прием ставудина после исчезновения нейропатии, то в некоторых руководствах содержится рекомендация снизить дозу до 30 мг 2 раза в сутки (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 851).
 - **Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции.** Синдром восходящей двигательной слабости, для которого характерны разные изменения, включая прогрессирующую сенсомоторную полинейропатию с арефлексией и восходящую нервно-мышечную слабость. При проведении ЭМГ и гистологических исследований обнаруживаются патологические изменения нервов и/или мышц.

Из 69 случаев в 61 причиной предположительно был ставудин, и во многих случаях (36%) симптомы появились после прекращения приема ставудина. Обычно наблюдались повышенные уровни лактата (*AIDS* 2004; 18:1403). Слабость сопровождалась лактацидозом, и предполагается, что она служит одним из проявлений дисфункции митохондрий.

- **Липодистрофия.** Прием ставудина может вызывать липоатрофию и гиперлипидемию. Липоатрофия представляет собой косметический дефект, который наиболее заметен в скуловой области (на щеках), на конечностях и ягодицах. После отмены ставудина липодистрофия сохраняется в течение длительного периода времени, хотя в некоторых исследованиях было зарегистрировано некоторое улучшение через несколько месяцев после отмены препарата (XII CROI, Бостон, февраль 2005 г., тезисы 860). На фоне приема ставудина происходят изменения липидного баланса, при этом наиболее значимо повышаются уровень триглицеридов и уровень холестерина ЛПНП (Gilead 903). После замены ставудина на другой НИОТ, например, тенофовир или абакавир, наблюдается тенденция к возвращению уровней липидов к норме (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:263; *AIDS* 2005; 19:15; XII CROI, 2005 г., тезисы 44LB).
- **Другие клинические побочные эффекты:** жалобы отмечаются редко и включают головную боль, расстройство ЖКТ с диареей и изъязвление пищевода.
- **Макроцитоз** со средним корпускулярным объемом эритроцита >100 фл — крайне редко (*J Infect* 2000; 40:160).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Зидовудин:** не назначать вместе ввиду фармакологического антагонизма.
- **Препараты, вызывающие периферическую нейропатию,** необходимо применять с осторожностью или не применять совсем: зальцитабин, этионамид, этамбутол, изониазид, фенитоин, винкристин, глутетимид, препараты золота, гидралазин, талидомид и пролонгированные формы метронидазола.
- **Метадон** снижает AUC ставудина на 24%, но такое снижение, как полагают, не столь значительно, чтобы потребовалась коррекция дозы; ставудин не влияет на уровни метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241).
- При одновременной терапии **рибавирином** назначать с осторожностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. В экспериментах на грызунах тератогенное действие не выявлено; исследование проникновения через плацентарный барьер у макаков резус показало, что соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери составляет 0,76. Исследования применения ставудина у беременных показывают хорошую переносимость и благоприятную фармакокинетику (*J Infect Dis* 2004; 190:2167). Беременным не следует назначать комбинацию ставудина и диданозина из-за высокого риска развития лактацидоза и жировой дистрофии печени (*Sex Trans Infect* 2002; 78:58).

СТОКРИН (Stocrin) — см. Эфавиренз (стр. 189)

СУЛЬФАДИАЗИН (Sulfadiazine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки 500 мг — 1,44 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: синтетическое производное сульфаниламида, ингибирующее синтез фолиевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Токсоплазмоз:** начальная терапия: 1 г внутрь 4 раза в сутки (<65 кг) или 1,5 г внутрь 4 раза в сутки (>65 кг); поддерживающая терапия: 50% от начальной дозы.
- **Нокардиоз:** 1 г внутрь 4 раза в сутки в течение ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 0,5–1 г внутрь 2–4 раза в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >70%.
- **T_{1/2}:** 7–17 часов.
- **Выведение:** ацелирование в печени; препарат выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.
- **Проникновение в ЦНС:** 40–80% от уровней в сыворотке крови.
- **Уровни в сыворотке крови для системных инфекций:** целевой уровень 100–150 мкг/мл.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 4–6 часов; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 8–12 часов (половина дозы); клиренс креатинина <10 мл/мин — 0,5–1,5 г каждые 12–24 часа (треть дозы).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: реакция гиперчувствительности, проявляющаяся сыпью, лихорадкой, симптомами сывороточной болезни, крапивницей; интенсивность кристаллурии уменьшается при поддержании нормального объема мочи (≥1500 мл/сут) и щелочной реакции мочи — применять осторожно при заболеваниях почек; угнетение костного мозга — анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия вследствие дефицита Г-6-ФД.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: снижение действия циклоспорина, дигоксина, усиление действия кумадина, пероральных гипергликемических средств, метотрексата (?) и фенитоина. Осторожно использовать одновременно с рибавирином.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C. Конкурирует с билирубином за альбумин, что приводит к билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухе); не назначать на поздних сроках беременности и кормящим матерям.

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ-ТРИМЕТОПРИМ (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) — см. Триметоприм-Сульфаметоксазол (стр. 317)

СУСТИВА (Sustiva) — см. Эфавиренз (стр. 189)

ЗТС — см. Ламивудин (стр. 244)

ТЕНОФОВИР ДИЗОПРОКСИЛА ФУМАРАТ (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Viread* (Gilead Sciences). Комбинированный препарат с эмтрицитабином: *Трувада* (Gilead Sciences).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ И ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ПО КОМПЕНСАЦИЯМ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: 800-445-3235.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска:** TDF — таблетки по 300 мг; TDF/FTC (*Трувада*) — таблетки 300/200 мг
- **Режим дозирования:** TDF — 300 мг 1 раз в сутки; TDF/FTC — 1 таблетка 1 раз в сутки.
- **СОЦ:** TDF — 400 долл. в месяц; TDF/FTC — 800 долл. в месяц
- **Зависимость от приема пищи:** сильного влияния нет, но жирная пища увеличивает всасываемость на 40%.
- **Почечная недостаточность:** см. нижеприведенную таблицу.

Клиренс креатинина	TDF	TDF/FTC (<i>Трувада</i>)
≥50 мл/мин	300 мг 1 раз в сутки	1 таблетка 1 раз в сутки
30–49 мл/мин	300 мг 1 раз в 48 часов	1 таблетка 1 раз в 48 часов
10–29 мл/мин	300 мг 2 раза в неделю	не рекомендуется
<10 мл/мин	не рекомендуется	не рекомендуется
Гемодиализ	1 раз в 7 дней после диализа	не рекомендуется

- **Печеночная недостаточность.** Рекомендации по дозам отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- **GS-97-901:** исследование эффективности монотерапии различными дозами тенофовира для подбора оптимальной дозы препарата. Применялись дозы 75, 150 и 300 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней. Медиана снижения вирусной нагрузки через 28 дней при приеме дозы 300 мг составила 1,2 log₁₀/мл.
- **GS-98-902:** исследование токсичных свойств препарата и определения оптимальной дозы; тенофовир в дозе 75, 150 и 300 мг добавляли к схеме лечения 189 пациентам, ранее получавшим АРТ, с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл. Через 48 недель у 54 пациентов, принимавших 300 мг/сут, вирусная нагрузка снизилась на 0,62 log₁₀/мл.
- **Gilead 907:** плацебо-контролируемое клиническое испытание с участием пациентов, ранее получавших АРТ, с вирусной нагрузкой 400–100 000 копий/мл, которые принимали 300 мг тенофовира. Через 24 недели в исследуемой группе (n=552) среднее снижение вирусной нагрузки составило 0,61 log₁₀/мл, а в группе, принимавшей плацебо — 0,03 log₁₀/мл.
- **Gilead 903:** рандомизированное плацебо-контролируемое испытание для сравнения эффективности тенофовира и ставудина (оба препарата принимались в комбинации с ламивудином и эфавирензом) в лечении пациентов, ранее не получавших АРТ (*JAMA* 2004; 292:191). Согласно ИТТ анализу данных (отсутствие данных = неудача) через 144 недели наблюдения вирусная нагрузка была <50 копий/мл у 73% пациентов в группе тенофовира и у 69% пациентов в группе ставудина (p = не значимо) (*JAMA* 2004; 292:191). Доля выбывших участников была низкой, но у пациентов, принимавших ставудин, были выше частота периферической нейропатии, липоатрофии, а также были выше измеренные натошак показатели уровня холестерина (общего и ЛПНП) и триглицеридов.
- **ESS 30009.** В пилотном исследовании с участием пациентов, ранее не получавших терапии, проводилось сравнение схемы из трех НИОТ TDF/ABC/3TC со схемой EFV/ABC/3TC; исследование было остановлено через 12 недель из-за высокой частоты вирусологической неэффективности в группе, получавшей три НИОТ (49% по сравнению с 5%). Тест на резистентность показал высокую частоту мутаций M184V (100%) и K65R (64%) среди 36 пациентов с вирусологической неэффективностью терапии (ICAAC 2003, Чикаго, тезисы 17229).
- **GS 934.** 517 пациентов, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы в группы, получавшие комбинированный препарат AZT/3TC + EFV и TDF + FTC + EFV. Через 48 недель согласно ИТТ-анализу доля пациентов, у которых было достигнуто снижение

вирусной нагрузки, была выше в группе тенофовира: у 81% (по сравнению с 70%) вирусная нагрузка была <400 копий/мл, у 77% (по сравнению с 68%) — <50 копий/мл. Это различие объяснялось главным образом более высокой долей случаев досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов в группе AZT/3TC (9% по сравнению с 4%), чаще всего из-за развития анемии (III Конференция IAS, 2005 г., тезисы WeOa0202).

- Комбинация **TDF/ddI/3TC** также оказалась недостаточно эффективной, как показали результаты пилотного 24-недельного исследования с участием 24 ранее не получавших АРТ пациентов, которым была назначена данная комбинация трех НИОТ в режиме приема 1 раз в сутки. Через 12 недель у 21 из 24 испытуемых не удалось достигнуть снижения вирусной нагрузки на 0,2 log₁₀ копий/мл, у 95% пациентов у вируса была обнаружена мутация M184V и у 50% пациентов у вируса была мутация K65R (XI CROI, 2004 г., тезисы 51).
- **Гепатит В.** Тенофовир активен против вируса гепатита В, но его применение для лечения гепатита В не одобрено FDA. У ВИЧ-инфицированных пациентов с положительным HBeAg включение тенофовира в схему терапии для лечения ВИЧ-инфекции приводило к снижению уровней ДНК вируса гепатита В на 4–5 log₁₀ копий/мл, в том числе у пациентов, у которых были штаммы, резистентные к ламивудину (*AIDS* 2003; 17:F7; *J Infect Dis* 2003; 186:1844; *J Infect Dis* 2004; 189:1185; *Clin Infect Dis* 2004; 38[suppl2]:S98; *Clin Infect Dis* 2003; 37:1678; *J Infect Dis* 2004; 189:1185). Добавление в схему ламивудина не усиливает действие тенофовира против вируса гепатита В, но добавление тенофовира к ламивудину позволяет предотвратить развитие резистентности вируса гепатита В к ламивудину (*J Infect Dis* 2004; 189:1185).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Чувствительность снижена у пациентов с тремя и более МРАТ (мутациями резистентности к аналогам тимидина), включающими 41L и 210W. Чувствительность сохраняется при других сочетаниях МРАТ и повышается при наличии мутации M184V. На фоне приема TDF/ABC и TDF/ddI происходит закрепление мутации 65R, которая вызывает резистентность ко всем трем препаратам, а также к 3TC и FTC (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1413). Вставка T69 вызывает значительную потерю чувствительности (*Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:992), однако чувствительность сохраняется при наличии комплекса Q151M. Частичная фенотипическая чувствительность может сохраняться несмотря на наличие мутации K65R, если присутствует также мутация M184V.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** от 25% (натощак) до 40% (во время еды); улучшается при приеме во время еды, особенно с высоким содержанием жира.
- **T_{1/2}:** 12–18 часов; период полувыведения из клетки — >60 часов.
- **Выведение:** почками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Атазанавир:** AUC атазанавира снижается на 25%, а AUC тенофовира увеличивается на 28%; применять стандартные дозы тенофовира + ATV/r (300/100 мг) 1 раз в сутки.
- **Диданозин:** AUC диданозина увеличивается на 40–60%, что повышает риск развития периферической нейропатии и панкреатита. Тенофовир комбинируют со сниженными дозами диданозина (например, пациентам весом >60 кг назначают *Видекс ЕС* 250 мг 1 раз в сутки; <60 кг — *Видекс ЕС* 200 мг 1 раз в сутки). С другой стороны, комбинация ddI/TDF, возможно, характеризуется низкой противовирусной активностью, на что указывает высокая частота неэффективности терапии при применении этой комбинации с добавлением эфавиренза или невирапина (*AIDS* 2005; 19:695; *Antivir Ther* 2005; 10:171; *AIDS* 2005; 19:213). В еще одной публикации сообщалось, что применение комбинации TDF/ddI приводит к достаточному вирусологическому, но слабому иммунологическому ответу (*AIDS* 2005; 19:569; *Clin Infect Dis* 2005; 41:901; *AIDS* 2005; 19:1107). Некоторые,

но не все, из этих эффектов могут быть связаны с неоптимальным подбором дозы диданозина при применении его в сочетании с тенофовиrom.

- **Ганцикловир, валганцикловир и цидофовир** конкурируют с тенофовиrom за активную секрецию канальцами почек, в результате чего повышается уровень тенофовира или одновременно применяемого лекарственного препарата; требуется настороженность в отношении возможных побочных эффектов.
- **Лопинавир:** лопинавир повышает уровни тенофовира на 30% при одновременном приеме, но в клинических испытаниях это не приводило к усилению побочных эффектов или необходимости коррекции дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Расстройства ЖКТ:** сообщалось о нечастых случаях расстройства ЖКТ. У получавших тенофовир пациентов, чаще, чем в группе плацебо, наблюдался метеоризм.
- **Нефротоксичность.** Применение тенофовира и близких к нему препаратов (адефовира и цидофовира) может вызывать нарушение функции почек с характерными проявлениями синдрома Фанкони — гипофосфатемией, гипоурикемией, протеинурией, нормогликемической глюкозурией; в некоторых случаях может развиваться острая почечная недостаточность (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269; *AIDS* 2004; 18:960; *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174). На ранних стадиях течение может быть бессимптомным, либо сопровождаться миалгиями; в большинстве случаев симптомы исчезают при прекращении приема препарата (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269). К факторам риска относятся низкий вес тела и наличие заболевания почек на момент начала терапии (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2733). Частота развития нефротоксичных побочных эффектов крайне низкая у пациентов с исходно нормальной функцией почек. Анализ данных 600 участников исследования Gilead 903, у которых расчетный показатель клиренса креатинина составлял >60 мл/мин, а уровень фосфора в сыворотке был не ниже 2,2 мг/дл, показал, что через 144 недели средний уровень креатинина не отличался от исходного, а средние уровни фосфора в сыворотке были такими же, как в группе, получавшей ставудин (*Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743). В некоторых когортах наблюдалось небольшое снижение клиренса креатинина (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1194).
- **Другие:** в контролируемых клинических испытаниях частота лабораторных и клинических побочных эффектов в группе тенофовира и группе, принимавшей плацебо, была сопоставима.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория В. В экспериментах на макаках у новорожденных наблюдалась выраженная задержка внутриутробного развития и снижение пористости костной ткани (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:207). У детенышей макак наблюдалась деминерализация костной ткани (*AIDS* 2002; 16:1257). В связи с выявленными изменениями костной ткани, связанными с приемом препарата, и ограниченным опытом применения рекомендуется с осторожностью применять препарат во время беременности.

ТЕСТОСТЕРОН (Testosterone)

СОЕДИНЕНИЯ

- Тестостерона ципионат (различные производители генериков).
- Тестостерона энантат (различные производители генериков).
- Тестостероновый скротальный (наклеиваемый на кожу мошонки) пластырь (пластырь *Тестодерм*, Alza Pharmaceuticals).
- Тестостероновый нескротальный пластырь (*Андродерм*, Watson).
- Тестостероновый гель (*Андрогель*, Unimed, *Тестим*, Auxilium).
- Тестостерон в защечных (буккальных) таблетках (*Стриант*, Columbia Laboratories)

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: ампулы по 100 и 200 мг/мл по 18 долл./200 мг.

- *Андродерм*, пластырь, по цене 2,97 долл. за 2,5 мг или 5,0 мг 24-часовой пластырь;
- *Андрогель* упаковка 5 г — 6,63 долл.
- *Стриант*, защечные таблетки

ПОКАЗАНИЯ (только для мужчин, если не указано иное):

- **Гипогонадизм:** в норме уровень тестостерона у взрослых мужчин в 8 часов утра находится в пределах 300–1000 нг/дл, что соответствует точке максимума на суточной кривой. Проведенные ранее исследования выявили умеренный дефицит тестостерона (уровни тестостерона были немного ниже нижней границы нормы) у 45% больных СПИДом и у 27% ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых стадия СПИДа еще не наступила (*Am J Med* 1988; 84:611; *AIDS* 1994; 7:46; *J Clin Endocrinol* 1996; 81:4108). Кровь на анализ необходимо брать утром, измеряя уровень свободного (несвязанного) тестостерона (норма: 34–194 пг/мл). Заместительная терапия рекомендуется мужчинам с низкими или близкими к нижнему пределу нормы уровнями. Восстановление нормальных уровней тестостерона достигается при помощи в/м инъекций тестостерона энантата (200 мг каждые 2 недели), аппликаций пластыря *Андродерм* (5 мг ежедневно перед сном), аппликаций пластыря *Тестодерм ТТС* (*трансдермальная терапевтическая система*) (5 мг ежедневно утром), втирания *Андрогеля* или *Тестима* (5 г в сутки), или приема защечных таблеток *Стриант* (30 мг 2 раза в сутки). Клинические испытания эффективности заместительной терапии тестостероном ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом продемонстрировали значительное улучшение качества жизни с повышением либидо, снижением утомляемости и уменьшением депрессии (*Arch Gen Psych* 2000; 57:141). Назначение двойной физиологической дозы ВИЧ-инфицированным мужчинам с нормальной функцией гонад (200 мг каждую неделю) также способствовало улучшению их состояния, но необходимо помнить о токсичности при длительном приеме (*Ann Intern Med* 2000; 133:348).
- **Истощение:** тестостерон — анаболический стероид, который способен восстанавливать азотный баланс и тощую массу тела у истощенных пациентов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 11:510; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 16:254; *Ann Intern Med* 1998; 129:18). Плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовал 51 мужчина с гипогонадизмом и ВИЧ-кахексией, показало, что заместительная терапия тестостероном (тестостерона энантат, 300 мг в/м 1 раз в 3 недели) приводила к увеличению тощей массы тела в среднем на 2,6 кг через 6 месяцев (*Ann Intern Med* 1998; 129:18); при этом у пациентов, которые продолжали получать тестостерон уже в рамках открытого исследования еще в течение 6 месяцев, тощая масса тела продолжала увеличиваться (*Clin Infect Dis* 1999; 31:1240).
- **Липодистрофия:** тестостерон может уменьшать количество висцеральных жировых отложений и снижать уровень холестерина; однако исследования показывают минимальное влияние такой терапии на вес тела и мышечную массу (*J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1531), к тому же терапия тестостероном повышает риск снижения холестерина ЛПВП, оказывает токсичное действие на печень и может привести к развитию рака простаты (*Clin Infect Dis* 2002; 34:248).
- **Применение тестостерона для лечения истощения у женщин.** Следующие рекомендации основываются на единственной публикации (*Arch Intern Med* 2004; 164:897).
 - **Показания:** свободный тестостерон <3 пг/мл; вес <90% от идеального веса тела или потеря веса >10% от исходного.
 - **Лечение:** пластырь *ТТС* (4,1 мг/пластырь) 2 раза в неделю
 - **Результаты:** испытание показало небольшое увеличение мышечной массы, отсутствие значительного увеличения веса и значительных осложнений.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

- **В/м:** 200–400 мг в/м каждые 2 недели. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы и интервалов между введением препарата; многие специалисты назначают 100–200 мг в/м каждую неделю для самостоятельного введения, чтобы избежать падения уровня тестостерона на второй неделе; при истощении часто назначают 300–400 мг тестостерона каждые две недели, постепенно уменьшая дозу до 200 мг по мере восстановления веса, или комбинируют препарат с другими анаболическими стероидами. Для заместительной терапии назначают 100 мг в неделю (*Clin Infect Dis* 2003; 36:S73).
- **Трансдермальные терапевтические системы (ТТС).** Преимущества: препарат быстро всасывается, скорость его поступления в организм стабильна и легко контролируется, препарат не подвергается метаболизму при первом прохождении через печень, нет необходимости во внутримышечных инъекциях, и, вероятно, при применении трансдермальных систем в меньшей степени происходит атрофия и сморщивание яичек. Разработано три вида трансдермальных систем: скротальный пластырь (*Тестодерм*), нескротальный пластырь (*Андродерм*) и гель для нанесения на кожу (*Андрогель*). Скротальные пластыри (*Тестодерм*) обеспечивают поступление в организм 4 или 6 мг тестостерона в сутки. Уровни тестостерона в сыворотке крови достигают пика за 3–8 часов. Через месяц нужно измерить утренний уровень тестостерона. Пластырь *Андродерм* включает резервуар с жидкостью, содержащей 12,2 мг тестостерона (высвобождается 2,5 мг тестостерона в сутки), или резервуар с жидкостью, содержащей 24,3 мг тестостерона (высвобождается 5 мг тестостерона в сутки). Обычно применяют систему, высвобождающую 5 мг тестостерона в сутки. Гели *Андрогель* или *Тестим* втирается в кожу, начиная с дозы 5 мг 1 раз в сутки, и обладает тем важным преимуществом, что позволяет регулировать дозу в зависимости от уровней тестостерона в сыворотке крови.

КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЕЩЕСТВО: категория C(III).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** плохое всасывание и быстрый метаболизм при приеме внутрь. Эфиры тестостерона для инъекций (ципионат и энантат тестостерона) медленно абсорбируются из мест в/м введения.
- **Выведение:** метаболизируются в печени до 17-кетостероидов, которые выделяются с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: андрогенные эффекты, в том числе акне, приливы, гинекомастия, повышение либидо, приапизм и отеки. Другие побочные явления включают увеличение частоты и длительности периодов апноэ во время сна, отложение солей, повышение гематокрита, возможно повышение риска развития саркомы Капоши; тестостерон способствует развитию рака грудной железы или простаты. У женщин возможна вирилизация с изменением тембра голоса, гирсутизмом и гипертрофией клитора. Андрогены могут вызывать холестатический гепатит. Пластыри могут вызывать местные реакции, особенно зуд; реже наблюдается появление волдырей, покраснения кожи или болей в месте аппликации пластыря.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: возможно усиление действия пероральных антикоагулянтов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория X.

ТАЛИДОМИД (Thalidomide)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Таломид* (Celgene).

ФОРМА ВЫПУСКА И ЦЕНА: капсулы по 50, 100 и 200 мг; цена 53,44 долл. за капсулу 100 мг.

ПРИБРЕТЕНИЕ. Талидомид утвержден FDA для продвижения на рынке по программе ограниченного распространения под названием «Просветительская программа о талидомиде и соблюдении мер безопасности при его назначении» (STEPS). Программа направлена на полное устранение риска врожденных пороков развития при приеме талидомида. Проводится регистрация всех врачей, назначающих препарат, пациентов, которым этот препарат назначается, и фармацевтов, отпускающих его. Обязательны получение информированного согласия, тщательное консультирование, строгая отчетность, а также опросы пациентов. Талидомид могут назначать только врачи, зарегистрированные в STEPS. Для регистрации и получения необходимых бланков звоните по тел. 888-423-5436 (вариант 1). **Требования для назначения препарата:** 1) согласие на проведение консультирования пациента, как указано в бланке информированного согласия; 2) заполнение бланка информированного согласия пациента, одну копию которого необходимо отправлять в Бостонский Университет; 3) заполнение врачом анкеты. **Пациент регистрируется для участия в программе, если он:** 1) согласен использовать два надежных метода контрацепции; 2) регулярно проходит анализы на беременность (женщины); 3) использует латексные презервативы при половых контактах с женщинами (мужчины); 4) согласен участвовать в обязательном конфиденциальном анкетировании. **Аптеки для продажи талидомида должны зарегистрироваться, дав официальное согласие на:** 1) сбор и хранение форм информированного согласия; 2) регистрацию пациентов по телефону или факсу; 3) отпуск препарата в дозе, достаточной не более чем на 28 дней, и не позднее, чем через 7 дней после выдачи рецепта; 4) сверку с реестром пациентов при повторном отпуске препарата пациенту.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 888-423-5436 (вариант 2)

МАРКИРОВКА FDA: утвержден для лечения умеренной и тяжелой узловой эритемы прокаженных (*erythema nodosum leprosum*).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ. Обычная доза составляет 50–200 мг/сут, чаще всего 100 мг/сут перед сном, чтобы уменьшить седативный побочный эффект. Обычно начинают с 100–200 мг/сут и постепенно снижают дозу до 50 мг/сут или назначают прием препарата через день (*J Infect Dis* 2001; 183:343). Дозы выше 200–300 мг/сут переносятся плохо (*N Engl J Med* 1997; 336:1487; *Clin Infect Dis* 1997; 24:1223).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Предполагаемый механизм действия при истощении (кахексии), обусловленной ВИЧ-инфекцией, состоит в снижении выработки ФНО-альфа (*J Exp Med* 1991; 173:699). Талидомид также обладает множеством других противовоспалительных и иммуномодуляторных свойств (*Int J Dermatol* 1974; 13:20; *Proc Natl Acad Soc USA* 1993; 90:5974; *Mol Med* 1995; 1:384; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 13:1047).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ:

- **Афтозные язвы.** В плацебо-контролируемом испытании эффективности талидомида (200 мг/сут) при лечении пациентов с афтозными язвами полости рта ответ на терапию наблюдался у 16 из 29 пациентов (53%) в группе, принимавшей талидомид, и у 2 из 28 (7%) в группе, принимавшей плацебо (*N Engl J Med* 1997; 336:1489). В плацебо-контролируемом клиническом испытании талидомида ACTG 251 участвовали 45 пациентов с афтозными язвами полости рта или пищевода. Начальная доза талидомида

составила 200 мг/сут в течение 4 недель, затем пациентам, у которых наблюдалось клиническое улучшение, дозу снизили до 100 мг/сут, а тем, у кого улучшения не произошло — увеличили до 400 мг/сут. Среди 23 пациентов, принимавших талидомида, у 14 (61%) уже через 4 недели была достигнута полная ремиссия, а в целом полная ремиссия или частичное улучшение состояния наблюдалось у 21 (91%) пациентов. В другом исследовании АСТГ, включавшем пациентов с афтозными язвами пищевода, прием талидомида (200 мг/сут) в течение 4 недель привел к полному излечению 8 человек из 11 (73%) (*J Infect Dis* 1999; 180:61). Язвы обычно заживают за 7–28 дней. Стандартная доза при афтозных язвах составляет 100–200 мг/сут, с увеличением дозы до 400–600 мг/сут при отсутствии реакции на лечение; после полного заживления следует прекратить прием или принимать профилактическую дозу 50 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1993; 28:271).

- **Истощение.** Два плацебо-контролируемых испытания и три открытых исследования показали, что прием талидомида (в суточной дозе 50–300 мг) на протяжении 2–12 недель сопровождался значимым увеличением веса в среднем на 2,4–6,5%. В наиболее крупном клиническом исследовании было обнаружено, что применение дозы 100 мг/сут в течение 8 недель приводило к приросту веса тела в среднем на 1,7 кг по сравнению с группой плацебо; половина прироста приходилась на тощую массу тела (*AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:1345). Рекомендуется применять препарат в дозе 100 мг/сут, поскольку более высокие дозы не обеспечивают дополнительную прибавку веса, но усиливают побочные эффекты (*Clin Infect Dis* 2003; 36[suppl 2]:S74).
- **Хроническая диарея, обусловленная микроспоридиальной инфекцией:** в одном исследовании 18 ВИЧ-инфицированных мужчин с хронической диареей, вызванной *E. bieneusi*, не поддававшейся лечению албендазолом, назначали талидомид, 100 мг/сут в течение 4 недель. Полное излечение наблюдалось в 7 случаях (38%), частичное улучшение состояния — в 3 (17%) (*Gastroenterology* 1997; 112:1823).
- **Другие причины для назначения ВИЧ-инфицированным пациентам:** чесотка узловатая (200–400 мг/сут), постгерпетическая невралгия (100–300 мг/сут), микроспоридиоз (*Gastroenterology* 1997; 112:1823), многоочаговая болезнь Кастлемана (*Am J Hematol* 2004; 75:176), проктит у больных СПИДом (300 мг/сут) (*J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969).

ФАРМАКОКИНЕТИКА (*Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2797)

- **Биодоступность:** хорошо всасывается.
- **T_{1/2}:** 6–8 часов. Пиковый уровень для дозы 200 мг составляет 1,7 мкг/мл; для подавления синтеза ФНО-альфа необходим уровень >4 мкг/мл (*Proc Natl Acad Soc USA* 1993; 90:5974; *J Exp Med* 1993; 177:1675; *J Acad Dermatol* 1996; 35:969). Содержится ли талидомид в сперме, неизвестно.
- **Выведение:** механизмы, не связанные с почками, в первую очередь — неферментативный гидролиз в плазме до множественных метаболитов. Рекомендаций по изменению дозы препарата при нарушениях работы печени или почек нет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Тератогенные эффекты:** особое беспокойство вызывает прием препарата беременными по причине чрезвычайно высокого риска врожденных пороков развития у плода, в том числе отсутствия или аномалий развития конечностей; расщелины губы и неба; отсутствия ушей; пороков развития сердца, почек и гениталий, а также других тяжелых пороков развития (*Nat Med* 1997; 3:8). Наибольший риск представляет прием препарата через 35–50 дней после последнего менструального цикла, когда даже однократный прием талидомида приводит к тяжелым порокам развития конечностей плода у большинства пациентов (*J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969). *Принципиально важно*, чтобы женщины детородного возраста не получали талидомид, если они не применяют надежный двойной метод контрацепции (оральные контрацептивы в сочетании с барьерными методами). Поскольку талидомид, возможно, проникает в

сперму, мужчинам рекомендуется пользоваться презервативами. По отчетам фармацевтической компании, на конец января 2001 года курс лечения талидомидом прошли 26 968 пациентов, но не отмечено ни одного случая беременности во время приема талидомида. Было несколько случаев зачатия ребенка мужчинами после приема талидомида, но ни в одном из случаев не наблюдалось врожденных пороков развития.

- **Дозозависимые побочные реакции:** тератогенный эффект препарата проявляется даже после приема одной дозы препарата. Нейропатия, сыпь, запор, нейтропения, седативный эффект — частые дозозависимые побочные реакции, наблюдаемые у 50% больных СПИДом, они встречаются чаще при низком количестве лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 1997; 24:1223; *J Infect Dis* 2002; 185:1359).
- **Сонливость:** наиболее распространенный побочный эффект — седативный, ради которого препарат создавался и был впервые выпущен на рынок. Принимать перед сном и снизить дозу для уменьшения побочных реакций. Возможна утренняя сонливость или «похмелье».
- **Сыпь:** обычно зудящая, эритематозная, в виде отдельных пятен на туловище, спине и проксимальных отделах конечностей. Сообщалось о случаях токсичного эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Повторный прием талидомида после эритематозной сыпи приводил к тяжелой реакции гиперчувствительности, поэтому должен осуществляться с крайней осторожностью.
- **Нейропатия:** дозозависимые парестезии и/или боль в конечностях, особенно при приеме препарата в высоких дозах или в течение длительного времени. Это осложнение может быть как обратимым, так и необратимым; неизвестно, повышается ли риск при диабете, алкоголизме или приеме нейротоксических препаратов, включая диданозин, ставудин или зальцитабин. Симптомы могут начать проявляться после прекращения приема препарата. Нейропатия является противопоказанием к приему препарата, всем пациентам необходимо регулярно проводить неврологический осмотр.
- **ВИЧ:** талидомид может вызывать незначительное повышение уровней РНК ВИЧ в плазме ($0,4 \log_{10}/\text{мл}$) (*N Engl J Med* 1997; 336:1487).
- **Нейтропения:** прекратить прием талидомида при общем числе нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ при отсутствии других причин.
- **Запоры:** частая побочная реакция; использовать слабительные, молочко магнезии, принимать достаточное количество жидкости и т.д.
- **Менее частые побочные явления включают** головокружение, изменения настроения, брадикардию, тахикардию, горький привкус во рту, головную боль, тошноту, зуд, сухость во рту, сухость кожи, гипотензию.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: наибольшие опасения вызывает назначение препарата женщинам детородного возраста, которые одновременно принимают препараты, влияющие на эффективность противозачаточных средств, такие как рифамицины и, возможно, ИП и ННИОТ. Одновременный прием лекарственных средств, вызывающих седативный эффект или периферическую нейропатию, может усилить частоту и тяжесть этих побочных реакций.

БЕРЕМЕННОСТЬ: Категория X (противопоказано).

ТИПРАНАВИР (Tipranavir, TPV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Аптивус* (Boehringer-Ingelheim).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: ингибитор протеазы.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: капсулы по 250 мг.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-556-8317;

http://us.boehringer-ingenelheim.com/about/philanthropy/Patient_Assistance_Program.html.

СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: TPV/r, 500/200 мг с пищей.

ПРЕИМУЩЕСТВА. 1) ИП, обладающий наиболее мощным противовирусным действием в отношении штаммов ВИЧ, резистентных к ИП; 2) установлена эффективность препарата в составе схем спасения; 3) режим приема 2 раза в сутки.

НЕДОСТАТКИ. 1) Характерные побочные эффекты препаратов класса ИП, включая непереносимость со стороны ЖКТ, повышение активности трансаминаз и гиперлипидемию; 2) снижение эффективности при наличии у вируса полирезистентности к ИП (см. раздел «Резистентность»); 3) многочисленные лекарственные взаимодействия и невозможность комбинирования с другими ИП.

ПОКАЗАНИЯ. Главным преимуществом типранавира служит его высокая активность против штаммов ВИЧ, резистентных к другим ИП. Препарат показан пациентам, у которых установлена резистентность вируса к ИП, но генотипические или фенотипические тесты указывают на сохранение чувствительности к типранавиру. Типранавир необходимо усиливать ритонавиром; было показано, что он наиболее эффективен в комбинации с энфувиртидом (T20).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

- **RESIST-1 и -2.** В этих испытаниях III фазы участвовали пациенты, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП, вирусная нагрузка превышала 1000 копий/мл и у ВИЧ была по крайней мере одна первичная мутация резистентности к ИП, причем не более двух мутаций в кодонах 33, 82, 84 и 90. Исследование RESIST-1 проводилось среди 620 испытуемых из США, Канады и Австралии; в исследовании RESIST-2 были обработаны данные 539 испытуемых из Европы и Южной Америки. Участники были рандомизированы на группы получающих TPV/r или одну из 4 альтернативных схем на основе усиленного ИП: LPV/r, IDV/r, SQV/r или APV/r. У 1159 участников медиана исходной вирусной нагрузки составила $4,8 \log_{10}$ копий/мл, а медиана количества лимфоцитов CD4 — 155 мкл^{-1} . Участники из контрольной группы, у которых не было ответа на терапию, имели возможность перейти в испытание 1182.17 и получать TPV/r. «Нуклеозидный скелет» (2 НИОТ) подбирался индивидуально. Частота вирусологического ответа была ниже у пациентов с большим числом «TPV-баллов», которое определялось как число мутаций резистентности к ИП из следующего списка: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, 84V (XII CROI, Бостон, 2005 г, тезисы 104). У пациентов, у которых у вируса было 0–2 мутации резистентности, частота вирусологического ответа была наиболее высокой (94%; критерием ответа на терапию было снижение вирусной нагрузки не менее чем на $0,5 \log_{10}$); у пациентов, у которых у вируса было 3–5 мутаций, наблюдались промежуточные показатели (84%); у пациентов, у которых у вируса было более 6 мутаций, частота ответа была наиболее низкой (72%). Однако в настоящее время фенотипирование, вероятно, позволяет более точно оценить чувствительность вируса к типранавиру. Клинический порог для типранавира при использовании тест-системы *PhenoSense* равен 4,0. Результаты через 24 недели приведены в следующей таблице.

Таблица 5-46. RESIST 1 и 2: результаты через 24 недели

Исследование	TPV/r (n=582)	ИПС/r (n=577)
Вирусная нагрузка <400 копий/мл	199 (34%)	86(15%)*
Вирусная нагрузка <50 копий/мл	139 (24%)	54 (9%)*
Увеличение количества лимфоцитов CD4 (медиана)	+34 мкл^{-1}	+4 мкл^{-1}

ИПС – ингибитор протеазы в группе сравнения

* $p < 0,0001$

- **BI 1182.52.** В этом исследовании по подбору дозы участвовали 216 пациентов, у которых были неэффективны по крайней мере 2 схемы на основе ИП (CROI 2003 г., тезисы 596). Исследование показало, что при наличии по крайней мере трех из 4 мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (МРИП — мутаций гена *Pro* в кодонах 33, 82, 84 и 90) ответ на терапию снижается. Этим объясняется ограничение в ≤ 2 МРИП в качестве критерия включения в исследования RESIST.
- **BI 1182.51.** Это исследование было начато одновременно с исследованиями RESIST, но критерием включения было наличие 3 или 4 МРИП. Пациенты были рандомизированы в группы TPV/r ($n = 61$), LPV/r ($n = 79$), APV/r ($n = 76$) и SQV/r ($n = 75$). Через 14 дней TPV/r был добавлен к схемам лечения пациентов из трех других групп. У пациентов, получающих TPV/r, медиана снижения вирусной нагрузки составила $1,2 \log_{10}$ копий/мл, в каждой из остальных групп — $<0,4 \log_{10}$ копий/мл; добавление TPV/r к схемам лечения привело к резкому падению вирусной нагрузки, и медиана общего снижения вирусной нагрузки через 4 недели терапии составила $1,2 \log_{10}$ копий/мл. Указанное снижение вирусной нагрузки не было устойчивым, что указывает на необходимость добавления дополнительных препаратов, сохраняющих активность. Фармакокинетические исследования схемы, включающей два ИП с усилением ритонавиром, показали, что типранавир снижает C_{\min} другого ИП на 55–81%, предположительно из-за индукции системы цитохрома P450. Поэтому применять схемы АРТ, включающие 2 ИП, усиленные ритонавиром, один из которых типранавир, не рекомендуется.
- **Сравнение TPV/r и LPV/r.** Был проведен анализ по подгруппам данных исследования RESIST-1, в котором сравнивались результаты терапии через 24 недели у пациентов, рандомизированных в подгруппы TPV/r и LPV/r. Ответ на терапию был значительно лучше в группе TPV/r по таким показателям, как снижение вирусной нагрузки по крайней мере на $1 \log_{10}$ копий/мл (40% по сравнению с 21%), доля испытуемых с вирусной нагрузкой <400 копий/мл (34% по сравнению с 25%) и среднее изменение количества лимфоцитов CD4 ($+31 \text{ мкл}^{-1}$ по сравнению с $+6 \text{ мкл}^{-1}$) (XII CROI, 2005 г., тезисы 560). В обеих группах вирусологический ответ был лучше при добавлении в схему энфувиртида.
- **TPV/r + энфувиртид.** Результаты исследований RESIST 1 и 2 показали, что частота вирусологического ответа составляла 75% у испытуемых, получавших терапию с добавлением энфувиртида, и 25% без энфувиртида.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации 30N, 50V и 88D вызывают гиперчувствительность к типранавиру (*HIV Clin Trials* 2004; 5:371; *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2005; 3:9). Мутации, которые вносят вклад в формирование резистентности, происходят в кодонах 10, 13, 20, 33, 35, 36, 43, 47, 54, 58, 69, 74, 82, 83 и 84 (III Конференция IAS, Рио-де-Жанейро, 2005 г., тезисы WeOa 0205).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность.** При приеме внутрь биодоступность существенно увеличивается, если принимать препарат с пищей с высоким содержанием жиров. Новая самоэмульгирующаяся лекарственная форма типранавира характеризуется вдвое большей биодоступностью, что устраняет необходимость приема препарата с пищей. При одновременном применении с ритонавиром концентрации типранавира повышаются в 29 раз; типранавир рекомендуется всегда назначать с ритонавиром.
- $T_{1/2}$: 6 часов.
- **Выведение:** большая часть типранавира выводится с калом; в моче найдены следы препарата.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** не требуется.
- **Коррекция дозы при печеночной недостаточности:** не определена.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- **Ритонавир:** ритонавир в дозе 200 мг 2 раза в сутки увеличивает уровни типранавира в 29 раз; усиление ритонавиром необходимо для достижения терапевтических уровней типранавира.
- **НИОТ:** не вступает в клинически значимые взаимодействия со ставудином, тенофовиром, ламивудином. Необходимо принимать по крайней мере за 4 часа до или через 4 часа после приема диданозина, в том числе при приеме диданозина в кишечнорастворимых капсулах. Концентрации зидовудина и абакавира снижаются на 40–50%; коррекция доз не определена.
- **ННИОТ:** не вступает в клинически значимые взаимодействия с эфавирензом и невирапином.
- **ИП:** исследования комбинаций ИП с TPV/r показали, что препарат индуцирует систему цитохрома P450, что приводит к снижению минимальных уровней лопинавира, ампренавира и саквинавира на 50–80%. Поэтому эти ИП не следует назначать вместе с типранавиром. Данные об одновременном применении типранавира с атазанавиром, нелфинавиром и индинавиром отсутствуют, но предполагается, что характер лекарственных взаимодействий будет аналогичным.
- Препараты, одновременное применение которых с типранавиром противопоказано: антиаритмические препараты (амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин), производные алкалоидов спорыньи, ловастатин, симвастатин, пимозид, мидазолам, триазолам.
- **Другие препараты:**
 - Алпрозолам: уровни алпрозолама увеличиваются; лучше назначить лоразепам, темазепам, оксазепам.
 - Антациды: AUC типранавира снижается на 25–30%; принимать по крайней мере за 2 часа до или через 2 часа после приема типранавира.
 - Аторвастатин: AUC аторвастатина увеличивается в 9 раз; применять с осторожностью, начиная с минимальной дозы и по возможности не назначать высоких доз (напр., >40 мг/сут), либо назначить розувастатин или правастатин.
 - Бензодиазепины: не назначать клоразепат, эстазолам, флуразепам; можно назначить лоразепам, оксазепам или темазепам.
 - Блокаторы кальциевых каналов: спрогнозировать взаимодействия невозможно из-за разнонаправленного действия типранавира и ритонавира; отслеживать уровни препаратов (терапевтический мониторинг).
 - Карбамазепин: можно назначить вальпроевую кислоту, ламотригин, леветирацетам или топирамат.
 - Кларитромицин: повышает уровни типранавира; коррекция доз не требуется.
 - Кортикостероиды: снижают уровни типранавира, применять с осторожностью.
 - Циклоспорин: уровни циклоспорина повышаются; отслеживать уровни циклоспорина (терапевтический мониторинг).
 - Диданозин в кишечнорастворимых капсулах: типранавир повышает AUC диданозина на 48–60%; назначить диданозин в дозе 200 мг/сут (<60 кг) или 250 мг/сут (>60 кг).
 - Дезипрамин: уровни дезипрамина увеличиваются; уменьшить дозу дезипрамина и отслеживать уровни дезипрамина (терапевтический мониторинг).
 - Дисульфирам/метронидазол: капсулы типранавира содержат алкоголь и могут вызывать дисульфирамоподобную реакцию.
 - Этинилэстрадиол: AUC гормона снижается; перейти на другой метод контрацепции.
 - Флекаинид: увеличить уровни флекаида; не назначать или отслеживать уровни флекаида (терапевтический мониторинг).

- Флуконазол: уровни типранавира увеличиваются; клиническая значимость неизвестна.
- Итраконазол и кетоконазол: уровни азола увеличиваются; можно назначить флуконазол.
- Меперидин: снижаются уровни меперидина и увеличиваются уровни метаболита нормеперидина, который обладает обезболивающим действием и может вызывать припадки.
- Метадон: может потребоваться увеличение дозы метадона.
- Нифедипин: уровни нифедипина увеличиваются; не назначать.
- Паклитаксел: уровни паклитаксела, возможно, увеличиваются; тщательно отслеживать уровни препарата (терапевтический мониторинг).
- Фенобарбитал: могут снижаться уровни типранавира, повышаться или снижаться уровни фенобарбитала; можно назначить вальпроевую кислоту, ламотригин, леветирацетам или топирамат.
- Фенитоин: как фенобарбитал.
- Рифампин: снижает уровни типранавира; не назначать.
- Рифабутин: уровни рифабутина повышаются в 20 раз; снизить дозу.
- Силденафил: уровни силденафила повышаются; не принимать больше 25 мг за 48 часов.
- Такролимус: уровни такролимуса повышаются; снизить дозу.
- Теофиллин: уровни теофиллина повышаются; возможно, необходим терапевтический мониторинг.
- Варденафил: уровни варденафила повышаются; не превышать дозу 2,5 мг/72 часа (при применении TPV/r).
- Вориконазол: могут снижаться уровни вориконазола и повышаться уровни типранавира; не назначать (применять амфотерицин или каспофунгин) или тщательно отслеживать концентрации препарата (терапевтический мониторинг).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Спектр побочных эффектов типранавира приблизительно такой же, как у других ИП, за исключением высокой частоты повышения активности трансаминаз и развития симптоматического лекарственного гепатита (в аннотации-вкладыше в упаковку препарата содержится предупреждение FDA в черной рамке о высоком риске развития симптоматического лекарственного гепатита). Наиболее частыми побочными эффектами являются непереносимость со стороны ЖКТ и повышение активности трансаминаз (у 8% пациентов — 3/4 степени тяжести). Лекарственное поражение печени чаще развивается у пациентов с хроническими гепатитами В и С. Показания к отмене TPV/r в связи с повышением активности трансаминаз до значений, соответствующих 3/4 степени тяжести, не определены. Непереносимость со стороны ЖКТ проявляется тошнотой (5%) и диареей (4–10%). К менее частым побочным эффектам относятся повышенная утомляемость, головные боли и боли в животе. Сыпь чаще развивается у женщин (13% по сравнению с 8%). Часто наблюдается повышение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов; необходимо следить за изменениями концентраций липидов в крови.

ТРАЗОДОН (Trazodone)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Дезирел* (Bristol-Myers Squibb) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг — 0,40 долл., 100 мг — 0,63 долл., 150 мг — 1,41 долл., 300 мг — 5,44 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нетрициклический антидепрессант (см. таблицу 7-16, стр. 440).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Депрессия**, особенно сопровождающаяся тревогой и бессонницей: 400–600 мг/сут за два приема. При бессоннице или сонливости в дневное время принимать за один прием перед сном. Повышать дозу на 50 мг каждые 3–4 дня до максимальной суточной дозы 400 мг для амбулаторных пациентов, и до 600 мг — для стационарных больных.
- **Бессонница**: 25–150 мг перед сном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность**: >90%, улучшается при приеме во время еды.
- $T_{1/2}$: 6 часов.
- **Выведение**: метаболизируется в печени и выводится с мочой.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ зависят от дозы и продолжительности приема, обычно наблюдаются при приеме более 300 мг/сут; интенсивность побочных реакций может уменьшаться при продолжении приема, снижении дозы или смене режима приема.

- **Основные побочные реакции**: Седативный эффект в 15–20% случаев; ортостатическая гипотензия (5%); нервозность; повышенная утомляемость; головокружение; тошнота; рвота; антихолинергические эффекты (сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, задержка мочи). Редко — приапизм (1/6000); возбуждение; побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы; антихолинергические побочные явления встречаются реже и менее выражены, чем при приеме трициклических антидепрессантов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: возможно повышение уровней фенитоина и дигоксина; алкоголь и другие депрессанты ЦНС усиливают седативные побочные реакции; возможно повышение уровня тразодона при одновременном приеме с флуоксетином; может усиливать действие антигипертензивных препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория C.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (Tricyclic antidepressants) — см. также Нортриптилин (стр. 270)

Трициклические антидепрессанты улучшают настроение, повышают физическую активность, улучшают аппетит и сон и уменьшают проявления ипохондрии у большинства пациентов с большим депрессивным расстройством.

ПОКАЗАНИЯ

- **Психические расстройства**: большое депрессивное расстройство — улучшение наблюдается у 60–70% пациентов. В небольших дозах часто применяются при расстройствах адаптации, включая депрессию и тревогу.
- **Периферическая нейропатия**: контролируемые клинические испытания не выявили преимуществ при лечении периферической нейропатии у больных СПИДом, но есть обширный клинический опыт применения этих препаратов при диабетической нейропатии с хорошими результатами. Выбор препарата зависит от времени проявления симптомов (JAMA 1998; 280:1590). Ночные боли: амитриптилин (седативный) 25 мг перед сном. Дневные боли: нортриптилин (у которого меньше выражены седативное и антихолинергическое действие) 25 мг перед сном. Некоторые специалисты считают необходимым проводить терапевтический мониторинг препаратов всем пациентам при лечении депрессии, однако на лечение периферической нейропатии эта рекомендация не распространяется.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: начальный курс лечения депрессии продолжается 4–8 недель; этот период времени необходим для проявления лечебного эффекта. Вся или почти вся

доза препарата принимается перед сном, особенно при ярко выраженной бессоннице или при нежелательном седативном побочном эффекте. Часто клиницисты назначают неоправданно большую начальную дозу препарата, в результате чего развиваются выраженные антихолинергические побочные реакции или избыточный седативный эффект. Дозу следует повышать каждые 3–4 дня, в зависимости от переносимости и выраженности лечебного эффекта. Лечение большого депрессивного расстройства обычно продолжается еще в течение 4–5 месяцев после наступления реакции на лечение. Пациентам с множественными рецидивами может потребоваться длительное лечение.

УРОВНИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. Установлена зависимость выраженности лечебного эффекта от уровня нортриптилина в сыворотке крови. Отслеживание уровней лекарственных веществ в сыворотке крови (терапевтический мониторинг) позволяет регулировать дозу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: хорошо всасываются, интенсивно метаболизируются, длительный период полувыведения, необходимо отслеживать уровни в сыворотке крови.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, головокружение, нечеткость зрения, запоры, тахикардия, задержка мочеиспускания, седативный эффект), сексуальные дисфункции, ортостатическая гипотензия, увеличение веса тела.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: нарушения сердечной проводимости, заболевания предстательной железы (с гипертрофией простаты), закрытоугольная глаукома.

МЕНЕЕ ЧАСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: мании, гипомании, аллергические кожные реакции, угнетение костного мозга, припадки, поздняя дискинезия, тремор, дизартрия, тревога, бессонница, болезнь Паркинсона, гипонатриемия; нарушения сердечного ритма и проводимости (наиболее часто тяжелые побочные реакции наблюдаются при передозировке препаратов).

ТРИМЕТОПРИМ (Trimethoprim)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 100 мг — 0,68 долл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Пневмоцистная пневмония:** назначают в комбинации с сульфаметоксазолом (препарат ТМП-СМК) или с дапсоном: 5 мг/кг внутрь 3 раза в сутки (обычно 300 мг 3–4 раза в сутки) в течение 21 дня.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 100 мг внутрь 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3–14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90%.
- **T_{1/2}:** 9–11 часов
- **Выведение:** с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — полная доза; 30–50 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 мл/мин — от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: обычно хорошо переносится; наиболее частые побочные реакции — зуд и кожная сыпь; расстройства ЖКТ; угнетение костного мозга — анемия, нейтропения, тромбоцитопения; дефицит фолиевой кислоты — предотвращается при помощи лейковорина; обратимая гиперкалиемия у 20–50% больных СПИДом, получавших большие дозы (*Ann Intern Med* 1993; 119:291,296; *N Engl J Med* 1993; 238:703).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: усиление действия фенитоина (отслеживать уровни препарата) и прокаинамида; при одновременном приеме дапсона и триметоприма возрастают уровни обоих лекарственных веществ.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Выявлен тератогенный эффект у крыс при приеме больших доз; ограниченный опыт наблюдения за пациентами не выявил связи с возникновением врожденных пороков развития.

ТРИМЕТОПРИМ-СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMX) [котримоксазол (cotrimoxazole)]

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Бактрим* (Roche), *Септра* (Monarch) или генерическое.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: триметоприм/сульфаметоксазол, таблетка 80/400 мг (SS) — 0,73 долл., 160/800 мг (DS) — 1,21 долл. Для в/в применения: ампулы 10 мл с 16/80 мг/мл — 19,26 долл./30 мл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

- **Профилактика пневмоцистной пневмонии:** 160/800 мг/сут или 80/400 мг/сут; либо 160/800 мг 3 раза в неделю. Прекращение химиопрофилактики ПП после восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ безопасно и позволяет избежать выраженного токсического действия препарата (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1901; *MMWR* 2002; 51[RR-8]:4).
- **Постепенное наращивание дозы для уменьшения выраженности побочных реакций** (ACTG 268) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337): раствор для приема внутрь (40 мг триметоприма и 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл) — 1 мл/сут в течение 3 дней, потом 2 мл/сут в течение 3 дней, потом 5 мл/сут в течение 3 дней, потом 10 мл/сут в течение 3 дней, потом 20 мл/сут в течение 3 дней, потом 1 таблетку 160/800 мг в сутки.
- **Десенсибилизация:** см. таблицу 5-48 на стр. 320.
- **Лечение пневмоцистной пневмонии:** 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или внутривенно каждые 8 часов в течение 21 дня; обычно 5–6 таблеток по 160/800 мг в сутки.
- **Профилактика токсоплазмоза:** 160/800 мг в сутки.
- **Лечение токсоплазмоза:** альтернатива сульфадиазину — острая стадия (>6 недель): ТМП-СМК, 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в 2 раза в сутки ≥6 недель, затем поддерживающая терапия с использованием половинной дозы (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:125; *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346).
- **Isospora:** 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней; может потребоваться поддерживающая терапия в дозе 160/800 мг 1–2 раза в сутки. Рекомендации IDSA: 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, потом 160/800 мг 3 раза в неделю или 1 таблетка *Фанзидара* в неделю в течение неопределенного времени.
- **Сальмонеллез:** 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней; при рецидиве курс лечения >14 дней.
- **Nocardia:** 4–6 таблеток по 160/800 мг в сутки ≥6 месяцев.
- **Инфекции мочевыводящих путей:** 1–2 таблетки по 160/800 мг в сутки в течение 3–14 дней.
- **Профилактика цистита:** 1/2 таблетки по 80/400 мг 1 раз в сутки.

АКТИВНОСТЬ: ТМП-СМК эффективен для лечения или профилактики инфекций, вызываемых *P. jiroveci*, чувствительных к метициллину *S. aureus*, *Legionella*, *Listeria*, а также распространенных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Недавние исследования выявили рост частоты мутаций гена дигидроптероатсинтетазы у *P. jiroveci*, приводящих к повышению резистентности к сульфаниламидам и дапсону (*J Infect Dis* 1999; 180:1969); метаанализ показал, что эти мутации связаны с длительным воздействием сульфаниламидов, но клиническая значимость этих мутаций с точки зрения ухудшения ответа на терапию неясна (*Emerg Infect Dis* 2004; 10:1760). В проспективном исследовании клинические исходы при наличии мутации DHPS были не хуже (*Lancet* 2001; 358:545). На сегодняшний день около 15–30% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к ТМП-СМК (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2651; *N Engl J Med* 2000; 343:1917).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** >90% всасывается при пероральном приеме (оба препарата).
- $T_{1/2}$: триметоприм — 8–15 часов; сульфаметоксазол — 7–12 часов.
- **Выведение:** с мочой; период полувыведения при острых заболеваниях почек увеличивается до 24 часов для триметоприма и до 22–50 часов для сульфаметоксазола.
- **Почечная недостаточность:** клиренс креатинина >50 мл/мин — обычная доза; 10–50 мл/мин — от половины до двух третей дозы; <10 мл/мин — фирма-производитель не рекомендует применять препарат, но можно использовать от трети до половины дозы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наблюдались у 10% пациентов без ВИЧ-инфекции и у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов. Описанный выше метод постепенного повышения дозы ТМП-СМК позволяет снизить частоту и интенсивность побочных реакций на 50% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:337), за исключением истинных реакций гиперчувствительности. Преобладает мнение, что при ВИЧ-инфекции нарушается метаболизм ТМП-СМК с образованием токсичных метаболитов, которые и вызывают большинство побочных реакций. Предполагаемая польза от постепенного наращивания дозы препарата или десенсибилизации состоит в том, чтобы дать возможность ферментным системам, участвующим в метаболизме препарата, повысить свою активность.

- **Наиболее частые:** тошнота, рвота, зуд, сыпь, жар, нейтропения, повышение активности трансаминаз. Многие ВИЧ-инфицированные пациенты могут продолжать прием препарата, несмотря на побочные реакции (расстройства ЖКТ и сыпь), если симптомы не заставляют отказываться от обычного образа жизни; при химиопрофилактике пневмоцистной пневмонии можно уменьшить дозу, обычно после перерыва в приеме лекарства (на 1–2 недели), или провести десенсибилизацию (см. ниже). Механизм большинства сульфаниламидных реакций неясен; также неясна причина повышенной частоты побочных реакций у ВИЧ-инфицированных.
- **Сыпь:** наиболее часто эритематозная, макулопапулезная, кореподобная и/или зудящая сыпь, обычно возникает на 7–14 день после начала терапии. Реже наблюдаются многоформная эритема, эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, крапивница и пурпура Шенляйна–Геноха.
- **Расстройства ЖКТ** обычно проявляются тошнотой, рвотой, потерей аппетита и болями в животе; редко в качестве побочных реакций бывают диарея (колит), вызванная *C. difficile*, и панкреатит.
- **Гематологические побочные реакции** включают нейтропению, анемию и/или тромбоцитопению. Частота анемии повышается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с дефицитом фолиевой кислоты. В некоторых случаях эффективен лейковорин (5–15 мг/сут), но лейковорин не рекомендуется назначать всем больным с анемией.
- **Неврологическая** токсичность проявляется тремором, атаксией, апатией и клонусом стоп; быстро проходит при прекращении приема препарата.
- Был описан **гепатит** с холестатической желтухой и некрозом печени.

- **Гиперкалиемия** у 20–50% пациентов, принимавших триметоприм в дозах >15 мг/кг/сут (*N Engl J Med* 1993; 328:703).
- **Асептический менингит** (*Am J Med Sci* 1996; 312:27).

ПРОТОКОЛ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ИЛИ «ДЕТОКСИФИКАЦИИ»:

- **Быстрая десенсибилизация** (*Clin Infect Dis* 1995; 20:849): последовательные 10-кратные разведения суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл), принимать каждый час в течение 4 часов (см. таблицу 5-47).

Примечание: проспективное исследование не выявило различий в результатах лечения у пациентов, которым перед повторным назначением препарата проводили десенсибилизацию, и у пациентов, которым ее не проводили (*Biomed Pharmacother* 2000; 54:45).

Таблица 5-47. Режим быстрой десенсибилизации

Время (часы)	Доза (ТМП-СМК)	Раствор
0	0,004/0,02 мг	1:10 000 (5 мл)
1	0,04/0,2 мг	1:1000 (5 мл)
2	0,4/2,0 мг	1:100 (5 мл)
3	4/20 мг	1:10 (5 мл)
4	40/200 мг	5 мл
5	160/800 мг	Таблетка

8-дневный протокол: прием последовательных разведений суспензии для приема внутрь (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола в 5 мл); разведения готовятся в аптеке. Препарат следует принимать 4 раза в сутки в дозах 1 мл, 2 мл, 4 мл и 8 мл в указанных ниже концентрациях на протяжении 7 дней.

Таблица 5-48. 8-дневный протокол десенсибилизации

День	Раствор
1	1:1 000 000
2	1:100 000
3	1:10 000
4	1:1000
5	1:100
6	1:10
7	1:1
8	Стандартная суспензия — 1 мл (40 мг СМК и 8 мг ТМП)
≥9	1 таблетка 160/800 мг в сутки

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: повышение уровня пероральных антикоагулянтов, фенитоина и прокаинамида. Риск развития мегалобластической анемии при приеме метотрексата.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В экспериментах на животных выявлен тератогенный эффект. Не наблюдалось никаких врожденных пороков развития у 35 детей, рожденных женщинами, принимавшими ТМП-СМК в первом триместре. Следует применять с

осторожностью из-за риска развития билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи), хотя не было ни одного сообщения о ее возникновении (*Clin Infect Dis* 1995; 21[suppl 1]:S24).

ТРУВАДА (Truvada) — см. Тенофовир, стр. 302, и Эмтрицитабин (Gilead), стр. 197

ТРИЗИВИР (Trizivir) — см. Зидовудин, стр. 324; Ламивудин, стр. 244, и Абакавир, стр. 139 (GlaxoSmithKline)

ВАЛАЦИКЛОВИР (Valacyclovir) — См. Ацикловир (стр. 144)

ВАЛГАНЦИКЛОВИР (Valganciclovir) — См. Ганцикловир (стр. 221)

ВИБРАМИЦИН (Vibramycin) — см. Доксициклин (стр. 187)

ВИДЕКС (Videx) — см. Диданозин (стр. 182)

ВИРАСЕПТ (Viracept) — см. Нелфинавир (стр. 260)

ВИРАМУН (Viramune) — см. Невирапин (стр. 264)

ВИТРАСЕРТ (Vitraser) — см. Ганцикловир (стр. 221)

ВОРИКОНАЗОЛ (Voriconazole)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Вифенд* (Pfizer).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 50 мг, 200 мг — 35 долл.; порошок для приготовления раствора для в/в введения во флаконах: 200 мг — 109 долл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый триазол.

РЕЖИМЫ

- **Для приема внутрь:** 200 мг внутрь 3 раза в сутки (нагрузочная доза) — в первые сутки, затем 200–300 мг внутрь 2 раза в сутки натошак. Воздерживаться от употребления жирной пищи. Стандартная доза при аспергиллезе — 300 мг 2 раза в сутки; пациентам весом <40 кг назначают половину дозы.
- **Внутривенно:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов (нагрузочная доза), затем 3–4 мг/кг в/в каждые 12 часов.
- **Печеночная недостаточность:** 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 2 мг/кг каждые 12 часов.
- **Почечная недостаточность:** назначать стандартную дозу для приема внутрь.

АКТИВНОСТЬ IN VITRO. Активен против большинства видов *Candida*, включая штаммы, устойчивые к флуконазолу. Активен против >98% *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032; *J Med Microbiol* 2002; 51:479; *J Clin Microbiol* 2002; 40:852). Высокоактивен против большинства видов *Aspergillus*; более активен *in vitro*, чем итраконазол (*J Infect Chemother* 2000; 6:101; *Clin Infect Dis* 2002; 34:563; *Clin Micro* 2002; 40:2648; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032). Зигомикеты (муконовые грибки) менее чувствительны (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2708; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1581; *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032).

Активность против *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) варьирует (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:62). Большинство дерматофитов чувствительны к препарату (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2524). *C. neoformans* обычно высокочувствительны; препарат более активен против этого возбудителя *in vitro*, чем итраконазол и флуконазол (*Eur J Clin Microbiol* 2000; 19:317; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1463; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:169). Также активен *in vitro* против *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* и *C. neoformans*.

ОДОБРЕНИЕ FDA. Вориконазол одобрен FDA для лечения инвазивного аспергиллеза и тяжелых инфекций, вызываемых *Scedosporium apiospermum* и *Fusarium* spp.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: в основном клиническом испытании сравнивали эффективность вориконазола (6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов ≥ 7 дней, затем внутрь 200 мг 2 раза в сутки) и амфотерицина В (1,0–1,5 мг/кг/сут в/в) у 277 пациентов с инвазивным аспергиллезом. В группе вориконазола значительно чаще наблюдался ответ на терапию (53% против 32%), были лучше показатели выживаемости больных за период наблюдения 12 недель (71% против 58%), и реже возникали побочные эффекты, обусловленные токсичностью препарата (*N Engl J Med* 2002; 347:408).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность при приеме внутрь:** 96%; снижение AUC на 24% при приеме с пищей с повышенным содержанием жиров.
- **Проникновение в ЦНС:** предварительные данные показывают, что в СМЖ достигается эффективный уровень препарата (*Br J Haematol* 1997; 97:663).
- **Нагрузочная доза:** первые сутки; без нагрузочной дозы, при введении только поддерживающих доз требуется 6 дней для достижения стабильной концентрации препарата в крови.
- **Метаболизм:** метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19, 2C9 и 3A4 системы цитохрома Р-450. Более 94% продуктов метаболизма выделяется с мочой; метаболиты обладают незначительной активностью или совсем неактивны против грибов; <2% вещества, вводимого парентерально, выделяется с мочой.
- **Печеночная недостаточность:** повышение AUC в 2,3 раза — назначать 100 мг 2 раза в сутки. $T_{1/2} = 24$ часа.
- **Уровни в сыворотке крови:** ожидаемый уровень $\geq 0,5$ мкг/мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: в зависимости от индукции или ингибирования ферментов цитохрома Р450, прежде всего CYP2C19 (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3091).

- **Препараты, одновременный прием которых с вориконазолом противопоказан:** снижают уровни вориконазола: рифампин, рифабутин, карбамазепин, эфавиренз, ритонавир (≥ 400 мг 2 раза в сутки) и фенобарбитал; вориконазол повышает уровни следующих препаратов: сиролимуса, терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозиды, хинидина, производных алкалоидов спорыньи.
- **Коррекция доз препаратов при одновременном приеме с вориконазолом**
 - Циклоспорин: вориконазол повышает уровни циклоспорина; назначать циклоспорин в половинной дозе и отслеживать его уровни в сыворотке крови (терапевтический мониторинг).
 - Такролимус: вориконазол повышает уровни такролимуса в 3 раза; назначать треть стандартной дозы такролимуса; отслеживать уровни в сыворотке крови (терапевтический мониторинг).
 - Варфарин: увеличивает протромбиновое время, требуется тщательное наблюдение.

- Статины: повышает уровни симвастатина, ловастатина; можно назначить правастатин, розувастатин.
- Бензодиазепины: ожидается повышение уровней мидазолама, триазолама + альпразолама; снизить дозу бензодиазепа.
- Блокаторы кальциевых каналов: ожидается повышение уровней фелодипина, возможно, необходимо уменьшение дозы.
- Метадон: увеличивает AUC метадона на 47%; настороженность в отношении признаков синдрома отмены.
- Препараты сульфонилмочевины: ожидается повышение уровней толбутамида, глипизида + глибурида, следить за уровнем глюкозы в крови.
- Алкалоиды барвинка: ожидается повышение уровней винкристина + винбластина; уменьшить дозу для снижения нейротоксичности.
- Фенитоин: уровни вориконазола снижаются, уровни фенитоила увеличиваются. Рекомендуется доза вориконазола 400 мг внутрь каждые 12 часов или 5 мг/кг каждые 12 часов. Отслеживать уровни фенитоина.
- Омепразол: уровни удваиваются, назначать омепразол в половинной дозе.
- **ИП:** ритонавир (400 мг 2 раза в сутки) снижает AUC вориконазола на 82%; эта комбинация противопоказана. Выводы в отношении применения ритонавира в низких дозах (100–200 мг/сут) неясны; предпочтительно использовать другое противогрибковое средство. Индинавир не вступает в лекарственные взаимодействия с вориконазолом. Взаимодействия с другими ИП не изучались.
- **ННИОТ:** при приеме с эфавирензом AUC вориконазола снижается на 77%, AUC эфавиренза увеличивается на 44% — не назначать вместе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Со стороны органов зрения:** развиваются наиболее часто; 30% в клинических испытаниях; включают нарушения зрительного восприятия, изменение цветового зрения, нечеткость зрения и/или светобоязнь. Изменения дозозависимы, обратимы и редко требуют прекращения терапии, но пациенты должны быть предупреждены о них.
- **Сыпь** в 6% случаев, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона, многоформной эритемы и токсического эпидермального некролиза.
- **Гепатотоксичность:** повышение активности трансаминаз в 13% случаев; обычно проходит при продолжении приема препарата. Тяжелые нарушения функции печени встречаются редко, но фирма-производитель препарата рекомендует регулярно определять активность ферментов печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория D. В экспериментах на грызунах выявлено тератогенное действие; вызывает также пороки развития у кроликов.

ВинРо (WinRho) — см. Анти-D-иммуноглобулин (стр. 284)

КСАНАКС (Xanax) — см. Алпразолам (стр. 149)

ЗАЛЬЦИТАБИН (Zalcitabine)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Хивид* (Roche).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ЦЕНЫ: таблетки: 0,375 мг — 2,27 долл., 0,75 мг — 2,84 долл. (стоимость в год — 3110 долл.).

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-282-7780

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ПОКАЗАНИЯ. В исследовании ACTG 155 добавление зальцитабина после ≥ 6 месяцев лечения зидовудином не дало четких преимуществ по двум клиническим параметрам — замедление прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни (*Ann Intern Med* 1994; 122:24). ACTG 175 подтвердило эти результаты, но также продемонстрировало, что комбинация зальцитабина и зидовудина превосходила по эффективности монотерапию зидовудином у ранее не получавших зидовудин пациентов с количеством лимфоцитов CD4 200–500 кл⁻¹ (*N Engl J Med* 1996; 335:1081).

ДОЗА: 0,75 мг внутрь 3 раза в сутки, независимо от приема пищи.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ. Мутации гена обратной транскриптазы, вызывающие резистентность — 69D/N/A, 74V, 184V. Мутации 74 и 184V подавляют резистентность к зидовудину. По-видимому, резистентность к зальцитабину встречается нечасто при приеме комбинированной терапии (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:135; *J Infect Dis* 1996; 173:1354). В исследовании Delta 1 не было обнаружено мутаций, вызывающих резистентность к зальцитабину, после 112 недель лечения (*Lancet* 1996; 348:283). Чувствительность к зальцитабину также снижается при наличии МРАТ или МРАН (комплекс Q151M, вставка T69).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 85%.
- **T_{1/2}:** 1,2 часа; период полувыведения из клетки: 10–50 часов.
- **Распределение:** уровни в СМЖ: 20% от уровней в сыворотке крови (соотношение концентраций в СМЖ и плазме составляет 0,09–0,37).
- **Выведение:** выведение с мочой — 70%.
- **Коррекция дозы при острой почечной недостаточности:** клиренс креатинина >50 мл/мин — 0,75 мг внутрь 3 раза в сутки; клиренс креатинина 10–50 мл/мин — 0,75 мг внутрь 2 раза в сутки; клиренс креатинина <10 мл/мин — 0,75 мг внутрь 1 раз в сутки. Диализ — предположительно, в дозе 0,75 мг; препарат следует принимать после диализа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Нейропатия:** основное клиническое проявление токсичного действия препарата — периферическая нейропатия, отмеченная у 17–31% пациентов в ходе начальных испытаний препарата. Это чаще, чем при приеме диданозина или ставудина (*N Engl J Med* 1996; 335:1099). Характерна двусторонняя сенсомоторная нейропатия с нарушением чувствительности и жжением в дистальных отделах конечностей, возникающая обычно после 2–6 месяцев приема препарата, после чего появляется стреляющая или ноющая постоянная боль. Обычно симптомы постепенно исчезают после немедленного прекращения приема препарата; при продолжении терапии могут стать необратимыми и потребовать назначения наркотических анальгетиков. Риск возникновения нейропатии зависит от дозы и продолжительности приема зальцитабина. Боль, требующая применения наркотиков, или прогрессирующая боль на протяжении ≥ 1 недели служит противопоказанием к дальнейшему приему препарата; пациенты с умеренным болевым синдромом, не усиливающимся со временем, могут продолжать принимать препарат в половинной дозе.
- **Стоматит и афтозные язвы пищевода:** наблюдаются в 2–4% случаев (*Ann Intern Med* 1992; 117:133) и обычно проходят при продолжении приема зальцитабина.
- **Панкреатит:** возникает у $<1\%$ пациентов, чаще у тех, кто болел панкреатитом раньше, или у тех, у кого на момент начала лечения активность амилазы была повышена.
- **Сыпь:** часто возникает после 10–14 дней лечения; красная макулопапулезная сыпь на теле и конечностях, обычно исчезает самопроизвольно.

- **Побочные реакции, характерные для всего класса препаратов:** НИОТ могут вызывать лактацидоз и жировую дистрофию печени. По-видимому, этот препарат оказывает наиболее токсичное действие на митохондрии, хотя частота применения зальцитабина уменьшилась еще до того, как стал известен механизм этого побочного эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: необходимо применять с осторожностью или не применять препараты, вызывающие периферическую нейропатию: диданозин, ставудин, этамбутол, цисплатин, дисульфирам, этионамид, изониазид, фенитоин, винкристин, глутетимид, препараты золота, гидралазин, а также длительные курсы лечения метронидазолом.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. В дозах, в 1000 раз превышающих терапевтические, оказывает тератогенное действие и вызывает смерть плода; исследования канцерогенности — лимфомы тимуса у грызунов; исследование проникновения через плаценту у макак резус: соотношение концентраций в пуповинной крови и крови матери составляет 0,3–0,5; испытания с участием людей не проводились. Зальцитабин, вообще говоря, не рекомендуется назначать беременным ввиду выявленного тератогенного эффекта в экспериментах на животных и отсутствия данных о его применении у беременных женщин.

ЗЕРИТ (Zerit) — см. Ставудин (стр. 298)

ЗИАГЕН (Ziagen) — см. Абакавир (стр. 139)

ЗИДОВУДИН (Zidovudine, AZT, ZDV)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: *Ретровир*, *Комбивир* (зидовудин + ламивудин), *Тризивир* (зидовудин + ламивудин + абакавир) (GlaxoSmithKline).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА: нуклеозидный аналог.

ФОРМЫ ВЫПУСКА, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ЦЕНЫ

- **Формы выпуска**
 - AZT: таблетки по 100 мг и 300 мг; раствор для в/в введения 10 мг/мл; раствор для приема внутрь 10 мг/мл
 - AZT/ЗТС: таблетки 300/150 мг (*Комбивир*)
 - AZT/ЗТС/АВС: таблетки 300/150/300 мг (*Тризивир*)
- **Режимы дозирования:** AZT — 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки; AZT/ЗТС или AZT/ЗТС/АВС — 1 таблетка 2 раза в сутки.
- **СОЦ:** AZT — 350 долл. в месяц; AZT/ЗТС — 640 долл. в месяц; AZT/ЗТС/АВС — 1020 долл. в месяц. На фармацевтическом рынке сейчас продается генерик зидовудина по цене 0,50 долл. за таблетку 300 мг (Roxane); стоимость лечения в месяц составляет 30 долл.
- **Прием пищи.** Принимать независимо от приема пищи.
- **Почечная недостаточность:** клиренс креатинина <15 мл/мин — 100 мг 3 раза в сутки. AZT/ЗТС: (*Комбивир*) и AZT/ЗТС/АВС (*Тризивир*): применение не рекомендуется при клиренсе креатинина <50 мл/мин.
- **Печеночная недостаточность:** AZT, *Комбивир* — стандартные дозы; *Тризивир* противопоказан.

ПРОГРАММА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ: 800-722-9294

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ: одобрен FDA в 1987 году на основании результатов контролируемого клинического испытания, которые продемонстрировали значительное краткосрочное преимущество в предотвращении оппортунистических инфекций, приводящих к СПИДу и летальному исходу (*N Engl J Med* 1987; 317:185). Ранние исследования (ACTG 019, 076, 175, Concorc и др.) стали началом эпохи антиретровирусной терапии. Несмотря на 15 лет использования, резистентность у штаммов, передающихся в последнее время, составляет всего около 2% (*N Engl J Med* 2002; 347:385). Зидовудин часто используется в паре с ламивудином (*Комбивир*), диданозином или абакавиром и ламивудином (*Тризивир*) в качестве нуклеозидного компонента схем ВААРТ. Эффективность таких схем надежно установлена. Исследование ACTG 384 показало, что комбинация AZT/3TC/EFV превосходит комбинацию ddI/d4T/EFV, но эта разница не наблюдалась при комбинировании пар НИОТ с нелфинавиром (*N Engl J Med* 2003; 349:2293). В исследовании GS 934 комбинация TDF/FTC/EFV была более эффективной, чем AZT/3TC/EFV, через 48 недель терапии согласно ИТТ-анализу, поскольку в группе AZT/3TC было больше пациентов из-за побочных эффектов, главным образом, по причине развития анемии (III Конференция IAS, 2005 г., тезисы WeOa 0202).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МРАТ — 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E. При наличии 3–6 мутаций возникает снижение чувствительности в 100 раз. У 5–10% принимавших зидовудин + диданозин в качестве схемы терапии из 2 НИОТ закреплялся комплекс мутаций Q151M, у еще большего количества пациентов у вируса закреплялась вставка T69S; обе эти мутации вызывают резистентность высокого уровня к зидовудину, диданозину, зальцитабину, ставудину, ламивудину и абакавиру. Мутация M184V, вызывающая резистентность высокого уровня к ламивудину, замедляет развитие резистентности или повышает чувствительность к зидовудину при отсутствии других МРАТ. Она может также предотвратить появление МРАН, которые в настоящее время встречаются очень редко. Исследования групп пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции показывают, что у 2–10% выделенных изолятов есть генотипические мутации, приводящие к снижению чувствительности к зидовудину (*N Engl J Med* 2002; 347:385).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Биодоступность:** 60%; пища с высоким содержанием жиров может снизить всасывание. Уровень в СМЖ: 60% от уровня в сыворотке крови (соотношение СМЖ:плазма = 0,3–1,35) (*Lancet* 1998; 351:1547).
- **T_{1/2}:** 1,1 часа; при нарушении работы почек — 1,4 часа; период полувыведения из клетки: 3 часа.
- **Выведение:** метаболизируется печенью до глюкуронида зидовудина, который выводится с мочой.
- **Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности:** выводится с мочой в виде активного вещества (14–18%) и метаболита — глюкуронида зидовудина (60–74%). При острой почечной недостаточности (клиренс креатинина <18 мл/мин) период полувыведения зидовудина увеличивается с 1,1 до 1,4 часа, а период полувыведения глюкуронида зидовудина — с 0,9 до 8,0 часов. Рекомендуемые дозы: при СКФ >10 мл/мин — 300 мг 2 раза в сутки; при СКФ <10 мл/мин — 300 мг в сутки; при гемодиализе и перитонеальном диализе — 300 мг/сут. При заболеваниях печени коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Субъективные:** расстройства ЖКТ, изменение вкусовых ощущений, бессонница, миалгия, астения, недомогание и/или головная боль встречаются часто и дозозависимы (*Ann Intern Med* 1993; 118:913). Большинству пациентов помогает симптоматическое лечение.
- **Угнетение костного мозга:** зависит от состояния костного мозга, применяемых доз и продолжительности лечения, стадии болезни. Возможна анемия на 4–6 неделе приема препарата, нейтропения обычно развивается через 12–24 недель. При обследовании костного мозга у пациентов с анемией, вызванной приемом зидовудина, изменения могут отсутствовать, или может выявляться снижение количества предшественников

эритроцитов. При анемии тяжелой степени прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием эритропоэтина (см. стр. 204 и 415). При нейтропении (общее количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$) прекращают прием зидовудина или назначают одновременный прием Г-КСФ (см. стр. 224).

- **Миопатия:** редкое дозозависимое осложнение, возможная причина — митохондриальная токсичность. Клиническими признаками служат слабость мышц ног и ягодич, повышение активности ЛДГ и КФК; при биопсии мышц выявляются изменения мышечных волокон в виде феномена «рваных красных волокон», аномальные митохондрии (*N Engl J Med* 1990; 322:1098); реакция на прекращение приема зидовудина происходит в течение 2–4 недель.
- **Гепатит** с обратимыми повышениями уровней активности трансаминаз, иногда в первые 2–3 недели после начала лечения.
- **Побочные эффекты, характерные для всего класса препаратов:** считается, что все НИОТ вызывают лактацидоз, часто с жировой дистрофией печени, но в большей степени этот побочный эффект характерен для ставудина и зальцитабина, и в меньшей степени — для диданозина и зидовудина. Это осложнение необходимо заподозрить у пациентов с повышенной утомляемостью, болями в животе, тошнотой, рвотой и одышкой. Лабораторные анализы показывают повышение уровня лактата в сыворотке крови, повышение активности КФК, АЛТ и/или ЛДГ, снижение уровня бикарбонатов в сыворотке крови \pm увеличение анионной разницы. КТ брюшной полости или биопсия печени могут выявить признаки жировой дистрофии печени. Это осложнение представляет угрозу для жизни. Беременные и женщины, страдающие ожирением, принадлежат к группе повышенного риска. Необходимо прекратить прием НИОТ или заменить препарат на другой НИОТ, в меньшей степени нарушающий функцию митохондрий — тенофовир или абакавир. Липоатрофия, часто возникающая на фоне терапии ставудином или комбинацией ставудина и диданозина, также развивается при терапии зидовудином. В исследовании ACTG 384 липоатрофия наблюдалась как в группе ddI + d4T, так и в группе AZT + 3ТС, но у пациентов, получавших AZT + 3ТС, она развивалась медленнее.
- **Изменение цвета ногтей:** иссиня-черная полоска у основания ногтей появляется через 2–6 недель терапии.
- **Канцерогенность:** продолжительное введение высоких доз препарата мышам приводило к возникновению опухолей влагалища; канцерогенный эффект при применении у людей неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Одновременно с рибавирином назначать с осторожностью. Аддитивный или синергический эффект против ВИЧ при одновременном применении с диданозином, зальцитабином, абакавиром, альфа-интерфероном и фоскарнетом *in vitro*; антагонизм с ганцикловиром, а также ставудином; зидовудин и ставудин не должны приниматься одновременно из-за антагонизма *in vitro* и *in vivo*. Клиническое значение взаимодействия с ганцикловиром неизвестно. Метадон повышает уровни зидовудина на 30–40%; зидовудин не влияет на уровни метадона (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 18:435). Зидовудин нельзя принимать одновременно с ганцикловиром из-за выраженного угнетения костного мозга. Следует осторожно применять другие препараты, подавляющие костный мозг: ТМП-СМК, дапсон, пириметамин, флуцитозин, интерферон, адриамицин, винбластин, сульфадиазин, винкристин, амфотерицин В и гидроксимочевину. Пробенецид повышает уровни зидовудина, но при одновременном приеме наблюдается высокая частота кожных реакций на пробенецид.

БЕРЕМЕННОСТЬ: категория С. Рекомендуются беременным после первого триместра для профилактики перинатальной передачи.

В экспериментах на грызунах препарат оказывал тератогенное действие при применении доз, близких к летальным. Исследования на людях выявили соотношение концентраций препарата в пуповинной крови и крови матери 0,85. Длительное введение высоких доз препарата беременным самкам грызунов приводило к развитию плоскоклеточных карцином

влагалища у 3–12% новорожденных самок (*Fund Appl Toxicol* 1996; 32:148). Распространение результатов этих исследований на людей сомнительно, поскольку дозы, вводимые грызунам, были в 10–12 раз выше, чем применяемые у людей, кроме того, зидовудин в организме человека в значительной степени метаболизируется, тогда как зидовудин у мышей выделяется в неизмененном виде с мочой. Французские исследователи выявили признаки митохондриальной токсичности с неврологическими последствиями у 12 младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию зидовудина (*Lancet* 1999; 354:1084). Анализ данных новорожденных из исследования ACTG 076 и анализ нескольких когорт с данными о 20 000 новорожденных, подвергавшихся воздействию зидовудина, не выявили никаких неврологических, иммунологических, онкологических или кардиологических осложнений (*N Engl J Med* 2000; 343:759; *N Engl J Med* 2000; 343:805; *AIDS* 1998; 12:1805; *JAMA* 1999; 281:151; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:464). Экспертная комиссия Национального института здоровья (США) рассмотрела эти данные в январе 1997 года и пришла к выводу, что риск перинатальной передачи в значительной степени перевешивает гипотетические опасения о канцерогенном эффекте препарата при внутриутробном воздействии. Тем не менее, они советуют предупреждать беременных о подобном риске. В настоящее время в Реестре случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности собрано достаточно данных, чтобы можно было выявить увеличение риска пороков развития плода в 2 раза. Частота пороков развития плода на фоне приема зидовудина составила 2,8%, тогда как среди населения США в целом этот показатель равен 3,1%. Зидовудин, обычно назначаемый в комбинации с ламивудином, считается препаратом выбора класса НИОТ для беременных, учитывая обширные данные о его безопасности, переносимости и эффективности.

Обширные исследования и опыт четко подтверждают эффективность и безопасность зидовудина для снижения перинатальной передачи ВИЧ (*N Engl J Med* 1994; 331:1173). Это преимущество связано со снижением вирусной нагрузки у матери (*N Engl J Med* 1996; 335:1621), а также с другими факторами, которые еще не до конца изучены. Более современные исследования показывают, что показатели перинатальной передачи значительно ниже при ВААПТ, чем при монотерапии зидовудином (0% против 8,8%) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484). Согласно действующим рекомендациям Государственной службы здравоохранения США, беременным с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл или количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹ следует назначать ВААПТ, а в случае, когда количество лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ и вирусная нагрузка <1000 копий/мл, можно ограничиться монотерапией зидовудином для профилактики перинатальной передачи. Комбинация зидовудина и ламивудина служит комбинацией выбора для включения в схемы ВААПТ, назначаемые беременным (рекомендации DHHS, 7 апреля 2005 г., стр. 100).

ЗИТРОМАКС (Zithromax) — см. Азитромицин (стр. 162)

ЗОВИРАКС (Zovirax) — см. Ацикловир (стр. 144)

6. Лечение инфекционных заболеваний

(возбудители заболеваний указаны в алфавитном порядке)

Основным источником рекомендаций, приведенных в данной главе, служит Руководство Государственной службы здравоохранения США (USPHS) и Американского общества инфекционистов (IDSA) по лечению оппортунистических инфекций у взрослых и подростков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, составленное Benson C. и соавт. [Benson C., et al., U.S. Public Health Service (USPHS) – Infectious Disease Society of America (IDSA) Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents Infected with the Human Immunodeficiency Virus, *MMWR* 53(RR15):1] (версия от 17 декабря 2004 г.); руководство (на англ. языке) размещено на веб-странице <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5315a1.htm>.

Aspergillus sp. (Аспергиллез)

Инвазивный аспергиллез легких и диссеминированный (генерализованный) аспергиллез

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. У больных СПИДом выделяют две клинические формы аспергиллеза. (1) **Легочный аспергиллез** — инвазивный псевдомембранозный трахеит или пневмония, симптомами которых служат кашель, лихорадка, одышка, хрипы или обструкция дыхательных путей (стридор). При трахеите на бронхоскопии обнаруживается картина экссудативного воспаления с образованием пленчатых налетов. При пневмоните на рентгенограмме грудной клетки обнаруживаются диффузные затенения в легких или затенения треугольной (клиновидной) формы, при этом основание треугольника обычно прилежит к плевре. (2) **Диффузный менингоэнцефалит с лихорадкой** — факторами риска служат количество лимфоцитов $CD4 < 50 \text{ мкл}^{-1}$, нейтропения, прием кортикостероидов, обширный анамнез лечения антибиотиками широкого спектра действия. Для аспергиллеза типично прорастание кровеносных сосудов, приводящее к инфаркту легкого или мозга. Согласно диагностическим критериям аспергиллеза Национальной группы по изучению микозов, точный диагноз ставится при обнаружении элементов грибов в биоптате и выделении культуры гриба или при выделении культуры гриба из биологической жидкости или ткани, которые в норме должны быть стерильными. Предположительный диагноз ставится при двукратном выделении культуры гриба из мокроты или на основании данных бронхоскопии у пациента с иммунодефицитом (СПИД, глюкокортикостероидная терапия, абсолютное количество нейтрофилов $< 500 \text{ мкл}^{-1}$) (National Mycosis Study Group, *Clin Infect Dis* 2001; 33:1824). Разрежение ткани вокруг инфильтратов в легких («ореол», симптом «венчика» или «гало»), обнаруживаемое на компьютерных томограммах, является высоко-специфичным симптомом аспергиллеза (*Lancet* 2000; 355:423).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Схема выбора** (инвазивный аспергиллез): вориконазол, 6 мг/кг в/в 2 раза с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов не менее недели, затем 200 мг 2 раза в сутки (*N Engl J Med* 2002; 347:408). (См. примечание, касающееся лечения вориконазолом на фоне приема схем АРТ, содержащих ритонавир или эфавиренз.)

Примечание: в руководстве CDC/IDSA по лечению ОИ при лечении инвазивного аспергиллеза у больных СПИДом рекомендуется применять амфотерицин В, поскольку клинических испытаний эффективности вориконазола при лечении инвазивного аспергиллеза у больных СПИДом не проводилось (*MMWR* 2004; 55RR-15, стр. 36).

■ **Альтернативные схемы:**

- Амфотерицин В, 1,0 мг/кг/сут, или липидные формы амфотерицина: *Амфотек* (*Amphotec*) — коллоидная взвесь, *Абельцет* (*Abelcet*) — липидный комплекс или *Амбизом* (*AmBisome*) — липосомальная форма. Сообщалось о применении препарата в суточной дозе 5,0 мг/кг (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3487).
- Вориконазол (в указанных выше дозах) плюс каспофунгин — 70 мг в/в в 1-й день, затем 50 мг в/в 1 раз в сутки (*Lancet* 2002; 359:1135).
- Эфавиренз и ритонавир (в дозе 400 мг 2 раза в сутки) снижают AUC вориконазола на 80%: обеспечить тщательное наблюдение, или назначить более высокие дозы вориконазола, или добавить к лечению *Амбизом* или каспофунгин.

■ **Дополнительные сведения**

- Результаты рандомизированного исследования с участием 277 пациентов с инвазивной формой аспергиллеза, в котором сравнивались показатели эффективности лечения вориконазолом и амфотерицином (в дозе 1–1,5 мг/кг/сут), показали, что в группе, получавшей вориконазол, показатели частоты ответа на лечение и продолжительности жизни были значимо выше (*N Engl J Med* 2002; 347:408).
- Хорошие результаты ожидаются от применения азолов, проходящих клинические испытания, в том числе позаконазола и равуконазола (*Clin Microbiol Rev* 1999; 12:40).
- Не доказано преимущество комбинированной терапии (*Lancet* 2002; 359:1135).
- До настоящего времени не произведена стандартизация тестов на чувствительность *Aspergillus* к противогрибковым препаратам *in vitro* (*J Antimicrob Chemother* 2001; 47:333).
- Факторы, предрасполагающие к развитию инфекции: 1) прием кортикостероидов: необходимо снизить дозу или отменить данные препараты; 2) нейтропения: назначить Г-КСФ (филграстим); не рекомендуется назначать 5-флуцитозин и зидовудин; отказаться от употребления марихуаны.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При отсутствии восстановления функции иммунной системы прогноз при инвазивном аспергиллезе легких неблагоприятный (*Clin Infect Dis* 1992; 14:141; *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310). В исследовании с участием 277 пациентов, не инфицированных ВИЧ, вориконазол был эффективен у 52% пациентов, а амфотерицин В — только у 20% пациентов (*N Engl J Med* 2002; 347:408). При ретроспективном анализе случаев аспергиллеза у 110 пациентов со СПИДом было обнаружено, что медиана продолжительности жизни этих пациентов составила всего 3 месяца (*Clin Infect Dis* 200; 31:1253). Ретроспективный анализ 33 случаев аспергиллеза с поражением ЦНС у больных СПИДом выявил, что все они привели к смерти пациентов; амфотерицин при этой форме заболевания был абсолютно неэффективен (*Medicine* 2000; 79:269).

Bartonella henselae* u *quintana

Бациллярный ангиоматоз, окопная (траншейная) лихорадка и бациллярный пурпурный (пелиозный) гепатит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. *B. henselae* и *B. quintana* вызывают бартонеллез. При бартонеллезе может наблюдаться поражение любого органа. Наиболее часто развивается бациллярный ангиоматоз с возникновением красных папулезных высыпаний на коже, напоминающих элементы саркомы Капоши у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. Реже наблюдаются поражения костей (остеомиелиты), пелиозный гепатит,

эндокардит и бактериемия, проявлением которой служит лихорадка неясной этиологии, как правило, у бездомных ВИЧ-инфицированных с низким количеством лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559). Диагноз ставится на основании результатов гистологического исследования, включающего обработку срезов соединениями серебра для выявления *Bartonella*. Серологическое исследование на бартонеллез проводится в лабораториях CDC (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559; *Lancet* 1992; 339:1443); ПЦР на бартонеллы пока применяется только в исследовательских целях. Получить культуру этих микроорганизмов очень сложно; кровь перед посевом подвергают центрифугированию для разрушения клеток и затем инкубируют >3 недель (*Clin Infect Dis* 2003; 37:559; *N Engl J Med* 1992; 327:1625).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Схема выбора (поражение слизистой полости рта и кожных покровов):** эритромицин 500 мг внутрь или в/в 4 раза в сутки или доксициклин 100 мг внутрь или в/в не менее 3 месяцев.
- **Альтернативные схемы:** азитромицин 600 мг 1 раз в сутки или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.
- **В/в терапия (поражение костей, паренхиматозных органов, эндокардит или неврологические нарушения):** эритромицин, доксициклин или азитромицин (± рифампин или рифабутин).
- **Инфекция ЦНС:** доксициклин 100 мг в/в 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Профилактика: макролиды для профилактики МАК-инфекции.
 - Длительность терапии: пациенты с рецидивирующим течением должны принимать препараты на протяжении всей жизни.
 - На основании результатов исследования чувствительности к препаратам *in vitro* не всегда можно точно предсказать ответ на терапию. Поражения могут возникать на фоне приема ТМП-СМК, беталактамов, фторхинолонов.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Антибиотики не всегда эффективны, но их обычно назначают при наличии иммунодефицита, при поражении паренхиматозных органов или бактериемии. Лечение приводит к быстрому снижению количества возбудителя. Клиническое улучшение наступает медленно, часто отмечаются рецидивы.

Candida spp.

Молочница (кандидозный стоматит)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто развивается псевдомембранный стоматит, характеризующийся появлением белых безболезненных налетов на слизистой щек, глотки или на поверхности языка, которые легко счищаются; к факторам риска относятся количество лимфоцитов CD4 <250 мкл⁻¹, прием антибиотиков, постоянный прием кортикостероидных препаратов и пр. При необходимости подтверждения диагноза лабораторными методами проводится микроскопическое исследование мазков, обработанных КОН. Посевы выполняются для определения вида возбудителя и исследования на чувствительность к препаратам (*Medicine* 2003:82:39), но не для установления диагноза, поскольку этот микроорганизм относится к числу условно-патогенных и для него характерна высокая частота бессимптомного носительства.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора:**
 - Клотримазол в форме сосательных таблеток 10 мг 5 раз в сутки (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47) до исчезновения очагов поражения, обычно 7–14 дней.

- Нистатин 500 000 ЕД (4–6 мл) полоскать рот 4–5 раз в сутки, или 1–2 ароматизированные пастилки 4–5 раз в сутки в течение 7–14 дней.
- Флуконазол 100 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней.
- **Альтернативные схемы для лечения кандидозной инфекции, плохо поддающейся терапии:**
 - Итраконазол 200 мг/сут в форме суспензии для приема внутрь натошак (прополоскать рот и проглотить).
 - Амфотерицин В в форме суспензии для приема внутрь 1–5 мл 4 раза в сутки (прополоскать рот и проглотить). В настоящее время эта лекарственная форма не выпускается, но ее можно приготовить ex tempore в виде раствора, содержащего 100 мг/мл (Примечание: обычно рекомендуется принимать 1 мл суспензии, однако пациентам трудно полоскать рот таким количеством раствора.)
 - Амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут в/в.
- **Дополнительные сведения**
 - Переносимость: у нистатина горький вкус, множество побочных эффектов со стороны ЖКТ, его необходимо принимать 4–5 раз в сутки, и он уступает флуконазолу по таким показателям, как частота ответа на терапию и снижение частоты рецидивов. Клотримазол легче переносится и более эффективен (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47).
 - Флуконазол более предпочтителен, чем кетоконазол или итраконазол, поскольку его биодоступность более предсказуема (*HIV Clin Trials* 2000; 1:47; *Am J Med* 1998; 104:33).
 - Частота резистентности к препаратам группы азолов *in vitro* выше всего у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, при условии длительного приема азолов (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749). При интерпретации результатов определения резистентности *in vitro* часто используются произвольно выбранные критерии (*Lancet* 2002; 359:1135). Методами молекулярного типирования был обнаружен только один штамм *C. albicans*, резистентность которого к препаратам нарастает (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:601), также была обнаружена высокая распространенность видов не-*albicans* (*Lancet* 2002; 359:1135; *HIV Clin Trials* 2000; 1:47; *Clin Microbiol Rev* 2000; 26:59). В некоторых исследованиях отмечена высокая (в 48 случаях из 50) эффективность флуконазола, несмотря на наличие резистентности *in vitro* (*J Infect Dis* 1996; 174:821).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение обычно наступает в течение 7–14 дней, за исключением пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, которые ранее длительно принимали азолы (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749; *Clin Infect Dis* 1997; 24:28). При неэффективности флуконазола: 1) назначить эмпирическое лечение (см. выше) или 2) выделить культуру гриба для определения резистентности *in vitro*; в руководстве CDC/IDSA рекомендуется назначать эмпирическую терапию раствором итраконазола. В течение 3 месяцев после окончания лечения очень часто возникают рецидивы заболевания, поэтому необходимо назначать повторные курсы, поддерживающую терапию или добиться восстановления иммунной системы.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (не рекомендуется назначать всем пациентам; на усмотрение врача):

- **Схемы выбора:**
 - Клотримазол или нистатин местно (частота обработки зависит от выраженности процесса).
 - Флуконазол, 100 мг внутрь ежедневно или 200 мг 3 раза в неделю.
 - Итраконазол в растворе для приема внутрь 100–200 мг/сут натошак.

Дополнительные сведения

- Очень эффективно восстановление иммунной системы (*AIDS* 2000; 14:979).
- Итраконазол и кетоконазол считаются препаратами второй линии из-за большой вариабельности параметров биодоступности (всасывания).
- Недостатки постоянного или периодического приема флуконазола: риск формирования резистентности к азолам, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, высокая стоимость лечения. К факторам риска инфекции резистентными к азолам штаммами *Candida* относятся длительная терапия азолами, прием ТМП-СМК для профилактики пневмоцистной пневмонии, а также низкий уровень лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 1996; 173:219). Большинство специалистов сейчас назначают непрерывную терапию флуконазолом только по строгим показаниям, например, при криптококковом менингите (*Clin Infect Dis* 2000; 30:749), рецидивирующем эзофагите или тяжелой форме кандидозного стоматита и фарингита, плохо поддающегося терапии (*J Infect Dis* 1998; 27:1291).

Эзофагит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее характерные симптомы — разлитые боли за грудиной, дисфагия, боли при глотании (одинофагия); лихорадка обычно отсутствует. Обычно выявляется молочница (кандидозный стоматит). Количество лимфоцитов CD4, как правило, меньше 100 мкл⁻¹. При наличии характерных симптомов обычно назначают эмпирическое лечение; быстрый ответ на стандартную терапию служит подтверждением правильности поставленного диагноза.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Схема выбора:

- Флуконазол, 100–400 мг/сут внутрь или в/в в течение 14–21 дня.
- Итраконазол в форме раствора для приема внутрь, 200 мг/сут в течение 14–21 дня.

Альтернативные схемы:

- Амфотерицин В, 0,3–0,7 мг/кг/сут в/в
- Липидные формы амфотерицина: 3–5 мг/кг/сут
- Каспофунгин, 70 мг в/в в первый день, затем 50 мг в/в в сутки
- Вориконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки или 6 мг/кг в/в дважды с интервалом 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов

Дополнительные сведения

- Флуконазол более предпочтителен, чем кетоконазол или итраконазол, поскольку его биодоступность более предсказуема, и более предпочтителен, чем вориконазол и каспофунгин, поскольку опыт применения этого препарата при лечении ВИЧ-инфицированных больше.
- В одном сравнительном исследовании была показана большая эффективность каспофунгина по сравнению с амфотерицином В (в дозе 0,5 мг/кг/сут) (*Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:451), в другом было установлено, что каспофунгин близок по эффективности к флуконазолу (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1529).
- Эффективность вориконазола в дозе 200 мг/сут сравнима с эффективностью флуконазола (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1447).
- В отсутствие поддерживающей терапии или восстановления функции иммунной системы частота рецидивов в течение первого года высока.
- Резистентность: см. выше раздел «Кандидозный стоматит».

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства (85–90%) пациентов улучшение наступает через 7–14 дней (*Clin Infect Dis* 2004; 39:842). При отсутствии ответа на терапию: 1) выполнить

эзофагоскопию для уточнения диагноза ± выделить культуру *Candida* для определения чувствительности к препаратам *in vitro* или 2) изменить схему лечения: увеличить дозу флуконазола, назначить другой препарат группы азолов (вориконазол или итраконазол) или перейти на в/в терапию (каспофунгин, амфотерицин или флуконазол). При эзофагите, вызванном резистентными к флуконазолу штаммами *Candida*, часто наблюдается улучшение (по крайней мере временное) на фоне лечения итраконазолом. У большинства пациентов после прекращения лечения возникает рецидив заболевания, поэтому требуется проведение поддерживающей терапии или восстановление функции иммунной системы.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: только при рецидивирующем течении.

- **Схема выбора:** флуконазол, 100–200 мг/сут внутрь.
- **Дополнительные сведения:** поддерживающую терапию необходимо назначать всем пациентам с рецидивирующим эзофагитом, хотя она повышает вероятность формирования резистентности к препаратам (*J Infect Dis* 1996; 173:219). Наилучший результат дает восстановление функции иммунной системы (*J Infect Dis* 1998; 27:1291; *AIDS* 2000; 14:23).

Вагинит (*MMWR* 2002; 51[RR-6]:45)

ДИАГНОСТИКА. Типичными симптомами служат жжение и зуд слизистой влагалища и желтовато-белые выделения густой консистенции. При гинекологическом осмотре обнаруживаются эритема и желтовато-белые налеты на стенках влагалища; в мазках, окрашенных по Граму или обработанных 10% КОН, обнаруживаются дрожжевые клетки или псевдогифы. Большинство случаев диагностируется у женщин с сохраненным иммунитетом. Необходимость в выделении культуры *Candida* возникает редко; посевы нужны для идентификации видов не-*albicans* (редко) или выявления резистентности к флуконазолу (также редко).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора: азолы интравагинально, обычно в течение 3–7 дней**
 - Бутоконазол 2% крем 5 г/сут в течение 3 дней*, или клотримазол 1% крем 5 г/сут в течение 1–2 недель*, или клотримазол 100 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в сутки в течение 1–2 недель, или клотримазол 100 мг (вагинальная таблетка) 2 раза в сутки в течение 3 дней, или клотримазол 500 мг (вагинальная таблетка) однократно.
 - Миконазол: 2% крем 5 г/сут в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней*, вагинальные суппозитории 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней*.
 - Тиоконазол: 6,5% мазь 5 г однократно*, 0,4% крем 5 г/сут в течение 7 дней, 0,8% крем 5 г/сут в течение 3 дней, суппозитории 80 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.
 - Нистатин 100 000 ед/сут в течение 14 дней.

* Продаются без рецепта

- **Схемы выбора: системное лечение азолами**
 - Флуконазол: 150 мг внутрь однократно.
 - Итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
- **Дополнительные сведения**
 - Схемы лечения не зависят от наличия ВИЧ-инфекции.
 - Клотримазол, тиоконазол и миконазол можно приобрести без рецепта. Самолечение допустимо только при появлении типичных симптомов и только в том случае, если ранее уже был поставлен диагноз вагинита.

- Штаммы *Candida*, устойчивые к азолам, редко вызывают вагиниты.
- При тяжелой форме заболевания показано местное применение азолов в течение 7–14 дней или двукратный прием 150 мг флуконазола внутрь с интервалом 72 часа.
- При беременности азола применяют только местно.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При неосложненном вагините (90% случаев) на фоне терапии быстро наступает улучшение. Осложненные случаи составляют 10% случаев, для них характерно затяжное течение или рефрактерность к проводимой терапии; длительность курса лечения осложненных вагинитов >7 дней.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (в случае 4 и более рецидивов в течение года): клотримазол 500 мг 1 раз в неделю, или флуконазол 100–150 мг внутрь 1 раз в неделю, или кетоконазол 200 мг внутрь 1 раз в неделю, или итраконазол 400 мг 1 раз в месяц, или 100 мг 1 раз в неделю; все вышеперечисленные препараты принимать в течение 6 месяцев (согласно рекомендациям по лечению женщин, не инфицированных ВИЧ).

Coccidioides immitis

Кокцидиоидомикоз

ДИАГНОСТИКА. Кокцидиоидомикоз наиболее часто встречается у пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 <250 мкл⁻¹. Обычно развивается либо диссеминированная форма без менингита (90% случаев), либо менингит (10% случаев). При диссеминированной форме могут наблюдаться лихорадка, генерализованная аденопатия, кожные узелки или язвы, гепатит, поражение костей и суставов, перитонит. Диагноз устанавливается 1) при обнаружении возбудителя в посевах любого биоматериала; 2) при обнаружении типичных сферул при гистологическом исследовании биоптатов; 3) при положительном результате реакции связывания комплемента (РСК) с антигеном *C. immitis*; титр антител в РСК более 1:16 указывает на диссеминированную форму заболевания. У пациентов с менингитом обычно наблюдается лихорадка, сонливость, головные боли, тошнота и рвота. В спинномозговой жидкости обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз, уровень глюкозы <50 мг/дл, уровень белка в пределах нормы или слегка повышен. Диагноз ставится на основании наличия антител в спинномозговой жидкости (выявляемых с помощью РСК).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

■ Схемы выбора:

- При диффузной легочной или диссеминированной (неменингеальной) форме: амфотерицин В, 0,5–1 мг/кг/сут в/в до наступления клинического улучшения, обычно общая доза амфотерицина составляет 500–1000 мг.
- При заболевании легкой степени тяжести: флуконазол, 400–800 мг/сут внутрь, или итраконазол в капсулах, 200 мг 2 раза в сутки внутрь.
- При менингите: флуконазол, 400–800 мг/сут в/в или внутрь.

■ Дополнительные сведения

- Сравнительное испытание флуконазола в дозе 400 мг/сут и итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки, проведенное с участием 198 пациентов с неменингеальными формами кокцидиоидомикоза, не выявило значительного различия между этими двумя схемами, однако предпочтение отдается итраконазолу (*Ann Intern Med* 2000; 133:676).
- При менингите лучше назначать флуконазол (*Ann Intern Med* 1993; 119:28).
- При неэффективности флуконазола при кокцидиоидном менингите дополнительно назначают интратекальное введение амфотерицина В.

- Нет опубликованных данных об опыте применения липидных форм амфотерицина В для лечения кокцидиоидомикоза. Рекомендации относительно доз отсутствуют.
- При очаговых поражениях часто возникает необходимость во вскрытии и дренировании абсцессов.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Состояние улучшается медленно (в течение нескольких недель), часто возникают рецидивы. При неэффективности лечения можно увеличить дозу флуконазола, назначить другой азол или амфотерицин, при необходимости вскрыть и дренировать абсцесс. Лечение продолжают в течение всей жизни, даже после восстановления иммунной системы. Разработаны критерии отмены поддерживающей терапии, которыми рекомендуется пользоваться.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ:

- **Схема выбора:** флуконазол 400 мг/сут или итраконазол 200–400 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения.** Преимущества флуконазола: лучше всасывается и взаимодействует с меньшим количеством препаратов (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1907).

Cryptococcus neoformans

Криптококковый менингит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (рекомендации Группы по изучению микозов при Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний — NIAID Mycosis Study Group Recommendations, *Clin Infect Dis* 2000; 30:710). Обычно входными воротами инфекции являются легкие, поэтому у многих больных развивается пневмонит. Заболевание обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$; характерен подострый менингит с лихорадкой, головной болью и общим недомоганием. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно; у многих возникают неменингеальные очаги поражения, особенно поражение кожи с образованием папул и везикул, которое напоминает контактный моллюск. Всем пациентам с клиническими симптомами криптококковой инфекции следует проводить анализ СМЖ. Установить диагноз криптококкового менингита обычно легко, поскольку результат посева крови оказывается положительным в 50–70% случаев, скрининговый тест на наличие криптококкового антигена в сыворотке крови положителен в 95% случаев; при исследовании СМЖ культура возбудителя выделяется в $>95\%$ случаев, криптококковый антиген в $>95\%$ случаев, а окраска мазков тушью позволяет выявить возбудителя в 60–80% случаев. В спинномозговой жидкости обычно наблюдается повышенное содержание белка (50–150 мг/дл) и отмечается мононуклеарный плеоцитоз ($5\text{--}100 \text{ мкл}^{-1}$); давление СМЖ, как правило, повышено ($>200 \text{ мм H}_2\text{O}$ в 75% случаев) (*N Engl J Med* 1992; 329:83; *N Engl J Med* 1997; 337:15).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** амфотерицин В, 0,7 мг/кг/сут в/в + 5-флуцитозин, 100 мг/кг/сут внутрь в течение двух недель (фаза «индукции», терапия нагрузочными дозами препаратов для достижения эффекта), затем флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 8 недель или до тех пор, пока СМЖ не станет стерильной (фаза «консолидации», т.е. закрепления достигнутого эффекта), после этого поддерживающая терапия флуконазолом в дозе 200 мг/сут (фаза «супрессии»). См. дополнительные сведения о лечении повышенного внутричерепного давления.
- **Повышенное внутричерепное давление** проявляется очаговой неврологической симптоматикой или нарушением сознания (заторможенностью), поэтому перед люмбальной пункцией необходимо получить изображения ЦНС с помощью визуальных методов диагностики, чтобы выявить возможные противопоказания.

- У отдельных пациентов давление СМЖ может быть очень высоким (>400 мм H₂O); им может потребоваться люмбальный дренаж или вентрикулярно-перитонеальный шунт.
- Если давление остается повышенным, следует поставить люмбальный дренаж или наложить вентрикулярно-перитонеальный шунт.
- **Альтернативные схемы (фазы индукции и консолидации)**
 - Амфотерицин В, 0,7–1,0 мг/кг/сут в/в (без 5-флуцитозина) в течение 2 недель, затем флуконазол, 400 мг/сут в течение 8–10 недель.
 - Флуконазол, 400–800 мг/сут внутрь + 5-флуцитозин, 100 мг/кг/сут внутрь, в течение 6–10 недель.
 - Амбизом, 4 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель, затем флуконазол, 400 мг/сут в течение 8–10 недель.
 - Фаза консолидации: итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки
- **Дополнительные сведения**
 - Повторные люмбальные пункции показаны только для снижения повышенного внутричерепного давления; также показанием к повторной люмбальной пункции служит прогрессирование заболевания с появлением новых симптомов через 2 недели от начала терапии, свидетельствующее о неэффективности проводимого лечения.
 - Очень важно устранить повышение внутричерепного давления (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). С повышенным внутричерепным давлением связаны 90% случаев смерти в первые 2 недели и 40% случаев смерти в период с 3-й по 10-ю недели (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47).
 - Пациентам с почечной недостаточностью, которые получают терапию флуконазолом, необходимо отслеживать уровни флуконазола в крови; через 2 часа после приема препарата концентрация препарата в крови должна быть <100 мкг/мл.
 - Комбинация амфотерицина В с флуцитозинотом эффективнее монотерапии амфотерицином В для предупреждения рецидивов заболевания, но не в отношении краткосрочных результатов лечения (*N Engl J Med* 1997; 337:15; *Ann Intern Med* 1990; 113:183). Пациентам, у которых предполагается ответ на ВААРТ, добавление флуцитозина к терапии амфотерицином может не потребоваться.
 - По результатам небольшого исследования клиническая эффективность *Абельцета* (5 мг/кг) сравнима с эффективностью амфотерицина В, однако при лечении *Абельцетом* возбудитель дольше определяется в спинномозговой жидкости (*Clin Infect Dis* 1996; 22:315).
 - Комбинация флуконазол + 5-флуцитозин эффективна, но более токсична; это может быть связано с тем, что 5-флуцитозин применяется в высоких дозах (*Clin Infect Dis* 1994; 19:741; *Clin Infect Dis* 1998; 26:1362).
 - Липидные формы амфотерицина: наилучшие результаты были получены при использовании *Амбизома* в дозе 4 мг/кг/сут (*AIDS* 1997; 11:1463).
 - При применении комбинации амфотерицина В и 5-флуцитозина через 2 недели спинномозговая жидкость становится стерильной у 60–90% пациентов (*N Engl J Med* 1987; 317:334).
 - Изменения концентрации криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение; возможно, динамика уровня криптококкового антигена в СМЖ более точно отражает ответ на лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1(1):1-6).
 - Резистентность к амфотерицину В встречается крайне редко, или ее трудно выявить (*Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1383; *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643; *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1463). При монотерапии 5-флуцитозинотом резистентность развивается быстро (*Lancet* 2002; 359:1135). Устойчивость к

флуконазолу формируется редко (*Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1856; *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:420).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Первоочередной задачей является лечение повышенного внутричерепного давления, поскольку оно может привести к нарушению функций внутричерепных нервов или вклинению головного мозга в большое затылочное отверстие. При высоком внутричерепном давлении устанавливают люмбальный дренаж (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). С повышенным внутричерепным давлением связано большинство случаев смерти больных криптококковым менингитом (*Clin Infect Dis* 2000; 30:47). Посевы спинномозговой жидкости становятся отрицательными через 2 недели терапии в 70% случаев (*Clin Infect Dis* 2000; 30:710). Если через 2 недели у пациента обнаруживаются новые симптомы заболевания, люмбальную пункцию следует повторить. Изменения концентрации криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение; возможно, динамика уровня криптококкового антигена в СМЖ более точно отражает ответ на лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1(1):1-6).

НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. Лечение считают неэффективным, если через 2 недели от начала терапии отсутствуют признаки клинического улучшения. Рекомендуется: (1) продолжить лечение по старой схеме, (2) увеличить дозу флуконазола, применяемого в комбинации с флуцитозином, (3) назначить альтернативные препараты, например, вориконазол. Изменения титра криптококкового антигена в сыворотке крови не коррелируют с ответом на проводимое лечение (*HIV Clin Trials* 2000; 1(1):1-6). В случае явной неэффективности проводимой терапии следует исключить синдром восстановления иммунной системы, как одну из возможных причин данного явления (*J Infect Dis* 2005; 51:165).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** флуконазол, 200 мг/сут внутрь.
- **Альтернативные схемы:**
 - Амфотерицин В: 1,0 мг/кг 1 или 2 раза в неделю пациентам с неоднократными рецидивами на фоне терапии азолами.
 - Флуконазол: можно повышать поддерживающую дозу до 400 мг/сут.
 - Итраконазол: 200 мг в капсулах внутрь 1 раз в сутки (при неэффективности или непереносимости флуконазола).
- **Дополнительные сведения**
 - Поддерживающая терапия флуконазолом эффективнее поддерживающей терапии амфотерицином В (*N Engl J Med* 1992; 326:793) и поддерживающей терапии итраконазолом в дозе 200 мг/сут внутрь (*Clin Infect Dis* 1999; 28:291).
 - Восстановление иммунной системы: лечение (вторичную профилактику) прекращают при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне $>100\text{--}200\text{ мкл}^{-1}$ в течение более 6 месяцев при условии завершения начального курса лечения и отсутствия симптомов (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1329).

Диссеминированная форма, легочная форма или антигенемия

ДИАГНОСТИКА. Выделение криптококка при посевах крови, мочи и/или секрета бронхов свидетельствует о криптококковой инфекции и служит показанием к проведению люмбальной пункции для исключения менингита. Антигенемия указывает на криптококковую инфекцию, особенно при титре более 1:8; в таком случае диагноз необходимо подтвердить с помощью посевов.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** флуконазол, 200–400 мг/сут внутрь постоянно, если не удастся добиться восстановления иммунной системы.

- **Альтернативные схемы:** итраконазол, 200 мг в капсулах 2 раза в сутки внутрь во время еды с кислым питьем, или 200 мг в форме суспензии для приема внутрь 2 раза в сутки натошак постоянно до восстановления иммунной системы.
- **Дополнительные сведения**
 - Цель лечения — профилактика менингита.
 - При рефрактерных к терапии поражениях легких и костей может потребоваться хирургическое вмешательство.
 - К неменингеальным формам инфекции относятся: поражения легких, кожных покровов, суставов, глаз, надпочечников, ЖКТ, печени, поджелудочной железы, простаты и мочевых путей.
 - В случае антигенемии необходимо выполнить следующие исследования: рентгенографию органов грудной клетки, люмбальную пункцию, посевы крови и мочи. Если в результате обследования не удастся выявить локализацию инфекционного процесса и антигенемия превышает 1:8, проводят курс лечения флуконазолом (*Clin Infect Dis* 1996; 23:827).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (необходимость в поддерживающей терапии при неменингеальной форме криптококкоза не доказана)

- **Схема выбора:** флуконазол, 200 мг/сут внутрь.
- **Альтернативные схемы:** итраконазол, 200 мг/сут в капсулах внутрь во время еды с кислым питьем, или 100–200 мг в форме раствора для приема внутрь 2 раза в сутки натошак, или амфотерицин В, 0,6–1,0 мг/кг в/в 1–2 раза в неделю.

Cryptosporidium parvum

Криптоспоридиоз (см. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:554; *Clin Infect Dis* 2001; 32:331; *N Engl J Med* 2002; 346:1723).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Для криптоспоридиоза типично развитие острой, подострой или хронической профузной диареи (частого жидкого стула), часто сопровождающейся спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой; лихорадка возникает примерно у трети больных (*Ann Intern Med* 1996; 124:429; *Clin Infect Dis* 2003; 36:903). Для установления диагноза применяют микроскопию мазка кала, окрашенного на кислотоустойчивые ооцисты, иммунофлюоресцентный анализ и иммуноферментный анализ; все эти методы достаточно чувствительны, специфичны и обладают практически одинаковой диагностической ценностью при исследовании образцов неоформленного стула (*N Engl J Med* 2002; 346:1723). При оформленном стуле лучше провести иммунофлюоресцентный анализ. При тяжелой диарее достаточно исследовать один образец. При менее тяжелой диарее рекомендуется исследовать несколько образцов, взятых в разное время. Особенности течения заболевания у больных СПИДом: 1) бессимптомное носительство — 4%; 2) диарея, длительностью менее 2 месяцев и проходящая самостоятельно — 29%; 3) хроническая диарея более 2 месяцев — 60%; 4) молниеносная диарея (с потерей веса более 2 кг/сут) — 8% (*N Engl J Med* 2002; 346:1723). Хронические и молниеносные формы встречаются практически только у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:**
 - Вылечить персистирующий криптоспоридиоз позволяет только восстановление иммунной системы с помощью ВААПТ. Симптомы обычно исчезают при повышении количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл⁻¹; для улучшения клинического состояния может быть достаточно лишь небольшого увеличения количества лимфоцитов.

- Симптоматическая терапия: восполнение потери жидкости (регидратирующие напитки для спортсменов, такие как *Gatorade*, бульон и др. (см. ниже)); пищевые добавки и противодиарейные препараты: *Ломотил*, лоперамид, парегорик, субсалицилат висмута (*Пепто-Бисмол*) и дезодорированная настойка опия.
- **Схемы, которые нечасто оказываются эффективными:**
 - Паромомицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки или 1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14–28 дней, затем 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
 - Нитазоксанид (*Alinia* United Pharmaceuticals, Buffalo Grove, Ill.), 500 мг внутрь 2 раза в сутки (*Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:557).
 - Паромомицин, 1 г 2 раза в сутки + азитромицин, 600 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, затем только паромомицин в течение 8 недель.
 - Октреотид (*Сандостатин*), 50–500 мкг 3 раза в сутки п/к или в/в со скоростью 1 мкг/час.
 - Азитромицин, 1200 мг внутрь 2 раза в первый день, затем 1200 мг/сут в течение 27 дней, затем 600 мг/сут.
 - Атоваквон, 750 мг в форме суспензии для приема внутрь во время еды.
- **Дополнительные сведения**
 - Антимикробные препараты: ни один из 95 протестированных препаратов (в том числе паромомицин, азитромицин и нитазоксанид) не был достаточно эффективным (*N Engl J Med* 2002; 346:1723; *J Infect Dis* 2001; 184:103; *Clin Infect Dis* 2000; 31:1084; *Lancet* 2002; 360:1375). В ходе одного рандомизированного клинического испытания паромомицина (аминогликозида, который не всасывается в ЖКТ) было выявлено умеренное, но статистически значимое улучшение клинического состояния больных и уменьшение количества ооцист в каловых массах (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1084); другое рандомизированное клиническое испытание не выявило улучшения на фоне лечения паромомицином (*J Infect Dis* 1995; 170:419).
 - Оральная регидратация (при тяжелой форме диареи): NaCl 3,5 г (3/4 чайной ложки), NaHCO₃ 2,5 г (чайная ложка пищевой соды), KCl 1,5 г (чашка апельсинового сока или банан) на 1 литр воды. В продаже имеются готовые смеси в пакетиках (Cera Product (888-237-2598) или Jianas Brothers (816-421-2880)).
 - Нитазоксанид одобрен FDA для лечения криптоспоридиоза у детей без иммунодефицита. Обычный режим дозирования нитазоксанида для взрослых — 500 мг каждые 6–12 часов или 1 г 2 раза в сутки.
 - Прием кларитромицина или рифабутина с целью профилактики МАК-инфекции снижают риск развития криптоспоридиоза (*JAMA* 1998; 279:384).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹ криптоспоридиоз обычно проходит самостоятельно через 2–8 недель, так же как у лиц без иммунодефицита. У больных СПИДом с фульминантным или персистирующим хроническим криптоспоридиозом целью лечения является восстановление иммунной системы — даже незначительное увеличение количества лимфоцитов CD4 может привести к исчезновению симптомов и элиминации возбудителя (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 12:35; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:124).

Cytomegalovirus (ЦМВ)

ЦМВ ретинит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Может протекать бессимптомно или приводить к появлению «плавающих мушек» перед глазами, выпадению полей зрения, скотомам, снижению остроты зрения. Развивается обычно у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. При осмотре глазного дна на сетчатке обнаруживаются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты ± кровоизлияния в сетчатку (симптом «творого с кетчупом»). Посевы крови и

обнаружение антигена ЦМВ в крови не обладают диагностической ценностью из-за недостаточной специфичности (*J Clin Microbiol* 2000; 323:563), но выделение возбудителя из крови (посев) может быть полезно для определения чувствительности *in vitro* (в специализированных лабораториях) у пациентов с рецидивами заболевания. Диагноз обычно ставит опытный окулист при обнаружении типичных изменений при офтальмоскопии глазного дна. Исследование стекловидного тела и внутриглазной жидкости методом ПЦР на ЦМВ часто дает положительный результат и является высокоспецифичным методом диагностики (*Ophthalmology* 2004; 218: 43). Как правило, диагноз устанавливается на основании типичных изменений, выявляемых при офтальмоскопии глазного дна.

ТЕРАПИЯ

▪ Схемы выбора:

- При поражениях, угрожающих потерей зрения: внутриглазной имплантат ганцикловира (*Vitraserp*) каждые 6–8 месяцев + валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в течение 14–21 дня, затем 900 мг/сут.
- Периферическое поражение сетчатки: валганцикловир внутрь (в указанных выше дозах). Некоторые специалисты не назначают лечение при небольших очагах на периферии, если ожидается восстановление иммунной системы, однако в этом случае существует риск развития увеита на фоне восстановления иммунной системы.

▪ Альтернативные схемы при периферическом поражении сетчатки:

- Ганцикловир, 5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем валганцикловир, 900 мг внутрь 1 р/сут.
- Фоскарнет, 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 2–3 недель, затем 90–120 мг/кг в/в каждые 12 часов.
- Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 2–3 недель, затем 5 мг/кг/сут в/в.
- Валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 900 мг/сут.
- Цидофовир в/в 5 мг/кг дважды с недельным интервалом, затем 5 мг/кг 1 раз в 2 недели (+ пробенецид).

▪ Дополнительные сведения

- При отсутствии восстановления иммунной системы внутриглазной имплантат ганцикловира подлежит замене каждые 6–8 месяцев.
- Некоторые специалисты не назначают лечение при небольших очагах на периферии, если ожидается восстановление иммунной системы, однако при отсутствии противоицитомегаловирусной терапии риск развития увеита на фоне восстановления иммунной системы может быть выше (*Arch Ophthalmol* 2003; 121:466; *J Infect Dis* 1999; 179:179; *Am J Ophthalmol* 2000; 130:49).
- Валганцикловир представляет собой «пролекарство» ганцикловира. При приеме валганцикловира внутрь обеспечивается такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при в/в введении стандартных доз ганцикловира (*N Engl J Med* 2002; 346:1119).
- *Vitraserp* (внутриглазной имплантат, выделяющий ганцикловир) эффективнее, чем в/в ганцикловир, поддерживает ремиссию ЦМВ ретинита (рецидивы заболевания развивались через 220 дней и 71 день, соответственно), но при этом возрастает риск вовлечения в процесс непораженного глаза, а также развития экстраокулярных форм ЦМВ инфекции, если одновременно с имплантацией *Vitraserp* не проводить системную противоицитомегаловирусную терапию (*N Engl J Med* 1997; 337:83). Поэтому любое местное лечение необходимо проводить на фоне системной терапии против ЦМВ инфекции (например, валганцикловиром).

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

■ Схемы выбора:

- Внутриглазной имплантат ганцикловира, если не применялся до настоящего времени, даже если на фоне системной терапии ганцикловиrom возникают рецидивы, поскольку при использовании имплантата уровни препарата во внутриглазных жидкостях выше + системная терапия ганцикловиrom, фоскарнетом, цидофовиrom или валганцикловиrom. Выбор препарата зависит от предполагаемой или установленной резистентности ЦМВ.
- Необходимо назначить тот же самый препарат в нагрузочной дозе (ганцикловиr 10 мг/кг/сут, фоскарнет 180–240 мг/кг/сут или валганцикловиr 900 мг 2 раза в сутки). При первом рецидиве обычно не меняют препарат; показаниями к переходу на другой препарат служат подозрение о том, что вирус устойчив к используемому препарату (см. ниже) и токсичность.
- Поздний рецидив: перейти на альтернативный препарат (см. ниже).
- Фомивирсен, 330 мг, инъекции в стекловидное тело на 1-й и 15-й день, затем 1 раз в месяц.

■ Дополнительные сведения

- При отсутствии восстановления иммунной системы ожидается рецидив.
- Ранние рецидивы (в течение первых 3 месяцев) обычно не связаны с резистентностью ЦМВ к лекарственному препарату, в отличие от поздних рецидивов (более чем через 6 месяцев).
- Вероятность возникновения резистентности к ганцикловиру, фоскарнету и цидофовиру примерно одинакова. Резистентность к ганцикловиру через 3 месяца от начала приема препарата возникает менее чем у 10% пациентов, а через 9 месяцев — у 25–30% пациентов (*J Infect Dis* 1998; 177:770; *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2240; *J Infect Dis* 1991; 163:716; *J Infect Dis* 2001; 183:333; *Am J Ophthalmol* 2001; 132:700; *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:873). Резистентность ЦМВ к ганцикловиру низкого уровня обеспечивает мутация в гене фосфотрансферазы UL97; для резистентности высокого уровня необходимо сочетание мутаций в гене UL97 и в гене ДНК-полимеразы UL54. При резистентности высокого уровня наблюдается перекрестная резистентность к цидофовиру и, реже, к фоскарнету (*J Infect Dis* 2001; 183:333; *J Infect Dis* 2000; 182:1765). Резистентность низкого уровня можно преодолеть, применяя внутриглазной имплантат ганцикловира; при резистентности высокого уровня следует перейти на альтернативную схему терапии.
- Наблюдая за изменениями вирусной нагрузки ЦМВ, можно предсказать развитие резистентности (*AIDS* 1998; 12:615). Наличие мутации гена UL97 (выявляется методом секвенирования) также свидетельствует о резистентности, которая фенотипически может проявиться позже (*Clin Infect Dis* 1995; 95:257).
- Продолжительность срока возникновения рецидива зависит от того, каковы критерии рецидива, используется ли метод фотографирования сетчатки, а также от применяемых методов лечения. Последующие рецидивы наступают через более короткие промежутки времени.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Цель лечения — предупредить дальнейшую потерю зрения при помощи противцитомегаловирусных препаратов и остановить дальнейшее прогрессирование ЦМВ инфекции путем восстановления иммунной системы при помощи ВААРТ. Нарушения зрения, обнаруживаемые на момент начала терапии, обычно необратимы. Эффективность лечения оценивается на основании динамики изменений, выявляемых при офтальмологических осмотрах. У большинства пациентов удается добиться стабилизации состояния, но без восстановления иммунной системы, рецидивы, как правило, неизбежны. Ранние рецидивы (в течение первых 3 месяцев) чаще всего не связаны с устойчивостью к ганцикловиру; поздние рецидивы (спустя 6 и более месяцев) обычно связаны с устойчи-

востью к препарату. Тестирование выделенных из крови пациента штаммов ЦМВ на резистентность проводится методом ПЦР с секвенированием на наличие мутаций гена UL97 или методом выявления точечных мутаций (*Am J Ophthalmol* 2002; 133:467; *J Clin Invest* 1995; 95:257). Полагают, что возникновение рецидивов после восстановления иммунной системы обусловлено потерей способности лимфоцитов CD4 обеспечивать полноценный ЦМВ специфический иммунный ответ; такие рецидивы возникают редко (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

▪ Схемы выбора:

- Валганцикловир, 900 мг/сут внутрь.
- Внутриглазной имплантат ганцикловира (замена каждые 6 месяцев) + валганцикловир 900 мг/сут внутрь.

▪ Альтернативные схемы:

- Фоскарнет, 90–120 мг/кг/сут в/в.
- Цидофовир, 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели.

- **Восстановление иммунной системы:** если количество лимфоцитов CD4 в течение 6 месяцев и более стабильно выше 100–150 мкл⁻¹, отсутствуют признаки активности ЦМВ инфекции и пациента регулярно осматривает окулист, поддерживающую терапию отменяют. Ее возобновляют при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50–100 мкл⁻¹. Рецидивы возникают при падении количества лимфоцитов CD4 до уровня <50 мкл⁻¹ (*AIDS* 2000; 14:173). Безопасность этих рекомендаций была доказана (*AIDS* 2001; 15:23), но иногда ранние рецидивы (в первые 3 месяца) возникают и у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹, это связано с потерей ЦМВ специфического иммунитета (*J Infect Dis* 2001; 183:1285).

ВОСПАЛЕНИЕ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА (ВИТРЕИТ) ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Клинические проявления:** воспалительный процесс в передней камере глаза и/или витреит, обычно возникающие через 4–12 недель от начала ВААРТ (*Arch Ophthalmol* 2003; 121:466; *Am J Ophthalmol* 2000; 129:634). Показатели заболеваемости варьируют в широких пределах, от 0,11/пациенто-лет до 0,86/пациенто-лет (*Am J Ophthalmol* 2000; 129:634; *J Infect Dis* 1999; 179:697). Низкие показатели заболеваемости могут быть обусловлены лучшей супрессией ЦМВ на момент начала ВААРТ. ПЦР стекловидного тела и внутриглазной жидкости на ЦМВ обычно дает отрицательный результат (*Ophthalmology* 2004; 218:43).
- **Схема выбора:** системное или периокулярное введение стероидов. Улучшение наступает в 50% случаев.

Экстраокулярные формы ЦМВ инфекции: поражение ЖКТ (обычно эзофагиты или колиты)

ДИАГНОСТИКА. Типичными клиническими симптомами ЦМВ эзофагита служат лихорадка, одинофагия ± боль за грудиной, обычно четко локализованная. ЦМВ эзофагит обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживаются неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода, и гистологического исследования биоптата слизистой пищевода, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения. Для ЦМВ колита характерны лихорадка, боли в животе, потеря веса и диарея. ЦМВ колит также обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. ЦМВ колит может привести к таким серьезным осложнениям, как кровотечение или перфорация стенки кишки. Диагноз устанавливается на основании результатов эндоскопического исследования, при котором обнаруживаются

изъязвление слизистой кишки, и гистологического исследования биоптата слизистой, при котором выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора:

- Валганцикловир, 900 мг 2 раза в сутки внутрь во время еды в течение 3–4 недель (если пациент может принимать препарат внутрь).
- Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–4 недель.
- Фоскарнет, 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 3–4 недель.
- Показанием к назначению поддерживающей терапии служит развитие рецидива заболевания во время или после окончания курса лечения.

■ Дополнительные сведения

- Лечение показано всем пациентам с симптоматическим ЦМВ эзофагитом; показания к лечению ЦМВ колита в связи с малой эффективностью терапии четко не определены.
- Ганцикловир и фоскарнет одинаково эффективны при ЦМВ колите (*Am J Gastroenterol* 1993; 88:542).
- Курс терапии обычно составляет 21–28 дней или продолжается до исчезновения клинических проявлений.
- При приеме валганцикловира обеспечивается приблизительно такой же уровень ганцикловира в сыворотке крови, как и при внутривенном введении ганцикловира, и обычно ему отдается предпочтение при лечении пациентов с сохраненным актом глотания.
- Все пациенты с данным заболеванием должны пройти скрининговое офтальмо-скопическое обследование.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение при ЦМВ эзофагите обычно наступает через 1–2 недели, при этом снижается лихорадка и уменьшается боль при глотании. У пациентов с колитом эффективность терапии мала, и клиническое улучшение (уменьшение болей в животе и диареи) может быть очень незначительным или не наступить совсем, однако выделение вируса с каловыми массами при этом значительно уменьшается.

Поражение ЦНС при ЦМВ инфекции

ДИАГНОСТИКА. Формы поражения ЦНС при ЦМВ инфекции: деменция, вентрикулоэнцефалит, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит). У пациентов с *деменцией* наблюдаются: 1) сонливость, спутанность сознания, лихорадка и 2) в СМЖ мононуклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. У пациентов с *полирадикуломиелопатией* наблюдаются: 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника и 2) в СМЖ полиморфноядерные лейкоциты и повышенное содержание белка. У пациентов с *энцефалитом* наблюдаются: 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепно-мозговых нервов, атаксия и нистагм, 2) в СМЖ повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз, 3) на МРТ усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны. Диагноз поражения ЦНС цитомегаловирусом устанавливается при наличии типичного клинического синдрома в сочетании с обнаружением ЦМВ, обычно методом ПЦР, в спинномозговой жидкости или ткани мозга. Исследование СМЖ методом ПЦР обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). Диагноз можно поставить с помощью биопсии головного мозга с последующим гистологическим и культуральным исследованиями. При радикуломиелопатии в СМЖ обнаруживается полиморфноядерный лейкоцитоз.

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора:

- Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель + фоскарнет, 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия ганцикловиром (или валганцикловиром) и фоскарнетом.
- Наиболее важно восстановление иммунной системы.

▪ Альтернативные схемы: Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 3–6 недель, затем поддерживающая терапия ганцикловиром в/в или валганцикловиром внутрь.

▪ Дополнительные сведения

- Схема ганцикловир + фоскарнет, вероятно, наиболее оптимальна, но плохо переносится пациентами, а ответ на терапию довольно скромный. В одном из исследований средняя продолжительность жизни 36 пациентов, получавших лечение согласно этой схеме, составила всего 3 месяца (*AIDS* 2000; 14:517). Применение данной комбинации сопровождается резким снижением качества жизни пациента (*J Infect Dis* 1993; 167:1184). Главным фактором, способствующим улучшению состояния, является восстановление иммунной системы с помощью ВААРТ.
- Цидофовир: данные о его применении при поражении ЦНС крайне ограничены.
- Лечение не приводит к значительному увеличению продолжительности жизни, и на момент начала лечения часто присутствуют необратимые изменения ЦНС (*Neurology* 1996; 46:444; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ

- ЦМВ энцефалит: ретроспективное исследование эффективности схемы ганцикловир + фоскарнет при ЦМВ энцефалите продемонстрировало увеличение средней продолжительности жизни с 42 дней (у пациентов контрольной группы, по данным историй болезни) до 94 дней (*AIDS* 2000; 14:517).
- ЦМВ полирадикулопатия: улучшение состояния наблюдается через 2–3 недели (*Neurology* 1993; 43:493).
- При тяжелой форме заболевания терапию нагрузочными дозами препаратов (фазу «индукции») необходимо продлить до нескольких месяцев (*Clin Infect Dis* 1993; 17:32). Поддерживающая терапия проводится на протяжении всей жизни. На настоящее время не установлено, подходит ли валганцикловир для «индукционной» терапии.

ЦМВ пневмонит

ДИАГНОСТИКА. Симптомы ЦМВ пневмонита: лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты (затенения на рентгенограмме легких). Минимальный список диагностических критериев, необходимых для установления диагноза, включает следующие (*Clin Infect Dis* 1996; 23:76): 1) инфильтраты в легких; 2) наличие характерных внутриклеточных включений в легочной ткани; 3) отсутствие в легких другого патогенного микроорганизма, способного вызывать пневмонит.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ: ЦМВ пневмонит у пациентов с гистологическими признаками ЦМВ инфекции + отсутствие ответа на лечение, направленное против других возбудителей инфекций.

ЛЕЧЕНИЕ. Ганцикловир, 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в более 3 недель, или фоскарнет, 60 мг/кг каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов более 3 недель, или валганцикловир, 900 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 недель.

▪ Дополнительные сведения

- Клиническое улучшение на фоне приема ганцикловира наблюдается более чем в 60% случаев (*Clin Infect Dis* 1996; 23:76).
- Показания для проведения долгосрочной поддерживающей терапии пока не установлены.

Entamoeba histolytica (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331)

ДИАГНОСТИКА. При инвазивном заболевании в кале обнаруживается примесь крови, лейкоциты в кале обычно отсутствуют. Трехкратный анализ кала на яйца глистов и простейших обладает 85–95% чувствительностью. Отличить патогенную *E. histolytica* от непатогенной, чаще встречающейся *E. dispar* можно по антигенному составу с помощью моноклональных антител; в мазках они выглядят одинаково (*J Clin Microbiol* 1993; 31:2845).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** метронидазол 750 мг внутрь или в/в 3 раза в сутки в течение 5–10 дней + дийодогидроксихин (йодохинол) 650 мг 3 раза в сутки в течение 20 дней или метронидазол + паромомицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Альтернативная схема:** паромомицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- **Дополнительные сведения.** Необходимо отличать патогенную *E. histolytica* от непатогенной *E. dispar*. *E. histolytica* вызывает амебиаз — амебную дизентерию и абсцессы печени. Более 90% изолятов амеб относятся к виду *E. dispar*. В большинстве лабораторий не проводятся серологические исследования или исследование кала методом ТИФА, позволяющие различить эти два вида амеб (*Clin Infect Dis* 2000; 30:959; *Clin Infect Dis* 2000; 30:955). Патогенна только *E. histolytica*, и только ее обнаружение является показанием к проведению лечения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. 10-дневный курс метронидазола излечивает 90% больных. Второй препарат добавляют, чтобы уничтожить цисты, находящиеся в просвете кишечника.

Haemophilus influenzae

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** цефуроксим.
- **Альтернативные схемы:**
 - ТМП-СМК
 - Цефалоспорины 2-го и 3-го поколения
 - Фторхинолоны
- **Дополнительные сведения**
 - Стандартная терапия обычно достаточно эффективна (*Clin Infect Dis* 2000; 30:461).
 - Не рекомендуется вакцинировать взрослых против *H. influenzae*, поскольку в большинстве случаев инфекцию вызывают некапсулированные штаммы, а вакцина не обеспечивает иммунитет к ним.

Вирусы гепатитов — см. стр. 403–411

Инфекция вирусом простого герпеса

(MMWR 2002; 51 [RR-6]:13, MMWR 2004; 53 [RR-15]:21)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Клинические проявления, диагностика и лечение герпеса губ и слизистой ротовой полости и герпеса половых органов одинаковы, за исключением

анатомической локализации высыпаний. Обычно появлению герпетических высыпаний предшествуют продромальные симптомы (жжение, зуд, покалывание и другие ощущения в области пораженного участка), затем на губах или половых органах появляются высыпания, которые быстро проходят следующие стадии развития: папула → пузырек → язва → корочка. Высыпания у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции характеризуются более тяжелым течением, у них выше риск диссеминации вируса, чаще наблюдается рефрактерность к терапии и чаще встречается резистентность вируса к ацикловиру. Диагноз устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. При атипичных высыпаниях или высыпаниях, плохо поддающихся терапии, диагноз следует подтвердить с помощью исследования содержимого пузырьков или отделяемого язв: из полученного материала выделяют культуру вируса, проводят анализ на антиген вируса простого герпеса и/или готовят мазки по Тцанку. Чувствительность исследования по Тцанку составляет 60–80%; посевы, метод прямой флюоресценции и ПЦР на вирус простого герпеса более чувствительны (MMWR 2002; 51[RR-6]:13). Для выявления резистентности к ацикловиру необходимо выделить культуру вируса и исследовать вирус на чувствительность к препаратам.

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора:

- Герпес губ и слизистой рта и первичный или рецидивирующий герпес половых органов: ацикловир, 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней, или фамцикловир, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, валацикловир 2 г внутрь дважды с интервалом 12 часов или валацикловир, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
- Тяжелое течение: ацикловир, 5 мг/кг в/в каждые 8 часов до начала заживления, затем применять ацикловир внутрь (в режиме приема, указанном выше) до полного заживления высыпаний.
- Инфекция ВПГ, резистентным к ацикловиру: фоскарнет в суточной дозе 120–200 мг, разделенной на 2–3 приема, до исчезновения высыпаний, или цидофовир, 5 мг в/в 1 раз в неделю до появления клинического ответа, или местное лечение: аппликации трифлуридина или 1% геля цидофовира на герпетические поражения 1 раз в сутки в течение 5 дней (препарат готовится в аптеке). Примечание: при местном лечении для полного заживления высыпаний часто требуется 3–4 недели.
- Генитальный герпес беременных: наличие герпетических поражений или продромальных симптомов у роженицы является показанием к кесареву сечению во избежание инфицирования ребенка. Безопасность применения ацикловира, фамцикловира и валацикловира во время беременности и родов не установлена; наиболее обширный опыт накоплен в отношении применения ацикловира, который, по-видимому, безопасен при беременности и является препаратом выбора в данной ситуации. Некоторые специалисты допускают назначение ацикловира во время беременности только в случае первого эпизода первичного герпеса или при тяжелом течении рецидивирующей герпетической инфекции. О случаях применения фамцикловира при лечении беременных следует сообщать по телефону 1-888-669-6682.
- Тяжелая герпетическая инфекция с развитием пневмонита, эзофагита, гепатита или диссеминированная форма: ацикловир, 5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 2–7 дней или до улучшения состояния, далее переходят на прием валацикловира в дозе 1 г внутрь 2 раза в сутки; общая длительность курса лечения — не менее 10 дней, затем пероральный прием фамцикловира, ацикловира или валацикловира.
- Энцефалит: ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 2–3 недель.
- Герпетический кератит: трифлуридин, по 1 капле каждые 2 часа до 9 раз в сутки не более 21 дня.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Раннее начало лечения уменьшает продолжительность периода высыпаний на коже и слизистых, снижает выраженность общих симптомов и уменьшает выделение вируса (*Arch Int Med* 1996; 156:1729); лечение не снижает вероятность рецидивов (*Med Letter* 1995; 37:117). В случае рефрактерной герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированного пациента следует заподозрить резистентность к ацикловиру (*N Engl J Med* 1991; 325:551). Штаммы, резистентные к ацикловиру, устойчивы также к фамцикловиру, валацикловиру и, как правило, к ганцикловиру. В этом случае назначают цидофовир местно, или фоскарнет в/в (*J Infect Dis* 1997; 17:862; *N Engl J Med* 1993; 327:968), или трифлуридин (*Вироптек*, 1% раствор) местно (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:147).

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ:

- **Показания:** 6 и более рецидивов в течение года. Иначе нужно лечить каждый эпизод.
- **Схемы супрессивной терапии:** ацикловир, 400 мг 2 раза в сутки; фамцикловир, 250 мг 2 раза в сутки; валацикловир, 0,5–1,0 г ежедневно.
- **Дополнительные сведения**
 - Клиническая эффективность ацикловира, фамцикловира и валацикловира одинакова (*Sex Trans Dis* 1997; 24:481; *J Infect Dis* 1998; 178:603; *JAMA* 2001; 285:1448; *Br J Dermatol* 2001; 144:188).
 - Информационная служба для пациентов, рекомендованная CDC: 800-227-8922, <http://www.ashastd.org>.
 - Аллергическая реакция на ацикловир встречается редко, но она служит противопоказанием к назначению фамцикловира и валацикловира. Разработаны методики десенсибилизации (*Ann Allergy* 1993; 70:386).
 - Анализ данных Реестра случаев применения ацикловира в первом триместре беременности не выявил риска для плода (*Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:159).
 - Профилактический прием ацикловира, начиная с 36 недель беременности, снижает риск рецидива герпеса половых органов во время родов. Наличие герпетических высыпаний у роженицы служит показанием к кесареву сечению (*Obstet Gynecol* 2003; 102:1396).
 - Профилактика герпеса половых органов, по всей видимости, играет важную роль в снижении риска передачи и заражения ВИЧ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:435; *J Infect Dis* 2003; 187:19; *J Infect Dis* 2003; 187:1513).
 - Супрессивная терапия может снизить риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (*J Infect Dis* 2002; 186:1718).

Herpes Zoster

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Примерно у 95% здоровых взрослых есть антитела к вирусу *Varicella zoster*, и примерно у 5% здоровых взрослых развивается опоясывающий лишай. Факторами риска служат пожилой возраст и наличие иммунодефицита. Риск развития опоясывающего лишая при ВИЧ-инфекции выше в 15–25 раз, при этом корреляция с количеством лимфоцитов CD4 отсутствует (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:111; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1604). Как правило, появлению сыпи предшествуют продромальные боли в области пораженного дерматомы, где через несколько дней появляются типичные пузырьковые высыпания. Диагноз обычно устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. Можно также подтвердить диагноз, исследовав содержимое пузырьков культуральным методом или методом прямой флюоресценции; чувствительность исследования мазка по Тцанку составляет 60%. Методика ПЦР находится на стадии разработки и, возможно, наиболее информативна при исследовании СМЖ. У большинства пациентов развивается болевой синдром, нередко очень интенсивный. В некоторых случаях для облегчения боли требуется назначение наркотических

аналгетиков. После заживления высыпаний остаются рубцы; как правило, других остаточных явлений нет.

▪ **Серьезные осложнения:**

- При прогрессирующем некрозе наружного слоя сетчатки наблюдается быстрая потеря зрения (*Ophthalmology* 1994; 101:1488; *AIDS* 2002; 16:1045). У большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹; для этого заболевания характерно дерматомное поражение и множественные очаги помутнения сетчатки. Таким больным требуется провести немедленный офтальмологический осмотр и начать терапию ацикловиром в/в и фоскарнетом в высоких дозах.
- Острый некроз сетчатки с периферическим некротическим ретинитом и витреитом с высоким риском потери зрения вследствие отслойки сетчатки. Может развиваться при любом количестве лимфоцитов CD4.
- Неврологические нарушения, вызываемые вирусом *Varicella zoster*, в том числе поперечный миелит, энцефалит и геморрагический инсульт, у больных СПИДом развиваются редко. При интерпретации результатов исследования СМЖ следует помнить, что моноклеарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и положительный результат ПЦР на вирус *Varicella zoster* могут также наблюдаться при неосложненном течении опоясывающего лишая.

ЛЕЧЕНИЕ

▪ **Схемы выбора:**

▪ **Опоясывающий лишай (локализованная форма)**

- Фамцикловир, 500 мг внутрь 3 раза в сутки, или валацикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки, от 7 до 10 дней.
- При тяжелых кожных поражениях или при поражении внутренних органов: ацикловир в/в 10 мг/кг каждые 8 часов, затем валацикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки до полного заживления высыпаний.
- Острый некроз сетчатки: ацикловир, в/в 10 мг/кг каждые 8 часов, с переходом на прием валацикловира внутрь.
- Прогрессирующий некроз наружного слоя сетчатки: ацикловир в/в 10 мг/кг каждые 8 часов, плюс фоскарнет в/в в дозе 60 мг/кг каждые 8 часов.
- Предполагаемая резистентность к ацикловиру: фоскарнет в/в в суточной дозе 120–200 мг/кг.

Уменьшение болевого синдрома

- Габапентин, трициклические антидепрессанты, карбамазепин, пластырь с лидокаином, наркотические анальгетики (эффективны и недостаточно используются).
- Ветряная оспа: в/в ацикловир в дозе 30 мг/кг/сут от 7 до 10 дней до исчезновения лихорадки, затем валацикловир внутрь 1 г 3 раза в сутки или фамцикловир 500 мг внутрь 3 раза в сутки.

▪ **Дополнительные сведения**

- Некоторые специалисты рекомендуют назначать кортикостероиды для предупреждения постгерпетической невралгии (*Ann Int Med* 1996; 125:376), но при ВИЧ-инфекции это не рекомендуется.
- Постгерпетическая невралгия практически не встречается у пациентов моложе 55 лет, даже у пациентов со СПИДом.
- В случае резистентности к ацикловиру предпочтение отдается фоскарнету (*N Engl J Med* 1993; 308:1448).
- В сравнительных исследованиях пероральной терапии ацикловиром и валацикловиром было выявлено незначительное преимущество последнего (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1546).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Применение противовирусной терапии при опоясывающем лишае способствует уменьшению продолжительности стадии высыпаний, уменьшению количества новых элементов, уменьшению выраженности системных симптомов, но клинический эффект терапии невелик (и проявляется в основном у пациентов, лечение которых было начато в первые 24 часа от начала клинических проявлений) (*N Engl J Med* 1991; 325:1539). Пациентов в основном беспокоит выраженный болевой синдром, а в пожилом и старческом возрасте появляется риск возникновения постгерпетической невралгии.

ПРОФИЛАКТИКА

- **Показания:** контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Проводится лицам, ранее не болевшим этими инфекциями и, если есть возможность выполнения серологического обследования, при отсутствии антител класса IgG к вирусу *Varicella zoster*. Профилактическое лечение необходимо начинать в первые 96 часов после контакта (предпочтительнее в первые 48 часов).
- **Схема выбора:** иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу *Varicella zoster* (VZIG), 5 флаконов (в дозе 6,25 мл) в первые 96 часов после контакта.
- **Альтернативная схема:** ацикловир, 800 мг внутрь 5 раз в сутки на протяжении 3 недель. Примечание: из Руководства USPHS/IDSA по лечению и профилактике ОИ 1999 года была изъята рекомендация по применению ацикловира для профилактики инфекций, вызываемых вирусом *Varicella zoster*, в связи с отсутствием доказательств его эффективности.

Histoplasma capsulatum

Диссеминированный гистоплазмоз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Диссеминированный гистоплазмоз обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <150 мкл⁻¹ и характеризуется полиорганным поражением с развитием общих симптомов, включая лихорадку, потерю веса и повышенную утомляемость. Часто возникает поражение легких, костного мозга, ЖКТ ± ЦНС (*Medicine* 1990; 69:361; *Clin Infect Dis* 2005; 40:1122). Посевы крови, секрета дыхательных путей (смыслов с поверхности бронхов), аспирата костного мозга или материала из очага инфекции положительны в 85% случаев, однако для получения результата требуется от 2 до 4 недель. Обычно *H. capsulatum* выявляют методом микроскопии, применяя специальные методы окрашивания срезов, либо определяют капсулярный полисахаридный антиген в моче (чувствительность 90%) или крови (чувствительность 85%) (*Trends Microbiol* 2003; 11:488). Относительная чувствительность разных диагностических методов (по данным MiraVista Diagnostics): обнаружение полисахаридного антигена капсулы — 92%; посевы — 86%; гистологическое исследование — 43%; серологическое исследование — 71%. Уровень антигена снижается на фоне лечения и повышается во время рецидива заболевания. Антиген часто обнаруживается в смывах с поверхности бронхов (полученных при бронхоальвеолярном лаваже) при поражении легких и в СМЖ при менингите (*Ann Intern Med* 1991; 115:936). Диагностический набор можно заказать у Dr. Joe Wheat 866-MIRAVISTA, 317-856-26-81 или на сайте <http://www.miravistalabs.com>.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схемы выбора:**
 - Тяжелая острая инфекция: амфотерицин В, 0,7 мг/кг/сут в/в, или Амбизом, в/в 4 мг/кг/сут, в течение 3–10 дней.
 - Продолжение терапии: итраконазол в капсулах, 200 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 12 недель, затем поддерживающая терапия итраконазолом 200 мг внутрь 2 раза в сутки или флуконазолом 800 мг внутрь 1 раз в сутки.
 - Инфекции легкой или средней тяжести: итраконазол в дозах, указанных выше, в течение 12 недель.

- Менингит: амфотерицин В или *Амбизом* в суточной дозе 3 мг/кг в течение 12–16 недель, затем итраконазол в капсулах, 200 мг 1 раз в сутки.

■ **Альтернативные схемы:**

- Итраконазол, 400 мг/сут в/в.
- Острая инфекция: итраконазол, 400 мг/сут в/в.
- Легкое течение: флуконазол, 800 мг/сут внутрь (менее эффективен, чем итраконазол)

■ **Дополнительные сведения**

- Диагноз тяжелой формы диссеминированной инфекции устанавливается при наличии хотя бы одного критерия из следующих: температура $>39^{\circ}\text{C}$, систолическое АД <90 мм рт. ст., $\text{PO}_2 <70$ торр, потеря веса $>5\%$ от исходного, индекс Карновского <70 , гемоглобин <10 г/л, количество нейтрофилов <1000 в мл, активность АЛТ $>2,5 \times \text{ВГН}$, креатинин $>2 \times \text{ВГН}$, альбумин <3.5 г/мл или нарушение функции другого органа (*Clin Infect Dis* 2000; 30:688; *Ann Intern Med* 2002; 137:154).
- Итраконазол можно применять для начальной терапии гистоплазмоза легкой и средней тяжести без поражения ЦНС, или его можно использовать для поддерживающей терапии, после «индукционной» терапии амфотерицином В (*Am J Med* 1995; 98:336).
- Вероятно, *Амбизом* более эффективен, чем амфотерицин В дезоксихолат (*Ann Intern Med* 2002; 137:154).
- Флуконазол уступает итраконазолу по эффективности, согласно данным, полученным *in vitro*, и по результатам контролируемого клинического исследования (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1910). Это исследование выявило наличие связи между резистентными свойствами, установленными *in vitro*, и клиническим ответом на проводимое лечение; штаммы, устойчивые к флуконазолу, были чувствительны *in vitro* к итраконазолу.
- В сравнительном клиническом исследовании эффективности амфотерицина В и *Амбизома* при лечении больных СПИДом, в группе, принимавшей *Амбизом*, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньше побочных реакций на введение препарата (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2354). Стоимость лечения *Амбизомом* составляет в среднем 1200 долл. в сутки, в то время как стоимость лечения амфотерицином В — 12 долл. в сутки.
- Уровень итраконазола в крови: некоторые специалисты рекомендуют измерять уровень свободного препарата в сыворотке крови, который должен превышать 1 мкг/мл, или общую концентрацию свободного итраконазола и гидрокси-итраконазола (метаболита итраконазола), также оказывающего противогрибковое действие, которая должна превышать 2 мкг/мл. Концентрацию итраконазола следует измерять через 5 дней от начала приема препарата (лаборатория Сан-Антонио (San Antonio Lab), тел.: 210-567-4131). При недостаточно высокой концентрации препарата в крови следует убедиться в том, что пациент принимает препарат во время еды и с кислым питьем, необходимо отменить препараты, снижающие кислотность желудочного сока или вступающие во взаимодействие с итраконазолом (ИП и ННИОТ), или назначить жидкую лекарственную форму препарата, которую также следует принимать во время еды.
- В некоторых руководствах содержится рекомендация отменять поддерживающую терапию, если (1) заболевание в стадии ремиссии, (2) уровень антигена *Histoplasma* в сыворотке крови и мочи <4 единиц, (3) пациент получал лечение больше года, (4) количество лимфоцитов $\text{CD4} >150$ мкл⁻¹.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов наблюдается субъективное и объективное улучшение состояния через неделю после начала лечения. Клинический эффект при лечении *Амбизомом* или итраконазолом наблюдается у 85% пациентов; посевы крови становятся отрицательными через 2 недели лечения у 85% пациентов, получавших

Амбизом, и у 50% пациентов, получавших итраконазол (*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2354). Изменения титра капсулярного полисахаридного антигена в крови и моче коррелируют с клиническим ответом на терапию и обычно снижаются через 2–4 недели; во время поддерживающей терапии необходимо определять титр антигена в крови и моче каждые 3–6 месяцев, чтобы своевременно диагностировать рецидив. Вероятность неэффективности лечения коррелирует с результатами теста на чувствительность возбудителя к препаратам *in vitro*, особенно это касается флуконазола, активность которого в отношении гистоплазм гораздо ниже по сравнению с итраконазолом (*Clin Infect Dis* 2001; 33:1910). В некоторых руководствах содержится рекомендация регулярно определять уровни итраконазола в сыворотке крови, убеждаясь в том, что обеспечивается достаточный уровень всасывания препарата.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** итраконазол, 200 мг/сут (см. раздел «Дополнительные сведения»).
- **Альтернативные схемы:** флуконазол, 800 мг/сут внутрь на протяжении всей жизни (применять только при непереносимости итраконазола).
- **Дополнительные сведения.** Восстановление иммунной системы: критерии отмены поддерживающей терапии пока не определены (Руководство CDC/IDSA по лечению оппортунистических заболеваний, *MMWR* 2002; 51[RR-8]:16). В Руководстве CDC/IDSA содержится рекомендация проводить поддерживающую терапию в течение всей жизни пациента. Однако результаты недавно проведенного исследования показывают, что можно безопасно прекратить профилактический прием противогрибковых препаратов при выполнении следующих условий: 1) >12 месяцев лечения; 2) количество лимфоцитов CD4 >150 мкл⁻¹; 3) ВААПТ не менее 6 месяцев; 4) уровень антигена в моче и сыворотке крови <4,1 ед (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1485).

Isospora belli

Изоспориаз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Типичными клиническими симптомами служат частый жидкий стул (диарея) ± лихорадка, боли в животе, рвота и истощение. Диагноз устанавливается при обнаружении ооцист в мазках кала, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы. Это исследование обладает высокой специфичностью и достаточной чувствительностью, однако иногда приходится исследовать несколько образцов кала, взятых в разное время. Диагностические наборы для определения антигена *Isospora* не выпускаются.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Острая инфекция**
 - Схема выбора: ТМП-СМК, 1 таблетка 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки (или эквивалентная доза в/в) в течение 10 дней (рекомендации CDC/IDSA 2004 г.)
 - Альтернативная схема: пириметамин, 50–75 мг/сут внутрь + лейковорин, 5–10 мг/сут, в течение 10 дней.
 - Ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.
 - Другой препарат класса фторхинолонов.
 - Поддерживающая терапия: регидратация и лечебное питание; ВААПТ.
- **Дополнительные сведения**
 - У пациентов с сохраненным иммунитетом заболевание проявляется диареей, проходящей самостоятельно через 2–3 недели. У больных СПИДом может развиваться тяжелая или персистирующая диарея, которую нужно лечить. Продолжительность курса лечения не установлена.
 - Клиническое улучшение на фоне терапии ТМП-СМК (триметопримом и сульфаметоксазолом) наступает быстро, однако у пациентов с количеством лимфоцитов

CD4 <200 мкл⁻¹, как правило, развиваются рецидивы заболевания (*N Engl J Med* 1989; 320:1044; *Ann Intern Med* 2001; 132:885).

- Возможно, пириметамин не уступает по эффективности ТМП-СМК, однако опыт его применения не столь обширен (*Ann Intern Med* 1988; 109:474).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У больных СПИДом клиническое улучшение на фоне применения ТМП-СМК наступает в течение 2–3 дней (*N Engl J Med* 1986; 315:87; *N Engl J Med* 1989; 320:1024). После исчезновения клинических симптомов выделение возбудителя с калом во внешнюю среду может продолжаться еще длительное время.

СУППРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** ТМП-СМК, 1–2 таблетки по 160/800 мг в сутки или 3 раза в неделю.
- **Альтернативные схемы:**
 - Пириметамин, 25 мг + сульфадоксин, 500 мг в неделю внутрь (*Фанзидар* 1 таб. в неделю).
 - Пириметамин, 25 мг + фолиевая кислота, 5 мг/сут.
- **Длительность поддерживающей терапии:** можно отменить ТМП-СМК, если количество лимфоцитов CD4 сохраняется на уровне >200 мкл⁻¹ в течение не менее 3 месяцев (рекомендация CDC/IDSA 2004 г.)

JS вирус

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ДИАГНОСТИКА. Большинство здоровых людей (70%) являются носителями JS вируса. Этот вирус вызывает только прогрессирующую многоочаговую энцефалопатию, для которой наиболее типично стертное начало и медленное прогрессирование неврологических нарушений (в течение нескольких недель или месяцев). Для ПМЛ характерны (1) нарушение когнитивной функции, деменция, припадки, афазия, нарушения функции черепно-мозговых нервов, атаксия, гемипарез; (2) в СМЖ нормальное содержание белка и отсутствует цитоз; (3) отсутствие лихорадки; (4) количество лимфоцитов CD4 обычно <100 мкл⁻¹, однако примерно в трети случаев может быть >200 мкл⁻¹; (5) на снимках КТ и МРТ выявляется снижение плотности белого вещества мозга; (6) непрерывное прогрессирование неврологических нарушений в течение нескольких недель или месяцев (*Clin Infect Dis* 2003; 36:1047; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103; *Lancet* 1997; 349:1534). Для установления точного диагноза необходимо выявить характерные особенности анамнеза + типичные изменения на снимках МРТ + обнаружить в биоптате мозга JS вирус методом прямой флюоресценции и типичные включения в олигодендроцитах. Исследование СМЖ методом ПЦР на JS вирус обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** Эффективного лечения не существует. На фоне ВААРТ у некоторых пациентов наступает улучшение, у некоторых стабилизация, а у некоторых наблюдается прогрессирование неврологических нарушений.
- **Дополнительные сведения**
 - Положительный результат исследования СМЖ методом ПЦР при наличии типичных клинических симптомов и данных МРТ достаточен для установления предположительного диагноза ПМЛ. Если результат ПЦР отрицателен, решают вопрос о проведении биопсии головного мозга (в зависимости от вероятности наличия другого заболевания, поддающегося лечению).
 - Прогноз: медиана продолжительности жизни после установления диагноза ПМЛ составляет 2–4 месяца (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1030; *N Engl J Med* 1998; 338:1345; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

- ВААРТ: в самом большом исследовании (57 пациентов) улучшение неврологической симптоматики отмечалось у 26% пациентов; у 57% пациентов перестала определяться ДНК JC-вируса в СМЖ. После достижения ответа на ВААРТ у 9 пациентов возникли новые поражения, характерные для ПМЛ (*J Infect Dis* 2000; 182:1077). У других пациентов клинический и вирусологический ответ на ВААРТ был разным, в том числе у некоторых пациентов наблюдалось клиническое ухудшение (*AIDS* 1999; 13:1881; *Clin Infect Dis* 1999; 28:1152; *Clin Infect Dis* 2000; 30:95).
- Исследования эффективности различных препаратов: ни один противовирусный препарат не обладает достаточной эффективностью против JC вируса; изучалась эффективность цидофовира, альфа-интерферона, амантадина, аденозина, фоскарнета, ганцикловира и цитозина арабинозида (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374; *J Neurovir* 1998; 4:324; *AIDS* 2002; 16:1791; *N Engl J Med* 1998; 338:1345; *AIDS* 2000; 14:517).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Прогрессирующее неврологическое заболевание, для которого отсутствует эффективное лечение. Следует направить усилия на восстановление иммунной системы, однако это может не остановить прогрессирование заболевания (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1268). Установлено, что ВААРТ увеличивает продолжительность жизни больных, однако восстановление иммунной системы может вызвать фульминантный энцефалит (интенсивный воспалительный процесс в ткани головного мозга) (*Acta Neuropathol* 2005; 109:449).

Microsporidia

Микроспоридиоз (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Микроспоридии — большая группа микроорганизмов, относящихся к царству грибов; до начала эпохи ВААРТ 20–50% случаев хронической диареи у больных СПИДом были вызваны микроспоридиями. В настоящее время показатели заболеваемости и распространенности микроспоридиоза значительно уменьшились. Типичным клиническим проявлением микроспоридиоза служит появление частого жидкого стула (диареи) у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. Диагноз обычно устанавливается при исследовании кала методом световой микроскопии; для обнаружения спор применяют люминесцентные красители — калькофлуор белый, *Chromatope 2R* или *Uvitex 2B* (*N Engl J Med* 1992; 326:161; *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 87:99; *Adv Parasitol* 1998; 40:351). Данная методика обладает 100% чувствительностью и 80% специфичностью (*J Clin Microbiol* 1998; 36:2279). К микроспоридиям принадлежат большое количество микроорганизмов, однако из них известны только два микроорганизма, способные вызвать диарею: *Enterocytozoon (Septata) intestinalis*, который обнаруживается у 10–20% больных микроспоридиозом, и *E. bienersi*, который обнаруживается в 80–90% случаев. Помимо поражения кишечника, микроспоридии могут вызывать энцефалиты, поражение глаз, миозиты и синуситы. Может развиваться диссеминированная форма заболевания (*Clin Infect Dis* 1994; 19:517; *Adv Parasitol* 1998; 40:321).

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схема выбора:

- Оптимальный режим лечения: ВААРТ, на фоне которой удается достичь адекватного вирусологического ответа и повышения количества лимфоцитов до уровня >100 мкл⁻¹.
- Возбудитель *E. bienersi*: фумагиллин 60 мг/сут в течение 2 недель (препарат очень часто вызывает обратимую тромбоцитопению; не продается в США).
- Возбудитель *E. intestinalis*: албендазол 400 мг внутрь 2 раза в сутки до достижения количества лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (см. 1-й пункт в разделе «Дополнительные сведения»).

- Симптоматическое лечение с использованием пищевых добавок и противодиарейных препаратов (*Ломотил*, лоперамид, парегорик и др.).
- При поражении глаз: глазные капли — фумидил В солевой раствор 3 мг/мл (фумагиллин 70 мг/мл), на протяжении всей жизни. Для лечения системной инфекции к терапии следует добавить албендазол в дозе 400 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Диссеминированная форма: итраконазол, 400 мг внутрь 1 раз в сутки + албендазол, 400 мг внутрь 2 раза в сутки (*Trachipleistophora* или *Brachiola*)

■ Дополнительные сведения

- Албендазол рекомендуется назначать для лечения диссеминированной формы микроспоририоза (кроме поражения глаз), вызванной любым возбудителем из группы микроспориридий, за исключением *E. bienuesi* (рекомендация CDC/IDSA, 2004 г.).
- Эффективность фумагиллина доказана результатами контролируемого исследования схем лечения микроспоририоза, вызванного *E. bienuesi* (*N Engl J Med* 2002; 346:1963).
- Эффективность албендазола установлена только для инфекций, вызванных *E. intestinalis* (10–20% случаев микроспоририоза).
- Сообщалось об отдельных случаях успешного применения итраконазола, флуконазола, нитазоксанида, нитрофурантоина, атоваквона и метронидазола (*Clin Infect Dis N Am* 1994; 8:483).
- Восстановление иммунной системы с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл⁻¹ приводит к улучшению состояния 80–90% больных микроспоририозом, вызванным *E. bienuesi* (*Lancet* 1998; 351:256; *AIDS* 1998; 12:35; *J Clin Microbiol* 1999; 37:421; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:124).
- Внекишечные формы микроспоририоза: *E. bellum* вызывает синуситы и диссеминированную форму заболевания; *E. cuniculi* — поражение ЦНС, конъюнктивы, почек, легких; *T. hominis* и *Braciola* — миозиты.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. При увеличении количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл⁻¹ симптомы исчезают. При лечении фумагиллином микроспоририоза, вызванного *E. bienuesi*, улучшение наступает на 4 неделе, когда у пациента пропадает потребность в приеме лоперамида и в кале перестают обнаруживаться микроспоририи (*N Engl J Med* 2002; 346:1963).

Контагиозный моллюск

ВОЗБУДИТЕЛЬ: поксвирус (оспенная группа)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папулы куполообразной формы, с пупковидным вдавлением в центре. По цвету папулы могут не отличаться от окружающей кожи или приобретают розовый или молочно-белый оттенок. Высыпания могут возникать на любых участках кожи, за исключением ладоней и подошв. Чаще всего высыпания располагаются на лице (в области нижней челюсти), шее и наружных половых органах. Элементы обычно не превышают 5 мм в диаметре; крайне редко встречаются элементы более сантиметра в диаметре (гигантский моллюск). Диагноз можно подтвердить с помощью микроскопии мазка, обработанного КОН или окрашенного по Тцанку, или с помощью гистологического исследования биоптата, в котором выявляются типичные интраэпидермальные включения. При электронной микроскопии обнаруживаются крупные, похожие на кирпичики, вирусы, напоминающие вирус оспы.

ЛЕЧЕНИЕ. Отдельные элементы выскабливают острой кюреткой, удаляют методами криотерапии, электрокоагуляции (*Sex Trans Infect* 1999; 75[suppl 1]:S80), химической коагуляции (трихлоруксусной кислотой, кантаридином, подофиллином, 5-фторурацилом, третиноином, нитратом серебра, фенолом), местно обрабатывают имиквимодом или

цидофовирусом. На фоне эффективной ВААРТ высыпания, как правило, исчезают (*Eur J Dermatol* 1999; 9:211).

Mycobacterium avium complex

Диссеминированная форма МАК-инфекции

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Микобактерии, относящиеся к комплексу *M. avium*, широко распространены в окружающей среде и попадают в организм человека с воздушно-капельным путем (в легкие) или с пищей и водой (в ЖКТ). Они довольно часто служат причиной развития хронических заболеваний легких у в остальном здоровых людей и вызывают диссеминированную инфекцию без поражения легких у больных СПИДом. Заболеваемость диссеминированной МАК-инфекцией среди пациентов с количеством лимфоцитов $<100 \text{ мкл}^{-1}$, не получающих ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции составляет 20–40%. У пациентов, получающих ВААРТ и химиопрофилактику МАК-инфекции, данный показатель снижается до 2%.

- Типичными симптомами МАК-инфекции у больных СПИДом служат лихорадка, ночные поты, потеря веса, диарея и боли в животе. Заболевание обычно развивается у пациентов, у которых количество лимфоцитов не превышает 50 мкл^{-1} (*Lancet Infect Dis* 2004; 4:557). Для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителя из стерильной в норме биологической жидкости или ткани, кроме легочной; посев крови обладает 90–95% чувствительностью при использовании сред *Bactec 12B* или *13A*, однако для получения окончательных результатов требуется 1–2 недели. Крайне редко возникает необходимость в биопсии печени, костного мозга, лимфатических узлов. Посевы мокроты и кала не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью (*J Infect Dis* 1994; 168:1045; *J Infect Dis* 1994; 169:289).
- Легочная форма МАК-инфекции (редко встречающаяся у ВИЧ-инфицированных): легочный инфильтрат (затенение) на рентгенограмме легких + рост микобактерий в посевах $>2+$ и не менее одного положительного результата мазка на кислотоустойчивые бактерии (*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:2041).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора:

- Кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки + этамбутол, 15 мг/кг/сут внутрь.
- Пациентам, у которых количество лимфоцитов $\text{CD4} < 50 \text{ мкл}^{-1}$, или высокая концентрация микобактерий в крови, или не получающим ВААРТ, или у которых не удается достичь адекватного ответа на ВААРТ, можно назначить третий препарат — рифабутин, 300 мг/сут внутрь.
- Начать ВААРТ одновременно или через 1–2 недели.
- **Альтернативная схема:** азитромицин, 500–600 мг/сут + этамбутол, 15 мг/кг/сут внутрь.
- Альтернативными «третьими препаратами» могут быть: 1) левофлоксацин, 500 мг внутрь 1 раз в сутки; 2) цiproфлоксацин, 500–750 мг внутрь 2 раза в сутки; 3) амикацин, 15 мг/кг/сут в/в.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ожидается, что через 2–4 недели уменьшится лихорадка и снизится концентрация возбудителя в крови. Если через 4–8 недель нет клинического улучшения, необходимо взять кровь не посев. Обнаружение возбудителя в крови через 4–8 недель от начала терапии свидетельствует о неэффективности проводимого лечения. Необходимо определить чувствительность возбудителя к лекарственным препаратам и назначить новую схему лечения, включающую не менее двух новых препаратов, к которым возбудитель был чувствителен *in vitro*. Для лечения МАК-инфекции применяются такие антибиотики, как этамбутол, рифабутин, цiproфлоксацин, левофлоксацин и амикацин. Очень важно добиться адекватного ответа на ВААРТ (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1245; *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278). Необходимо отличать неэффективность терапии МАК-инфекции от МАК-

бактериемии и обострения МАК-инфекции, вызванного восстановлением функции иммунной системы, при котором посеы крови отрицательны (см. ниже).

▪ **Дополнительные сведения**

- При тяжелом течении заболевания назначают комбинацию трех препаратов, но неясно, какой препарат лучше всего добавить к двум, указанным выше. Исследования показали, что при использовании рифабутина в качестве третьего препарата наблюдалось увеличение продолжительности жизни и уменьшение риска развития резистентности (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1080). Помимо рифабутина, в качестве третьих препаратов могут назначаться левофлоксацин, ципрофлоксацин и амикацин, однако данных, подтверждающих их эффективность, мало (*N Engl J Med* 1996; 335:377; *Clin Infect Dis* 1997; 25:621; *J Infect Dis* 1993; 168:112).
- **Неэффективность проводимой терапии:** назначают 2 и более новых препарата; польза от продолжения курса кларитромицина или азитромицина при обнаружении резистентности к ним *in vitro* не доказана.
- **Резистентность к макролидам:** резистентность возбудителя к кларитромицину и азитромицину встречается редко даже у пациентов, у которых МАК-инфекция развивалась на фоне приема этих препаратов в качестве химиопрофилактики (*Clin Infect Dis* 1994; 18:S237; *Ann Intern Med* 1994; 121:905).
- **Лекарственные взаимодействия кларитромицина:** AUC кларитромицина повышается при одновременном приеме с индинавиром (на 50%), ритонавиром (на 75%), ампренавиром (на 18%), лопинавиром/ритонавиром (на 77%), атазанавиром (на 94%), невирапином (на 26%) и саквинавиром (на 177%). При одновременном приеме с атазанавиром следует назначить кларитромицин в половинной дозе или назначить другой препарат, поскольку повышение концентрации кларитромицина сопряжено с высоким риском удлинения интервала QTc; при одновременном приеме с остальными препаратами, перечисленными выше, коррекции дозы кларитромицина не требуется, за исключением случаев, когда кларитромицин назначают одновременно с LPV/r или RTV пациентам с почечной недостаточностью. Эфавиренз снижает концентрации кларитромицина на 39% — необходимо тщательно следить за ответом на терапию или назначить другой препарат (рекомендации DHHS, ноябрь 2004 г.) (*N Engl J Med* 1996; 335:428).
- **Рифабутин** назначают в дозе 300–600 мг/сут; при комбинации с кларитромицином или флуконазолом доза не должна превышать 300 мг/сут. Необходимо учитывать взаимодействие рифабутин с ИП и ННИОТ (см. таблицу 5-42, стр. 287).
- **Чувствительность возбудителя *in vitro*** имеет смысл определять только к макролидам и только у пациентов, ранее принимавших макролиды (*N Engl J Med* 1996; 335:392; *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1369; *J Infect Dis* 2000; 181:1289). При исследовании чувствительности радиометрическим методом с использованием сред Bactec пороговое значение концентрации кларитромицина составляет 32 мкг/мл, а азитромицина — 256 мкг/мл.
- **Сравнительная эффективность кларитромицина и азитромицина:** в одном исследовании сравнивалась эффективность этих двух препаратов по продолжительности бактериемии. На фоне приема кларитромицина посеы крови быстрее становились отрицательными (*Clin Infect Dis* 1998; 27:1278; см. также *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2869). Результаты другого крупного сравнительного исследования эффективности азитромицина в дозе 600 мг/сут и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки (оба препарата назначались в комбинации с этамбутолом) показали одинаковую эффективность этих препаратов (*Clin Infect Dis* 2000; 31:1254).
- **Комбинация трех препаратов:** сравнительное исследование эффективности схем кларитромицин + этамбутол и кларитромицин + этамбутол + рифабутин показало отсутствие каких-либо преимуществ назначения третьего препарата, за

исключением снижения вероятности формирования резистентности к кларитромицину (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1080).

- **Аспирин или НСПВС** часто эффективны в качестве симптоматической терапии.
- **Восстановление иммунной системы:** поддерживающую терапию можно прекратить при стабилизации количества лимфоцитов CD4 >100 мкл⁻¹ в течение 6 месяцев, при условии приема препаратов не менее года и отсутствия симптомов.

Обострение МАК-инфекции как проявление синдрома восстановления иммунной системы

Особенности течения: 1) иммунный статус и сроки: наиболее часто развивается в первые 8 месяцев (обычно через 1–3 месяца) после начала ВААПТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, хорошим иммунологическим ответом на ВААПТ с повышением количества лимфоцитов CD4 до уровня >100 мкл⁻¹ и хорошим вирусологическим ответом (*Lancet* 1998; 351:252; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:122; *Ann Intern Med* 2000; 133:447; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159); 2) клинические проявления: лихорадка и, как правило, очаговый воспалительный процесс, обычно шейный лимфаденит, но может развиваться также медиастинальный лимфаденит (средостения), мезентериальный лимфаденит (брыжейки), перикардит, остеомиелит, кожные абсцессы, бурситы, инфекционное поражение ЦНС, гранулема печени и т. д. (*Ann Intern Med* 2000; 133:447; *Clin Infect Dis* 2004; 38:461; *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159)

Лечение

- Продолжать ВААПТ.
- Продолжать лечение МАК-инфекции.
- Назначить НСПВС для лечения синдрома восстановления иммунной системы; в тяжелых случаях может потребоваться назначение преднизона в дозе 20–40 мг/сут в течение 4–8 недель.

Mycobacterium chelonae

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** кларитромицин, 500 мг 2 раза в сутки более 6 мес.
- **Альтернативные схемы:** антимикробные препараты с различной степенью активности: цефокситин, амикацин, доксициклин, имипенем, тобрамицин, эритромицин.
- **Дополнительные сведения:** необходимо определение чувствительности *in vitro*. Клинические проявления: поражение кожных покровов и мягких тканей, костей и суставов.

Mycobacterium fortuitum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** амикацин, 400 мг 2 раза в сутки + цефокситин, 12 г/сут на протяжении 2–4 недель, затем пероральный прием препаратов, подобранных на основании результатов исследования чувствительности *in vitro* — кларитромицин 1 г/сут, доксициклин 200 мг/сут, сульфаметоксазол 1 г 3 раза в сутки, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Длительность лечения: более 3 месяцев при поражении кожи и более 6 месяцев при поражении костей у не инфицированных ВИЧ пациентов.
 - Клинические проявления: поражение кожи и мягких тканей, костей, ЦНС, диссеминированная форма.

Mycobacterium genavense

(Am J Clin Pathol 2001; 116:225)

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** кларитромицин + этамбутол + рифампин.
- **Альтернативные схемы:** возможно применение цiproфлoксaцинa, амикацинa и пирaзинaмидa.
- **Дополнительные сведения**
 - Наиболее эффективны схемы лечения с кларитромицином (AIDS 1993; 7:1357).
 - Клинические проявления похожи на инфекцию *M. avium* (AIDS 1995; 9:659).

Mycobacterium gordonae

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид + рифампин + клофазимин или кларитромицин.
- **Альтернативные схемы:** может быть эффективен стрептомицин.
- **Дополнительные сведения.** Диагностическая ценность: в большинстве случаев выделение штаммов обусловлено контаминацией образцов биоматериала (Dermatology 1993; 187:301; AIDS 1992; 6:1217; Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1987).

Mycobacterium haemophilum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид + рифампин + этамбутол.
- **Альтернативные схемы:** кларитромицин, доксициклин, цiproфлoксaцин и амикацин активны *in vitro*.
- **Дополнительные сведения.** Клинические симптомы: поражение кожи и диссеминированная форма (Ann Intern Med 1994; 120:118). Данные ограничены (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12:114; Tuberculosis 2004; 84:341).

Mycobacterium kansasii

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** изониазид, 300 мг/сут внутрь + рифампин, 600 мг/сут внутрь + этамбутол, 25 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, затем 15 мг/кг/сут в течение не менее 16 месяцев (общая минимальная продолжительность курса лечения — 18 месяцев, прием препаратов может продолжаться всю жизнь) ± стрептомицин, 1 г в/м 2 раза в неделю в течение 3 месяцев (Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:S1).
- **Альтернативные схемы:** цiproфлoксaцин, 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ограничен (J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4:516; Ann Intern Med 1991; 114:861; HIV Med 2004; 5:431; Clin Infect Dis 2003; 37:584).
 - Необходимы данные о чувствительности микроорганизма *in vitro*.
 - Единого мнения по поводу продолжительности лечения нет; многие врачи считают, что ВИЧ-инфицированным требуется лечение на протяжении всей жизни.

- Большинство штаммов устойчивы к изониазиду, но его обычно включают в схему терапии, несмотря на небольшое количество данных о его эффективности. Все штаммы устойчивы к пиперазину.
- Восстановление иммунной системы: сообщалось о развитии лимфаденопатии шейных и медиастинальных лимфоузлов, остеомиелите и артрите, вызванных *M. kansasii* в течение первых 3 месяцев ВААПТ.

Mycobacterium malmoeense

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** кларитромицин или азитромицин, рифабутин, этамбутол и ципрофлоксацин.
- **Дополнительные сведения** клинические проявления: кавернозное поражение легких, поражение ЦНС (*Clin Infect Dis* 1993; 16:540; *J Clin Microbiol* 1996; 34:731; *Eur Respir J* 2003; 21:478).

Mycobacterium scrofulaceum

ЛЕЧЕНИЕ

- **Предпочтительные методы лечения:** удаление хирургическим путем.
- **Альтернативные схемы лечения:** кларитромицин, азитромицин, рифабутин ± стрептомицин, циклосерин + сульфонамиды.
- **Дополнительные сведения:** шейный лимфаденит.

***Mycobacterium tuberculosis* (Туберкулез)**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ. ВИЧ-инфекция повышает риск развития активной формы туберкулеза у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией в 100 раз; первичный туберкулез встречается тоже достаточно часто, у каждого третьего больного туберкулезом (*MMWR* 2003; 52RR-10:1). ВИЧ-инфекция повышает риск развития туберкулезом у всех пациентов, независимо от иммунологической категории, однако клинические проявления туберкулеза зависят от количества лимфоцитов CD4. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ поражение легких «типично» для туберкулеза, у них происходит формирование инфильтратов в верхних долях легких ± образование каверн. Среди пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, намного чаще развивается внелегочный туберкулез — туберкулезный плеврит, перикардит, менингит и диссеминированная форма; на рентгенограмме грудной клетки, как правило, обнаруживаются инфильтраты в нижних и средней долях, либо множественные милиарные очаги, обычно без образования полостей (каверн). Туберкулез способствует повышению вирусной нагрузки и ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129; *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148:1293).

ДИАГНОСТИКА. Стандартный метод диагностики туберкулеза легких — исследование трех проб утренней мокроты, собираемых три дня подряд. Выполняются посевы мокроты и микроскопия мазков, окрашенных на кислотоустойчивые бактерии. Если мокрота не откашливается, то либо выполняют бронхоскопию, во время которой получают образец бронхиального секрета, либо стимулируют отхождение мокроты. Чувствительность мазка на кислотоустойчивые бактерии составляет 50%, она одинакова как для ВИЧ-инфицированных, так и для не инфицированных ВИЧ пациентов, и не зависит от того, какая мокрота используется для анализа (откашливаемая, индуцированная или бронхиальный секрет, полученный при бронхоскопии) (*Chest* 1992; 101:1211; *Chest* 1992; 102:1040; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238). Специфичность исследования мазка зависит от

распространенности МАК-инфекции (*J Clin Microbiol* 1998; 36:1046), однако в большинстве случаев выявление кислотоустойчивых бактерий у пациентов с ВИЧ-инфекцией свидетельствует о наличии туберкулеза даже в регионах с высокой распространенностью МАК-инфекции (*Clin Infect Dis* 1998; 19:334). Метод амплификации нуклеиновых кислот (*Gen-Probe Amplified MTD Test; Roche Amplicor MTB Test*) обладает большей чувствительностью, чем мазок на кислотоустойчивые бактерии (80% по сравнению с 50%), он специфичен для *M. tuberculosis*, обладает 95% чувствительностью в случаях обнаружения кислотоустойчивых бактерий в мазках, ускоряет идентификацию микобактерий, как в мазках, так и в посевах, но это дорогостоящий тест (50–100 долл. за набор для проведения одного исследования). На сегодняшний день его рекомендуется использовать при положительных результатах мазков на кислотоустойчивые бактерии или в случаях получения ложноотрицательных результатов (с учетом клинических данных) (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2020; *MMWR* 2000; 49:593). При милиарном туберкулезе результаты посевов мокроты положительны только в 25% случаев, в то время как посеvy или мазки на кислотоустойчивые бактерии из других тканей и биологических жидкостей могут с большей вероятностью дать положительный результат, например, мазки и посеvy крови могут быть положительны в 50–60%. Туберкулиновые кожные пробы часто дают ложноотрицательный результат, вероятность которого находится в обратной зависимости от количества лимфоцитов CD4. Например, ложноотрицательные результаты туберкулиновых проб наблюдаются у примерно 65% больных СПИДом с активной формой туберкулеза (*J Infect Dis* 1992; 166:194). Положительные результаты посевов на *M. tuberculosis* обладают близкой к 100% чувствительностью и 97% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2001; 31:1390).

ЛЕЧЕНИЕ. Официальные стандарты лечения туберкулеза, разработанные ATS, CDC и IDSA (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603; *MMWR* 2000; 49:185; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>).

- **Начало лечения ВИЧ-инфекции:** нельзя одновременно начинать лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции из-за наложения побочных эффектов используемых препаратов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий, требований к соблюдению режима приема препаратов и вероятности парадоксальных реакций (связанных с восстановлением иммунной системы). Согласно рекомендациям CDC/ATS: 1) если пациент уже получает АРТ, терапию следует продолжать; 2) не рекомендуется начинать АРТ и противотуберкулезное лечение одновременно; всегда следует сначала начать противотуберкулезную терапию, а затем, через 4–8 недель, начать ВААРТ. Возможно, для пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, у которых количество лимфоцитов $<50 \text{ мкл}^{-1}$, нужно сделать исключение. Рекомендации ВОЗ:
 1. **Количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$:** начать ВААРТ с эфавирензом через 2–8 недель после начала противотуберкулезного лечения; в качестве «третьих препаратов» могут быть также SQV/r и ABC; NVP.
 2. **Количество лимфоцитов CD4 200–350 мкл^{-1} :** решение о назначении ВААРТ принимается индивидуально. Если принято положительное решение о ВААРТ, ее начинают после начальной фазы противотуберкулезного лечения по схемам, содержащим эфавиренз (или невирапин, если в фазе продолжения терапии пациент не принимает рифампин).
 3. **Количество лимфоцитов CD4 $>350 \text{ мкл}^{-1}$:** отложить АРТ.
- **Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных**
 - Атипичные симптомы туберкулеза у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4: меньше случаев кавернозного туберкулеза, поражение нижних и средней долей легких, внелегочные формы туберкулеза.
 - ВИЧ-инфекция повышает риск заболеть туберкулезом в 100 раз; на фоне активного туберкулезного процесса происходит повышение вирусной нагрузки и прогрессирование ВИЧ-инфекции (*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129).

- Лечить туберкулез на фоне ВААПТ достаточно сложно из-за высокой частоты случаев непереносимости препаратов и значимых лекарственных взаимодействий. Если схема ВААПТ содержит не EFV или RTV/SQV, а другой ИП или ННИОТ, то за 2 недели до начала приема ВААПТ следует заменить рифампин на рифабутин, чтобы к моменту начала приема ИП или ННИОТ рифампин был полностью выведен из организма (см. таблицу 6-2d, стр. 365).
- Реактивация туберкулезного процесса при восстановлении функции иммунной системы на фоне ВААПТ происходит у 7–36% пациентов.
- Несмотря на имеющиеся различия, принципы противотуберкулезного лечения и характер ответа на терапию у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных ВИЧ пациентов во многом совпадают.
- Сообщалось о высоких показателях смертности и частоты возникновения входящих в определение СПИДа заболеваний в течение первого месяца противотуберкулезной терапии у пациентов, у которых до начала лечения количество лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл^{-1} (*J Infect Dis* 2004; 190:1670).
- Прочие различия в проведении противотуберкулезной терапии: (1) оптимальная продолжительность курса противотуберкулезной терапии не установлена; (2) пациенты с количеством лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$ должны принимать препараты ежедневно или 3 раза в неделю (в фазе продолжения терапии); (3) рифапентин противопоказан.
- Результаты большого клинического испытания применения стероидов для лечения туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных, проведенного в Кампале, показали, что применение преднизона (50 мг/сутки в течение 2 недель, затем постепенное снижение дозы в течение 6 недель) не вызывало повышения частоты возникновения ОИ или снижения количества лимфоцитов CD4 (*J Infect Dis* 2004; 190:869).
- **Синдром восстановления иммунной системы (парадоксальное ухудшение состояния).** Парадоксальное ухудшение состояния может наблюдаться и у пациентов, не инфицированных ВИЧ, но чаще встречается у ВИЧ-инфицированных. Предполагают, что данный феномен связан с восстановлением функции иммунной системы.
 - Данное состояние характеризуется клиническим ухудшением и нарастанием изменений на рентгенограмме; появляется высокая температура, лимфаденопатия, увеличение очагов в ЦНС, массивные выпоты в серозных полостях (*Arch Intern Med* 2002; 162:97; *Chest* 2001; 120:193). Необходимо исключить другие причины, особенно неэффективность лечения туберкулеза и лимфомы.
 - При возникновении тяжелых клинических проявлений назначают преднизон 1 мг/кг/сут в течение 1–2 недель, затем дозу постепенно снижают. Лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза продолжают (о назначении кортикостероидов см. выше).
 - Легкие или умеренные клинические проявления: лечить симптоматически; продолжить лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Таблица 6-1. Лечение туберкулеза, чувствительного к противотуберкулезным препаратам

Препараты	Фаза 1 (начальная фаза, 8 недель) Дозы, продолжительность	Фаза 2 (фаза продолжения терапии)* Схема, дозы, минимальная продолжительность
	8 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	7 дней в неделю, 56 доз, 8 недель или 5 дней в неделю, 40 доз, 8 недель	INH/RIF 7 дней в неделю, 126 доз или 5 дней в неделю, 90 доз, 18 недель INH/RIF 2 раза в неделю, 36 доз, 18 недель [†]
	2 недели/6 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	7 дней в неделю, 14 доз в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю 12 доз, 6 недель [†]	INH/RIF 2 раза в неделю, 36 доз, 18 недель [†]
	8 недель	
INH, RIF, PZA, EMB	3 раза в неделю, 24 дозы, 8 недель [†]	INH/RIF 3 раза в неделю, 54 дозы, 18 недель [†]
	8 недель	
INH, RIF, EMB	7 дней в неделю, 56 доз или 5 дней в неделю, 40 доз [†]	INH/RIF 7 дней в неделю, 217 доз или 5 дней в неделю, 155 доз, 31 неделя INH/RIF 2 раза в неделю, 62 дозы, 31 неделя [†]

INH = изониазид; RIF = рифампин или рифабутин; PZA = пиразинамид; EMB = этамбутол

* Длительность фазы продолжения терапии для пациентов с кавернозным туберкулезом (на момент начала терапии), для тех, у кого наблюдается замедленный ответ на терапию, и тех, у кого через 2 месяца от начала терапии сохраняется бактериовыделение, должна составлять 31 неделю; весь курс противотуберкулезного лечения при этом составляет 9 месяцев (39 недель)

[†] Пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹, в течение фазы индукции (первые 8 недель) должны принимать препараты ежедневно, а во время фазы продолжения терапии — ежедневно или 3 раза в неделю. Эта рекомендация основана на результатах наблюдения за 156 участниками исследования TBTC Study 23, принимавшими препараты 2 раза в неделю; у 5 из них сформировалась резистентность к рифамицину (MMWR 2002; 51:214).

ТАБЛИЦА 6-2. Противотуберкулезные препараты

Таблица 6-2а. Препараты первой линии: дозы

Препарат	Ежедневный прием	2 раза в неделю	3 раза в неделю
INH	5 мг/кг (300 мг)	15 мг/кг (900 мг)	15 мг/кг (900 мг)
RIF	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)	10 мг/кг (600 мг)
PZA (кг)			
40–55	1,0 г	2,0 г	1,5 г
56–75	1,5 г	3,0 г	2,5 г
76–90	2,0 г	4,0 г	3,0 г
EMB (кг)			
40–55	800 мг	2000 мг	1200 мг
56–75	1200 мг	2800 мг	2000 мг
76–90	1600 мг	4000 мг	2400 мг

Таблица 6-2b. Препараты первой линии: побочные эффекты и контроль лабораторных показателей

INH (Изониазид)	
Лекарственные формы	Таблетки 50, 100, 300 мг, а также сироп и формы для в/в введения
Гепатотоксичность	Повышение активности АЛТ у 10–20% пациентов, симптомы лекарственного гепатита у 0,6% пациентов, при приеме изониазида и рифамицина — у 2,7% пациентов. Риск лекарственного поражения печени повышается при злоупотреблении алкоголем, наличии заболевания печени и в послеродовом периоде; риск фульминантного гепатита со смертельным исходом — 0,02%.
Периферическая нейропатия	Выраженность зависит от дозы препарата, частота 0,2%, увеличивается при наличии других факторов риска (диабета, ВИЧ-инфекции, приема других лекарственных препаратов, способных вызывать нейропатию, злоупотребления алкоголем, беременности). Профилактика пиридоксином в суточной дозе 25 мг. Редко: токсическое действие на ЦНС, волчаночный синдром, реакции гиперчувствительности. Изониазид может усиливать вазопрессорные эффекты моноаминов, содержащихся в некоторых пищевых продуктах (сыр, красное вино и т. д.), что проявляется «приливами».
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия	Повышает концентрации фенитоина и карбамазепина, однако рифамицины снижают концентрацию этих препаратов.
Контроль лабораторных показателей	Обычно не требуется. Пациентам с заболеванием печени в анамнезе или при отклонениях показателей функции печени от нормы, не требующих прекращения терапии, следует определять ПФП ежемесячно.
RIF (Рифампин)	
Лекарственные формы	Капсулы 150 мг
Кожные реакции	Зуд ± сыпь
Гриппоподобный синдром	0,4–0,7% при приеме рифампина 2 раза в неделю
Гепатотоксичность	Холестатический гепатит — 0,6%; лекарственный гепатит у 2,7% пациентов, принимающих комбинацию изониазида и рифамицина
Окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет	Предупредить пациентов, что могут окраситься одежда и контактные линзы
Беременность	Безопасен
Лекарственные взаимодействия	Обширны. Снижает до неэффективного уровня концентрацию оральных контрацептивов, метадона, варфарина, ингибиторов протеазы; см. www.cdc.gov/nchstp/tb/ (Отдел по борьбе с туберкулезом, CDC)
Контроль лабораторных показателей	Не требуется

Таблица 6-2b. Препараты первой линии: побочные эффекты и контроль лабораторных показателей (продолжение)

PZA (Пиразинамид)	
Лекарственные формы	Таблетки 500 мг
Гепатотоксичность	Интенсивность токсического действия на печень зависит от дозы; 1% при 25 мг/кг
Полиартралгии не подагрической этиологии	До 40%; показания к отмене терапии возникают редко; симптоматическая терапия аспирином, нестероидными противовоспалительными средствами
Гиперурикемия	Ожидается у всех пациентов, обычно не имеет клинических последствий; острые приступы подагры возникают редко.
Непереносимость со стороны ЖКТ	Обычно легкая
Беременность	Недостаточно данных; применять, если польза оправдывает возможный риск (который не определен)
Контроль лабораторных показателей	В определении уровней мочевой кислоты нет необходимости, хотя на основании концентрации мочевой кислоты можно судить о степени соблюдения режима приема препаратов. Регулярное определение ПФП показано пациентам с заболеваниями печени и при применении препарата в комбинации с рифамицином для лечения латентного туберкулеза.
ЕМВ (Этамбутол)	
Лекарственные формы	Таблетки 100, 400 мг
Побочные эффекты со стороны органов зрения	Снижение остроты зрения или нарушение способности различать зеленый и красный цвета. Риск развития данных побочных эффектов зависит от дозы и при приеме 15 мг/кг минимален; риск повышается при ежедневном приеме и на фоне почечной недостаточности.
Беременность	Безопасен
Контроль лабораторных показателей	Исследование остроты зрения и тест Ишихары для оценки нарушений цветового восприятия. Во время каждого ежемесячного осмотра следует спрашивать пациентов, не произошло ли каких-либо изменений остроты зрения или цветового восприятия, и предупреждать их о том, что при возникновении любых нарушений зрения следует немедленно сообщить об этом врачу. Показаниями к ежемесячной проверке остроты зрения и цветового восприятия служат прием препарата в дозе >15–20 мг/кг, продолжительность лечения >2 месяцев или почечная недостаточность.

Таблица 6-2с. Препараты второй линии

Рифабутин	300 мг (половина стандартной дозы рифампина)
Циклосерин	10–15 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, разделить на 2 приема
Этионамид	15–20 мг/кг/сут, обычно 500–750 мг, принимать 1 раз в сутки
Стрептомицин	15 мг/кг/сут, обычно 1 г 1 раз в сутки. Возраст >50 лет: 10 мг/кг/сут, обычно 750 мг 1 раз в сутки. Стрептомицин вводят в/м или в/в 5–7 дней в неделю в течение 2–4 месяцев, после прекращения бактериовыделения препарат вводят 2–3 раза в неделю
Амикацин/канамицин/капреомицин	Аналогично стрептомицину
ПАСК (парааминосалициловая кислота)	8–12 г/сут, разделить на 2–3 приема
Левифлоксацин	500–1000 мг/сут
Гатифлоксацин/моксифлоксацин	400 мг/сут

Таблица 6-2d. Коррекция доз при одновременном применении ИП/ННИОТ с рифампином или рифабутином (MMWR 2004; 53:37)

ИП или ННИОТ	Рифампин
EFV, 800 мг перед сном	Стандартная доза
SQV/RTV, 400/400 мг 2 раза в сутки	Стандартная доза
Все другие ИП, усиленные ритонавиром ИП и комбинации на основе невирапина нельзя применять с рифампином	
ИП или ННИОТ	Рифабутин
IDV, 1000 мг каждые 8 часов; если с ритонавиром – в стандартной дозе	150 мг/сут или 300 мг 2–3 раза в неделю*
NFV, 1000 мг 3 раза в сутки или 1250 мг 2 раза в сутки	150 мг/сут или 300 мг 2–3 раза в неделю*
FPV или FPV/r – в стандартных дозах	150 мг/сут или 300 мг 2–3 раза в неделю*
EFV, 600 мг ежедневно (в стандартной дозе)	450 мг/сут или 600 мг 2–3 раза в неделю*
RTV в качестве единственного ИП или для усиления – в стандартных дозах	150 мг 2–3 раза в неделю*
NPV – в стандартных дозах	300 мг/сут или 300 мг 2–3 раза в неделю*
DLV – не рекомендуется	
RTV/SQV – в стандартных дозах	150 мг 2–3 раза в неделю*
LPV/r – в стандартных дозах	150 мг 2–3 раза в неделю*
SQV – противопоказан (за исключением комбинации с ритонавиром)	300 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю*
ATV – в стандартной дозе	150 мг 1 раз в 2 дня или 3 раза в неделю

* Пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ и активным туберкулезом должны принимать препараты чаще трех раз в неделю.

ТАБЛИЦА 6-3. Лечение туберкулеза у отдельных групп пациентов

Таблица 6-3а. Внелегочный туберкулез

Стандартная начальная фаза (комбинация четырех препаратов), затем INH/RIF в течение 4–7 месяцев, за исключением туберкулеза ЦНС, лечение которого проводится в течение 9–12 месяцев		
Локализация	Продолжительность	Прием стероидов
Лимфатические узлы	6 месяцев	Нет
Кости или суставы	6–9 месяцев	Нет
Плевра	6 месяцев	Нет
Перикард	6 месяцев	Рекомендуется
ЦНС	9–12 месяцев	Рекомендуется
Диссеминированная форма	6 месяцев	Нет
Мочеполовая система	6 месяцев	Нет
Органы брюшной полости	6 месяцев	Нет

Таблица 6-3b. Беременность и грудное вскармливание

Схема	INH/RIF/EMB в течение 9 месяцев или лечение по стандартной схеме (INH/RIF/EMB/PZA в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 4 месяцев). Проблема заключается в том, что безопасность применения пиразинамида во время беременности полностью не подтверждена. Доказательств того, что пиразинамид способен вызывать побочные эффекты у беременных, не получено, однако опыт его применения недостаточен, чтобы считать этот препарат безопасным при беременности. В отличие от стандартов лечения туберкулеза у беременных, принятых в США, ВОЗ рекомендует применять данный препарат для лечения туберкулеза у беременных.
-------	--

Таблица 6-3c. Почечная недостаточность

Препарат	Доза при клиренсе креатинина <30 мл/мин или для больных на гемодиализе
INH	Стандартная доза; повышенный риск гепатотоксичности – контролировать активность АЛТ
RIF	Стандартная доза
PZA	25–35 мг/кг 3 раза в неделю; см. выше примечание, касающееся ограниченного опыта применения
EMB	15–25 мг/кг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750–1000 мг 3 раза в неделю
Циклосерин	250 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю
Этионамид	Стандартная доза
ПАСК	Стандартная доза
Аминогликозиды	12–15 мг/кг 2–3 раза в неделю

Таблица 6-3d. Печеночная недостаточность

Схема без изониазида	RIF/PZA/EMB в течение 6 месяцев
Схема без пиразинамида	INH/RIF/EMB в течение 2 месяцев, затем INH/RIF в течение 7 месяцев
Схема терапии при тяжелом заболевании печени	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RIF/фторхинолон/циклосерин/аминогликозид в течение 18 месяцев или ▪ Стрептомицин/EMB, фторхинолон/другой препарат второй линии в течение 18–24 месяцев

Таблица 6-3e. Туберкулез, резистентный к препаратам

Препарат, к которому наблюдается резистентность	Схема
INH	RIF/PZA/EMB ± фторхинолон в течение 6 месяцев
INH/RIF	Фторхинолон/PZA/EMB/аминогликозид ± альтернативный препарат в течение 18–24 месяцев
RIF	INH/PZA/EMB ± фторхинолон в течение 9–12 месяцев
INH/RIF + EMB или PZA	Фторхинолон/аминогликозид/2 альтернативных препарата + PZA или EMB (сохранивший активность препарат)

НАБЛЮДЕНИЕ

- **Исходные показатели:** показатели функции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин), креатинин или азот мочевины крови, количество тромбоцитов, клинический анализ крови; при планировании лечения пиразинамидом — уровень мочевой кислоты, при планировании лечения этамбутолом — проверка остроты зрения.

- **Клинические осмотры:** необходимо проводить ежемесячно. Рассказать пациенту о симптомах лекарственного гепатита, при появлении которых следует прекратить прием препаратов и немедленно обратиться к врачу: тошнота, рвота, темный цвет мочи, общая слабость и лихорадка более 3 дней.
- **Лабораторные показатели:** определять показатели функции печени при появлении симптомов гепатита; некоторые специалисты рекомендуют определять их всем пациентам через 1 и через 3 месяца от начала противотуберкулезной терапии, особенно пациентам с заболеваниями печени в анамнезе, пациентам пожилого возраста и больным алкоголизмом. Исследования мокроты (мазки и посевы) необходимо проводить не реже 1 раза в месяц, пока два раза подряд не будет получен отрицательный результат. Некоторые специалисты рекомендуют проводить рентгенографию легких через 2 месяца и после окончания курса противотуберкулезной терапии.
- **Гепатотоксичность:** если активность АЛТ или АСТ в 5 и более раз превышает верхнюю границу нормы, необходимо отменить INH, рифампин + PZA и назначить другие препараты, например, EMB, стрептомицин + хинолон. После возвращения показателей активности печеночных ферментов к норме постепенно (заменяя по одному препарату) возвращаются к первоначальной схеме лечения (*Ann Intern Med* 1993; 119:400). Возможные варианты: 1) стандартная терапия с увеличением частоты определения ПФП; 2) RIF, EMB + PZA в течение 6 месяцев; 3) INH + RIF + EMB в течение 2 месяцев, затем INH + RIF в течение 7 месяцев. При тяжелом заболевании печени в течение первых двух месяцев можно назначить RIF + EMB + фторхинолон.
- Беременность

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ответ на терапию у ВИЧ-инфицированных и у не инфицированных ВИЧ пациентов практически одинаков, за исключением: 1) взаимодействия противотуберкулезных и АРВ препаратов и 2) возможности развития парадоксальных реакций при восстановлении иммунной системы. У большинства пациентов температура нормализуется через 1–2 недели лечения; причиной лихорадки, сохраняющейся более 2 недель, может быть либо резистентность возбудителя туберкулеза к препаратам, либо другое заболевание (*Clin Infect Dis* 1992; 102:797). Результаты посева мокроты становятся отрицательными в течение первых 2 месяцев лечения у 85% пациентов (*N Engl J Med* 2001; 345:189). При получении положительных результатов посева через 2 месяца после начала лечения можно думать о несоблюдении режима приема препаратов или резистентности возбудителя к используемым препаратам. Восстановление иммунной системы может вызвать парадоксальную реакцию, о которой уже упоминалось выше; этот феномен необходимо отличать от неэффективности проводимой терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

- **Показания:** папула при туберкулиновой внутрикожной пробе >5 мм, контакт с больным активным туберкулезом или положительный результат туберкулиновой пробы, по поводу которого лечение не проводилось. Необходимо исключить активную форму туберкулеза.
- **Схема выбора:**
 - Изониазид, 300 мг/сут внутрь + пиридоксин, 50 мг/сут внутрь в течение 9 месяцев.
 - Изониазид, 900 мг 2 раза в неделю + пиридоксин, 50 мг 2 раза в неделю в течение 9 месяцев (терапия под медицинским контролем).
 - Пиразинамид, 20 мг/кг/сут + рифабутин (вместо рифампина) при одновременном приеме ИП или ННИОТ (см. дозы в таблице 6–2d) в течение 2 месяцев.
- **Дополнительные сведения**
 - При применении схем лечения, содержащих рифампин, развиваются лекарственные взаимодействия с ИП и ННИОТ; на фоне АРТ, включающей ИП или ННИОТ, лучше назначать изониазид или провести короткий профилактический курс терапии пиразинамидом и рифампином или рифабутином (дозы приведены в таблице 6-3, стр. 365–366).

- Ранее отдавалось предпочтение комбинации рифампина и пиразинамида, поскольку эффективность двухмесячного курса такой терапии сравнима с эффективностью изониазида, принимаемого в течение 9 месяцев, а вероятность того, что пациент завершит его полностью, выше (*JAMA* 2000; 283:1445). Но в последнее время появились сообщения о развитии тяжелых нарушений функции печени при применении комбинации рифампина и пиразинамида, в том числе сообщалось о 6 летальных исходах; более того, ни у одного из умерших пациентов не было сопутствующей ВИЧ-инфекции (*MMWR* 2001; 50:773). При последующем анализе данных историй болезни 1583 ВИЧ-инфицированных пациентов, участвовавших в данном исследовании, не было выявлено значимых различий в частоте гепатотоксичности; активность АСТ >250 Ед/л была выявлена у 12 из 791 (1,6%) пациента, принимавшего изониазид, и у 15 из 792 (2,1%) пациентов, принимавших RIF/PZA (*Clin Infect Dis* 2004; 39:561). Учитывая высокий риск активной формы туберкулеза, эту схему рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным пациентам, которые, по всей видимости, не смогут пройти полный 9-месячный курс лечения изониазидом; таких пациентов следует осматривать каждые 2 недели, а также регулярно (перед началом лечения, через 2, 4 и 6 недель) определять показатели функции печени (уровень билирубина и активность трансаминаз) и выполнять клинический анализ крови.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ, УСТОЙЧИВЫМИ К ИЗОНИАЗИДУ: рифампин 600 мг/сут внутрь + пиразинамид 20 мг/кг в течение 2 месяцев или рифабутин 150–450 мг/сут (см. таблицу 6-3, стр. 365) + пиразинамид в течение 2 месяцев. Выбор между рифампином и рифабутином зависит от препаратов, входящих в схему ВААРТ.

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ: фторхинолон + пиразинамид или этамбутол + пиразинамид (при выборе схемы учитываются результаты исследования возбудителя на чувствительность к препаратам и сведения об эпидемиологической ситуации, полученные из органов управления здравоохранением).

Mycobacterium xenopi

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** рифампин, этамбутол и стрептомицин.
- **Дополнительные сведения.** Клинические проявления: узелковое поражение легких (*Clin Infect Dis* 1997; 25:206).

Nocardia asteroides

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Характерны узелковые инфильтраты в легких, распадающиеся с образованием полостей. Клинические проявления стерты, заболевание прогрессирует медленно. Для установления диагноза необходимо обнаружить *Nocardia* в отделяемом бронхов. Очень важно в направлении на анализ указать необходимость модифицированной окраски мазка на кислотоустойчивые бактерии, использования специальных сред для посевов и инкубации посевов не менее 3–5 дней, необходимых для роста этих бактерий. Диагноз устанавливается на основании обнаружения возбудителя в сочетании с типичной клинической картиной заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** сульфадиазин или трисульфопиридин 3–12 г/сут внутрь или в/в не менее 6 месяцев (доза должна подбираться таким образом, чтобы концентрация препарата в плазме крови через 2 часа после приема составляла 100–150 мг/л) или ТМП-СМК (ТМП 5–15 мг/кг/сут) внутрь или в/в.
- **Альтернативные схемы:**
 - Миноциклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки не менее 6 месяцев.
 - Предложены также другие схемы лечения: имипенем + амикацин; сульфонамид + амикацин или миноциклин; цефтриаксон + амикацин.
- **Дополнительные сведения**
 - Предпочтение отдается сульфаниламидам; триметоприм не обладает активностью в отношении *Nocardia*, но, тем не менее, ТМП-СМК назначают часто, поскольку его удобно принимать.
 - При повышенной чувствительности к сульфаниламидам можно провести десенсибилизацию (см. раздел «ТМП-СМК», стр. 319).
 - Дозы сульфаниамидов или ТМП-СМК подбирают в зависимости от степени тяжести заболевания. При поражении легких и кожных покровов назначают низкие дозы препаратов; при поражении ЦНС, тяжелом течении заболевания или диссеминированной форме назначают высокие дозы.
 - Как правило, в течение 3–6 недель препараты вводят парентерально, затем переходят на прием внутрь.
 - При лечении сульфаниламидами необходимо следить за концентрацией этих препаратов (добиваясь поддержания терапевтического уровня), следить за функцией почек (опасность кристаллурии и азотемии) и обеспечить прием большого количества жидкости.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов клиническое улучшение наступает через 5 дней после начала лечения. Неэффективность терапии может быть связана с: 1) резистентностью; 2) развитием септической формы; 3) необходимостью дренирования абсцесса хирургическим путем. При неэффективности других схем лечения можно назначить комбинацию имипенема и амикацина (*Clin Infect Dis* 1996; 22:891).

Penicillium marneffe

Пенициллиоз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. *P. marneffe* вызывает эндемичные инфекции в Юго-Восточной Азии, преимущественно на севере Таиланда и юге Китая (*Lancet* 1994; 344:110; *AIDS* 1994; 8(suppl 2):35; *N Engl J Med* 1998; 339:1739). Инфекция обычно развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹. Характерными клиническими проявлениями служат лихорадка, истощение, поражение кожи (папулезная сыпь ± пупкообразное вдавление в центре; элементы похожи на контагиозный моллюск) и поражение различных органов: печени (гепатомегалия, боли в животе, повышение активности щелочной фосфатазы), костного мозга (цитопения) и/или лимфаденопатия. Диагноз устанавливается при обнаружении возбудителя в посевах, мазках или при гистологическом исследовании биоптата. Наиболее часто возбудитель обнаруживается в окрашенных по Райту мазках из материала, полученного при соскобе кожи, биопсии лимфатических узлов и аспирации костного мозга (*Lancet* 1994; 344:110). В мазках обнаруживают овальные клетки дрожжевого грибка, некоторые с характерной перегородкой в центре (*J Med Mycol* 1993; 4:195).

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

■ Схемы выбора:

- Тяжелое течение заболевания: амфотерицин В, 0,6 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем итраконазол в растворе для приема внутрь 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 недель (*Clin Infect Dis* 1998; 26:1107).
- Умеренное и легкое течение заболевания: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

■ Поддерживающая терапия: итраконазол 200 мг внутрь в течение всей жизни (*N Engl J Med* 1998; 339:1739).

■ Дополнительные сведения

- Эндемичные районы: Таиланд, Гонконг, Китай, Вьетнам и Индонезия (*Emerg Infect Dis* 1996; 2:109; *Lancet* 1994; 344:110).
- Исследование чувствительности возбудителя *in vitro*: хорошая чувствительность к амфотерицину В, кетоконазолу, миконазолу и 5-фторурацилу (*J Mycol Med* 1995; 5:21; *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2407).
- Флуконазол уступает по эффективности итраконазолу (*Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2407).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Ответ на терапию при использовании рекомендуемой схемы лечения амфотерицином и итраконазолом наблюдается в 93% случаев (*Clin Infect Dis* 1998; 26:1107).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

см. «JC вирус», стр. 352

Pneumocystis jiroveci (*P. carinii*)*

(*N Engl J Med* 2004; 350:2487)

Пневмоцистная пневмония

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Подострое начало с постепенным (в течение нескольких дней или недель) нарастанием одышки при физической нагрузке, непродуктивного (сухого) кашля, лихорадки и болей в грудной клетке. При физикальном осмотре выявляются лихорадка, тахикардия, повышенная частота дыхательных движений ± хрипы в легких.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ: гипоксемия со снижением PO_2 или увеличением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (A-a градиента) в покое или, в легких случаях, после физической нагрузки. Уровень ЛДГ обычно >500 мг/дл. На рентгенограмме грудной клетки, как правило, выявляются двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты, однако в 20% случаев патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют (*Am J Roentgenol* 1997; 169:967). К атипичным проявлениям относятся узелки, полости и буллы. Довольно часто развивается пневмоторакс, который служит характерным осложнением этого заболевания. На снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, обнаруживается феномен «матового стекла» (диффузное уменьшение прозрачности легочной ткани), а сканирование с галлием позволяет обнаружить повышенный захват радиофармпрепарата тканью легких у пациентов, у которых отсутствуют патологические изменения на рентгенограмме грудной клетки. Отсутствие патологических изменений на снимках, полученных методом КТ с использованием тонких срезов, не позволяет исключить пневмоцистную пневмонию.

ДИАГНОСТИКА. Стандартным методом диагностики пневмоцистной пневмонии служит исследование образца индуцированной мокроты (по результатам метаанализа 7 публикаций чувствительность этого метода в среднем составляет 56% [*Eur Respir J* 2002; 20:982]) или смывов с поверхности бронхов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже; чувствительность метода составляет более 95%. Поскольку чувствительность исследования индуцированной мокроты низкая, пациентам с отрицательными результатами необходимо выполнить бронхоскопию. К стандартным методам окрашивания для выявления цист и трофозоитов относятся окрашивание крезиловым фиолетовым, по Гимза, красителем «Дифф-Квик» (Diff-Quik), по Райту и по Граму-Вейгерту. Стенки цист контрастируются при окрашивании метенамином серебра по Гомори, по Граму-Вейгерту и толудиновым синим. Некоторые лаборатории предпочитают использовать иммунофлуоресцентные красители, применение которых может повысить частоту выявления возбудителя (*Eur Respir J* 2002; 20:982). В настоящее время изучается диагностическая ценность исследования смывов со слизистой полости рта на пневмоцисты методом ПЦР. По предварительным данным чувствительность этого метода составляет 70–90%, а специфичность — 85%; невысокая специфичность объясняется возможным носительством возбудителя. Если это так, то повысить специфичность можно, выбрав некоторое пороговое значение количества обнаруженных пневмоцист и диагностируя инфекцию при превышении этого порога (*J Infect Dis* 2004; 189:1697). Возбудитель продолжает обнаруживаться в мазках в течение нескольких недель после окончания курса лечения, другие методы диагностики также могут продолжать показывать положительный результат (*N Engl J Med* 2004; 350:2487), поэтому лечение можно начинать до забора образцов биоматериала для исследований.

* *P. carinii* была переименована в *P. jiroveci*, но для обозначения пневмоцистной пневмонии в англоязычной литературе сохранилась аббревиатура PCP (*Emerg Infect Dis* 2002; 8:891).

ЛЕЧЕНИЕ

■ Схемы выбора:

- Триметоприм 15–20 мг/кг/сут + сульфаметоксазол 75–100 мг/кг/сут внутрь или в/в в течение 3 недель (указанная суточная доза делится на 3–4 приема; чаще всего принимают по 320/1600 мг (2 таблетки по 160/800 мг) 3 раза в сутки). При легкой форме заболевания или быстром наступлении эффекта курс лечения можно сократить до 2 недель.
- Гипоксемия: пациенты с умеренным и тяжелым течением заболевания ($PO_2 < 70$ мм Hg или альвеоло-артериальный градиент (A-a) > 35 мм Hg) нуждаются в назначении кортикостероидов (преднизон 40 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем 20 мг/сут до завершения курса лечения), причем необходимо начать лечение как можно раньше. Можно вводить метилпреднизолон в/в (75% от дозы преднизона). Эффективность кортикостероидов при гипоксемии доказана (*N Engl J Med* 1990; 323:1451; *N Engl J Med* 1990; 323:1500). Прием кортикостероидов сопряжен с опасностью токсического действия препаратов на ЦНС и развитием оппортунистических инфекций, в том числе кандидозного стоматита, криптококкоза, инфекции вирусом простого герпеса, туберкулеза (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:345).

■ Альтернативные схемы:

- ТМП 15 мг/кг/сут внутрь + дапсон 100 мг/сут внутрь в течение 3 недель (*Ann Intern Med* 1996; 124:792; *N Engl J Med* 1990; 320:323).
- Пентамидин 3–4 мг/кг/сут в/в (длительность инфузии не менее 60 мин.) в течение 3 недель. Используется для лечения тяжелых форм заболевания (*Ann Intern Med* 1986; 105:37; *Ann Intern Med* 1990; 113:203; *Ann Intern Med* 1994; 121:174).
- Клиндамицин 600–900 мг в/в каждые 6–8 часов или 300–450 мг внутрь каждые 6 часов + примахин* 15–30 мг/кг (из расчета на основание) внутрь в течение 3 недель (*Clin Infect Dis* 1994; 18:905; *Clin Infect Dis* 1998; 27:524; *Arch Intern Med* 2001; 161:1529).

- Атоваквон 750 мг в форме суспензии для приема внутрь 2 раза в сутки во время еды в течение 3 недель (*N Engl J Med* 1993; 328:1521; *Ann Intern Med* 1994; 121:154).
- Триметрексат 45 мг/м²/сут в/в + лейковорин 20 мг/м² внутрь или в/в каждые 6 часов ± дапсон 100 мг/сут; лейковорин принимают на 3 дня дольше, чем триметрексат (*J Infect Dis* 1994; 170:165).

▪ **Дополнительные сведения**

- Некоторые специалисты рекомендуют назначать триметоприм в дозе 15 мг/кг/сут. Однако более низкие дозы, по всей видимости, столь же эффективны и лучше переносятся (*N Engl J Med* 1993; 328:1521; *Ann Intern Med* 1996; 124:792).
- В исследовании ACTG 108 было показано, что схемы ТМП-СМК, ТМП + дапсон и клиндамицин + примахин обладают одинаковой эффективностью при заболевании легкой и умеренной степени тяжести (*Ann Intern Med* 1996; 124:792).
- Резистентность *P. jiroveci* к сульфаниламидам, по-видимому, связана с мутациями гена дигидроптероатсинтетазы (*J Infect Dis* 2000; 182:1192; *J Infect Dis* 1999; 180:1969; *J Infect Dis* 2000; 182:551). Однако связь между мутациями этого гена и неэффективностью проводимой терапии не доказана (*J Infect Dis* 2000; 182:551; *JAMA* 2001; 286:2450).
- Побочные эффекты ТМП-СМК наблюдаются в 25–50% случаев; преимущественно кожные проявления (30–55%), лихорадка (30–40%), лейкопения (30–40%), азотемия (1–5%), гепатит (20%), тромбоцитопения (15%) и гипокалиемия (ТМП) (*J Infect Dis* 1995; 171:1295; *Lancet* 1991; 338:431). Большинство пациентов могут продолжать прием препарата, принимая антигистаминные средства при кожных высыпаниях, жаропонижающие при лихорадке и противорвотные при тошноте.
- Специалисты пока не пришли к единому мнению по поводу начала ВААРТ во время курса лечения ПП. Некоторые исследователи сообщают об улучшении показателей краткосрочной выживаемости (*J Infect Dis* 2001; 183:1409), но есть сообщения и о развитии парадоксального ухудшения состояния пациента, возможно, вследствие восстановления функции иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:841). Описан случай развития острой дыхательной недостаточности у пациента с синдромом восстановления иммунной системы (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847).
- Географическое распространение заболевания указывает на возможность передачи инфекции от человека к человеку (*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1617; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1622; *N Engl J Med* 2000; 19:1416; *Emerg Infect Dis* 2003; 9:132). Однако в настоящее время стандарты ведения больных не содержат рекомендацию изолировать больных ПП от людей, восприимчивых к данному заболеванию.

▪ **Профилактика:** см. стр. 50.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наступает медленно, обычно на 5–7 день лечения. При наличии подозрения о неэффективности ТМП-СМК данный препарат можно отменить только после 4–8 дней лечения. Побочные реакции на препараты развиваются часто и могут ошибочно трактоваться как отсутствие лечебного эффекта (*Ann Intern Med* 1996; 124:972). При отсутствии лечения смертность среди больных пневмоцистной пневмонией составляет 100%; среди госпитализированных пациентов, получающих лечение в соответствии с принятыми стандартами, она равна 15–20%, а среди нуждающихся в респираторной поддержке — 60% (*AIDS* 2003; 17:73). Результаты одного мета-анализа показали, что схема примахин + клиндамицин наиболее эффективна в качестве схемы «отчаяния» (*Arch Intern Med* 2001; 161:1529).

Pseudomonas aeruginosa

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина + положительные результаты посевов, полученных из в норме стерильных тканей. Необходимо учитывать, что *P. aeruginosa* может контаминировать материал, полученный из дыхательных путей (мокроту, секрет бронхов и др.); контаминация наиболее вероятна, если пациент ранее принимал антибиотики, или при обнаружении небольшой концентрации микроорганизма.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** аминогликозиды + беталактамы, обладающие активностью в отношении псевдомонад (цефтазидим, цефоперазон, цефепим, тикарциллин, имипенем, пиперациллин).
- **Альтернативные схемы:** монотерапия беталактамом, обладающим активностью в отношении псевдомонад (цефтазидимом, цефепимом, пиперациллином), карбапенемом (имипенемом, меропенемом), цiproфлорксацином, аминогликозидом.
- **Дополнительные сведения**
 - При выборе антибиотика учитывают результаты исследования чувствительности *in vitro*.
 - Факторы риска инфекции — нейтропения, прием кортикостероидов, количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹; по возможности, их следует устранить.
 - Распространенное утверждение о том, что при лечении *P. aeruginosa* следует назначать комбинацию двух антибиотиков разных классов, обладающих активностью против *P. aeruginosa*, является спорным. Как и при лечении других инфекционных заболеваний, при данной инфекции необходимо назначить препарат, обладающий активностью против возбудителя *in vitro*, и, при легочной инфекции, препарат, который способен проникать в жидкость, выстилающую альвеолы.

Rhodococcus equi

Обзор 67 случаев инфекций, вызванных *Rhodococcus equi*, показал, что у пациентов развивалась подострая легочная инфекция с инфильтратами, выявляемыми на рентгенограммах легких; абсцедирование наблюдалось у 45 пациентов. Медианное значение количества лимфоцитов CD4 составило 35 мкл⁻¹ (*Chest* 2003; 123:1). *R. equi* обнаруживался в посевах крови в 50–80% случаях, в мокроте — в 50% случаев (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1379).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схема выбора:** ванкомицин 2 г/сут в/в или имипенем 2 г/сут в/в, обычно в комбинации с рифампином 600 мг/сут внутрь или цiproфлорксацином 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или эритромицином внутрь или в/в в течение не менее 2 недель, затем переходят на пероральный прием препаратов в течение 6 месяцев. В лечении больных очень важную роль играет ВААПТ (*Chest* 2003; 123:1).
- **Дополнительные сведения**
 - Лечение необходимо назначать с учетом чувствительности микроорганизма. Чаще всего отмечается чувствительность к фторхинолонам, ванкомицину, аминогликозидам (амикацину), имипенему, эритромицину и рифампину; резистентность *in vitro* к пенициллину и цефалоспорином (*Clin Infect Dis* 2002; 34:1379; *Chest* 2003; 123:1).
 - Иногда на основании результатов определения чувствительности *in vitro* применяются другие препараты: тетрациклин, клиндамицин или ТМП-СМК.
 - Единого мнения по поводу длительности терапии не существует, но, поскольку заболевание часто рецидивирует, большинство специалистов рекомендует длительную поддерживающую терапию макролидами или фторхинолонами внутрь. К этим препаратам может сформироваться резистентность.

- Решающее значение для достижения эффекта от проводимого лечения может иметь восстановление иммунной системы с помощью ВААРТ.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Прогноз до применения ВААРТ был неудовлетворительным (*Medicine* 1994; 73:119). Прогноз лечения антибактериальными препаратами на фоне восстановления иммунной системы — благоприятный. При отсутствии или неэффективности ВААРТ в 30–40% случаев заболевание переходит в хроническую форму или заканчивается летальным исходом.

Salmonella spp.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В США наиболее распространены штаммы *S. enteritidis* и *S. typhimurium*.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331)

- **Схема выбора:** ципрофлоксацин, 500–700 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки; при нетяжелом течении и отсутствии бактериемии продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней; пациенты с поздними стадиями ВИЧ-инфекции ($CD4 < 200 \text{ мкл}^{-1}$) ± бактериемией должны получать препарат не менее 4–6 недель. Другие фторхинолоны (гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин) столь же эффективны.
- **Поддерживающая терапия для пациентов с тяжелым иммунодефицитом и бактериемией:** ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- **Альтернативные схемы:** ТМП 5–10 мг/кг/сут/СМК в/в (ТМП-СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки) более 2 недель или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в не менее 2 недель (см. выше относительно продолжительности курса лечения).
- **Дополнительные сведения**
 - У больных сальмонеллезом без иммунодефицита часто наблюдается положительная динамика без лечения антибиотиками. Большинство специалистов рекомендуют назначать антибиотики всем ВИЧ-инфицированным пациентам в связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных высокий риск развития бактериемии (рекомендации CDC/IDSA).
 - Течение заболевания носит рецидивирующий характер; эрадикация сальмонелл у носителей наблюдалась только после лечения ципрофлоксацином.
 - Зидовудин обладает активностью в отношении большинства штаммов сальмонеллы и может обеспечить эффективную профилактику (*J Infect Dis* 1999; 179:1553).
 - При выборе схемы терапии необходимо учитывать результаты исследования чувствительности *in vitro*, особенно к ампициллину. Предпочтительнее назначать ТМП-СМК при наличии чувствительности к нему. Есть отдельные сообщения о редких случаях резистентности сальмонелл к ципрофлоксацину (*N Engl J Med* 2001; 344:1572).
 - Поддерживающая терапия: некоторые специалисты рекомендуют назначать ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев или ТМП 5 мг/кг/сут (ТМП-СМК 160/800 мг 2 раза в сутки). Показания к назначению поддерживающей терапии, рекомендации в отношении схем и продолжительности такой терапии пока не определены.

Staphylococcus aureus

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются следующие виды стафилококковых инфекций.

- **Фурункулез.** Наблюдается эпидемия стафилококковых инфекций, в том числе «внебольничным штаммом» метициллин-резистентного золотистого стафилококка (штамм USA 300), который обнаруживается у непропорционально высокого количества МСМ, но без четкой связи с ВИЧ-инфекцией или употреблением инъекционных наркотиков. Этот штамм распространен повсеместно, принадлежит к одной линии и характеризуется наличием генов, кодирующих лейкоцидин Пантон-Валентайна (возможный фактор вирулентности), и генного комплекса Мес IV (детерминанты резистентности к метициллину, отличной от детерминант резистентности Мес I-III, обнаруживаемых у нозокомиальных MRSA). Этот штамм наиболее часто вызывает два вида инфекций: тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, особенно фурункулы, и некротическую пневмонию. Инфекции мягких тканей составляют подавляющее большинство среди всех случаев инфекций, вызванных MRSA (штаммом USA 300).
- **Рекомендации по ведению больных.** 1) Посевы с определением чувствительности к антибиотикам. Большинство изолятов штамма USA 300 резистентны к метициллину и чувствительны ко многим другим антибиотикам, включая ТМП-СМК, макролиды, клиндамицин, тетрациклин и аминогликозиды. 2) Хирургическое вскрытие фурункулов. 3) Если принято решение о назначении антибиотиков, рекомендуется назначить ТМП-СМК или доксициклин; клиндамицин можно назначить, если штамм чувствителен к эритромицину, или при отрицательном результате теста на индуцируемую резистентность (D-теста). 4) Очень важно соблюдать меры инфекционного контроля, особенно если пациент находится в стационаре. На раны должны быть наложены повязки, необходимо тщательно соблюдать гигиену рук.
- **Пиомиозит** — гнойная инфекция мышечной ткани, вызываемая *S. aureus*, как правило, чувствительными к метициллину штаммами; ее иногда называют «тропический пиомиозит», поскольку она часто встречается в тропических странах. В большинстве случаев больные жалуются на лихорадку и локализованную боль; диагноз обычно устанавливается с помощью КТ (*Radiographics* 2004; 24:1029). Лечение заключается в дренировании очага инфекции и назначении антибиотиков исходя из результатов определения чувствительности возбудителя *in vitro* (*Am J Med* 2004; 117:420; *J Rheumatol* 2001; 28:802). У некоторых пациентов наступает улучшение только на фоне антибиотикотерапии, без хирургического вмешательства (*Am Surg* 2000; 66:1064).
- **Стафилококковые инфекции, связанные с введением наркотиков инъекционным путем,** включают 1) инфекции кожи и мягких тканей, 2) инфекции дискового пространства, 3) инфекции грудинно-ключичного сочленения, 4) эндокардит, преимущественно с поражением трехстворчатого клапана. Все эти инфекции были хорошо известны задолго до появления первых случаев ВИЧ-инфекции, и при появлении ВИЧ-инфекции существенно не изменились ни показатели заболеваемости, ни рекомендации по лечению.

ЛЕЧЕНИЕ

▪ Схемы выбора:

- **Парентерально:** метициллин-чувствительные *S. aureus* (MSSA): антистафилококковые бета-лактамы (нафциллин, оксациллин, цефазолин, цефтриаксон) ± гентамицин, 1 мг/кг в/в каждые 8 часов, или рифампин, 300 мг внутрь 2 раза в сутки.
Внутрь: цефалексин 500 мг 4 раза в сутки, диклоксациллин 500 мг 4 раза в сутки, клиндамицин 300 мг 3 раза в сутки или фторхинолон.
- Нозокомиальные метициллин-резистентные *S. aureus* (MRSA): ванкомицин 1 г в/в каждые 12 часов ± гентамицин или рифампин (в дозах, указанных выше). Альтернативные препараты включают линезолид, 600 мг 2 раза в сутки в/в или внутрь, и даптомицин, 4 мг/кг/сут в/в.
- Внебольничные штаммы MRSA: часто бывают чувствительны к ТМП-СМК, клиндамицину и доксициклину, а также ванкомицину и линезолиду. При тяжелых инфекциях может быть целесообразно назначать комбинации этих препаратов или комбинировать их с рифампином (*MMWR* 2003; 52:993).

■ Дополнительные сведения

- Фторхинолоны: перед применением необходимо определить чувствительность к ним возбудителя *in vitro*. К фторхинолонам резистентны 10% штаммов MSSA и 90% нозокомиальных штаммов MRSA.
- Доля MRSA среди *S. aureus* — возбудителей внебольничных инфекций различается в зависимости от региона; чаще всего сообщается о 20–50%; эти штаммы устойчивы ко всем беталактам, но чувствительны к ТМП-СМК, рифампину, тетрациклину, клиндамицину, макролидам и фторхинолонам (*Nature* 2002; 417:477; *Lancet* 2002; 359:1819; *JAMA* 2000; 286:1201).
- При эндокардите трехстворчатого клапана: нафциллин + гентамицин (MSSA) в течение 2 недель (*Ann Intern Med* 1988; 109:619); однако ВИЧ-инфицированным пациентам обычно не рекомендуется назначать такие короткие курсы антибиотиков.
- При эндокардите трехстворчатого клапана, вызванного MSSA, предпочтительнее назначать нафциллин + оксациллин, нежели ванкомицин (*Clin Infect Dis* 2001; 33:120).

Streptococcus pneumoniae

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ВИЧ-инфекция повышает риск заболеть внебольничной пневмонией в 8 раз (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523), причем частота выявления *S. pneumoniae* как возбудителя пневмонии повышается в 150–300 раз (*JAMA* 1991; 265:3275). В ходе недавно проведенного на Тайване клинического исследования было выявлено существенное снижение частоты пневмококковой пневмонии и бактериемии среди ВИЧ-инфицированных, вакцинированных *Пневмоваксом* (*Vaccine* 2004; 22:2006). Частота возникновения внебольничной пневмонии и пневмококковой бактериемии коррелировала с показателями количества лимфоцитов CD4. У пациентов с пневмококковой бактериемией в течение последующих 6 месяцев с вероятностью 8–25% развивалась повторная бактериемия (*JAMA* 1991; 265:3275; *J Infect Dis* 2002; 185:1364). У большинства пациентов повторная бактериемия была вызвана новыми штаммами *S. pneumoniae*, и, таким образом, не была рецидивом заболевания. Клинические проявления пневмококковой пневмонии и пневмококковой бактериемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией такие же, как и у неинфицированных ВИЧ пациентов. Стандартное лабораторное обследование госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией включает рентгенографию грудной клетки и определение возбудителя пневмонии при помощи посевов крови, посевов отделяемого бронхов, микроскопии окрашенных по Граму мазков отделяемого бронхов, а также определения антигена *S. pneumoniae* в моче. У ВИЧ-инфицированных пациентов с пневмококковой бактериемией обычно наблюдается хороший ответ на антибиотикотерапию. Кроме того, показатели выживаемости в этой группе больных свидетельствуют о значительно более благоприятном прогнозе лечения по сравнению с другими группами пациентов с пневмококковой бактериемией (*Mayo Clin Proc* 2004; 79:604).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Схемы выбора:** пенициллин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон (см. раздел «Дополнительные сведения»), или телитромицин (*Кетек*), или фторхинолоны (при установленной или предполагаемой резистентности к пенициллину): левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин.
- **Альтернативные схемы:** макролиды.
- **Дополнительные сведения**
 - Определение чувствительности *in vitro*: данные о чувствительности *S. pneumoniae* по результатам исследований 10 000 клинических изолятов, выделенных в США в 2000–2002 годах: резистентны к пенициллину — 14%, к макролидам — 25%, к

клиндамицину — 6%, к доксициклину — 6%, к левофлоксацину — 1% (*Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1790).

- Пенициллин-резистентные штаммы: инфекции, вызванные высокоустойчивыми к пенициллину штаммами, следует лечить телитромицином или фторхинолонами (левофлоксацином, гатифлоксацином или моксифлоксацином). Эмпирическая терапия ТМП-СМК в настоящее время не рекомендуется в связи с высокой частотой резистентности. Резистентность к фторхинолонам пока встречается редко (менее 2% штаммов), но количество резистентных штаммов растет (*N Engl J Med* 2002; 346:747; *Emerg Infect Dis* 2002; 8:594).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У большинства пациентов отмечается хорошая реакция на проводимое лечение (посевы крови становятся стерильными через 24–48 часов, а клиническое улучшение отмечается на 1–3 сутки). Переход с в/в введения на пероральный прием препаратов возможен после наступления клинического улучшения, стабилизации показателей жизненно важных функций и газов крови, если пациент способен глотать таблетки.

Toxoplasma gondii

Токсоплазменный энцефалит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Практически все случаи токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных обусловлены реактивацией латентной инфекции и развиваются у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. Токсоплазмами инфицировано примерно 15% жителей США; в некоторых европейских странах и развивающихся странах доля инфицированных составляет 50–75%. Типичными клиническими проявлениями токсоплазменного энцефалита служат лихорадка, головные боли, спутанность сознания и/или очаговые неврологические нарушения. Диагноз устанавливается на основании 1) патологических изменений на снимках, полученных с помощью КТ и МРТ, 2) обнаружения антител к *T. gondii* и положительного результата исследования СМЖ на токсоплазму методом ПЦР, 3) ответа на терапию. Типичные симптомы: не менее двух кольцевидных очагов повышенной плотности на МРТ, лихорадка, очаговые неврологические нарушения и наличие антител к токсоплазме класса IgG (>90% больных). Исследование СМЖ методом ПЦР на *T. gondii* обладает 50% чувствительностью и >96% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). После окончания курса лечения результат ПЦР становится отрицательным. *T. gondii* можно обнаружить в биоптате мозга с помощью окраски гематоксилин-эозином или иммунопероксидазой, однако необходимость в проведении биопсии возникает крайне редко. Провести дифференциальный диагноз между лимфомой ЦНС и токсоплазменным энцефалитом часто помогает ОЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). У большинства пациентов в первые 2 недели лечения наблюдается клиническое улучшение и уменьшение изменений на МР-томограммах, что подтверждает диагноз токсоплазмоза (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ: ОСТРАЯ ИНФЕКЦИЯ (≥6 недель)

- **Схема выбора:** пириметамин в нагрузочной дозе 200 мг внутрь однократно, затем согласно таблице:

Препарат	Вес <60 кг	Вес >60 кг
Пириметамин	50 мг внутрь 1 раз в сутки	75 мг внутрь 1 раз в сутки
Лейковорин	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки	10–20 мг внутрь 1 раз в сутки
Сульфадiazин	1 г внутрь 4 раза в сутки	1,5 г внутрь 4 раза в сутки
Продолжительность: ≥6 недель		
При масс-эффекте назначают дексаметазон 4 мг внутрь или в/в каждые 6 часов.		

▪ **Альтернативные схемы:**

- Пириметамин + лейковорин (см. схему выбора) + клиндамицин, 600 мг в/в или внутрь каждые 6 часов, в течение ≥ 6 недель.
- Пириметамин + лейковорин (в дозах, указанных выше) + азитромицин, 900–1200 мг внутрь 1 раз в сутки.
- ТМП-СМК (5 мг/кг триметоприма + 25 мг/кг сульфаметоксазола), в/в или внутрь 2 раза в сутки.
- Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды, и пириметамин + лейковорин (в дозах, указанных выше).
- Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды + сульфадиазин, 1000–1500 мг внутрь каждые 6 часов.
- Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды.

▪ **Дополнительные сведения**

- Предпочтительнее назначать схему пириметамин + сульфадиазин; схема пириметамин + клиндамицин менее эффективна, но лучше переносится (*Clin Infect Dis* 1996; 22:268). Все другие вышеперечисленные схемы лечения изучены не так хорошо.
- Клиническое улучшение наблюдается в течение первой недели курса лечения, а регрессию изменений, выявленных при помощи КТ или МРТ, ожидают к концу второй недели. Неэффективность лечения и/или неуверенность в диагнозе служат показаниями к стереотаксической биопсии головного мозга, которая позволяет поставить точный диагноз в 98% случаев (*Clin Infect Dis* 2000; 30:49).
- Для уменьшения токсичности пириметамина лейковорин можно назначать в дозе не менее 50 мг/сут.
- В связи с непредсказуемым усвоением атоваквона может потребоваться измерение его концентрации в сыворотке крови; необходимо поддерживать концентрацию препарата ≥ 18 мкг/мл.
- Альтернативные схемы: азитромицин, *AIDS* 2001; 15:583; кларитромицин, *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2049; атоваквон, *Clin Infect Dis* 2002; 34:1243; ТМП-СМК, *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- **Схема выбора:** Пириметамин, 25–50 мг/сут внутрь + лейковорин, 10–25 мг/сут + сульфадиазин, 500–1000 мг внутрь каждые 6 часов (50% от нагрузочной дозы).
- **Альтернативная схема:** Пириметамин, 25–50 мг/сут внутрь + лейковорин, 10–25 мг ежедневно + клиндамицин, 300–400 мг внутрь каждые 6–8 часов (50% от нагрузочной дозы); атоваквон, 750 мг внутрь каждые 6–12 часов \pm пириметамин, 25 мг внутрь 1 раз в сутки + лейковорин, 10 мг 1 раз в сутки.
- **Дополнительные сведения**
 - Доказана эффективность комбинаций пириметамин + сульфадиазин и пириметамин + клиндамицин.
 - Профилактика ПП: пириметамин + сульфадиазин, ТМП-СМК и атоваквон + пириметамин обеспечивают эффективную профилактику ПП; схема пириметамин + клиндамицин не способна предотвратить ПП.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: поддерживающую терапию отменяют при стабилизации количества лимфоцитов CD4 на уровне >200 мкл⁻¹ на протяжении 6 месяцев, при условии завершения курса начальной терапии и отсутствии симптомов.

ПРОФИЛАКТИКА: см. стр. 53.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение наступает в течение первой недели у 60–80% пациентов; уменьшение изменений на МР-томограммах ожидается к концу второй недели. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в указанные сроки необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, в том числе первичной лимфомой ЦНС, туберкулезом и абсцессом головного мозга.

Treponema pallidum

Сифилис (MMWR 2002; 51[RR-6]; MMWR 2004; 53[RR-15]:27)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

■ Стадии

- Первичный сифилис: язва на половых органах (твердый шанкр).
- Вторичный сифилис(через 2–8 недель): макулезная, папулезная или макулопапулезная сыпь по всему телу, включая ладони и подошвы, генерализованная лимфаденопатия ± общие симптомы или асептический менингит.
- Третичный сифилис: поражение сердца, ЦНС, органов зрения и слуха, гуммы.
- Латентный сифилис: ранний латентный (<1 года); поздний латентный (>1 года) или неизвестной продолжительности.

- **Диагностика.** Первичный сифилис — исследование отделяемого язвы методом микроскопии в темном поле или методом прямой иммунофлуоресценции. Поздний сифилис (вторичный, третичный и латентный) — нетрепонемные тесты (VDRL или RPR) + трепонемный тест (FTA-ABS). Титры антител, определенные в нетрепонемных тестах, коррелируют с активностью заболевания. Результаты тестов RPR и VDRL могут быть атипичными у пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако трепонемные тесты дают одинаковые результаты как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у не инфицированных ВИЧ. Значимыми считаются изменения титров антител, определенных при помощи RPR или VDRL, более чем в 4 раза. Диагноз нейросифилиса устанавливается на основании результатов исследования СМЖ, в которой обнаруживается мононуклеарный плеоцитоз (10–200 лейкоцитов в 1 мл), умеренное повышение содержания белка и/или положительный результат VDRL. VDRL с СМЖ специфична, но не чувствительна, FTA-ABS с СМЖ чувствительна, но не специфична. Установить диагноз нейросифилиса часто бывает очень сложно из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов VDRL с СМЖ и плеоцитоза (5–15 моноцитов в 1 мл), который может быть интерпретирован как проявление ВИЧ-инфекции, особенно у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹. Если не удастся исключить диагноз нейросифилиса, пациенту следует назначить соответствующее лечение (MMWR 2004; 53[RR-15]:28).

ПОКАЗАНИЯ К ЛЮМБАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ: (1) неврологические нарушения, нарушения зрения и слуха; (2) неэффективность проводимого лечения; (3) поздний латентный сифилис; (4) лечение не пенициллином при определенном с помощью VDRL/RPR титре антител ≥1:32. Некоторые специалисты рекомендуют проводить люмбальную пункцию всем ВИЧ-инфицированным с латентным сифилисом.

ЛЕЧЕНИЕ: аналогично лечению сифилиса у пациентов, не инфицированных ВИЧ, но требуется более тщательное наблюдение для выявления неэффективности терапии или прогрессирования заболевания.

■ Схемы выбора

- **Первичный, вторичный и ранний латентный сифилис** (менее года): бензатин пенициллин G, 2,4 млн Ед в/м однократно.
- **Поздний латентный сифилис** (более года или неизвестной продолжительности): бензатин пенициллин G, 2,4 млн Ед в/м 1 раз в неделю трижды.

- **Нейросифилис:** водный раствор пенициллина G, 18–24 млн Ед/сут в/в (3–4 млн Ед каждые 4 часа) или непрерывная инфузия в течение 10–14 дней ± бензатин пенициллин G, 3 млн Ед 1 раз в неделю трижды по завершении в/в курса.
- **Третичный сифилис:** необходима консультация специалиста.
- **Альтернативные схемы (MMWR 2004; 53[RR-15]:96):**

Ранний сифилис — первичный, вторичный и ранний латентный — лечение проводится под тщательным медицинским контролем

 - Доксидиклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней
 - Цефтриаксон, 1 г в/м или в/в 1 раз в сутки в течение 8–10 дней
 - Азитромицин, 2 г внутрь однократно (*N Engl J Med* 2005; 353:1236)

Поздний латентный сифилис без поражения ЦНС

 - Доксидиклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 28 дней

Нейросифилис

 - Прокаин пенициллин, 2,4 млн Ед 1 раз в сутки + пробенецид, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней ± бензатин пенициллин G 2,4 млн Ед в/м 1 раз в неделю трижды после завершения курса прокаина пенициллина (примечание: пробенецид не рекомендуется назначать пациентам, у которых в анамнезе есть указания на развитие аллергических реакций на сульфаниламиды).
 - При аллергии на пенициллин: цефтриаксон 2 г в/м или в/в 1 раз в сутки в течение 10–14 дней; возможно, более целесообразно провести десенситизацию к пенициллину (см таблицу 6-5, стр. 382).
- **Дополнительные сведения:** всех пациентов необходимо осматривать на предмет поражения глаз и ЦНС. При обнаружении соответствующих симптомов, необходимо выполнить люмбальную пункцию для забора образца СМЖ на исследование, чтобы исключить нейросифилис.

Таблица 6-4. Лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов

Стадия	Лечение	VDRL/RPR	Ожидаемый ответ на лечение	Тактика ведения больных
Первичный	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м однократно	Через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца	1) Снижение титра реактивов в 4 раза через 6–12 месяцев 2) Устойчивое снижение титра реактивов в 4 раза + 3) Отсутствие клинических симптомов сифилиса	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м 1 раз в неделю трижды (если исследование СМЖ дало отрицательный результат)
Вторичный	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м однократно	Через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца	1) Снижение титра реактивов в 4 раза через 6–12 месяцев 2) Устойчивое снижение титра реактивов в 4 раза + 3) Отсутствие клинических симптомов сифилиса	Как указано выше

Таблица 6-4. Лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Стадия	Лечение	VDRL/RPR	Ожидаемый ответ на лечение	Тактика ведения больных
Ранний латентный	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м однократно	Через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца	1) Снижение титра реакинов в 4 раза через 6–12 месяцев 2) Устойчивое снижение титра реакинов в 4 раза + 3) Отсутствие клинических симптомов сифилиса	Повторный курс лечения (если исследование СМЖ дало отрицательный результат)
Поздний латентный	Бензатин пенициллин в дозе 2,4 млн Ед в/м 1 раз в неделю трижды	Через 3, 6, 9, 12, 24 месяца	Снижение титра реакинов в 4 раза через 6–12 месяцев	Исследовать СМЖ, если выявляются 1) клинические симптомы сифилиса, 2) повышение титра реакинов в 4 раза или 3) отсутствие снижения титра реакинов в 4 раза через 6–12 месяцев Повторный курс лечения или лечение нейросифилиса, если исследование СМЖ дало положительный результат*
Нейросифилис	Водный раствор пенициллина, 12–24 млн Ед/сут в/в в течение 10–14 дней ± бензатин пенициллин G в дозе 2,4 млн Ед в/м 1 раз в неделю трижды	Повторить исследование СМЖ через 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения, затем каждые 6 месяцев до тех пор, пока количество лейкоцитов в СМЖ не нормализуется и VDRL с СМЖ не даст отрицательный результат	Снижение кол-ва лейкоцитов в СМЖ через 6 месяцев и нормализация СМЖ через 2 года.	Рассмотреть вопрос о повторном курсе лечения нейросифилиса, если через 6 месяцев после завершения курса лечения* не произошло снижения кол-ва лейкоцитов в СМЖ или если через 2 года после завершения курса лечения VDRL с СМЖ продолжает давать положительный результат*.

* Лейкоцитоз в СМЖ (связанный с нейросифилисом) не уменьшается через 6 месяцев; VDRL с СМЖ через 2 года дает положительный результат; сохраняются клинические проявления нейросифилиса; титр реакинов в СМЖ (определенный с помощью VDRL) повышается в 4 раза и более через 6 месяцев после завершения курса лечения или не происходит снижения исходного титра реакинов $\geq 1:16$ в 2 раза через 6 месяцев или в 4 раза через 12 месяцев после завершения курса лечения.

Таблица 6-5. Аллергологические кожные пробы на пенициллин и десенсибилизация (MMWR 2002; 51[RR-6]:28)

Кожные пробы с пенициллином							
<ul style="list-style-type: none"> Реагенты: бензилпенициллоил поли-L-лизин (<i>Pre-Pen</i>) + малые аллергенные детерминанты. При отсутствии малых аллергенных детерминант можно использовать только <i>Pre-Pen</i>. Положительный контроль накожной пробы — стандартный раствор гистамина (1 мг/мл). Отрицательный контроль — используемый растворитель (обычно физиологический раствор). Последовательность выполнения: накожная проба → положительный результат (волдырь >4 мм в диаметре через 15 минут) = аллергия на пенициллин. Отрицательный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = недостоверная реакция. Положительный результат контрольной пробы с гистамином + отрицательная проба на пенициллин = выполнить внутрикожную пробу. Накожная (скарификационная) проба: скарифицировать небольшой участок на предплечье иглой 26G (без появления крови), нанести на царапину каплю раствора. Появление через 15 минут волдыря диаметром >4 мм указывает на положительный результат. Внутрикожная проба: 0,02 мл аллергена ввести внутрикожно в предплечье иглой 26G или 27G; если через 15 минут волдырь более чем на 2 мм больше, чем волдырь на введение растворителя и волдырь при накожной пробе = положительный результат 							
Десенсибилизация							
<ul style="list-style-type: none"> Показания: положительный результат кожной пробы. Пути введения препарата: перорально или в/в; пероральный прием более безопасен и прост. Место проведения: стационар. Длительность: 4 часа. Схема: вводить препарат каждые 15 минут, для приема внутрь разводить указанное количество пенициллина в 30 мл растворителя (физраствора). 							
Доза	Ед/мл	мл	Ед	Доза	Ед/мл	мл	Ед
1	1 000	0,1	100	8	10 000	1,2	12 000
2	1 000	0,2	200	9	10 000	2,4	24 000
3	1 000	0,4	400	10	10 000	4,8	48 000
4	1 000	0,8	800	11	80 000	1,0	80 000
5	1 000	1,6	1 600	12	80 000	2,0	160 000
6	1 000	3,2	3 200	13	80 000	4,0	320 000
7	1 000	6,4	6 400	14	80 000	8,0	640 000

7. Поражение различных органов и систем

Патология сердца и легких

Дилатационная кардиомиопатия (*N Engl J Med* 1998; 339:1153)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен. Гипотезы: 1) митохондриальная дисфункция как побочный эффект терапии зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 116:311; *Cardiovasc Res* 2003; 60:147; *Clin Infect Dis* 2003; 37:109; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:S30), 2) ВИЧ-инфекция клеток миокарда (*N Engl J Med* 1998; 339:1093), 3) дефицит L-карнитина (*AIDS* 1992; 6:203) и 4) дефицит селена (*J Parenteral Ent Nutr* 1991; 15:347).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. По результатам продольных (лонгитудинальных) исследований, признаки кардиомиопатии выявляются у 6–8% пациентов (*Eur Heart J* 1992; 13:1452; *Clin Immunol Immunopath* 1993; 68:234). Однако, по результатам скринингового эхокардиографического обследования, диастолическая дисфункция левого желудочка развивается у значительно большего количества пациентов; вероятность ее обнаружения возрастает с тяжестью иммунодефицита (*Heart* 1998; 80:184).

СИМПТОМЫ: застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, цианоз, обмороки.

ДИАГНОСТИКА: фракция выброса <50% от нормы (по данным эхокардиографии) ± нарушения ритма на ЭКГ, которые нельзя объяснить другими причинами.

ЛЕЧЕНИЕ (*Am J Cardiol* 1999; 83:1A)

БААРТ

- **Ингибитор АПФ:** эналаприл 2,5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 20 мг 2 раза в сутки). Альтернативные препараты: каптоприл 6,25 мг 3 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 50 мг 3 раза в сутки) или лизиноприл 10 мг в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 40 мг в сутки).
- **Если симптомы сохраняются,** добавить мочегонное средство — гидрохлортиазид 25–50 мг/сут, или фуросемид 10–40 мг/сут (до 240 мг 2 раза в сутки), или спиронолактон 25 мг/сут (до 50 мг 2 раза в сутки).
- При отсутствии эффекта от проводимой терапии: дигоксин 0,125–0,25 мг/сут.
- **Другие подходы:** лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии; отказ от употребления алкоголя и кокаина; отмена зидовудина; некоторые специалисты рекомендуют прием пищевых добавок, содержащих карнитин и/или селен, в случае дефицита этих веществ.

Поражение сердечно-сосудистой системы, вызванное приемом антиретровирусных препаратов (см. стр. 108 и табл. 4-25, стр. 110)

Легочная гипертензия (см. *Adv Cardiol* 2003; 40:197)

ПАТОГЕНЕЗ: легочная гипертензия предположительно вызывается герпесвирусом человека 8 типа (*N Engl J Med* 2003; 349:1113)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Встречается достаточно редко, практически не зависит от количества лимфоцитов CD4. Гистологические изменения такие же, как и при первичной легочной гипертензии.

СИМПТОМЫ. Основным симптом — одышка при физической нагрузке. Другие симптомы — боль в груди при физической нагрузке, обморок, кашель, кровохарканье и повышенная утомляемость.

ДИАГНОСТИКА. На рентгенограммах грудной клетки выявляется расширение легочного ствола или центральных легочных сосудов (на ранних стадиях), выраженная дилатация правого желудочка и правого предсердия (на поздних стадиях). При эхокардиографии обнаруживаются расширенные правое предсердие и правый желудочек ± недостаточность трехстворчатого клапана. Систолическое давление в легочной артерии, измеренное при доплеровской эхокардиографии, превышает 30 мм рт. ст. Лучшим диагностическим методом является катетеризация полостей сердца, выявляющая повышенное давление в легочной артерии и в правом предсердии и нормальное давление заклинивания в капиллярах легких. При томографии легких и исследовании функции легких отклонений от нормы не выявляется.

ЛЕЧЕНИЕ (как правило, заболевание прогрессирует, несмотря на лечение)

- **БААПТ.** По результатам некоторых исследований, БААПТ способствует улучшению состояния больных (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1178), результаты других исследований это не подтверждают (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1549).
- **Эпопростенол** (простациклин) (*Angiology* 2000; 162:1846; *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433)
- **Мочегонные**
- **Антикоагулянт (перорально)**
- **Силденафил** 25 мг/сут. Повышать дозу на 25 мг каждые 3–4 дня до 25 мг 4 раза в сутки (*AIDS* 2001; 15:1747; *AIDS* 2002; 16:1568; *N Engl J Med* 2000; 343:1342). Обратите внимание на лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.
- **Противовирусная терапия.** Возможно, легочную гипертензию вызывает герпесвирус человека 8 типа, однако целесообразность применения препаратов, обладающих активностью против этого вируса (ганцикловира, фоскарнета и циклофовира), пока не установлена. Эти препараты, по-видимому, не влияют на течение саркомы Капоши, которую также вызывает герпесвирус человека 8 типа (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:34).

Инфекционный эндокардит трехстворчатого клапана

ВОЗБУДИТЕЛИ. Инфекционный эндокардит у ПИН в 50–70% случаев вызывает *S. aureus* (см. стр. 374); в 20% случаев — стрептококки.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. По результатам продольного (лонгитудинального) исследования, включавшего 2529 ПИН, которые наблюдались в течение 16 469 пациенто-лет, инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных развивался в 4 раза чаще (13,8/1000 пациенто-лет по сравнению с 3,3/1000 пациенто-лет) (*J Infect Dis* 2002; 185:1761).

СИМПТОМЫ: лихорадка, одышка, потеря веса.

ДИАГНОСТИКА. Критерии Университета Дьюка:

Точный диагноз: соответствие либо двум основным критериям, либо одному основному и трем дополнительным критериям, либо пяти дополнительным критериям;

Предположительный диагноз: соответствие либо одному основному и одному дополнительному критериям, либо трем дополнительным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200; *Clin Infect Dis* 2000; 30:L33).

- **Основные критерии:** 1) обнаружение возможного возбудителя ИЭ в посевах ≥ 2 раздельно взятых образцов крови или персистирующая бактериемия и 2) наличие эхокардиографических признаков поражения эндокарда или появление нового шума клапанной регургитации.
- **Дополнительные критерии:** 1) ПИН или наличие других предрасполагающих факторов; 2) температура $>38^{\circ}\text{C}$; 3) сосудистые проявления; 4) иммунологические нарушения; 5) бактериемия, не соответствующая основным критериям, и 6) изменения на Эхо-КГ, не соответствующие основным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Нафциллин** 12 г в сутки внутривенно в течение 4 недель + тобрамицин 1 мг/кг каждые 8 часов в течение 3–5 дней (*Ann Intern Med* 1988; 109:619; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:559). Примечание: потребителям инъекционных наркотиков при неосложненном ИЭ трехстворчатого клапана, вызванного золотистым стафилококком, рекомендуется назначать двухнедельный курс антибиотикотерапии нафциллином и тобрамицином, однако такой укороченный курс нельзя применять при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией.
- **Ванкомицин** 1 г внутривенно каждые 12 часов в течение 4 недель + тобрамицин 1 мг/кг каждые 8 часов в течение 3–5 дней. (Этот курс следует назначать только для лечения эндокардита, вызванного метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка, или при наличии абсолютных противопоказаний к терапии бета-лактамами).
- **Хирургическое вмешательство:** замена клапана у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется низким операционным риском, но отдаленный прогноз неблагоприятен, если пациент относится к группе ПИН (*Ann Thorac Surg* 2003; 76:478).

Поражения кожи

Бациллярный ангиоматоз (*Arch Intern Med* 1994; 154:524; *Dermatology* 2000; 21:326; *Clin Infect Dis* 2005; 40:S154) (см. стр. 329)

ВОЗБУДИТЕЛИ: *Bartonella henselae* и *B. quintana*. Оба возбудителя вызывают поражения кожи, которые не отличаются по внешнему виду и гистопатологическим признакам, лечение также одинаковое, однако эти возбудители характеризуются разной тропностью к органам и системам человеческого организма.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: папулы, узелки, образования на ножке и бородавки. Сначала появляются красные или пурпурные папулы, которые постепенно превращаются в узелки или в образования на ножке. Это сосудистые образования, которые при травме обильно кровоточат. Как правило, выявляется один или несколько очагов поражения, однако их число может достигать нескольких сотен.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводится с саркомой Капоши, старческой ангиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой, дерматофибромой.

ДИАГНОСТИКА. Биопсия кожи: дольчатая пролиферация сосудов с воспалением; окрашивание срезов серебром по методу Вартина-Старри позволяет выявить типичные микроорганизмы в виде скоплений черных палочек. Можно выполнить серологическое обследование (иммунофлюоресцентный анализ и тИФА). Титр антител $>1:256$, определенный при помощи иммунофлюоресцентного анализа, как правило, свидетельствует об острой инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ (см. стр. 330)

Кандидоз кожи и слизистых оболочек (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652)

ПАТОГЕНЕЗ. Поверхностная инфекция кожи и слизистых оболочек; возбудителем, как правило, служит *C. albicans*.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: очаги темно-красного цвета с влажной поверхностью, с полосками отслаивающегося эпидермиса. Вокруг основного очага могут быть папулезные высыпания. Кандидозной этиологии могут быть также опрелости, баланит, глоссит, ангулярный хейлит, паронихии, дистрофия ногтей.

ДИАГНОСТИКА. Как правило, на основании клинических проявлений; в свежих нативных мазках или в мазках, обработанных КОН, обнаруживаются псевдогифы.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Местное:** Кетоконазол, миконазол, клотримазол, эконазол или нистатин — любой препарат наносить на очаги повреждения 2 раза в сутки.
- **Системное:** кетоконазол (200–400 мг внутрь каждый день) или флуконазол (100–200 мг внутрь каждый день).

Криптококкоз (*Clin Infect Dis* 2000; 30:652)

ПАТОГЕНЕЗ. Диссеминированная форма криптококкоза (воротами инфекции обычно служат легкие).

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: узелки, папулы, пустулы или изъязвления на коже; могут напоминать контактный моллюск. Чаще всего локализуются на лице, шее, волосистой части головы.

ДИАГНОСТИКА. Тест на криптококковый антиген в сыворотке крови обычно положителен. В биоптатах кожи, окрашенных метенамином серебра по Гомори, обнаруживаются типичные инкапсулированные почкующиеся дрожжевые клетки; посевы также положительны. Всем пациентам, у которых был обнаружен криптококковый антиген в сыворотке крови или получен положительный результат посева на *C. neoformans*, показана люмбальная пункция.

ЛЕЧЕНИЕ. При отрицательном результате исследования СМЖ на криптококковый антиген назначают флуконазол 400 мг/сут внутрь в течение 8 недель, затем 200 мг/сут. Тактику лечения при обнаружении антигенов возбудителя в СМЖ см. на стр. 335.

Эпидермофитии (дерматомикозы)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. Грибковые инфекции кожи, волос и ногтей.

ВОЗБУДИТЕЛИ: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. soudanense* (*Candida* вызывает типичные поражения ногтей и кожи), *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) вызывает разноцветный лишай. (Примечание: *Candida* и *M. furfur* не относятся к дерматофитам).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Дерматомикоз стоп (tinea pedis).** Зуд, шелушение, трещины и мацерация кожи межпальцевых промежутков. Часто наблюдается сопутствующие дистрофические изменения ногтевых пластинок. Может развиваться поражение кожи стопы и поражение по типу «мокасин» ± поражение межпальцевых промежутков. У всех пациентов наблюдается покраснение кожи в межпальцевых промежутках, сопровождающееся зудом ± трещины, распространение очагов поражения на прилегающие участки кожи и ногти, шелушение.

- **Онихомикоз (tinea unguium).** Начинается, как правило, с утолщения и изменения цвета свободного края ногтя с одной стороны и постепенно захватывает всю ногтевую пластинку, распространяясь в сторону другого края ногтя и кутикулы и превращая ноготь в бесформенную массу ороговевших чешуек.
- **Дерматомироз гладкой кожи (tinea corporis).** Для очагов характерен эксцентрический циркулярный рост с шелушением и разрешением в центре (стригуший лишай).
- **Паховый дерматомироз (tinea cruris).** Красное шелушащееся пятно на внутренней поверхности бедра с четко очерченными краями.

ФОРМЫ: дерматомироз гладкой кожи или стригущий лишай (tinea corporis), паховый дерматомироз (tinea cruris), дерматомироз стоп (tinea pedis), онихомикоз (tinea unguium) и дерматомироз волосистой части головы или стригущий лишай волосистой части головы (tinea capitis).

ДИАГНОСТИКА. Микроскопия соскобов с очагов поражения кожи или с изменившей цвет ногтевой пластинки, обработанных КОН. Диагноз можно уточнить методом выделения возбудителя из материала, полученного при соскобе, на среде Сабуро.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Онихомикоз:** Местное лечение, как правило, неэффективно.
 - **Схемы выбора:** тербинафин (*Ламизил*), 250 мг в сутки в течение 8 недель (при поражении ногтей пальцев рук) или 12 недель (при поражении ногтей пальцев ног). Тербинафин — дорогостоящий препарат и он токсичен для печени, однако лечение тербинафином дает лучшие долгосрочные результаты, чем лечение итраконазолом (*Brit J Dermatol* 1999; 141[Suppl 56]:15).
 - Пульс-терапия итраконазолом (торговое название — *Споранокс*): 400 мг в сутки в течение одной недели в месяц в течение двух месяцев (при поражении ногтей пальцев рук) или трех месяцев (при поражении ногтей пальцев ног). Основные недостатки: токсическое действие на печень и сердечную мышцу, лекарственные взаимодействия с другими препаратами и высокая стоимость лечения доброкачественной инфекции.
- Дерматомироз гладкой кожи (tinea corporis), паховый дерматомироз (tinea cruris), дерматомироз стоп (tinea pedis): Местное лечение от 2 недель (паховый дерматомироз) до 4 недель (дерматомироз стоп):
 - Клотримазол* (*Лотримин*), 1% крем или лосьон 2 раза в сутки
 - Эконазол (*Spectazole*** [*Спектазол*]), 1% крем 1–2 раза в сутки
 - Кетоконазол (*Низорал*), 2% крем 1 раз в сутки
 - Миконазол* (*Monostat-Derm*** [*Моностат-дерм*]), 2% крем 2 раза в сутки
 - Бутенафин (*Mentax*** [*Ментакс*]), 1% крем
 - Тербинафин* (*Ламизил*), 1% крем или гель 1 или 2 раза в сутки
 - Толнафат* (*Тинактин*), 1% крем, гель, присыпка, раствор или аэрозоль 2 раза в сутки

* Отпускаются без рецепта.

** Торговые названия, не зарегистрированные в России. — Прим. пер.

- **Рефрактерное к терапии, хроническое или обширное поражение:** тербинафин, 250 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель; итраконазол, 100–200 мг 1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Гризеофульвин микронизированный (высокодисперсная форма), 250–500 мг 2 раза в сутки. Гризеофульвин следует применять только в случае неэффективности других схем лечения.

Лекарственная сыпь

ПАТОГЕНЕЗ. Чаще всего возникает на фоне приема антимикробных препаратов, в особенности сульфаниламидов (ТМП-СМК, фосампренавира, типранавира), бета-лактамов, противосудорожных препаратов, препаратов класса ННИОТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто наблюдаются кореподобные или экзантематозные высыпания, как правило, сопровождающиеся зудом ± субфебрильной температурой; сыпь появляется обычно в первые 2 недели приема препарата, который больной раньше не принимал, и в первые дни после возобновления приема препарата. Реже возникающие и более тяжелые формы:

- Крапивница: элементы красного цвета, с четким контуром, высыпания сопровождаются сильным зудом.
- Анафилактическая реакция: отек гортани, тошнота, рвота ± шок
- Синдром гиперчувствительности: тяжелая реакция, сопровождающаяся кожными высыпаниями и лихорадкой ± гепатитом, артралгиями, лимфаденопатией и изменениями картины крови (эозинофилией и появлением атипичных лимфоцитов); развивается, как правило, через 2–6 недель после начала приема препарата (*N Engl J Med* 1994; 331:1272). См. информацию об абакавире (стр. 139) и неврапине (стр. 264).
- Синдром Стивенса–Джонсона: лихорадка, эрозивный стоматит, генерализованная темно-красная макулярная сыпь, эрозии ± пузыри, поражение глаз; смертность — 5%.
- Токсический эпидермальный некролиз: эпидермальный некроз с образованием пузырей и отслоением эпидермиса ± поражение слизистых; смертность — 50% (*N Engl J Med* 1994; 331:1272).

ЛЕЧЕНИЕ. При развитии тяжелой кожной реакции с выраженной симптоматикой следует прекратить прием препарата, вызвавшего данную реакцию (информацию о ТМП-СМК см. на стр. 317).

- Зудящие неосложненные лекарственные сыпи: антигистаминные препараты, местно противозудные средства и кортикостероиды.
- Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз: тяжелые формы лечат как ожоги + поддерживающая терапия; кортикостероиды не показаны (*Cutis* 1996; 57:223).

Фолликулит

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее часто встречается бактериальный фолликулит, вызываемый *Staphylococcus aureus*; также фолликулиты вызывают *Pityrosporum ovale* (дрожжевой грибок, размножающийся в волосяных фолликулах), *Demodex folliculorum* (клещ, паразитирующий в фолликулах); бывает также эозинофильный фолликулит, при котором в биоптате кожи обнаруживается асептическое эозинофильное воспаление.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папуло-пустулезные элементы на лице, туловище и конечностях; обычно сопровождаются сильным зудом, что приводит к появлению расчесов; характерны частые обострения и спонтанные ремиссии; обычно развивается при количестве лимфоцитов CD4 50–250 мкл⁻¹. При восстановлении функции иммунной системы может наблюдаться обострение фолликулита.

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина и биопсия: воспалительная реакция в фолликулах ± разрушение фолликулов и формирование абсцессов. Окрашивание биоптата специальными красителями, например, реактивом Шиффа (PAS-реакция) или берлинской лазурью, может помочь обнаружить возбудителя. При эозинофильном фолликулите

обнаруживается множество эозинофилов, разрушающих стенки волосяных фолликулов, и эозинофильные абсцессы. Посевы содержимого пустул могут выявить рост *S. aureus*.

ЛЕЧЕНИЕ. Зависит от этиологии.

- *S. aureus*: местно эритромицин или клиндамицин или системное лечение противостафилококковым антимикробным препаратом.
- *P. ovale*: местное или системное лечение противогрибковыми препаратами.
- *D. folliculorum*: перметрин в форме крема или метронидазол внутрь.
- Эозинофильный фолликулит: местно кортикостероиды, фототерапия УФБ-лучами и/или ПУВА-терапия (*N Engl J Med* 1988; 318:1183; *Arch Dermatol* 1995; 131:360).
- Общее: антигистаминные препараты (высокие дозы, препараты разных классов одновременно) для облегчения симптомов.

Инфекция вирусом простого герпеса (*Clin Infect Dis* 2005; 40:S167) (см. стр. 345)

Опоясывающий лишай (см. стр. 347)

Саркома Капоши (KS) (см. стр. 420)

Узловатая чесотка (*Int J Dermatol* 1999; 37:401)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ: часто наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

ЭТИОЛОГИЯ. Согласно результатам проведенного в Уганде исследования, в ходе которого пациентам выполнялась биопсия кожи, большинство случаев узловатой чесотки было вызвано укусами насекомых; исследователи предложили переименовать данное заболевание, назвав его «чесотка ВИЧ-инфицированных, вызванная укусом насекомого» (*JAMA* 2004; 292:2614).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: гиперпигментированные папулы и узелки до 1 см в диаметре с гиперкератозом. 90% элементов располагается выше линии, соединяющей соски. Основным беспокоящим больного симптомом является сильный зуд, приводящий к появлению расчесов. Признаками постоянного кожного зуда, заставляющего больного постоянно расчесывать кожу, служат хроническая лихенификация пораженных участков кожи, очаги гиперпигментации, линейные эрозии, изъязвления и рубцы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводится с кондиломами, осложненными формами фолликулитов, глубокими грибковыми инфекциями, перфорирующими дерматозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании характерной клинической картины; может потребоваться биопсия. Типичная гистологическая картина: плотные периваскулярные и интерстициальные инфильтраты, содержащие эозинофилы (*JAMA* 2004; 292:2614).

ЛЕЧЕНИЕ. Необходимо разорвать порочный круг: зуд → царапины → лихенификация → усиление зуда. Применяют сильнодействующие кортикостероидные препараты местно с наложением сверху давящих повязок. Улучшение может быть достигнуто также с помощью антигистаминных препаратов внутрь и фототерапии. В случаях, плохо поддающихся лечению, может быть эффективен талидомид, назначаемый в суточной дозе 100 мг (*Arch Dermatol* 2004; 140:845).

Чесотка (MMWR 2002; 51 [RR-6]: 68)

ВОЗБУДИТЕЛЬ: *Sarcoptes scabiei* (клещ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: мелкие, сильно зудящие папулы красного цвета. Зуд усиливается по ночам. Иногда видны чесоточные ходы длиной 3–15 мм, который самка клеща прокладывает в эпидермисе со скоростью 2 мм в сутки для откладывания яиц. Такие чесоточные ходы наиболее часто располагаются в межпальцевых промежутках, на ладонной стороне запястья, около пупка, в подмышечных впадинах, на бедрах и ягодицах, на гениталиях, на стопах и в области молочных желез. Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка) — тяжелая форма чесотки, которая встречается у лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных СПИДом. При этой форме поражаются большие участки кожи; иногда весь кожный покров покрывается чешуйками и корками, под которыми скрываются тысячи клещей.

ДИАГНОЗ устанавливается при обнаружении клеща черепахообразной формы, размерами 0,4 x 0,3 мм, с 8 лапками. Его можно различить невооруженным глазом, но поскольку клещи располагаются в чесоточных ходах, необходимо сделать соскоб пораженного участка кожи и поместить материал под покровное стекло; при 10-кратном увеличении прекрасно видны как сами клещи, так и их яйца.

ЛЕЧЕНИЕ. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, и лица, вступавшие с ним в контакт.

- **Перметрин (5% крем) (Элимит)** наносится на все тело, начиная с шеи; через 8–14 часов препарат смывают. Процедуру повторяют через 1–2 недели. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, даже если у них нет симптомов чесотки. Для обработки взрослого человека обычно достаточно одного тюбика крема «Элимит» (30 г).
- **Линдан (1%) (Kwell [Квелл])**, 30 мл лосьона или 30 г крема наносится тонким слоем на все тело, начиная с шеи; через 8 часов препарат смывают. Линдан дешевле «Элимита», но к нему в редких случаях наблюдается резистентность, а также у него больше побочных эффектов.
- **Ивермектин (Стромектол)**, 200 мкг/кг внутрь, повторить через 2 недели (*N Engl J Med* 1995; 333:26). Не является препаратом выбора для лечения неосложненных случаев.
- Высыпания и зуд могут сохраняться в течение 2 недель после лечения. Об этом следует предупреждать пациентов.
- Одежда и постельное белье должны подвергнуться обеззараживанию путем машинной стирки в горячей воде и сушки горячим воздухом или химчистки.
- **Для уменьшения зуда:** гидроксизин (*Атаракс*) или дифенгидрамин (*Бенадрил*, димедрол).
- **Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка).** Больной подлежит немедленной изоляции; следует строго соблюдать меры профилактики дальнейшего распространения заболевания. Назначают ивермектин 200 мкг/кг внутрь дважды с интервалом 1–2 недели и обработку перметрином до полного исчезновения чешуек и корок. Также рекомендуется применять кератолитические средства, например, гель салициловой кислоты или кремы с мочевиной.

Себорейный дерматит

ВОЗБУДИТЕЛЬ: обычно в очагах поражения обнаруживается дрожжевой грибок *Pityrosporum*, но при себорее у ВИЧ-инфицированных он может не играть основной роли (*J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: эритематозные бляшки без четких границ, покрытые жирными корочками, располагающиеся на волосистой части головы, на лице, за ушными раковинами, в области грудины, в подмышечных областях и, иногда, в паховых областях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с псориазом и дерматомикозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании типичных клинических проявлений.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Кортикостероиды местно:** используются препараты умеренного (триамцинолон 0,1%) или слабого действия (дезонид 0,05%); для лечения дерматита на лице применяется гидрокортизон 2,5%; \pm 2% крем кетоконазола. Препараты наносятся дважды в день до исчезновения эритемы.
- **Шампуни,** содержащие деготь (*Z-tar, Pentrax, DHS tar, T-gel, Ionil T plus*), сульфид селена (*Selsun, Exelderm*) или пиритионин цинка (*Head&Shoulders, Zincon, DHS zinc*), которые применяются ежедневно, или шампуни с кетоконазолом, которые применяются 2 раза в неделю.

Патология желудочно-кишечного тракта

Потеря аппетита, тошнота, рвота

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ: побочные действия лекарственных препаратов (особенно АРВ препаратов, антибиотиков, опиатов и НСПВС), депрессия, патология ЦНС, заболевания ЖКТ, гипогонадизм, беременность, лактацидоз, острый гастроэнтерит.

БААРТ. На тошноту \pm рвоту и/или боли в животе жалуются 2–17% пациентов, принимающих ИП (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1111). Чаще всего расстройство ЖКТ вызывают (в порядке убывания частоты) ритонавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, фосампренавир, атазанавир и саквинавир. Выраженность данного побочного эффекта зависит от дозы препарата. Похожие симптомы часто наблюдаются на фоне приема зидовудина.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: уровень лактата; уровень тестостерона натошак утром; обследование ЖКТ (ФГДС, КТ) и ЦНС (КТ или МРТ головы). Может потребоваться отмена АРВ препарата, вызвавшего такие побочные эффекты, или замена его на другой препарат (замена одного препарата в составе схемы АРТ).

ЛЕЧЕНИЕ зависит от причины, вызвавшей эти симптомы.

▪ Анорексия

- Мегестрола ацетат (*Мегейс*), 400–800 мг 1 раз в сутки. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира. Может снижать уровень тестостерона (иногда мегестрола ацетат приходится назначать в комбинации с тестостероном). На фоне приема мегестрола может повышаться уровень глюкозы в крови.
- Дронабинол (*Маринол*), 2,5 мг 2 раза в сутки; производное каннабинола, содержащегося в марихуане. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира.

▪ Тошнота и рвота

- Прохлорперазин (*Компазин*), 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; триметобензамид (*Тиган*), 250 мг внутрь каждые 6–8 часов; метоклопрамид (*Реглан*), 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; дименгидринат (*Драмамин*), 50 мг внутрь каждые 6–8 часов;

лоразепам (*Ативан*), 0,025–0,05 мг/кг в/в или в/м; галоперидол (*Галдол*), 1–5 мг 2 раза в сутки внутрь или в/м; дронабинол, 2,5–5 мг внутрь 2 раза в сутки; ондансетрон (*Зофран*), 0,2 мг/кг в/в или в/м.

- Необходимо отметить, что производные фенотиазина (*Компазин*, *Галдол*, *Тиган* и *Реглан*) могут вызывать дистонию. Эффективность *Зофрана* доказана только при лечении побочных эффектов химиотерапии онкозаболеваний; его стоимость составляет 16,64 долл. за 4 мг. Применение метоклопрамида является более предпочтительным, чем применение дименгидрината, лоразепама и ондансетрона.
- ЧЭГ: может потребоваться наложение гастростомы методом ЧЭГ для введения питательных веществ и лекарственных препаратов, в том числе APB препаратов, входящих в схему ВААРТ.

Афтозные язвы

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: герпетическая инфекция (ВПГ); ЦМВ-инфекция; изъязвления слизистой, обусловленные побочными эффектами лекарственных препаратов; при незаживающих язвах рекомендуется выполнить биопсию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Легкой степени:** язвы <1 см в диаметре, обычно заживают самостоятельно в течение 10–14 дней.
- **Тяжелой степени:** язвы >1 см в диаметре, глубокие, заживают долго, болезненны и мешают больному принимать пищу и препараты (*AIDS* 1992; 6:963; *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81:141).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Местно 2–4 раза в сутки**
 - Нанесение раствора лидокаина перед едой
 - Триамцинолона гексацетонид (в составе *Orabase* [*Орабейз*])
 - Флюоцинонид-гель (*Lidex* [*Лидекс*]) 0,05% мазь; смешать в пропорции 1:1 с *Orabase* или нанести сначала гель, потом *Orabase*
 - Амлексанокс (*Aphthazol* [*Афмазол*]), 5% паста для нанесения на слизистую ротовой полости (*J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:243)
- **Перорально или инъекции в очаги поражения (в случаях, плохо поддающихся лечению)**
 - Преднизон, 40 мг/сут внутрь в течение 1–2 недель, затем постепенно снижать дозу (*Am J Clin Dermatol* 2003; 4:669)
 - Колхицин, 1,5 мг/сут (*J Am Acad Derm* 1994; 31:459)
 - Дапсон, 100 мг/сут
 - Пентоксифиллин (*Трентал*), 400 мг внутрь 3 раза в сутки во время еды
 - Талидомид, 200 мг/сут внутрь в течение 4–6 недель ± поддерживающая терапия (200 мг 2 раза в неделю). Примечание: в настоящее время исследуется эффективность талидомида для лечения афтозных язв. См. стр. 308 о правилах приобретения препарата. Применение талидомида строго ограничено, но он характеризуется высокой эффективностью (*N Engl J Med* 1997; 337:1086; *Clin Infect Dis* 1995; 20:250; *J Infect Dis* 1999; 180:61; *Arch Derm* 1990; 126:923).

Кандидоз слизистой рта и глотки (молочница) (см. стр. 330)

Острая диарея

(Диагноз острой диареи ставится, если у больного неоформленный или жидкий стул ≥ 3 раз в сутки в течение 3–10 дней)

ДИАГНОСТИКА

Диарея, вызванная лекарственными препаратами

- Антиретровирусные препараты, наиболее часто вызывающие диарею: все ИП, особенно нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир и диданозин (лекарственная форма, содержащая буферные вещества).
- Рекомендуемая терапия (*Clin Infect Dis* 2000; 30:908)
 - Лоперамид 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (до 16 мг/сут).
 - Кальций 500 мг 2 раза в сутки; псиллиум 1 чайная ложка 1–2 раза в сутки или 2 брикетика 1–2 раза в сутки; овсяные отруби 1500 мг 2 раза в сутки.
 - Панкреатические ферменты по 1–2 таблетки во время еды.

Обнаружение возбудителя (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331; *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1042)

- Посев крови: МАК-инфекция, *Salmonella*
- Посев кала на *Salmonella*, *Shigella*, *C. jejuni*, *Vibrio*, *Yersinia*, *E. Coli* 0157
- Анализ кала на токсины А и В *C. difficile*
- Анализ кала на паразиты и яйца глистов, окрашивание на кислотоустойчивые микроорганизмы с применением модифицированной методики (*Cryptosporidia*, *Cyclospora*, *Isospora*), окрашивание трихромом или другим красителем для выявления *Microsporidia*, а также выявление антигенов возбудителей (*Giardia*).

Рентгенологические исследования

- Обычная и контрастная рентгенография, как правило, бесполезны.
- КТ более информативна, особенно при псевдомембранозном колите, ЦМВ-колите и лимфоме.

Эндоскопия наиболее информативна при ЦМВ-инфекции, саркоме Капоши и лимфоме.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 4–8% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей; у ВИЧ-инфицированных МСМ встречается примерно в 39 раз чаще, чем у остальных ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 1997; 24:1107; *Clin Infect Dis* 1998; 26:91; *Clin Infect Dis* 2005; 40:S152)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, может быть с примесью крови, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОЗ устанавливается на основании результатов посевов кала; большинство лабораторий не имеют возможности выделять культуры *C. cinaedi*, *C. fennellii* и др.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331): эритромицин 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 5 дней; резистентность к фторхинолонам наблюдается более чем в 20% случаев.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается примерно у 36% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей (*Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44:325).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул; количество лейкоцитов в кале может быть разным; часто лихорадка, лейкоцитоз, гипоальбуминемия. Практически все больные незадолго до начала заболевания (около двух недель назад) принимали антибактериальные препараты, чаще всего клиндамицин, ампициллин или цефалоспорины, реже — макролиды, фторхинолоны, ТМП-СМК или рифампин. Антиретровирусные, противовирусные и противогрибковые препараты, дапсон и изониазид не связаны с данным заболеванием. Может развиваться при любом количестве лимфоцитов CD4; при снижении количества лимфоцитов CD4 не было выявлено ни статистически значимого увеличения риска развития данного осложнения ВИЧ-инфекции, ни повышения тяжести его течения.

ДИАГНОСТИКА

- Анализ кала на токсины: исследование цитопатического эффекта на культуре клеток или ТИФА (предпочтительно). Может потребоваться повторный анализ.
- Эндоскопия: признаки псевдомембранозного колита (ПМК), обычного колита или норма (показания к эндоскопии возникают редко).
- КТ: признаки колита с утолщением слизистой оболочки.

ЛЕЧЕНИЕ (*N Engl J Med* 2002; 346:334)

- Метронидазол, 250 мг внутрь 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней (схема выбора).
- Ванкомицин, 125 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.
- Препараты, тормозящие перистальтику, например, лоперамид (*Имодиум*) или комбинация атропина и дифеноксилата (*Ломотил*), **противопоказаны**.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, температура снижается в течение первых суток, диарея исчезает в среднем через 5 дней. В 20–25% случаев через 3–14 дней после окончания лечения возникает рецидив. Практически у всех пациентов наблюдается ответ на проводимое лечение, за исключением тех, у кого развивается кишечная непроходимость; рецидивы после окончания лечения возникают у 15–20% пациентов (*N Engl J Med* 2002; 346:334).

Недавно появились сообщения о появлении, возможно, более вирулентного штамма *C. difficile*, который вызывает заболевание с более тяжелыми клиническими проявлениями, вплоть до развития токсического мегаколона, появления показаний для резекции толстой кишки и смерти больного, причем оно хуже поддается терапии (*Clin Infect Dis* 2005;40:1591; *СМАЖ* 2004;171:466). Доказательств того, что у ВИЧ-инфицированных это заболевание развивается чаще или реже, не получено. В тяжелых случаях предпочтительно назначать ванкомицин перорально.

ВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 15–30% ВИЧ-инфицированных с острой диареей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: острая диарея, в одной трети случаев переходит в хроническую; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА. Наиболее часто вирусный энтерит вызывают аденовирусы, астровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы (*N Engl J Med* 1993; 329:14); клинические лаборатории не располагают оборудованием для выявления этих вирусов.

ЛЕЧЕНИЕ. Поддерживающая терапия: регидратация; назначение препаратов, тормозящих перистальтику.

ESCHERICHIA COLI

Таблица 7-1. Штаммы *E. coli* и рекомендуемая терапия

Возбудитель	Клиническая картина	Лечение
Энтеротоксигенные штаммы (ЭТКП)	«Диарея путешественников»	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней ТМП-СМК 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней
Энтерогеморрагические штаммы 0157:H7* (ЭГКП)	Кровавый понос	Антибиотики противопоказаны.
Энтероинвазивные штаммы (ЭИКП)	Дизентерия	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней ТМП-СМК 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
Энтеропатогенные штаммы (ЭПКП)	Частый жидкий стул	<ul style="list-style-type: none"> Антибиотики обычно не применяются. Можно назначить ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней

* В большинстве лабораторий в образце кала могут обнаружить только этот штамм.

SALMONELLA (см. стр. 374)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 5–15% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: посевы кала и крови.

ЛЕЧЕНИЕ (см. стр. 374)

SHIGELLA (*Clin Infect Dis* 2005; 40:S152)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 1–3% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей. У ВИЧ-инфицированных чаще развивается бактериемия и выше риск рецидива заболевания после окончания курса лечения (*Scand J Infect Dis* 1994; 26:411).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, может быть примесь крови в каловых массах, лихорадка, обычно лейкоциты в анализе кала; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: посевы кала.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:331):

- Ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–7 дней.
- ТМП-СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–7 дней. (В случаях, когда заражение произошло за пределами США, возбудитель часто бывает устойчив к ТМП-СМК; кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов часто развиваются побочные эффекты при лечении этим препаратом, поэтому предпочтительно назначать фторхинолоны.)
- Азитромицин, 250 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

ЭТИОЛОГИЯ. Различные неинфекционные факторы; необходимо исключить побочные эффекты лекарственных препаратов (в том числе лактацидоз), погрешности в диете, синдром раздраженной кишки.

ДИАГНОЗ ставится при отрицательных результатах обследования, включая посевы кала, исследования кала на паразиты и яйца глистов и анализ кала на токсины *C. difficile*.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

- Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Офлоксацин 200–300 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 5 дней ± метронидазол (*Arch Intern Med* 1990; 150:541; *Ann Intern Med* 1992; 117:202; *Clin Infect Dis* 2001; 32:331).

Хроническая диарея

(Критерием стадии СПИДа служит развитие хронической диареи — более двух эпизодов неоформленного или жидкого стула в сутки в течение 30 и более суток.)

CRYPTOSPORIDIA (см. стр. 338)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 10–30% случаев хронической диареи у больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул; отсутствие лейкоцитоза в анализе кала; лихорадка (может отсутствовать); синдром мальабсорбции; истощение; для акта дефекации характерны большой объем каловых масс и боли в животе; продолжительность периодов ремиссии до нескольких месяцев; у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ обычно наблюдается рецидивирующее, рефрактерное к терапии и/или хроническое течение заболевания. Самая важная задача — восстановить функцию иммунной системы.

ДИАГНОСТИКА: при микроскопии мазка кала, окрашенного на кислотоустойчивые микроорганизмы по модифицированной методике, обнаруживаются ооцисты размером 4–6 мкм. В продаже есть иммунофлюоресцентные красители, однако их применение не обладает какими-либо преимуществами по сравнению с окрашиванием на кислотоустойчивые микроорганизмы по модифицированной методике (*Clin Infect Dis* 2003; 36:903).

ЛЕЧЕНИЕ (см. стр. 338)

CYCLOSPORA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: менее 1% случаев хронической диареи у больных СПИДом (ВИЧ-инфицированные — не единственная категория лиц, восприимчивых к этой инфекции).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул; количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА: в мазках кала, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы, обнаруживается возбудитель, похожий на *Cryptosporidia*.

ЛЕЧЕНИЕ: ТМП-СМК 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

CYTOMEGALOVIRUS (см. стр. 339)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 15–40% случаев хронической диареи у больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: колит и/или энтерит; в анализе кала лейкоциты, может быть примесь крови; спастические боли в животе; лихорадка; частый жидкий стул, может быть с примесью крови; может вызвать перфорацию кишечника; кровотечение, токсический мегаколон, изъязвление; количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹.

ДИАГНОЗ:

- Биопсия — внутриадерные включения в клетках, а также признаки воспаления и васкулита.
- КТ — поражение всех отделов толстой кишки (панколит) или отдельных частей (сегментарный колит) ± энтерит.
- Нельзя поставить диагноз лишь на основании обнаружения маркеров ЦМВ-инфекции в анализах крови или кала, необходима биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ (см. стр. 340)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Противовирусное лечение не всегда эффективно (*Ann Intern Med* 1990; 112:505; *J Infect Dis* 1993; 167:278); фоскарнет и ганцикловир эффективны лишь в половине случаев (*J Infect Dis* 1995; 172:622). Противовирусная терапия в основном уменьшает выделение ЦМВ.

ENTAMOEBА HISTOLYTICA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: колит; кровавый понос; спастические боли в животе; лейкоциты в анализе кала не определяют (в кале примесь крови); часты случаи бессимптомного носительства; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: исследование кала на паразиты и яйца глистов. Возбудителя необходимо отличать от непатогенной *E. dispar*. В большинстве случаев положительный результат лабораторного исследования кала на *Entamoeba* spp. обусловлен обнаружением *E. dispar* (*J Clin Microbiol* 2003; 41:5041; *Lancet* 2003; 361:1025).

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол, 500–750 мг внутрь или в/в 3 раза в сутки в течение 5–10 дней, затем йодохинол, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 21 дня, или паромомицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней.

GIARDIA LAMBLIA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом (ВИЧ-инфицированные — не единственная категория лиц, восприимчивых к этой инфекции).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул ± синдром мальабсорбции, вздутие живота; метеоризм; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: обнаружение антигенов лямблий в кале.

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

ISOSPORA BELLI (см. стр. 351)

MICROSPORIDIA: ENTEROCYTOZOOM BIENEUSI или ENTEROCYTOZOOM (SEPTATA) INTESTINALIS (см. стр. 353)

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (МАК-инфекция) (см. стр. 355)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 10–20% случаев хронической диареи у больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит, частый жидкий стул; отсутствие лейкоцитоза в анализе кала; часто лихорадка и истощение; разлитая боль в области живота на поздних стадиях; количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА: выделение микобактерий, принадлежащих к *Mycobacterium avium complex*, в посевах крови; в биоптатах выявляются типичные признаки болезни Уиппла, но присутствуют кислотоустойчивые бактерии; дополнительные диагностические данные можно получить с помощью КТ, которая выявляет гепатоспленомегалию, лимфаденопатию и утолщение стенки тонкого кишечника.

ЛЕЧЕНИЕ (см. стр. 355)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ: клиническое улучшение наступает медленно, в течение нескольких недель.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ (НЕПАТОГЕННАЯ)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 20–30% больных СПИДом, страдающих хронической диареей и прошедших полное диагностическое обследование, включающее ФГДС.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: обычно частый жидкий стул небольшими порциями. Диарея либо проходит самостоятельно, либо поддается лечению препаратами, тормозящими перистальтику кишечника (*Gut* 1995; 36:283). Чаще всего не сопровождается значительной потерей веса и проходит самостоятельно.

ДИАГНОСТИКА. В биоптатах обнаруживается атрофия ворсин и гиперплазия крипт; эндоскопическое обследование ЖКТ с биопсией и с последующим исследованием биоптата, в том числе методом электронной микроскопии на микроспоридий, не обнаруживает какого-либо инфекционного возбудителя диареи (*Clin Infect Dis* 1992; 15:726). Данными гистологическими изменениями нельзя объяснить возникновение диареи, поскольку они обнаруживаются и у ВИЧ-инфицированных, у которых нет симптомов со стороны ЖКТ (*Lancet* 1996; 348:379). Если у пациента персистирующая диарея с большим

количеством каловых масс и не удается выявить возбудителя, следует исключить саркому Капоши или лимфому.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия (частый прием пищи небольшими порциями, щадящая диета, из рациона необходимо исключить кофеин и лактозу); атропин/дифеноксилат (*Ломотил*), лоперамид (*Имодиум*); пищевые добавки. Рекомендуют безглютеновую диету.

Эзофагит

Таблица 7-2. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кандидоз	ЦМВ-эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
См. также	Стр. 330	Стр. 342	Стр. 345	Стр. 392
Частота (в качестве основной причины клинических проявлений)	50–70%	10–20%	2–5%	10–20%
Клинические проявления				
Дисфагия	+++	+	+	+
Боль при глотании	++	+++	+++	+++
Кандидоз полости рта и глотки	50–70%	<25%	<25%	<25%
Язвы полости рта	редко	нетипично	часто	нетипично
Боль	разлитая	локализованная	локализованная	локализованная
Лихорадка	нечасто	часто	нечасто	нечасто
Диагностика				
Эндоскопическое обследование	<ul style="list-style-type: none"> Обычно лечение назначают эмпирически Псевдомембранные бляшки; нити гриба могут прорасти всю толщу стенки пищевода 	<ul style="list-style-type: none"> Для назначения лечения необходимо выполнить биопсию Эритема, эрозии или язвы, одиночные или множественные, не сливающиеся, часто в дистальном отделе пищевода 	<ul style="list-style-type: none"> Для назначения лечения необходимо выполнить биопсию Эритема, эрозии или язвы, обычно небольших размеров, сливающиеся, неглубокие 	<ul style="list-style-type: none"> По внешнему виду и локализации язвы похожи на ЦМВ-инфекцию.
Микробиологическое исследование	<ul style="list-style-type: none"> Соскоб: в препаратах, обработанных КОН или реактивом Шиффа (PAS-реакция), обнаруживаются дрожжевые клетки и псевдомицелий При подозрении на наличие у возбудителя резистентных свойств выполняются посевы с определением спектра чувствительности возбудителя 	<ul style="list-style-type: none"> Биопсия: внутриклеточные включения и/или выделение культуры возбудителя Гистологическое исследование биоптата + выделение культуры вируса позволяет поставить точный диагноз. Однако культуральное исследование не рекомендуется ввиду большого количества ложноположительных результатов 	<ul style="list-style-type: none"> Соскоб/биопсия: цитоплазматические включения и многоядерные гигантские клетки, выявление вируса с помощью флюоресцирующих антител и/или выделение культуры вируса 	<ul style="list-style-type: none"> Отрицательные результаты обследования на <i>Candida</i>, ЦМВ и вирус простого герпеса, а также отсутствие другого диагноза

Таблица 7-2. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

	Кандидоз	ЦМВ-эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
Лечение				
Острое заболевание	<p>Флуконазол, 200 мг/сут внутрь, максимальная доза 800 мг/сут</p> <p>В случаях, плохо поддающихся терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Каспофунгин, 70 мг/сут в/в однократно, затем 50 мг/сут, или микофунгин, 150 мг 1 раз в сутки • Раствор итраконазола, 200 мг/сут, или вориконазол, 200 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки (много лекарственных взаимодействий) • Амфотерицин, 0,5–0,7 мг/кг/сут в/в 	<ul style="list-style-type: none"> • Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки 2–3 недели, или валганцикловир, 900 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 900 мг в сутки (если пациент способен проглотить препарат) • Фоскарнет, 40–60 мг/кг каждые 8 часов 2–3 недели • ВААРТ • Противовирусная терапия эффективна в 75% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> • Ацикловир, 200–800 мг внутрь 5 раз в сутки или 5 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 2–3 недель, или валацикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки (если пациент способен проглотить препарат) 	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизон, 40 мг/сут внутрь в течение 7–14 дней, затем снижать дозу на 10 мг в неделю или медленнее • Талидомид, 200 мг/сут внутрь (BJM 1989; 298:432; J Infect Dis 1999; 180:61) • Инъекции кортикостероидов в очаги поражения
Поддерживающая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Флуконазол, 100–200 мг/сут внутрь (показан при частых или тяжелых рецидивах) 	<ul style="list-style-type: none"> • При рецидивирующем течении заболевания рекомендуется поддерживающая терапия валганцикловиром 	<ul style="list-style-type: none"> • Решение о необходимости поддерживающей терапии принимается индивидуально; ацикловир, 200–400 мг внутрь 3–5 раз в сутки 	Не проводится

Дополнительные сведения

1. До начала эпохи ВААРТ симптомы поражения пищевода развивались у одной трети больных СПИДом (*Gut* 1989; 30:1033). Язвы пищевода, как правило, либо обусловлены ЦМВ-инфекцией (45%), либо представляют собой идиопатические (афтозные) язвы (40%). На долю ВПГ-инфекции приходится только 5% случаев поражения пищевода (*Ann Intern Med* 1995; 122:143).
2. При проведении эндоскопии диагноз устанавливается в 70–95% случаев (*Arch J Med* 1991; 151:1567). Если у пациента наступило клиническое улучшение на фоне эмпирического противогрибкового лечения, то необходимости в подтверждении диагноза кандидозного эзофагита с помощью эзофагоскопии нет. Рентгенологическое исследование с барием позволяет установить диагноз только в 20–30% случаев.
3. При появлении симптомов со стороны пищевода необходимо исключить дисфагию, обусловленную побочными эффектами лекарственных препаратов (*Am J Med* 1988; 88:512), к числу которых относятся зидовудин (*Ann Intern Med* 1990; 162:65) и зальцитабин, другие инфекции, в том числе *M. avium*, туберкулез, криптоспоридиоз, *P. jiroveci*, первичную ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром), гистоплазмоз, а также опухоли, в том числе саркому Капоши и лимфому (*BMJ* 1988; 296:92; *Gastrointest Endosc* 1986; 32:96).
4. Для лечения кандидоза препаратом выбора является флуконазол, поскольку эффективность данного препарата подтверждена результатами исследований, его усвояемость хорошо предсказуема, и он меньше взаимодействует с другими лекарственными средствами (по сравнению с другими противогрибковыми препаратами — вориконазолом, кетоконазолом и итраконазолом).

Дифференциальный диагноз. Следует исключить причины, не связанные с ВИЧ-инфекцией, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹. Наиболее часто эзофагит обусловлен приемом определенных препаратов или пищевых продуктов, а также ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ наиболее часто встречается кандидозный эзофагит, реже — идиопатический эзофагит и эзофагиты, вызванные ВПГ и ЦМВ, и совсем редко поражение пищевода вызвано туберкулезом, *M. avium*, гистоплазмозом, *P. jiroveci*, криптоспориidioзом, саркомой Капоши или лимфомой.

Гингивит

ВОЗБУДИТЕЛИ: анаэробные бактерии.

СТАДИИ: краевая гингивальная эритема → некротический гингивит → некротический периодонтит → некротический стоматит.

Таблица 7-3. Стадии гингивита

Стадии	Локализация	Клиническая картина
Краевая гингивальная эритема	Десна	Безболезненная, ярко красная полоса по краю десны
Некротический гингивит	Десна	Десны болезненные, красные, с изъязвлениями
Некротический периодонтит	Десна и кость	Десны болезненные, красные; зубы расшатываются
Некротический стоматит	Десна, кость и мягкие ткани	Десны болезненные, красные; зубы выпадают

ЛЕЧЕНИЕ:

Ежедневный уход за зубами. Чистить щеткой и зубной нитью ± местные антисептики: полоскание рта «Листерином» в течение 30–60 секунд 2 раза в сутки, «Перидексом» и т.д.

Лечение у стоматолога: санация ротовой полости (выскабливание некротического содержимого десневых карманов).

Антибиотики (некротический стоматит): метронидазол; альтернативные препараты — клиндамицин и амоксициллин/клавуланат.

Болезни печени

Дифференциальный диагноз при патологических изменениях показателей функции печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией (JAMA 2004; 292:243)

ГЕПАТИТ

- **Вирусный гепатит А:** острая инфекция (*Clin Infect Dis* 2001; 32:297) (см. стр. 403)
- **Обострение вирусного гепатита В** (у носителей HBsAg) (см. стр. 404)
 1. Отмена тенофовира, ламивудина, эмтрицитабина (*J Hepatol* 1998; 29:306; *J Infect Dis* 2002; 186:23)
 2. Резистентность вируса гепатита В к тенофовиру или, чаще, к эмтрицитабину или ламивудину
 3. Восстановление функции иммунной системы
- **Вирусный гепатит С** (см. стр. 407)

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ ДРУГИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:4426)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ацетаминофена (*Clin Infect Dis* 2004; 38:565), изониазида, ИП, ННИОТ, статинов и т. д.

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ МАК-ИНФЕКЦИЮ И ЦМВ ИНФЕКЦИЮ (*Am J Gastroenterol* 1988; 83:1)

БААРТ

- Синдром восстановления функции иммунной системы (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:426; *Clin Infect Dis* 2004; 38:S65) — см. стр. 418
- Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина — см. стр. 264
- Повышение активности трансаминаз в 3 и более раз по сравнению с верхней границей нормы на фоне приема ИП и ННИОТ наблюдается у 15–30% пациентов; у ВИЧ-инфицированных носителей вируса гепатита С риск в 2 раза выше (*Clin Infect Dis* 2002; 34:831; *JAMA* 2000; 283:74; *Hepatology* 2002; 35:182)
- Жировая дистрофия печени (стеатоз): чаще всего развивается на фоне приема ставудина, реже на фоне приема зидовудина и диданозина; коррелирует с лактацидозом; см. стр. 105
- Коррекция доз препаратов у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени: НИОТ — не требуется; ННИОТ — не требуется, невирапин не назначать или применять с осторожностью; ИП: нелфинавир в стандартных дозах, индинавир/ритонавир — 200/100 мг 2 раза в сутки, лопинавир/ритонавир — может потребоваться терапевтический мониторинг, атазанавир — 300 мг 1 раз в сутки (*Clin Infect Dis* 2004; 40:174), однако клинические данные ограничены.

Холангиопатия у больных СПИДом (*Dig Dis* 1998; 16:205)

ЭТИОЛОГИЯ. Если удастся выявить возбудителя, то наиболее часто обнаруживается *Cryptosporidium* (см. стр. 338). Также холангиопатию могут вызывать микроспоридии, ЦМВ и *Cyclospora*. В 20–40% случаев устанавливается диагноз идиопатической холангиопатии.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Относительно редкое заболевание, преимущественно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Боль в верхнем правом квадранте живота, изменения ПФП, типичные для холестаза. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) (предпочтительно); специфичность ультразвукового исследования составляет 75–95%.

ЛЕЧЕНИЕ. Зависит от причины заболевания. Если обнаружен возбудитель — назначать лечение соответствующей инфекции (ЦМВ, *Cyclospora*). Обычно выполняется механическое расширение суженных желчных протоков и/или папиллотомия.

- **Папиллярный стеноз:** ЭРХПГ со сфинктеротомией для уменьшения болевого синдрома.
- **Холангиопатия без папиллярного стеноза:** урсодезоксихолевая кислота (*Актигалл*) 300 мг внутрь 3 раза в сутки (*Am J Med* 1997; 103:70). Опыт применения ограничен.
- **Стриктуры желчных протоков:** эндоскопическое стентирование.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Средняя продолжительность жизни в эпоху ВААРТ составляет 9 месяцев; если уровень активности щелочной фосфатазы >1000 МЕ/л, то продолжительность жизни меньше (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:2176).

Вирусные гепатиты

Таблица 7-4. Вирусные гепатиты

Тип	Доля лиц, имеющих антитела к вирусу гепатита* Пути передачи	Инкубационный период	Диагностика	Течение заболевания
А	Фекально-оральный; с пищей • Иммуниет против вируса гепатита А есть у 40–50% населения в целом • Острое течение: 50% случаев	15–50 дней	• Острая инфекция: IgM к вирусу гепатита А • О перенесенном гепатите А свидетельствует факт наличия антител к вирусу гепатита А	• Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом: 0,6% случаев • Самоизлечение в >99% случаев • Не переходит в хроническую форму
В	Контакт с кровью, половой контакт • 3–14% населения в целом • 60–80% ПИН • 35–80% MSM	45–160 дней	• Острая инфекция: HBsAg + анти-HBc IgM • Хроническая форма: HBsAg в течение 6 месяцев + анти-HBc IgG • Поствакцинальный иммунитет: анти-HBs	• Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом: 1,4% случаев • Хронический гепатит: 6% случаев среди населения в целом и 10–15% случаев среди больных СПИДом
С	Контакт с кровью (преимущественно) • 1,8% населения в целом • 60–90% ПИН • 60–90% больных гемофилией • 2–8% MSM	15–50 дней	антитела к HCV методом тИФА + определение РНК HCV (количественным методом)	• Хронический гепатит В 85% случаев • В течение 20 лет цирроз печени развивается у 10–15% больных; риск прогрессирования заболевания выше у ВИЧ-инфицированных и у лиц, злоупотребляющих алкоголем • Вирусный гепатит С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на величину риска прогрессирования ВИЧ-инфекции

* Среди взрослого населения США.

Гепатит В

ДИАГНОСТИКА. Если HBsAg обнаруживается в крови пациента в течение ≥ 20 недель, это означает, что гепатит перешел в хроническую форму.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В. Первичная (острая) стадия вирусного гепатита В у взрослых обычно протекает субклинически (со стертыми клиническими проявлениями) и заканчивается либо спонтанным выздоровлением, либо переходом в хроническую форму. Переход в хроническую форму (носительство вируса) происходит примерно в 6–10% случаев, что подтверждается наличием в крови HBsAg (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:416; *J Infect Dis* 1991; 163:1138). Примерно у 25% вирусоносителей развивается хронический активный гепатит, который прогрессирует в цирроз печени в 15–30% случаев и повышает отдаленный риск развития гепатокарциномы. Риск поражения печени определяется скоростью репликации вируса гепатита В; маркерами репликации вируса служат HBeAg и концентрация ДНК вируса гепатита В. У ВИЧ-инфицированных вероятность перехода гепатита В в хроническую форму после острой стадии выше, чем у не инфицированных ВИЧ. У пациентов с коинфекцией ВИЧ и гепатитом В выше концентрация ДНК вируса гепатита В в крови, чаще обнаруживается HBeAg и выше вероятность развития патологических изменений ткани печени, обусловленных действием вируса гепатита В (*Clin Infect Dis* 2003; 37:1678; *Lancet* 2002; 360:1921; *J Acquir Infect Dis Syndr* 1991; 4:416). Вопрос о том, ускоряет ли вирусный гепатит В прогрессирование ВИЧ-инфекции, пока остается открытым, однако установлено, что у пациентов с вирусным гепатитом В более выражено гепатотоксичное действие антиретровирусных препаратов, входящих в схемы ВААРТ (*JAMA* 283; 283:74; *Clin Liver Dis* 2003; 7:475).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- **Установление диагноза.** Анализ на HBsAg, антитела к HBcAg и HBsAg. Вопрос о том, как интерпретировать наличие антител к HBcAg в отсутствие других маркеров инфекции, остается открытым (*J Med Virol* 2000; 62:450; *Clin Infect Dis* 1998; 26:895).
- **Диспансерное наблюдение.** Диагноз хронического гепатита В устанавливается при обнаружении HBsAg в течение более 6 месяцев. В этом случае определяют уровни HBeAg, антител к HBeAg и ДНК вируса гепатита В. Тяжесть поражения печени оценивают при установлении диагноза, а затем каждые 6 месяцев, определяя уровень активности АЛТ, концентрацию альбумина, протромбиновое время, показатели клинического анализа крови, включая количество тромбоцитов, уровень билирубина. В некоторых руководствах содержится рекомендация определять уровень альфа-фетопротейна или проводить ультразвуковое исследование печени каждые 6–12 месяцев для выявления признаков гепатоцеллюлярной карциномы. Повышается ли риск развития гепатокарциномы на фоне ВИЧ-инфекции, неизвестно. (*Clin Infect Dis* 2005; 40(suppl 3):S179). Лучшим методом для определения степени тяжести (на основании активности воспалительно-некротического процесса) и стадии (по степени выраженности фибротических изменений) гепатита служит биопсия печени.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- **Отрицательный результат скринингового обследования на гепатит В.** ВИЧ-инфицированных, у которых при скрининговом обследовании не выявлены HBsAg и антитела к HBsAg, следует вакцинировать против гепатита В (см. стр. 44).
- **Пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В следует** 1) убеждать либо отказаться от употребления алкоголя, либо ограничить его количество; 2) вакцинировать против гепатита А, особенно если количество лимфоцитов CD4 > 200 мкл⁻¹; 3) обследовать для выявления показаний к лечению гепатита В; 4) лечить с использованием схем АРТ, которые включают нуклеозидные аналоги, обладающие активностью против вируса гепатита В (см. ниже); 5) предупреждать о риск передачи вируса гепатита В, в том числе о необходимости обследования лиц, находившихся в эпидемиологически значимом контакте с пациентом, для выявления показаний к вакцинации против гепатита В.

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В обострение гепатита может быть вызвано 1) прекращением приема НИОТ, обладающих активностью против гепатита В (ламивудина, эмтрицитабина, тенофовира); 2) возникновением резистентности вируса гепатита В к НИОТ (особенно к ламивудину и эмтрицитабину) (*Clin Infect Dis* 1999; 28:1032); 3) восстановлением функции иммунной системы на фоне приема схем ВААРТ, как включающих, так и не включающих ламивудин, эмтрицитабин или тенофовир (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1291); 4) гепатотоксичностью антиретровирусных препаратов (см. стр. 112).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Цели:** остановить или замедлить прогрессирование фиброза, чтобы предупредить развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.
- **Показания.** Признаки активной репликации вируса гепатита В: HBeAg+ или ДНК HBV (>100 000 МЕ/мл) + активность АЛТ >2х ВГН и/или признаки воспалительно-некротического процесса в ткани печени по результатам биопсии.
- **Рекомендации** (Европейская конференция по достижению консенсуса, февраль 2005 г.)
 - При отсутствии показаний к ВААРТ
 - (1) Предпочтительно назначать пегилированный интерферон, особенно пациентам, у которых в крови обнаруживается HBeAg, повышена активность АЛТ и вирус гепатита принадлежит к генотипу А или В. Курс лечения ≥6 месяцев, если HBeAg+, или ≥12 месяцев, если обнаруживаются антитела к HBeAg. Если уровень лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹ или есть противопоказания к лечению интерфероном, то следует рассмотреть возможность раннего начала ВААРТ по схеме, включающей тенофовир + эмтрицитабин (комбинированный препарат *Трувада*) или тенофовир + ламивудин.
 - (2) Альтернативными препаратами служат энтекавир и адефовир.
 - При наличии показаний к ВААРТ
 - (3) Если уровень ДНК HBV >100 000 МЕ/мл, следует включить в схему ВААРТ 2 препарата, обладающих активностью против вируса гепатита В.
 - (4) Если у пациента обнаруживаются антитела к HBeAg, низкий уровень ДНК HBV и активность АЛТ в пределах нормы, то назначают схему выбора ВААРТ.
 - (5) При циррозе печени рассмотреть возможность лечения, если уровень ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл; в этом случае лечение интерфероном показано в очень редких случаях.
- **Резистентность вируса гепатита В к ламивудину.** Подтвердить наличие резистентности результатами тестирования на резистентность; назначить схему ВААРТ, содержащую препараты, которые обладают активностью против вируса гепатита В.
- **Наблюдение**
 - На фоне лечения интерфероном следить за изменениями показателей клинического анализа крови и психического состояния.
 - На фоне приема НИОТ следует ожидать снижения уровня ДНК вируса гепатита В на 1 log₁₀ через месяц; определять уровень ДНК вируса гепатита В каждые 3 месяца.
- **Схемы лечения:** см. таблицу 7-5 на следующей странице.

Таблица 7-5. Лечение вирусного гепатита В

Препарат/ Схема лечения	Дополнительные сведения
Альфа-интерферон 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 12–24 недель	У ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность ответа на терапию меньше, чем у неинфицированных ВИЧ пациентов.
Пегилированный интерферон Пегилированный интерферон альфа-2a: 180 мкг 1 раз в неделю или Пегилированный интерферон альфа-2b: 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю	<ul style="list-style-type: none"> Предпочтительная лекарственная форма интерферона Наиболее высокая вероятность излечения
Ламивудин 300 мг в сутки	У большинства пациентов в течение 12 месяцев происходит снижение активности АЛТ и исчезает ДНК HBV, однако HBeAg продолжает обнаруживаться; вероятность возникновения мутации YMDD, обеспечивающей резистентность вируса к ламивудину, через два года от начала лечения составляет 50%, а через 4 года — 90% (<i>Clin Infect Dis</i> 2001;32:963; <i>Clin Infect Dis</i> 2003; 37:1678), при этом возрастает вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV в плазме крови) и повышается активность печеночных трансаминаз.
Адефовир 10 мг в сутки	Адефовир одобрен FDA для лечения вирусного гепатита В. Обладает активностью против штаммов, резистентных к ламивудину; риск формирования резистентности к адефовиру у неинфицированных ВИЧ составляет менее 3% в год (<i>J Hepatol</i> 194; Suppl 2:182). Неактивен против ВИЧ в дозах, используемых для лечения гепатита, и, по-видимому, не приводит к формированию резистентности ВИЧ к аналогам нуклеотидов (<i>Gastroenterology</i> 2003; 125:292).
Тенофовир 300 мг 1 раз в день	Похож на адефовир, но не одобрен FDA для лечения вирусного гепатита В. На фоне приема тенофовира уровень ДНК HBV снижается в среднем на 4 log ₁₀ МЕ/мл, включая резистентные к ламивудину штаммы; риск формирования резистентности к тенофовиру, установленный при краткосрочных наблюдениях, составил менее 2% (<i>N Engl J Med</i> 2003; 348:177; <i>J Infect Dis</i> 2002; 186:1844). При отмене тенофовира может развиваться обострение гепатита В.
Эмтрицитабин 200 мг 1 раз в день	Опыт применения ограничен, однако, по-видимому, этот препарат по величине активности против вируса гепатита В и вероятности развития резистентности не отличается от ламивудина (<i>Am J Gastroenterol</i> 2002; 97:1618)
Тенофовир + эмтрицитабин	Комбинированный препарат <i>Трувада</i> . Комбинация выбора в случаях, когда требуется проводить лечение и ВИЧ-инфекции, и гепатита В. При отмене препарата может развиваться обострение гепатита В.
Энтекавир 0,5 мг 1 раз в сутки или 1 мг 1 раз в сутки (при резистентности к ламивудину)	Не обладает активностью против ВИЧ. Эффективен против вируса гепатита В, хорошо переносится. Препарат следует принимать натошак.

Гепатит С (см. *Ann Intern Med* 2003; 138:197)

ДИАГНОСТИКА. Стандартным лабораторным тестом на гепатит С служит иммуноферментный анализ на антитела к вирусу гепатита С, положительные результаты которого подтверждаются обнаружением РНК HCV; при отрицательном результате исследования на РНК HCV его следует повторить через 6 месяцев, поскольку виремия может быть непостоянной. В отличие от ВИЧ, уровни антител к вирусу гепатита С также могут быть низкими, особенно у ВИЧ-инфицированных, поэтому при подозрении на гепатит С и при отрицательном результате скринингового теста на антитела к HCV следует сделать анализ на РНК HCV (*Blood* 1993; 82:1010; *J Infect Dis* 1994; 170:433). Ложноотрицательные результаты скринингового теста на антитела к HCV наиболее часто наблюдаются при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. В отличие от ВИЧ, уровень вирусной нагрузки HCV не коррелирует с темпом прогрессирования гепатита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Коинфекция вирусом ВИЧ и вирусом гепатита С встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путем. Однако вероятности передачи вирусов каждым из этих путей очень сильно различаются, как указано в таблице ниже.

	Частота передачи ВИЧ и вируса гепатита С (при отсутствии лечения или профилактики)	
	ВИЧ	Вирус гепатита С
Укол инфицированной иглой	0,3%	3%
От мужчины женщине в дискордантных парах	13% в год	3% в год
Перинатальный путь передачи	20–30%	2–5%

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. У 5–25% больных гепатитом С в течение 20 лет от начала заболевания формируется цирроз печени; после появления цирротических изменений вероятность развития печеночной недостаточности составляет 1–2% в год, а гепатоцеллюлярной карциномы — 1–7% в год (*N Engl J Med* 1995; 332:1463; *N Engl J Med* 1992; 327:1906; *N Engl J Med* 1999; 340:1228; *Gastroenterology* 1997; 112:463). У ВИЧ-инфицированных уровень вирусной нагрузки HCV в целом выше, чем у неинфицированных ВИЧ, и вероятность развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у ВИЧ-инфицированных выше в 3 раза (*Clin Infect Dis* 2001; 33:240; *Lancet* 1997; 350:1425; *J Infect Dis* 1996; 174:690; *Blood* 1994; 84:1020; *J Infect Dis* 2000; 181:844; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:602; *J Infect Dis* 1999; 179:1254; *Clin Infect Dis* 2001; 22:562; *J Infect Dis* 2001; 183:1112; *Clin Infect Dis* 2004; 38:128). Другие факторы, повышающие вероятность более быстрого прогрессирования вирусного гепатита С, включают принадлежность к мужскому полу, потребление алкоголя более 50 г/сут, возраст старше 35 лет и низкое количество лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2004; 38:128). Важно отметить, что гепатит С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на прогрессирование ВИЧ-инфекции и осложняющих ее заболеваний, а также не влияет на эффективность ВААРТ (*JAMA* 2002; 288:199). По результатам нескольких исследований, была установлена статистически значимая разница между показателями смертности лиц с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С и лиц только с ВИЧ-инфекцией, однако частично это наблюдение объясняется потреблением инъекционных наркотиков, которое в большей степени характерно для лиц с коинфекцией (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:365). По данным обзора, сделанного Администрацией по делам ветеранов США, у лиц с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С цирроз печени развивается в 10 раз, а рак печени в 5 раз чаще, чем у

лиц только с гепатитом С (*Arch Intern Med* 2004; 164:2349). Частота развития цирроза печени в эпоху ВААРТ увеличилась в 19 раз. Однако, по другим данным, применение ВААРТ привело к значимому снижению смертности от болезней печени (*Lancet* 2003; 362:1708).

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМЫ ВААРТ. Прием антиретровирусных препаратов, особенно ингибиторов протеазы, увеличивает риск бессимптомного повышения уровней активности печеночных трансаминаз у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С (*JAMA* 2000; 283:74; *AIDS* 2000; 14:2895; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:426). Тем не менее, результаты крупного когортного исследования с участием лиц, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, показали, что активность трансаминаз часто спонтанно возвращается к норме даже при продолжении приема ИП, при этом не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой печеночной недостаточности (*JAMA* 2000; 283:74). Четко сформулированного перечня рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии пациентам, коинфицированным ВИЧ и вирусом гепатита С, не существует, хотя широко применяется рекомендация об отмене гепатотоксичных антиретровирусных препаратов в случае появления клинических симптомов гепатита или если уровень активности какой-либо из печеночных трансаминаз превышает либо в 5 раз верхнюю границу нормы, либо в 3,5 раза уровень активности перед началом лечения. У большинства пациентов, у которых степень повышения активности трансаминаз соответствует 3–4 степени тяжести лекарственного гепатита, клинические симптомы отсутствуют (*J Infect Dis* 2002; 186:23). В этих случаях необходимо исключить другие причины поражения печени (гепатиты А и В, оппортунистические инфекции, алкогольное поражение печени, прием других гепатотоксичных препаратов), после чего отменить прием антиретровирусных препаратов, если не была найдена другая причина, которую можно устранить. Если после отмены АРТ уровень активности АЛТ не меняется или возрастает, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени и начала терапии гепатита С. Если же уровень активности АЛТ снижается, назначают новую схему АРТ и тщательно следят за изменениями активности АЛТ на фоне лечения. Невирапин — единственный антиретровирусный препарат, который многие специалисты относят к числу противопоказанных пациентам с заболеваниями печени, включая сочетанную инфекцию вирусом гепатита С, однако нет данных, подтверждающих, что вирус гепатита С играет какую-либо роль в развитии некроза печени, который относится к числу побочных эффектов этого препарата (*Lancet* 2004; 363:1253; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 772). Пациентам с заболеваниями печени типранавир/ритонавир следует назначать с осторожностью.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- **Пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С следует** 1) убеждать отказаться от употребления алкоголя; 2) информировать о мерах профилактики передачи обеих инфекций (использование презервативов и отказ от использования общих игл); 3) вакцинировать против гепатита В и гепатита А при наличии восприимчивости; 4) обследовать для оценки степени тяжести поражения печени и выявления показаний к лечению. Пациентам с циррозом печени желательно определить уровни альфа-фето-протеина или выполнить ультразвуковое исследование печени для выявления гепатоцеллюлярного рака.
- **Оценка тяжести вирусного гепатита С.** При первичном обследовании следует оценить тяжесть поражения печени, определив уровень альбумина в сыворотке крови, протромбиновое время, уровень билирубина, активность АЛТ и показатели клинического анализа крови, включая количество тромбоцитов. Уровень активности АЛТ не дает достаточно информации о тяжести поражения печени. Биопсия печени с гистологическим исследованием дает наиболее полную информацию об активности воспалительного процесса и стадии фиброза, что дает возможность принять решение относительно начала терапии, оценить прогноз заболевания и выявить другие причины поражения печени (*Hepatology* 2001; 33:196). Однако биопсию печени необязательно выполнять перед началом терапии пациентам с относительно неблагоприятным прогнозом. Некоторые пациенты с менее выраженными изменениями ткани печени могут принять решение отложить терапию до

появления нового препарата для лечения гепатита С, однако если цель заключается в том, чтобы избежать интерферонотерапии, то ожидание может быть долгим.

- **Показания к лечению гепатита С:** 1) уровень РНК HCV >50 МЕ/мл; 2) в биоптате печени обнаруживаются портальный или мостовидный фиброз или умеренные воспалительно-некротические изменения; 3) отсутствуют противопоказания к терапии гепатита С; 4) стабильное течение ВИЧ-инфекции; 5) предпочтительно при количестве лимфоцитов >200 мкл⁻¹ и генотипе HCV 2 или 3. Согласно материалам Европейской конференции по достижению консенсуса, проведенной в феврале 2005 года, рекомендуется лечить всех пациентов с гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 2 и 3, у которых нет противопоказаний.
- **Цель лечения.** Цель лечения гепатита С заключается в достижении устойчивого вирусологического ответа — неопределимого уровня РНК HCV через 24 недели после завершения курса лечения, что, по-видимому, указывает на элиминацию HCV из организма.
- **Клинические испытания с участием пациентов с сочетанной инфекцией.** Результаты трех клинических испытаний показали, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1 наблюдается недостаточный (субоптимальный) ответ на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, которая в настоящее время рекомендуется для лечения гепатита С, как показано в таблице 7-6.

Таблица 7-6. Лечение вирусного гепатита С

Клиническое испытание	Схема Продолжительность: 48 нед	Число испытуемых	Устойчивый вирусологический ответ* в зависимости от генотипа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (<i>N Engl J Med</i> 2004; 352:451)	Пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 600–1000 мг/сутки	66	14%	73%
APRICOT (<i>N Engl J Med</i> 2004; 351:438)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800 мг/сутки	289	29%	62%
RIBAVIC (<i>JAMA</i> 2004; 292:2839)	Как указано выше	205	17%	44%

* Устойчивый вирусологический ответ — отрицательный результат исследования на РНК вируса гепатита С через 72 недели от начала лечения или через 24 недели после завершения курса лечения.

1. Длительность всех курсов лечения гепатита С составила 48 недель, включая лечение гепатита, вызванного вирусами генотипов 2 и 3.
2. При сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1, который обнаруживается в 70% случаев, частота достижения устойчивого вирусологического ответа была значительно ниже 45–55%, т. е. частоты, которая была установлена для больных гепатитом С, не инфицированных ВИЧ (*N Engl J Med* 2002; 347:975; *Lancet* 2001; 358:958). Частота устойчивого вирусологического ответа при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 2 или 3 была высокой и сравнимой с частотой ответа при моноинфекции вирусом гепатита С, однако следует заметить, что продолжительность лечения при сочетанной инфекции составила 48 недель, а не 24 недели, как обычно рекомендуется для лечения пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С.
3. Во всех трех клинических испытаниях медианное значение количества лимфоцитов CD4 составляло 400–500 мкл⁻¹. Данных о пациентах с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, у которых количество лимфоцитов CD4 было <200 мкл⁻¹, было недостаточно для того, чтобы сделать каких-либо определенные выводы. Результаты анализа данных подгруппы из 17 пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 было меньше 200 мкл⁻¹, проведенного в рамках клинического испытания APRICOT, показали, что у этих пациентов наблюдался хороший вирусологический ответ на терапию, что позволило исследователям сделать вывод о том, что низкое количество лимфоцитов CD4, возможно, не является противопоказанием к началу лечения вирусного гепатита С.
4. В этих клинических испытаниях рибавирин назначался в более низких дозах (800 мг/сут), чем обычно рекомендуется (1000–1200 мг/сут). Это могло снизить частоту вирусологического ответа.

5. Во всех трех клинических испытаниях, указанных выше, отсутствие снижения концентрации РНК HCV на $2 \log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель терапии служило прогностическим фактором неэффективности лечения; только у троих из 300 таких пациентов был достигнут устойчивый вирусологический ответ на терапию.
6. К числу препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия с рибавирином, относятся диданозин и зидовудин (высокий риск развития анемии).
7. Установлено, что интерферон обладает активностью против ВИЧ; на фоне терапии интерфероном у пациентов с исходно высокими уровнями вирусной нагрузки (ВИЧ) наблюдалось снижение вирусной нагрузки в среднем на $0,9 \log_{10}$.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ

■ Комплексное обследование до начала лечения

- *Лабораторные показатели:* клинический анализ крови, активность АЛТ и АСТ, креатинин
- *Оценка сопутствующей патологии:* злоупотребление психоактивными веществами, психические расстройства, заболевания сердца и легких, болезни почек
- *Оценка тяжести течения ВИЧ-инфекции:* количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, активные оппортунистические инфекции
- *Оценка тяжести вирусного гепатита С:* генотип вируса гепатита С, вирусная нагрузка (РНК HCV), активность АЛТ
- Рассмотрите возможность проведения биопсии печени; при наличии противопоказаний, отсутствии возможности проведения или отказе пациента от биопсии врач может начать терапию и без результатов биопсии. (Биопсия печени наиболее важна в случаях, когда вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа невелика, например, при инфекции вирусом генотипа 1.)
- *Консультирование пациента о преимуществах и рисках терапии*

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ СХЕМ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ГЕПАТИТА С.

Последовательность назначения схем терапии пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 $>200 \text{ мкл}^{-1}$, может быть любой. Некоторые специалисты рекомендуют провести сначала курс лечения гепатита С, если АРВ терапию можно отложить на 6 месяцев. Некоторые начинают с лечения ВИЧ-инфекции, чтобы оценить степень соблюдения режима приема препаратов; они также аргументируют свою позицию тем, что курс лечения гепатита С может быть более эффективным на фоне хорошей супрессии репликации ВИЧ. Пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$, обычно сначала начинают ВААРТ.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. Пегилированный интерферон альфа-2а, 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин в течение 48 недель. При инфекции вирусом генотипа 2 или 3 следует назначать рибавирин в дозе 800 мг внутрь 1 раз в сутки; при инфекции вирусом генотипа 1 предпочтительно назначать 1000–2000 мг рибавирина в сутки, хотя в клинических испытаниях рибавирин в основном применялся в дозе 800 мг/сут. Продолжительность курса лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С.

НАБЛЮДЕНИЕ

- *Регулярно напоминать о важности использования методов контрацепции* во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения
- *Лабораторные показатели:* клинический анализ крови, активность АЛТ через 2 и 4 недели от начала терапии, затем каждые 4–8 недель
 Абсолютное количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ — снизить дозу интерферона или назначить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)
 Абсолютное количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ — отменить интерферон; рассмотреть возможность назначения Г-КСФ

Гемоглобин <100 г/л — снизить дозу рибавирина на 200 мг/сут; рассмотреть возможность назначения эритропоэтина

Гемоглобин <80 г/л — отменить рибавирин; рассмотреть возможность назначения эритропоэтина в дозе 40 000 МЕ в неделю

ВИЧ: вирусная нагрузка + количество лимфоцитов CD4 каждые 12 недель

Функция щитовидной железы — ТТГ каждые 3–6 месяцев

- Неврологические симптомы и изменения психического состояния — оценивать ежемесячно

Рассмотреть возможность назначения антидепрессантов (СИОЗС) ± консультации специалистов

- *Вирусный гепатит С*: определить концентрацию РНК HCV через 12 недель от начала терапии. Если РНК HCV определяется (в любой концентрации) или если не произошло снижение вирусной нагрузки (HCV) более чем на 2 log₁₀ (при инфекции вирусом генотипа 1), то терапию либо отменяют (поскольку вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа <1%), либо рассматривают возможность поддерживающей терапии интерфероном. При инфекции вирусом генотипа 2 или 3 терапию продолжают еще в течение 12 недель или отменяют.

- Сразу после завершения курса терапии: ПЦР на РНК HCV

- После окончания курса терапии

- ПЦР на РНК HCV через 6 месяцев после окончания курса терапии

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Примерно 10–13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекращали лечение досрочно по причине непереносимости или токсичности применяемых препаратов. Побочные эффекты терапии интерфероном включают гриппоподобные симптомы, алопецию, неврологические и психические расстройства, нарушение функции щитовидной железы, лейкопению и тромбоцитопению. Рибавирин вызывает анемию и пороки развития плода. Что касается взаимодействия с антиретровирусными препаратами, рибавирин повышает токсичность диданозина (*Gut* 2000; 47:694; *AIDS* 2000; 14:1857). Сообщалось о случае развития лактацидоза с летальным исходом, и в настоящее время применять эти препараты одновременно настоятельно не рекомендуется (*Lancet* 2001; 357:280; *AAC* 1987; 31:1613).

Панкреатит (*Am J Med* 1999; 107:78)

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Лекарственные препараты:** особенно часто развивается при применении диданозина и комбинации диданозина и ставудина ± гидроксимочевины. Может быть осложнением лактацидоза (как проявления митохондриальной дисфункции, обусловленной НИОТ) или гипертриглицеридемии (побочного эффекта ингибиторов протеазы; при этом уровень триглицеридов обычно превышает 1000 мг/дл). Реже панкреатит может развиваться на фоне приема ставудина, ламивудина (в педиатрии), ритонавира, изониазида, рифампина, лопинавира/ритонавира, ТМП-СМК, пентамидина, кортикостероидов, сульфаниламидов, эритромицина, паромомицина.
- **Опportunистические инфекции:** ЦМВ инфекция. Реже МАК-инфекция, туберкулез, криптоспоририоз, токсоплазмоз, криптококкоз.
- **Распространенные причины панкреатита среди населения в целом:** чаще всего — алкоголизм. Реже — желчнокаменная болезнь, гипертриглицеридемия (в среднем 4500 мг/дл), осложнение ЭРХПГ (после 3–5% вмешательств), травма.

Примечание: несмотря на наличие связи между гипертриглицеридемией и приемом ИП, по-видимому, более 90% случаев лекарственного панкреатита обусловлено приемом других препаратов (*Pancreas* 2003; 27:E1)

ДИАГНОСТИКА

- **Активность амилазы** более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (более патогномичен уровень активности панкреатической изоамилазы, но его обычно не определяют [Mayo Clin Proc 1996; 71:1138]). Причиной повышения активности общей амилазы могут быть другие заболевания органов брюшной полости, заболевания слюнных желез, опухоли (легких и яичников), почечная недостаточность. Чувствительность метода колеблется от 85 до 100% (Am J Gastroenterol 1990; 85:356).
- **Другие методы исследования:**
 - **Активность липазы.** По сравнению с определением активности амилазы чувствительность метода такая же, но специфичность выше. Единого мнения о необходимости проведения обоих анализов вместе нет.
 - **КТ** позволяет лучше всего визуализировать железу (Radiology 1994; 193:297). Используется для 1) исключения другой патологии органов брюшной полости; 2) для определения стадии панкреатита и 3) для распознавания осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия — в/в введение растворов, купирование болевого синдрома и голодание.

ПРОГНОЗ: прогностическая шкала APACHE II позволяет наиболее точно предсказать исход панкреатита (Am J Gastroenterol 2003; 98:1278)

Болезни крови

Анемия

Таблица 7-7. Определение анемии

		Мужчины	Женщины
В норме	Гематокрит %	46,0 ± 4,0	40,0 ± 4,0
	Гемоглобин (г/л)	157 ± 17	138 ± 15
	Ретикулоциты	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5
	Средний объем эритроцита	88,0 ± 8,0	88,0 ± 8,0
Анемия	Гематокрит %	<41%	<36%
	Гемоглобин (г/л)	135	120

СИМПТОМЫ. При уровне гемоглобина <80–90 г/л организм человека испытывает недостаток кислорода при физической нагрузке, а при снижении гемоглобина ниже 50 г/л — и в состоянии покоя (JAMA 1998; 279:217). К симптомам хронической анемии относятся одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость и гипердинамический тип гемодинамики (частый пульс, сердцебиение, шум в ушах). Поздними осложнениями анемии могут быть спутанность сознания, застойная сердечная недостаточность, стенокардия. Между выраженностью анемии и продолжительностью жизни при ВИЧ-инфекции наблюдается стойкая зависимость (J Acquir Immune Defic Syndr 1998; 19:29; Clin Infect Dis 2002; 34:260; J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37:1245). Симптомы острой кровопотери аналогичны симптомам гиповолемии: постуральное головокружение, сонливость, постуральная гипотензия, шок.

ПРИЧИНЫ

- **ВИЧ-инфекция.** Инфицирование ВИЧ клеток-предшественников костного мозга (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504). Заболеваемость анемией повышается при снижении иммунитета: анемия развивается у 12% пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и у 37% больных, страдающих оппортунистическими инфекциями, включенными в определение СПИДа (*Blood* 1998; 91:301). Наличие анемии у ВИЧ-инфицированного является прогностически неблагоприятным признаком, вне зависимости от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки (*Semin Hematol Suppl* 4; 6:18; *AIDS* 1999; 13:943; *AIDS Rev* 2002; 4:13; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245).
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия с низким количеством ретикулоцитов и низким уровнем эритропоэтина.
 - **Факторы, повышающие риск развития анемии:** количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, высокая вирусная нагрузка, принадлежность к женскому полу, прием зидовудина, низкий индекс массы тела и принадлежность к негроидной расе (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1454; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1245).
 - **Лечение:** ВААРТ. При восстановлении иммунитета, по результатам ранних исследований, уровень гемоглобина повышался на 10–20 г/л через 6 месяцев (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221; *AIDS* 1999; 13:943), однако не все исследования подтверждают это (*Clin Infect Dis* 2000;30:504). При наличии клинических проявлений и в случаях рефрактерной анемии, можно назначить эритропоэтин (ЭПО) в дозе 40 000 Ед 1 раз в неделю (см. схему 7-1 на стр. 415). Следует отметить, что стоимость лечения эритропоэтином исходя из средней оптовой цены на препарат составляет 550 долл. в неделю.
- **Инфекционное поражение костного мозга или инфильтрация его опухолевыми клетками:** опухоли (лимфома, особенно из клеток с нерасщепленными ядрами, или, редко, саркома Капоши) или инфекционное поражение (МАК-инфекция, туберкулез, ЦМВ-инфекция, гистоплазмоз).
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия с низким уровнем тромбоцитов; обнаружение причины анемии.
 - **Лечение:** необходимо устранить причину анемии.
- **Парвовирус В19** поражает клетки-предшественники эритроцитов; появление симптомов свидетельствует об истощении резервов эритропоэза (например, при серповидно-клеточной анемии и т. д.) и неспособности иммунной системы уничтожить вирус вследствие иммунодефицита.
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия, отсутствие ретикулоцитов, наличие антител к парвовирусу классов IgG и IgM, положительный результат точечной блот-гибридизации или ПЦР на парвовирус В19; диагноз наиболее вероятен при тяжелой анемии, т. е. уровне гематокрита $<24\%$, отсутствии ретикулоцитов, количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ (*J Infect Dis* 1997; 176:269).
 - **Лечение:** элиминация возбудителя из организма может произойти на фоне ВААРТ (*Clin Infect Dis* 2001; 32:E122). Стандартная схема лечения персистирующей инфекции парвовирусом В19 у пациентов с иммунодефицитом — в/в введение иммуноглобулина (IVIG) в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней (*Ann Intern Med* 1990; 113:926).
- **Недостаточность поступления питательных веществ, витаминов и микроэлементов** обычно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, включая дефицит витамина В₁₂, который обнаруживается у 20% больных СПИДом (*Eur J Haematol* 1987; 38:141), а также дефицит фолиевой кислоты, обусловленный нарушением ее всасывания (*J Intern Med* 1991; 230:227).
 - **Результаты обследования:** мегалобластическая анемия (средний объем эритроцита >100 фл, анемия не связана с приемом зидовудина или ставудина) ± гиперсегментация ядер нейтрофилов, низкое количество ретикулоцитов; уровень В₁₂ (кобаламина) в сыворотке крови <125 –200 пг/мл (*Semin Hematol* 1999; 36:75).

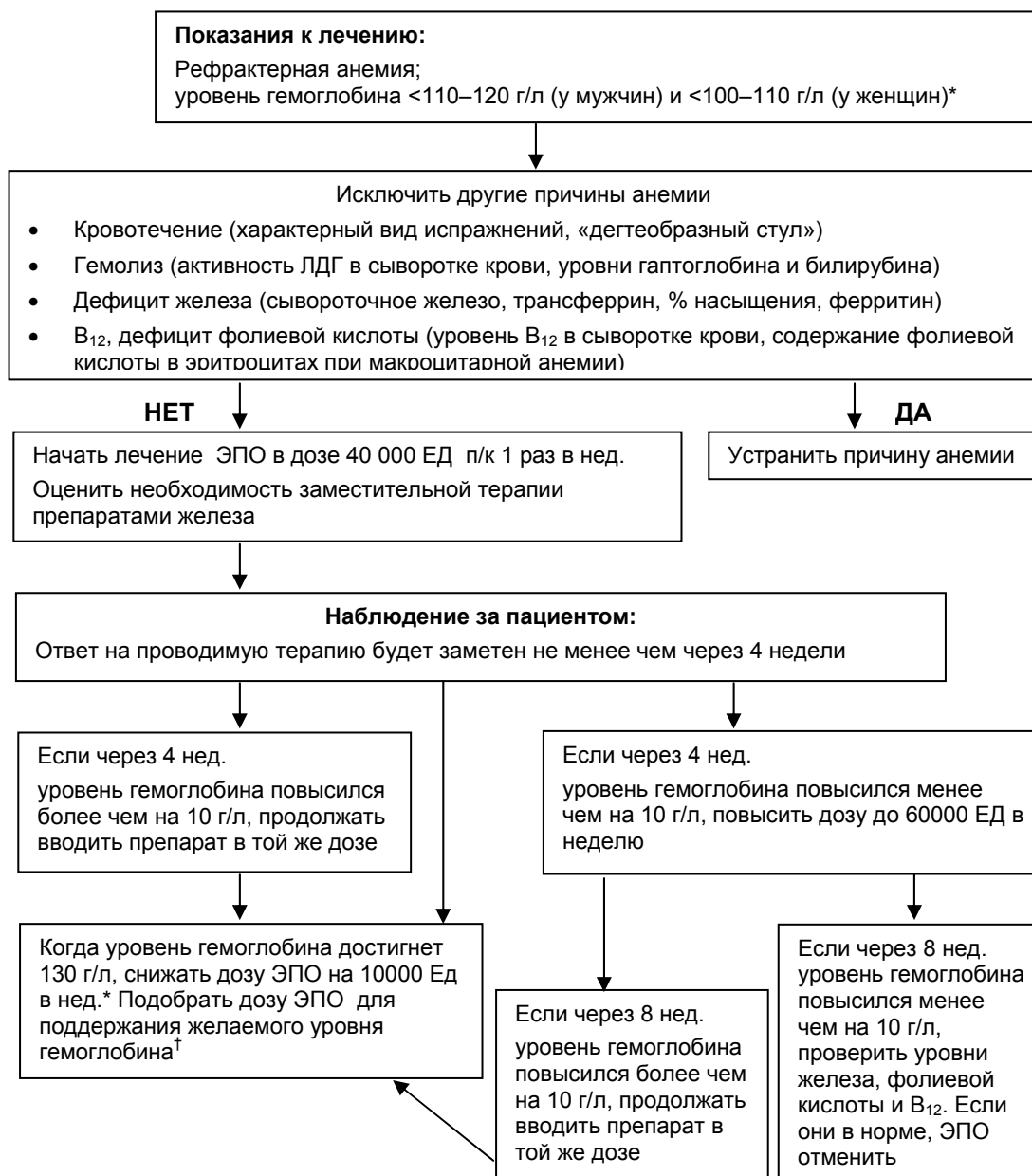
или уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови $<2-4$ нг/мл (более патогномично снижение <2 нг/мл). Необходимо отметить, что уровень фолиевой кислоты в эритроцитах можно нормализовать с помощью хорошего больничного питания.

- **Лечение:** при дефиците фолиевой кислоты назначают фолиевую кислоту в дозе 1–5 мг/сут в течение 1–4 месяцев, при B_{12} -дефиците — кобаламин, 1 г в/м 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, затем 1 раз в месяц или 1–2 г внутрь ежедневно (*Blood* 1998; 92:1191).
- **Дефицит железа** обычно указывает на кровотечение, особенно из ЖКТ.
 - **Результаты обследования:** по результатам большинства исследований, наиболее часто дефицит железа обусловлен анемией, связанной с хроническим заболеванием, для которой характерны низкий уровень железа (<60 мкг/дл), низкий уровень трансферрина (<300 мкг/дл) и нормальное или повышенное содержание ферритина. Уровень ферритина <40 нг/мл заставляет предположить железодефицитную анемию; уровень ферритина <15 нг/мл служит диагностическим признаком с 99% чувствительностью, но только 50% специфичностью (*J Gen Intern Med* 1992; 7:145).
 - **Лечение:** выявление и устранение источника кровотечения + сульфат железа, 325 мг 3 раза в сутки.
- **Угнетение функции костного мозга лекарственными препаратами ± парциальная красноклеточная аплазия** чаще всего связаны с побочным действием зидовудина; реже возникают как побочный эффект терапии ганцикловиром, амфотерицином, рибавирином, пириметамином, интерфероном, ТМП-СМК, фенитоином. Кроме того, угнетение кроветворной функции может быть следствием поражения костного мозга непосредственно вирусом иммунодефицита человека или инфекции парвовирусом В19, а также инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками при неходжкинской лимфоме.
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия (при приеме зидовудина или ставудина развивается макроцитарная анемия), низкое или нормальное количество ретикулоцитов.
 - **Лечение:** прекратить прием лекарственного препарата, вызвавшего данный побочный эффект ± эритропоэтин (см. схему на стр. 415).
- **Лекарственная гемолитическая анемия** наиболее часто вызывается дапсоном, примахином и рибавирином. Гемолитическая анемия также может быть проявлением тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Риск развития гемолитической анемии на фоне терапии дапсоном и примахином зависит от дозы препарата; наиболее часто гемолитическая анемия развивается при дефиците Г-6-ФД.
 - **Результаты обследования:** ретикулоцитоз, повышение активности ЛДГ, повышение уровня непрямого билирубина, метгемоглобинемия, снижение уровня гаптоглобина. Сочетание низкого уровня гаптоглобина (<25 мг/дл) и повышенного уровня активности ЛДГ специфично на 90% и чувствительно на 92% в отношении диагноза гемолитической анемии (*JAMA* 1980; 243:1909). В мазке периферической крови могут быть сфероциты и фрагментированные эритроциты. Следует отметить, что реакция Кумбса, как правило, положительна.
 - **Лечение:** кислородотерапия, переливание эритроцитарной массы и прекращение приема препарата, вызвавшего гемолиз. Тяжелые формы анемии при отсутствии дефицита Г-6-ФД лечат метиленовым синим в/в (1 мг/кг) (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12:477). Для снижения уровня дапсона можно назначить активированный уголь (см. стр. 177).

Схема 7-1. Рекомендации по применению эритропоэтина для лечения анемии у ВИЧ-инфицированных.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ:

- Устранить анемию: добиться повышения гемоглобина до уровня ≥ 110 –120 г/л (у мужчин) и ≥ 100 –110 г/л (у женщин)*
- Добиться прибавления сил, повышения работоспособности и улучшения качества жизни в целом, а также увеличения продолжительности жизни
- Снизить потребность в гемотрансфузиях



* Приведенные пороговые значения уровня гемоглобина являются стандартными при лечении эритропоэтином анемии у пациентов с почечной недостаточностью. Наблюдаются выраженные индивидуальные различия в чувствительности пациентов к низким уровням гемоглобина. Некоторым пациентам требуется более высокий уровень гемоглобина (*Clin Infect Dis* 2004; 38:1454).

† Во время подбора поддерживающей дозы ЭПО уровень гемоглобина необходимо измерять каждые 2–4 нед. Оценивать ответ на изменение дозы препарата следует не ранее чем через 4 недели.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: снижение количества тромбоцитов до уровня $<100\,000\text{ мл}^{-1}$ неясной этиологии.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Большинство случаев** объясняют инфицированием ВИЧ полипотентных клеток-предшественников кроветворения в костном мозге (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *N Engl J Med* 1992; 327:1779).
- **Побочный эффект лекарственных препаратов:** в результате анализа 561 публикации было обнаружено, что тромбоцитопению у не инфицированных ВИЧ пациентов могут вызывать гепарин, хинидин, препараты золота и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1998; 129:886). К препаратам, которые применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов и способны вызывать тромбоцитопению, относятся рифампин, амфотерицин, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол и соли лития (утверждение «первой степени научной обоснованности»).

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 1995; 21:415; *N Engl J Med* 1999; 341:1239)

- **БААРТ:** было опубликовано два сообщения о том, что на фоне низкой вирусной нагрузки и восстановления количества лимфоцитов CD4 количество тромбоцитов через 3 месяца повышается в среднем на 18 000/мл (по результатам одного исследования) или на 45 000/мл (по результатам другого исследования) (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *N Engl J Med* 1999; 341:1239).
- **Тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами:** восстановление количества тромбоцитов после прекращения приема препарата, вызвавшего тромбоцитопению, происходит в среднем через 7 дней (*Ann Intern Med* 1998; 129:886).
- **Стандартные методы лечения ИТП** (преднизон, в/в иммуноглобулин, спленэктомия и др.): улучшение наблюдается у 40–90% пациентов, но достигнутый эффект трудно закрепить (*Clin Infect Dis* 1995; 21:415).

Таблица 7-8. Лечение ИТП в зависимости от тяжести клинических проявлений

Клиническая картина	Лечение
Бессимптомное течение	<ul style="list-style-type: none">▪ БААРТ▪ Отменить лекарственные препараты, вызвавшие тромбоцитопению, и наблюдать за состоянием пациента
Хроническое симптоматическое течение или желание пациента получать лечение	<ul style="list-style-type: none">▪ См. выше▪ Преднизон, 30–60 мг/сут с быстрым снижением дозы до 5–10 мг/сут. Риск развития оппортунистических инфекций. Только у 10–20% пациентов достигнутый эффект сохраняется длительное время.▪ В/в иммуноглобулин, 400 мг/кг в 1-й, 2-й и 14-й день, затем каждые 2–4 недели. Повышение количества тромбоцитов можно зарегистрировать уже на 4-й день; максимальный эффект от проводимой терапии наблюдается в среднем через 3 недели. Очень высокая стоимость лечения.▪ Пациентам Rh(-): моноклональный анти-Rh₀(D)-иммуноглобулин G (<i>WinRho</i>) в дозе 25–50 мкг/кг, вводить в течение 3–5 минут, при необходимости ввести повторно через 3–4 дня, затем повторять с промежутками между введениями от 3 до 4 недель. Результат такой же, как и при применении в/в иммуноглобулина, но препарат вводится быстрее и стоимость его меньше.▪ Спленэктомия — может улучшить состояние пациента (<i>Arch Surg</i> 1989; 124:625), а может и ухудшить (<i>Lancet</i> 1987; 2:342).
Кровотечение	Переливание эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы плюс преднизон 60–100 мг/сут или в/в иммуноглобулин 1 г/кг (в 1-й, 2-й и 14-й дни).

Нейтропения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: общее количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ (иногда за пороговый уровень принимается 500 мкл^{-1} или 1000 мкл^{-1}).

ПАТОГЕНЕЗ. Нейтропения обычно обусловлена непосредственно ВИЧ-инфекцией или связана с приемом лекарственных препаратов.

СИМПТОМЫ. В различных публикациях сообщаются разные показатели риска развития бактериальных инфекций; самое крупное обзорное исследование показало, что частота госпитализаций повышается при снижении общего количества нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ (*Arch Intern Med* 1997; 157:1825). Другие обзорные исследования показали, что повышение количества инфекций, связанное с нейтропенией, наблюдается лишь у немногих ВИЧ-инфицированных (*Clin Infect Dis* 2001; 32:469).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Нейтропения, обусловленная ВИЧ-инфекцией.** ВААРТ: общее количество нейтрофилов повышается при восстановлении иммунитета; прирост количества нейтрофилов может быть разным (*Clin Infect Dis* 2000; 30:504; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:221). При тяжелой или персистирующей нейтропении могут быть эффективны Г-КСФ или ГМ-КСФ.
- **Нейтропения как побочный эффект лекарственных препаратов:** чаще всего развивается на фоне приема зидовудина, ганцикловира или валганцикловира; также нейтропению вызывают флуцитозин, амфотерицин, сульфаниламиды, пириметамин, пентамидин, противоопухолевые препараты и интерферон. Прекращают прием препарата, вызвавшего нейтропению, и при необходимости назначают Г-КСФ или ГМ-КСФ.
- **Г-КСФ или ГМ-КСФ:** обычно начальная доза составляет $150\text{--}300 \text{ мкг/сут}$ или 3 раза в неделю. Дозу медленно снижают до достижения наименьшей эффективной дозы, необходимой для поддержания общего количества нейтрофилов не ниже $1000\text{--}2000 \text{ мкл}^{-1}$ (*N Engl J Med* 1987; 371:593). На фоне терапии цитокинами общий анализ крови следует выполнять 2 раза в неделю.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ПАТОГЕНЕЗ: образование тромбов в различных органах

ЧАСТОТА: не установлена, может наблюдаться как на ранних, так на поздних стадиях (*Ann Intern Med* 1988; 109:194)

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА: 1) анемия; 2) тромбоцитопения (количество тромбоцитов $5\,000\text{--}120\,000/\text{мл}$); 3) в мазке периферической крови фрагментированные эритроциты (шизоциты, шлемовидные эритроциты) \pm ядерные формы эритроцитов; 4) повышение уровня креатинина; 5) признаки гемолиза: повышение количества ретикулоцитов, уровня непрямого билирубина, активности ЛДГ в сыворотке крови и низкий уровень гаптоглобина; 6) нормальные показатели коагулограммы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: лихорадка, неврологические нарушения, почечная недостаточность — может быть острой, при которой требуется диализ.

ЛЕЧЕНИЕ. Течение заболевания обычно прогрессирующее, с развитием необратимой почечной недостаточности и летальным исходом. Стандартом лечения является обменное переливание плазмы, которое проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов и активность ЛДГ не нормализуются (*N Engl J Med* 1991; 325:393). Для достижения ремиссии

обычно требуется от 7 до 16 обменных переливаний плазмы. При неудовлетворительном ответе на терапию дополнительно назначают преднизон в дозе 60 мг/сут.

СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

(*Clin Infect Dis* 2004; 38:1159)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: атипичные воспалительные заболевания, связанные с восстановлением функции иммунной системы.

ПАТОГЕНЕЗ. Количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей оппортунистических заболеваний, в том числе микобактерий туберкулеза, комплекса *M. avium* (МАК), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов гепатита В и С, а также *C. albicans* (*Science* 1997; 277:112; *Clin Infect Dis* 2000; 30:882; *AIDS* 2002; 616:2129; *J Infect Dis* 2002; 185:1813).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. В одной трети регистрируемых в США случаев развития синдрома восстановления иммунной системы, наблюдается обострение МАК-инфекции. От начала АРТ до развития синдрома восстановления иммунной системы может пройти от одной недели до нескольких месяцев; в большинстве случаев этот синдром развивается в первые 8 недель. У пациентов, у которых развивается этот синдром, количество лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ обычно меньше 50 мкл^{-1} , и в течение первого года терапии оно возрастает в 2–4 раза. Наблюдается два основных варианта синдрома восстановления иммунной системы: 1) ВААРТ начинают на фоне лечения оппортунистической инфекции, и развитие синдрома восстановления иммунной системы уменьшает выраженность ответа на лечение ОИ, и 2) ВААРТ начинают на фоне клинически стабильного состояния пациента, и развитие синдрома восстановления иммунной системы проявляется переходом в активную фазу латентных и ранее не диагностированных инфекций.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ. В большинстве случаев ВААРТ и лечение ОИ продолжают. В рамках симптоматической терапии эффективны нестероидные противовоспалительные средства. Некоторым пациентам требуется введение стероидов; показания к отмене ВААРТ возникают редко.

ИНФЕКЦИИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОБОСТРИТЬСЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, И ИХ ВОЗБУДИТЕЛИ

Возбудитель	Инфекционный процесс	Лечение
Цитомегаловирус	Витреит, помутнения в виде хлопьев в стекловидном теле, макулярный отек, увеит, витреомакулярная дистрофия	АРТ; IVIG; стероиды, витрэктомия, противцитомегаловирусная терапия
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Менингит, парезы и параличи, потеря слуха, абсцессы, медиастинит, лимфаденит	АРТ, азолы, стероиды
Вирусы гепатитов В и С	Гепатит	Интерферон, отмена АРТ
Вирус простого герпеса	Хронические герпетические высыпания (эрозии и изъязвления), энцефалит	АРТ, противовирусные препараты, стероиды
Саркома Капоши	Отек слизистой оболочки трахеи с обструкцией	Стероиды, отмена АРТ
Комплекс <i>M. avium</i>	Поражение кожи, лимфаденит, гранулема печени	АРТ, препараты, обладающие активностью против комплекса <i>M. avium</i> , НСПВС, стероиды
<i>M. tuberculosis</i>	Пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, лимфаденит, гепатит, поражение ЦНС, почечная недостаточность	АРТ, противотуберкулезная терапия, стероиды
Парвовирус	Очаговый энцефалит	IVIG; отмена АРТ
<i>P. jiroveci</i>	Пневмония	АРТ, препараты, обладающие активностью против <i>P. jiroveci</i> , стероиды
<i>Varicella zoster</i>	Обострение опоясывающего лишая	АРТ, препараты, обладающие активностью против <i>Varicella zoster</i> , стероиды
JC вирус	Обострение прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (по данным МРТ с контрастным усилением)	АРТ; роль стероидов неизвестна

Злокачественные новообразования

Таблица 7-9. Основные виды опухолей, развивающихся у ВИЧ-инфицированных; риск развития опухолей в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Вид опухоли	Относительный риск по сравнению с риском для населения в целом			
	n	Всего	CD4 >200 мкл ⁻¹	CD4 <50 мкл ⁻¹
Саркома Капоши	1937	258	140	309
Неходжкинская лимфома	1158	78	44	111
Лимфобластная лимфома	201	134	40	109
Лимфома ЦНС	320	175	27	330
Рак шейки матки	26	9	10	8

Анализ данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа из 11 регионов США за 1990–1996 гг. (J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:527)

Рак шейки матки (см. стр. 42)

Риск развития рака шейки матки, по-видимому, достаточно мал; при наблюдении за 1950 ВИЧ-инфицированными женщинами в течение 10 лет в ходе исследования WIHS (Women's Interagency HIV Study — «Исследование ВИЧ-инфекции у женщин с участием нескольких медицинских учреждений»), был зарегистрирован только один случай развития рака шейки матки, при этом повышения риска развития рака шейки матки по сравнению с контрольной группой выявлено не было (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978).

Саркома Капоши

ВОЗБУДИТЕЛЬ: Герпесвирус человека 8 типа.

ЧАСТОТА: Среди ВИЧ-инфицированных саркома Капоши встречается примерно в 20 000 раз чаще, чем среди населения в целом, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами (*Lancet* 1990; 335:123; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1204). Заболеваемость среди МСМ в 10–20 раз выше; риск заболеть саркомой Капоши для ВИЧ-инфицированной женщины более чем в 200 раз превосходит риск для неинфицированной ВИЧ женщины, принадлежащей к той же расе и возрастной группе (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978). Полагают, что в основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ (*Lancet* 2004; 364:740). Частота выявления саркомы Капоши в эпоху ВААРТ снизилась (*JAMA* 2002; 287:221) примерно в 100 раз, по данным одного исследования; схемы ВААРТ на основе ИП и ННИОТ, по-видимому, одинаково эффективны (*AIDS* 2003; 17:F17). Результаты исследований, проведенных в Таиланде, показали, что несмотря на высокую распространенность носительства герпесвируса человека 8 типа, частота выявления саркомы Капоши и частота передачи герпесвируса половым путем были ничтожно малы (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1052).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: твердые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы, от багрового до темно-коричневого цвета. Наиболее часто появляются на ногах, лице, гениталиях и в полости рта. К осложнениям относятся лимфедема (особенно нижних конечностей, лица и наружных половых органов) и поражение внутренних органов (особенно полости рта, ЖКТ и легких). ВААРТ снижает частоту развития саркомы Капоши (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:614); кроме того, саркома Капоши, развившаяся на фоне антиретровирусной терапии, характеризуется менее агрессивным течением (*Cancer* 2003; 98:2440).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с бациллярным ангиоматозом (микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов), гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой и пиогенной гранулемой.

Таблица 7-10. Диагностика саркомы Капоши

Локализация	Частота	Диагностика
Кожные покровы	>95%	Внешний вид элементов; при необходимости (атипичные элементы) — биопсия.
Полость рта	30%	Багровые узелки, располагающиеся преимущественно на небе или деснах; при необходимости (атипичные элементы) — биопсия.
ЖКТ	40%	<ul style="list-style-type: none"> В любом месте ЖКТ; скрининг — анализ кала на скрытую кровь Диагноз устанавливается при помощи эндоскопии, при обнаружении геморрагических узелков (<i>Gastroenterology</i> 1985; 89:102); очень часто биопсия дает отрицательный результат из-за локализации опухоли в подслизистом слое.
Легкие	20–50%	<ul style="list-style-type: none"> Различные изменения на рентгенограмме легких: узелки, инфильтраты, плевральный выпот и/или увеличение медиастинальных лимфатических узлов Диагноз устанавливается при помощи бронхоскопии: вишнево-красные узелки на стенках бронхов (<i>Chest</i> 1995; 105:1314).

ПРОГНОЗ: зависит от количества лимфоцитов CD4 и распространенности поражения (ACTG — *J Clin Oncol* 1989; 7:201). Определен прогностический критерий продолжительности жизни пациента TIS (Т — распространенность поражения, I — иммунный статус, S — тяжесть системного заболевания) (*J Clin Oncol* 1997; 15:385). Прогноз благоприятный, если очаги саркомы Капоши есть только на коже, количество лимфоцитов CD4 >150 мкл⁻¹, В-симптомы* отсутствуют.

* По определению ACTG к В-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — Прим. пер.

ЛЕЧЕНИЕ

- **На фоне ВААРТ** наблюдается регрессия элементов опухоли, снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациента (*J Clin Oncol* 2001; 19:3848; *J Med Virol* 1999; 57:140; *AIDS* 1997; 11:261; *Mayo Clin Proc* 1998; 73:439; *AIDS* 2000; 14:987). В одном исследовании у 12 из 20 ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши на фоне ВААРТ герпесвирус человека 8 типа перестал обнаруживаться лабораторными методами. Однако неясно, было это обусловлено хорошим иммунным ответом или же активностью антиретровирусных препаратов против обоих вирусов (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 12:218). Сообщалось о редких случаях развития синдрома восстановления иммунной системы, при котором появлялась лимфаденопатия, очаги саркомы Капоши набухали и приобретали фиолетовый цвет, увеличивалась отечность тканей (*Clin Infect Dis* 2004; 39:1852).
- **Противовирусная терапия:** активностью против ВГЧ-8 обладают фоскарнет, цидофовир и ганцикловир (*J Clin Invest* 1997; 99:2082); длительный прием фоскарнета или ганцикловира снижает риск возникновения саркомы Капоши (*N Engl J Med* 1999; 340:1063), но не приводит к регрессии уже имеющихся элементов опухоли (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:34).
- **Показания к системной терапии:** системное лечение предпочтительно при обширном распространении опухоли (>25 элементов на коже, наличие симптомов поражения внутренних органов, сильные отеки, В-симптомы, отсутствие реакции на местное лечение) (*Lancet* 1995; 346:26).

Таблица 7-11. Лечение саркомы Капоши

Местное лечение	Дополнительные сведения
Винбластин	<ul style="list-style-type: none"> Вводить по 0,1 мл/0,5 см² (концентрация раствора 0,2–0,3 мг/мл), повторять через 3–4 недели по необходимости. Применяется наиболее часто; элементы обычно регрессируют, но не исчезают (<i>J Oral Maxillofac Surg</i> 1996; 54:583).
Панретин гель	<ul style="list-style-type: none"> Гель 9-цис-ретиноевой кислоты для местного применения.
Жидкий азот	<ul style="list-style-type: none"> Обычно применяется только для удаления небольших элементов.
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Обычно назначаются малые дозы, 400 рад в неделю в течение 6 недель; поражений кожи, связанных с лучевой терапией, обычно не наблюдается; при облучении элементов, располагающихся в ротовой полости, часто развивается воспаление слизистой; лучевая терапия показана для лечения распространенных форм саркомы, слишком обширного поражения для проведения местного лечения.
Криохирургия	
Лазер	
Системное лечение	Дополнительные сведения
Липосомальные антрациклины	<ul style="list-style-type: none"> FDA допустило к применению два препарата: пегилированный липосомальный доксорубицин (<i>Доксил</i>) и липосомальный даунорубицин (<i>Дауноксом</i>). Эти препараты превосходят стандартные схемы химиотерапии по эффективности и обладают меньшей токсичностью (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:2445; <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:683; <i>J Clin Oncol</i> 1996; 14:2353). Дозы: пегилированный липосомальный доксорубицин (<i>Доксил</i>) — 20 мг/м² каждые 2–3 недели; липосомальный даунорубицин (<i>Дауноксом</i>) — 40 мг/м² каждые 2 недели.
Паклитаксель (<i>Таксол</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Одобен FDA к лечению саркомы Капоши. Считается препаратом второго ряда после антрациклинов, поскольку обладает более высокой токсичностью (вызывает нейтропению и тромбоцитопению) (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:1112). Низкие дозы (100 мг/м² каждые 2 недели), по всей видимости, обладают меньшей токсичностью, не теряя при этом эффективности (<i>Cancer</i> 2002; 95:147)
Альфа-интерферон	<ul style="list-style-type: none"> Эффективность доказана, особенно при заболеваниях легкой и средней степени тяжести, однако препарат обладает высокой токсичностью (<i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:1736) и в настоящее время применяется редко. Доза 1–10 млн ЕД п/к в сутки
Обычные схемы химиотерапии	<ul style="list-style-type: none"> Обычно используют комбинированные схемы, включающие адриамицин, блеомицин плюс винкристин или винбластин; блеомицин плюс алкалоиды барвинка; винкристин или винбластин в качестве монотерапии. В настоящее время отдается предпочтение более современным препаратам (паклитаксель или антрациклины)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ: саркома Капоши неизлечима; цель терапии заключается в уменьшении симптоматики и предотвращении прогрессирования заболевания. На фоне ВААРТ происходит регрессия элементов опухоли. В настоящее время не установлен положительный эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против ВГЧ-8 (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20:34).

- **Местное лечение:** у большинства пациентов инъекции винбластина в элементы опухоли приводят к уменьшению размеров опухоли, но не к ее исчезновению (*Cancer* 1993; 71:1722).
- **Системное лечение:** липосомальные антрациклины, как правило, дают хороший результат и обладают небольшим количеством побочных эффектов. Паклитаксель столь же эффективен, но обладает большей токсичностью (нейтропения и тромбоцитопения); тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата; меньшие дозы препарата, по всей видимости, обладают такой же эффективностью, но в меньшей степени угнетают функцию костного мозга.

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

ПАТОГЕНЕЗ: иммуносупрессия (количество лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$) и наличие вируса Эпштейна-Барр (в 50–80% случаев).

ЧАСТОТА И ТИП ЛИМФОМЫ. Среди ВИЧ-инфицированных НХЛ встречается в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом (*Int J Cancer* 1997; 73:645; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978). Распространенность заболевания среди больных СПИДом составляет 3% (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:418). Чаще всего (в 70–90% случаев) это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркиттоподобная лимфома (*Am J Med* 2001; *Brit J Haematol* 2001; 112:863).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. По сравнению с течением НХЛ у населения в целом, у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается IV стадия заболевания с наличием В-симптомов* и поражением разных групп лимфоузлов. Наиболее часто наблюдаются лихорадка неясной этиологии, нарушение функции печени, поражение костного мозга, поражение легких (плевральный выпот, множественные округлые инфильтраты (узелки), уплотнение легочной ткани, объемные образования, ограниченные или диффузные интерстициальные инфильтраты, поражение лимфоузлов корней легких), поражение ЖКТ (при любой локализации опухоли развиваются болевой синдром и потеря веса) и поражение ЦНС (асептический менингит, параличи черепно-мозговых нервов, объемные образования в ЦНС).

* К В-симптомам относятся необъяснимые подъемы температуры тела (чаще по ночам), ночные проливные поты и немотивированное снижение массы тела более чем на 10% от исходной. — Прим. пер.

ДИАГНОСТИКА. Диагноз ставится на основании результатов биопсии (обычно она необходима для установления точного диагноза), место биопсии выбирают в зависимости от клинических проявлений и результатов КТ, которая позволяет выявить пораженные лимфоузлы и очаги опухоли вне лимфатических узлов. Тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов может помочь поставить диагноз, если в аспирате будут обнаружены патологически измененные клетки; однако чаще этот метод дает ложноотрицательные результаты, и приходится выполнять обычную биопсию. Очень часто для установления диагноза достаточно выполнить биопсию костного мозга. При поражении ЖКТ и печени компьютерная томография обычно дает больше диагностической информации, чем эндоскопия. При поражении легких часто наблюдается экссудативный плеврит. Бронхоскопия сама по себе неинформативна, но позволяет выполнить биопсию легких, диагностическая ценность которой около 60% (*Chest* 1996; 110:729).

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Стандартная схема:** СНОР (циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, винкристин и преднизон). Метотрексат или цитозина арабинозид вводят интратекально при поражении менингеальных оболочек, либо, в отдельных случаях, для профилактики поражения ЦНС.
- **Альтернативные схемы лечения:**
 - М-BACOD (метотрексат, блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин и дексаметазон + Г-КСФ) (*N Engl J Med* 1997; 336:16)
 - ЕРОСН (этопозид, преднизон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин) (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение в начале терапии наблюдается у 50–60% пациентов, однако долговременный прогноз неблагоприятный — средняя продолжительность жизни составляет менее года. Обычно причиной смерти является прогрессирующая лимфома или прогрессирующая ВИЧ-инфекция с присоединением оппортунистических инфекций (*Semin Oncol* 1998; 25:492). При проведении ВААРТ прогноз значительно улучшается; есть сообщение, что при проведении ВААРТ в сочетании с химиотерапией 84% пациентов прожили более года (*AIDS* 2001; 15:1483). **Примечание:** в эпоху ВААРТ прогноз у ВИЧ-инфицированных с лимфомой значительно хуже, чем у не инфицированных ВИЧ больных лимфомой, однако результаты одного исследования показали, что у пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия с помощью химиотерапии, показатель трехлетней выживаемости (74%) был сопоставим с показателем трехлетней выживаемости больных лимфомой, не инфицированных ВИЧ (*Clin Infect Dis* 2004; 38:142). Согласно результатам другого исследования, у лиц, принимающих ВААРТ, менее выражены токсичные эффекты химиотерапии и выше показатели выживаемости (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491).

Первичная лимфома ЦНС (см. стр. 435)

Первичная экссудативная лимфома

ВОЗБУДИТЕЛИ: герпесвирус человека 8 типа и вирус Эпштейна-Барр (*N Engl J Med* 1995; 332:1186; *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:439)

ЧАСТОТА: встречается редко — при сравнении данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа было установлено, что данный вид неходжкинской лимфомы развивается у 0,004–0,14% больных СПИДом (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:418).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: серозный выпот (в плевральных, перитонеальной, перикардальной, суставных полостях) без объемных образований (*Hum Pathol* 1997; 28:801).

ДИАГНОСТИКА: экссудат серозный, содержит большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпесвирус человека 8 типа.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **ВААРТ в сочетании с СНОР** (циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, винкристин и преднизон) (*J Clin Oncol* 2003; 21:3948)
- **Альтернативная схема:** пегилированный липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, эта опухоль не распространяется за пределы серозных полостей, однако прогноз неблагоприятный — средняя продолжительность жизни

составляет от 2 до 6 месяцев (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13:215; *J Clin Oncol* 2003; 21:3948). У большинства пациентов на фоне лечения уменьшается объем выпота. Если после двух курсов СНОР улучшения нет, то продолжать их не имеет смысла; в таком случае рекомендуется назначить липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин. Концентрация герпесвируса человека 8 типа повышается во время обострения и не снижается на фоне противовирусной терапии (*J Med Virol* 2003; 71:399). Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1022).

Неврологические осложнения

Периферическая нервная система

Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции (HIV-Associated Neuromuscular Weakness Syndrome, HANWS)

ЭТИОЛОГИЯ. Полагают, что нервно-мышечная слабость обусловлена нарушением функции митохондрий вследствие токсичного действия НИОТ из группы дидезоксинуклеозидов, особенно ставудина (*N Engl J Med* 2002; 346:811; *Clin Infect Dis* 2003; 15:131; *AIDS* 2004; 18:1403).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Был проведен анализ данных 69 «возможных» случаев развития данного синдрома, которые были зарегистрированы FDA в ходе работы AERS (системы регистрации побочных эффектов препаратов). Из них 27 случаев были расценены как «наиболее вероятный» и 19 случаев как «предположительный» синдром нервно-мышечной слабости (*AIDS* 2004; 18:1403). Средний уровень лактата составил 4,9 ммоль/л. Из 69 пациентов, у которых, «возможно», развился данный синдром, 61 (88%) пациент принимал ставудин, однако следует отметить, что 25 (36%) пациентов прекратили принимать ставудин до начала развития симптомов. Средняя продолжительность приема ставудина составила 10,5 месяцев. Из 27 пациентов, у которых этот синдром был наиболее вероятен, у 14 (52%) наблюдались острые симптомы (<2 недель). При гистологических исследованиях и электромиографии (ЭМГ) выявлялись признаки поражения периферических нервов и/или мышц. Среди клинических проявлений наблюдались восходящий паралич, арефлексия и нейропатии черепных нервов. Активность креатинфосфокиназы часто была выше нормы.

ДИАГНОСТИКА (ACTG, 2002)

- Появление слабости в конечностях ± нарушения чувствительности; симптомы могут развиваться остро (в течение 1–2 недель) или подостро (>2 недель); может наблюдаться поражение только нижних конечностей или нижних и верхних конечностей.
- Отсутствие других заболеваний, которые могут вызывать подобные симптомы: синдрома Гийена-Барре, генерализованной миастении (*myasthenia gravis*), миелопатии, гипокалиемии, нарушения мозгового кровообращения.

ЛЕЧЕНИЕ. Отменить прием ставудина и/или других НИОТ, способных вызвать этот синдром. Симптоматическая терапия. Наблюдение за пациентами, упомянутыми выше, показало, что только у 16 из 44 пациентов (36%) наблюдалось улучшение состояния.

Цитомегаловирусный радикулит (см. стр. 343)

Таблица 7-12. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН)	<ul style="list-style-type: none"> Боль и нарушение чувствительности в области стоп и пальцев стоп; в далеко зашедшей стадии процесс распространяется на лодыжки, икры и пальцы рук. Как правило, количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$, но данный синдром может развиваться и при более высоком количестве лимфоцитов CD4. 	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение болевой и вибрационной чувствительности. Снижение или отсутствие лодыжечных рефлексов. Часто наблюдается тактильная аллодиния (контактная гиперестезия). 	<ul style="list-style-type: none"> Биопсия кожи выявляет денервацию эпидермиса. Электромиография с определением скорости проведения импульса по нервному волокну (ЭМГ/СПИ) выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. Можно выполнить количественные тесты для определения порогов тактильной и температурной чувствительности
Антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН)	<ul style="list-style-type: none"> Симптомы такие же, как и при ДСН (см. выше), но они появляются на фоне терапии диданозином, зальцитабином, ставудином. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. Чаще у пожилых пациентов и пациентов с диабетом 	<ul style="list-style-type: none"> Такая же, как и при ДСН (см. выше). 	<ul style="list-style-type: none"> ЭМГ/СПИ выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. В тяжелых случаях требуется отменить препарат, предположительно вызвавший нейротоксическую реакцию. После отмены препарата симптомы могут ухудшаться в течение нескольких недель («по инерции»), затем наступает улучшение.
Синдром тарзального канала (относится к туннельным синдромам)	<ul style="list-style-type: none"> Боль и нарушение чувствительности в передней части подошвенной поверхности стопы. 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение чувствительности передней части подошвенной поверхности стопы. Положительный симптом Тинеля в области тарзального канала 	<ul style="list-style-type: none"> Местная инфльтрационная анестезия в области тарзального канала снимает болевой синдром.
Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции	<ul style="list-style-type: none"> Восходящий паралич с арефлексией \pm краниальная нейропатия или нарушение чувствительности. Обычно развивается на фоне длительного приема ставудина. 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня лактата и КФК. ЭМГ/СПИ выявляет аксональный тип нейропатии и миопатию. 	<ul style="list-style-type: none"> Прекращение приема НИОТ, особенно ставудина. Неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни
Миопатия, связанная с ВИЧ-инфекцией/миопатия как побочный эффект терапии зидовудином	<ul style="list-style-type: none"> Мышечные боли, обычно в мышцах бедер и плеч. Мышечная слабость в тех же группах мышц (трудно встать со стула, поднять руки). Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. 	<ul style="list-style-type: none"> Слабая или умеренная болезненность мышц при пальпации. Мышечная слабость, преимущественно в проксимальных группах мышц (т. е. дельтовидных мышцах, мышцах-сгибателей бедра). Нет нарушений чувствительности, рефлексы в норме. 	<ul style="list-style-type: none"> Повышенный уровень КФК. ЭМГ выявляет признаки воспалительной миопатии. Прекращение приема зидовудина, определение уровня КФК каждые 2 недели. В течение месяца после отмены препарата ожидается клиническое улучшение и возврат уровня КФК к норме.

Таблица 7-12. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования Лечение
Полирадикулит	<ul style="list-style-type: none"> Быстро прогрессирующая мышечная слабость и нарушение чувствительности в нижних конечностях (как в проксимальных, так и в дистальных отделах) с недержанием мочи и кала. Количество лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ или <50 мкл⁻¹. 	<ul style="list-style-type: none"> Генерализованная мышечная слабость в нижних конечностях Генерализованное нарушение чувствительности в нижних конечностях и ягодицах Снижение или отсутствие коленных и лодыжечных рефлексов 	<ul style="list-style-type: none"> ЭМГ/СПИ выявляет множественное поражение нервных корешков. В СМЖ обнаруживается ЦМВ или ВПГ (как причина патологии). ЦМВ-полирадикулопатию лечат ганцикловиром или фоскарнетом.
Вакуолярная миелопатия	<ul style="list-style-type: none"> Скованность и слабость мышц нижних конечностей, нарушение чувствительности в нижних конечностях. Недержание мочи и кала при далеко зашедшем процессе. Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹. 	<ul style="list-style-type: none"> Слабость и спастичность мышц, преимущественно сгибателей бедра, голени и стопы. Повышенные коленные рефлексы и патологические рефлексы стопы. При наличии сенсорной нейропатии – нарушение чувствительности и отсутствие или снижение рефлексов в дистальных отделах конечностей. 	<ul style="list-style-type: none"> В СМЖ может быть повышенное содержание белка, лейкоциты 0–10 мкл⁻¹. Необходимо исключить дефицит В₁₂ и сочетанную инфекцию HTLV-1. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника патологических изменений нет. Стандартного метода лечения нет; улучшения можно добиться с помощью физиотерапии, также применяют метионин в дозе 3 г 2 раза в сутки (<i>Neurology</i> 1998; 51:266).
Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	<ul style="list-style-type: none"> Преимущественно мышечная слабость в верхних и нижних конечностях с минимальным нарушением чувствительности. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. 	<ul style="list-style-type: none"> Генерализованная мышечная слабость, в том числе лицевых мышц, на ранних стадиях — асимметричное поражение; генерализованное отсутствие рефлексов. Незначительные нарушения чувствительности. 	<ul style="list-style-type: none"> ЭМГ/СПИ выявляет признаки демиелинизирующей полинейропатии. В СМЖ очень высокое содержание белка с незначительным или умеренным лимфоцитарным плеоцитозом; посевы СМЖ отрицательны. Лечение: плазмаферез; IVIG и/или ВААПТ
Мононеврит или множественные мононевриты	<ul style="list-style-type: none"> Различные двигательные нарушения и нарушения чувствительности. Поражение асимметрично. Развивается в течение нескольких недель. При любом количестве лимфоцитов CD4. 	<ul style="list-style-type: none"> ЭМГ/СПИ выявляет асимметричные множественные нарушения. Необходимо исключить ЦМВ-инфекцию и ВПГ-инфекцию (исследование СМЖ или биоптата икроножного нерва). 	<ul style="list-style-type: none"> При количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ можно назначить кортикостероиды При количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ и тяжелом течении следует лечить ЦМВ-инфекцию.

Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; некие иммунопатогенетические механизмы, приводящие к воспалению и разрушению миелиновой оболочки периферических нервных волокон.

ЧАСТОТА: редкое заболевание.

ДИАГНОСТИКА. Различают две формы: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП, синдром Гийена-Барре), которая развивается на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, и медленно прогрессирующий синдром рецидивирующей мышечной слабости (ХВДП), который обычно развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления обеих форм полинейропатий — прогрессирующий восходящий паралич, сопровождающийся незначительным нарушением чувствительности. В СМЖ определяется повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз; данные электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса являются решающими для постановки диагноза. Иногда может потребоваться биопсия нерва; в биоптате обнаруживается макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация и сегментарная демиелинизация (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ ОВДП:

- Плазмаферез: 5 сеансов; в дальнейшем при необходимости.
- Альтернативный метод: в/в иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (следить за функцией почек).

▪ ХВДП: преднизон 1 мг/кг/сут внутрь или регулярные сеансы плазмафереза или IVIG; продолжать до наступления клинического улучшения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Обычно удается остановить прогрессирование заболевания; при ХВДП могут потребоваться длительные курсы терапии (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

Сенсорные нейропатии (см. алгоритм на стр. 430)

Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН) и антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН) (см. *AIDS* 2002; 16:2105)

ЭТИОЛОГИЯ. Непосредственное действие ВИЧ (чаще всего при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и/или побочный эффект НИОТ (дидезоксинуклеозидов) — диданозина, ставудина и зальцитабина; чаще всего при применении комбинации диданозина и зальцитабина (*AIDS* 2000; 14:273). ДСН и АТН характеризуются одинаковыми клиническими проявлениями и гистологическими изменениями в биоптатах.

ЧАСТОТА: развиваются у 20% ВИЧ-инфицированных с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции более года и у 52% пациентов с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции более 2 лет (*Neurology* 2002; 58:1764).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с токсическими лекарственными нейропатиями (метронидазол, передозировка В₆, дапсон, изониазид, винкристин), диабетической нейропатией, туннельными нейропатиями, дефицитом В₁₂, алкоголизмом, уремией, воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острым нейромышечным синдромом.

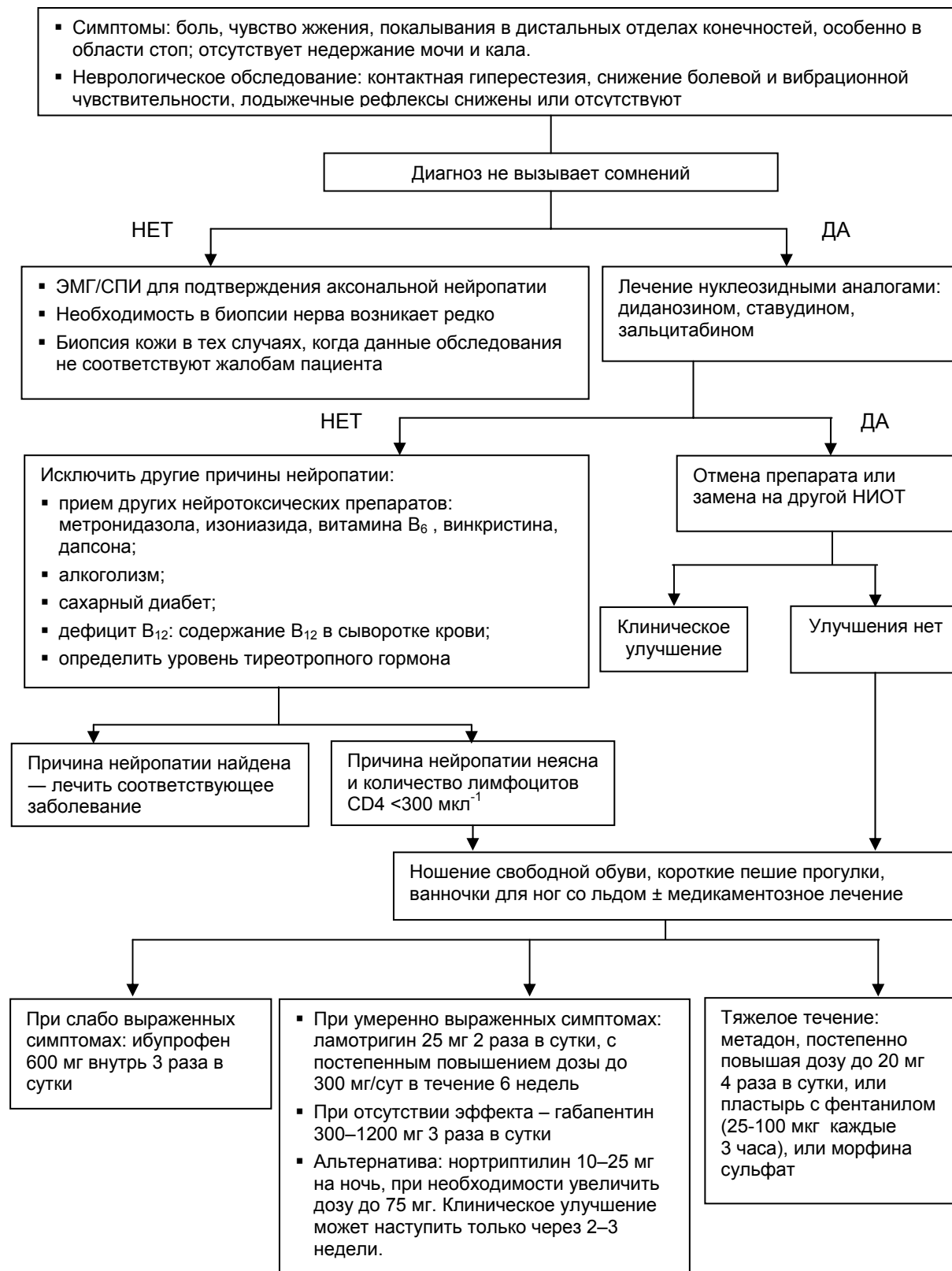
ДИАГНОСТИКА: дизестезии и контактная гиперестезия в области стоп со снижением или отсутствием лодыжечных рефлексов. Можно подтвердить диагноз с помощью инвазивных нейродиагностических тестов, но, как правило, в этом нет необходимости. При биопсии кожи обнаруживается денервация эпидермиса. При проведении ЭМГ/СПИ обнаруживаются признаки нейропатии с преимущественным поражением аксонов. Количественные тесты на тактильную и температурную чувствительность выявляют повышение порогов чувствительности. См. таблицу 7-12 на стр. 426–427.

ЛЕЧЕНИЕ

- **АТН:** не назначать ставудин, диданозин и зальцитабин; из класса НИОТ можно назначить зидовудин, ламивудин, абакавир и тенофовир.
- **ДСН:** возможно улучшение после начала ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:1906).
- **Симптоматическое лечение**
 - Габапентин (*Нейронтин*), 300–1200 мг внутрь 3 раза в сутки.
 - Ламотригин (*Ламиктал*), 25 мг 2 раза в сутки с повышением дозы до 300 мг/сут в течение 6 недель; один из немногих методов лечения, чья эффективность доказана результатами клинических исследований (*Neurology* 2000; 54:2115). Результаты исследования с более длительным периодом наблюдения за пациентами подтвердили эффективность терапии ламотригином, но только у пациентов, которые принимали АРВ препараты, оказывающие токсическое действие на ЦНС (*Neurology* 2003; 60:1508-14). Ламотригин не относится к препаратам выбора, поскольку часто вызывает сыпь.
 - Трициклический антидепрессант нортриптилин, 10 мг на ночь внутрь, доза повышается на 10 мг каждые 5 дней, максимальная суточная доза 75 мг (однократно на ночь или 10–20 мг 3 раза в сутки); можно применять другие трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин или имипрамин), эффективность которых сравнима с эффективностью нортриптилина. В одном исследовании не удалось доказать эффективность применения трициклических антидепрессантов (*JAMA* 1998; 280:1590).
 - Ибупрофен 600–800 мг 3 раза в сутки.
 - Местно — мази, содержащих капсаицин (*Зострикс* и др.); часто плохо переносятся.
 - Местно — мази, содержащие 20–30% лидокаина (по результатам контролируемого исследования, гель, содержащий 5% лидокаина, неэффективен [*J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1584])
 - Фенитоин 200–400 мг/сут.
 - При сильных болях — метадон до 20 мг 4 раза в сутки; пластыри с фентанилом 25–100 мкг/час (замена пластыря каждые 72 часа) или морфин (очень важно учитывать лекарственные взаимодействия между фентанилом и ингибиторами протеазы).
 - Было проведено одно клиническое исследование, в котором не удалось доказать эффективность акупунктурных методов лечения (*JAMA* 1998; 280:1590).
 - Избегать тесной обуви, длительных пеших прогулок, между жесткой спинкой кровати и ступнями проложить мягкий валик, применять средства для увлажнения кожи стоп.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Проявления сенсорной нейропатии, вызванной применением НИОТ, обычно исчезают, если прием препарата был немедленно прекращен, лучше всего в течение первых 2 недель после появления симптомов нейропатии. Если препарат вовремя не отменить, то болевой синдром становится необратимым и интенсивность болей может стать невыносимой. Эффект отмены препарата может наступить только через 12 недель (*Neurology* 1996; 46:999). Кроме отмены НИОТ, проводится симптоматическое лечение. Результаты плацебо-контролируемых исследований показали, что эффект от терапии амитриптилином, мексилетином, капсаицином местно, и акупунктурными методами незначителен или отсутствует (*JAMA* 1998; 280:1590; *Neurology* 1998; 51:1682; *J Acquir Infect Dis Syndr* 1998; 19:367; *J Pain Symp Manage* 2000; 19:45). Многие специалисты применяют габапентин. Наилучшие результаты в плацебо-контролируемых исследованиях был получены при применении ламотригина, однако размер выборки был очень мал (*Neurology* 2003; 60:1508).

Схема 7-2. Сенсорная нейропатия у больных СПИДом



НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Центральная нервная система

Таблица 7-13. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
Токсоплазмоз (2–4%) (см. стр. 377)	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, вялость, головная боль, очаговые неврологические симптомы (80%), припадки (30%) Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Локализация очагов: базальные ганглии, граница белого и серого вещества Очаги: обычно множественные Контрастирование: выраженное; обычно по периферии очага в виде кольца (1–2 см в диаметре) Отек/положительный масс-эффект: обычно не так выражен, как при лимфоме 	<ul style="list-style-type: none"> Норма: 20–30% Белок: 10–150 мг/дл Лейкоциты: 0–40 (моноциты) Обнаружение антигена токсоплазмы методом ELISA или ПЦР на токсоплазму 	<ul style="list-style-type: none"> Результаты серологического обследования (определение IgG к токсоплазме) ложно-отрицательны в <5% случаев Через 7 дней от начала эмпирического лечения клиническое улучшение наблюдается у >85% пациентов (<i>N Engl J Med</i> 1993; 329:995) МРТ повторить через 2 недели Точный диагноз: биопсия мозга
Первичная лимфома ЦНС (2%) (см. стр. 435)	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие лихорадки, головная боль, очаговые неврологические симптомы; изменения психики (60%) (изменения личности или поведения); судороги (15%) Нарастание симптоматики: 2–8 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Локализация очагов: перивентрикулярно, везде; 2–6 см в диаметре Очаги: единичное или множественное поражение Контрастирование: выраженное, неравномерное; обычно солидные образования Отек/положительный масс-эффект: выражен 	<ul style="list-style-type: none"> Норма: у 30–50% Белок: 10–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) ПЦР на вирус Эпштейна-Барр положительна у 50% 	<ul style="list-style-type: none"> Предположить при отсутствии IgG к токсоплазме, одиночном очаге, отсутствии улучшения на фоне эмпирического лечения от токсоплазмоза (по результатам оценки клинического состояния и изменений на МРТ через 2 недели после начала лечения) ОЭКТ с таллием-201 (90% чувствительность и специфичность)
Криптококковый менингит (8–10%) (см. стр. 335)	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, головная боль, повышенная тревожность (75%); реже нарушения зрения, ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепно-мозговых нервов, припадки (10%); очаговые неврологические изменения отсутствуют Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Обычно в норме или есть признаки повышенного внутричерепного давления Контрастирование: отсутствует или контрастирование менингеальных оболочек Отек/положительный масс-эффект: увеличение объема желудочков/обструктивная гидроцефалия 	<ul style="list-style-type: none"> Белок: 30–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) Выделение культуры возбудителя (95–100%) Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенном тушью (60–80%) Определение криптококкового антигена: чувствительность и специфичность >95% 	<ul style="list-style-type: none"> Определение криптококкового антигена в сыворотке крови — чувствительность 95% Точный диагноз: обнаружение криптококкового антигена в СМЖ (чувствительность и специфичность >99%) и/или выделение культуры возбудителя

Таблица 7-13. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ЦМВ (>0,5%) (см. стр. 343)	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка ± делирий, сонливость, дезориентация, головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, нарушение функции черепномозговых нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Локализация очагов: перивентрикулярно, в стволе головного мозга Очаги: сливающиеся Контрастирование: от выраженного до отсутствия накопления контраста 	<ul style="list-style-type: none"> Может быть в норме Белок 100–1000 мг/дл Лейкоцитоз: 10–1000/мл (полиморфноядерный) Содержание глюкозы: как правило, ниже нормы Положительный результат ПЦР на ЦМВ Посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны 	<ul style="list-style-type: none"> Точный диагноз: гистологическое исследование биоптата мозга и/или выделение культуры вируса Гипонатриемия (свидетельствует о поражении надпочечников) Офтальмологическое обследование: ЦМВ-ретинит
ВИЧ-деменция (7%) (см. стр. 434)	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие лихорадки; триада: нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства и нарушение поведения Ранние симптомы: ухудшение памяти, способности концентрировать внимание, нарушение координации движений, атаксия Поздние признаки: генерализованная деменция, паралич, мутизм Нарастание симптоматики: от недель до месяцев Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Локализация очагов: диффузное поражение глубоких слоев белого вещества (зоны гиперинтенсивности) Очаги: диффузные, с нечеткими границами Контрастирование: не контрастируются Выраженная атрофия Масс-эффект: отсутствует 	<ul style="list-style-type: none"> Норма: 30–50% Повышенное содержание белка у 60% больных Повышенное количество лейкоцитов у 5–10% больных (моноцитоз) Повышено содержание β-2 микроглобулина (>3 мг/л) 	<ul style="list-style-type: none"> Нейропсихологическое обследование: признаки субкортикальной деменции Для скринингового обследования используют Диагностическую шкалу ВИЧ-деменции (см. стр. 434)
Нейросифилис (0,5%) (см. стр. 379)	<ul style="list-style-type: none"> Течение может быть бессимптомным; менингеальные знаки: головная боль, лихорадка, фотофобия, симптомы менингизма ± припадки, очаговые неврологические симптомы, параличи черепно-мозговых нервов Спинальная сухотка: острые боли, парестезии, снижение глубоких рефлексов, вялая реакция зрачков на свет Прогрессивный паралич: потеря памяти, деменция, изменения личности, вялая реакция зрачков на свет Менинговаскулярный сифилис: инсульты, миелит Поражение глаз: ирит, увеит, неврит глазного нерва При любом количестве лимфоцитов CD4 	<ul style="list-style-type: none"> Асептический менингит: может наблюдаться контрастирование менингеальных оболочек Прогрессивный паралич: кортикальная атрофия, иногда с инфарктами Менинговаскулярный сифилис: инсульты 	<ul style="list-style-type: none"> Белок: 45–200 мг/дл Лейкоциты: 5–100/мл, моноциты Положительный результат серологического обследования на сифилис (VDRL характеризуется 65% чувствительностью и 100% специфичностью) ПЦР на <i>T. pallidum</i> (при проведении клинических исследований) 	<ul style="list-style-type: none"> VDRL и FTA-ABS позволяют поставить диагноз в >90% случаев; ложноотрицательные результаты VDRL наблюдаются у 5–10% больных спинной сухоткой или прогрессивным параличом Точный диагноз: положительный результат VDRL с СМЖ (60–70% случаев) У ВИЧ-инфицированных чаще всего развиваются сифилитическое поражение глаз, менингеальная и менинговаскулярная формы нейросифилиса

Таблица 7-13. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ПМЛ (1–2%) (см. стр. 435)	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие лихорадки и головных болей, расстройства речи, нарушения зрения, расстройства двигательной сферы, нарушение функции черепно-мозговых нервов На поздних стадиях: снижение когнитивной функции Нарастание симптоматики: недели и месяцы Количество лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$, иногда $>200 \text{ мкл}^{-1}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Локализация очагов: белое вещество головного мозга, субкортикально; очаги множественные Очаги разные по размеру Не контрастируются Масс-эффект отсутствует 	<ul style="list-style-type: none"> Норма ПЦР на JC вирус положительна в 80% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> Биопсия мозга: обнаружение JC вируса в биоптате методом прямой флюоресценции
Туберкулез (0,5–1%) (см. стр. 359)	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, вялость, головная боль, менингизм, очаговые неврологические нарушения (20%) Количество лимфоцитов CD4 $<350 \text{ мкл}^{-1}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Очаги в веществе головного мозга у 50–70% больных (<i>N Engl J Med</i> 1992; 326:668; <i>Am J Med</i> 1992; 93:524) 	<ul style="list-style-type: none"> Норма: 5–10% Белок: в норме у 40% больных (500 мг/мл) Лейкоциты: 5–2000 (60–70% — моноциты) Уровень глюкозы: 0–4 мг/мл Мазок, окрашенный на кислотоустойчивые бактерии: возбудитель выявляется в 20% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> На рентгенограмме легких признаки активного туберкулеза в 50% случаев; проба Манту положительна в 20–30% случаев Точный диагноз: выделение культуры возбудителя из СМЖ

Нормальные показатели СМЖ: содержание белка — 15–45 мг/дл; примесь белка вследствие кровотечения в месте прокола — 1 мг белка/1000 эритроцитов; содержание глюкозы — 40–80 мг% или соотношение уровней глюкозы в СМЖ и крови $>0,6$; лейкоциты: <5 мононуклеарных клеток в мл; 5–10 мононуклеаров или 1 полиморфноядерный нейтрофил должны насторожить врача; кровотечение в месте прокола: 1 лейкоцит/700 эритроцитов; давление СМЖ — 80–200 мм H₂O.

В анализе СМЖ у 40–50% ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых нет клинических симптомов поражения ЦНС, отмечается повышение уровня белка и/или плеоцитоз (>5 мононуклеаров в мл); частота обнаружения плеоцитоза снижается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Цитомегаловирусный энцефалит (см. стр. 343)

ПАТОГЕНЕЗ: ЦМВ + количество лимфоцитов CD4 $<50 \text{ мкл}^{-1}$.

ЧАСТОТА: $<0,5\%$ больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: быстро прогрессирующий делирий, нарушение функции черепно-мозговых нервов, нистагм, атаксия, головная боль с лихорадкой \pm ЦМВ ретинит

ДИАГНОСТИКА: МРТ — перивентрикулярные сливающиеся инфильтраты, накапливающие контрастное вещество. ПЦР на ЦМВ в СМЖ обладает более чем 80% чувствительностью и 90% специфичностью; посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны.

ЛЕЧЕНИЕ: ганцикловир, фоскарнет или оба препарата внутривенно (см. стр. 344).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как показало одно исследование, применение комбинации фоскарнета и ганцикловира увеличивает среднюю продолжительность жизни до 94 дней по сравнению с 42 днями в контрольной группе (анализ данных историй болезни) (*AIDS* 2000; 14:517).

Деменция (ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалопатия)

ПАТОГЕНЕЗ. Хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением энцефалопатии, обусловленной поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией.

ЧАСТОТА. До применения ВААРТ ВИЧ-деменция развивалась у 7% больных СПИДом; в настоящее время заболевают 2–3% больных СПИДом (*Neurology* 2001; 56:257). Несмотря на снижение заболеваемости, показатели распространенности растут по мере увеличения продолжительности жизни больных СПИДом (*AIDS* 2003; 17:1539).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и субкортикальная деменция. См. таблицы 7-14 и 7-15. Ранние симптомы: апатия, снижение памяти, замедление мышления, депрессия и замыкание в себе. Среди двигательных нарушений отмечаются нарушения походки и снижение координации движений кистей рук. На поздних стадиях наблюдается полная потеря умственных способностей, выраженная психомоторная деградация и мутизм. Возможны припадки, которые обычно легко поддаются медикаментозной терапии. Заболевание прогрессирует с разной скоростью; однако до применения ВААРТ после возникновения первых симптомов до смертельного исхода проходило всего 6 месяцев (*Medicine* 1987; 66:407). При неврологическом обследовании больных на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нистагм, быстрые движения конечностей и гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клонусы и рефлекс орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Таблица 7-14. Диагностическая шкала ВИЧ-деменции (*AIDS Reader* 2002; 12:29)

Максимальное количество баллов	Тесты *
см. ниже	Оценка сохранности памяти (начало): пациенту называют 4 слова (например, шляпа, собака, зеленый, персик) и просят повторить их за врачом.
6	Оценка скорости психомоторной реакции: время (в секундах), которое требуется пациенту для написания алфавита. Количество баллов: <21 сек = 6 баллов; 21,1–24 сек = 5 баллов; 24,1–27 сек = 4 балла; 27,1–30 сек = 3 балла; 30,1–33 сек = 2 балла; 33,1–36 сек = 1 балл; >36 сек = 0 баллов.
4	Оценка сохранности памяти (результат): пациента просят повторить 4 слова, которые ему называли в начале обследования; если пациент не может вспомнить какое-либо слово, допустимо дать семантическую подсказку, например: «животное» (собака), «цвет» (зеленый) и др. За каждое правильно названное слово начисляют 1 балл.
2	Конструирование: пациента просят скопировать изображение куба и засекают время. Количество баллов: <25 сек = 2 балла, 25–35 сек = 1 балл, >35 сек = 0 баллов.

* Для деменции характерно 7 баллов и менее (из 12), но специфичность данной методики невысока, поэтому для установления точного диагноза требуется дальнейшее неврологическое обследование.

Таблица 7-15. Стадии ВИЧ-деменции

Стадия 0	Норма.
Стадия 0.5	Субклиническая: минимальные, неопределенные симптомы; работоспособность не нарушена.
Стадия 1.0	Слабовыраженная: минимальные интеллектуальные или двигательные нарушения; больной может работать или справляться с повседневными домашними делами, за исключением наиболее сложных операций.
Стадия 2.0	Умеренно выраженная: больной не способен работать или справляться со сколько-нибудь сложными повседневными домашними делами, однако пока может самостоятельно обслужить себя.
Стадия 3.0	Выраженная: значительное нарушение умственных способностей, не может передвигаться самостоятельно.
Стадия 4.0	Терминальная стадия: состояние ближе к вегетативному; паралич и квадриплегия.

ДИАГНОСТИКА основывается на данных анамнеза, физикального осмотра и скринингового обследования с использованием Диагностической шкалы ВИЧ-деменции (см. выше). Стандартное обследование включает тесты на соединение пронумерованных или обозначенных буквами точек в определенном порядке, тест на замену цифр символами, тест на скорость вставления колышков в отверстия планшета и обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции. На МРТ обнаруживаются признаки церебральной атрофии (которые могут не сопровождаться клиническими проявлениями), обычно с разрежением белого вещества головного мозга (*J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62:346). В СМЖ определяется повышенное содержание белка и 0–15 моноклеаров; в 65% случаев плеоцитоз отсутствует. Главная задача состоит в том, чтобы исключить другие причины поражения головного мозга, поскольку диагностических тестов, специфичных для ВИЧ-деменции, не существует.

ЛЕЧЕНИЕ. Обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции (см. таблицу 7-14) можно проводить для оценки эффективности ВААПТ. ВААПТ снижает риск развития ВИЧ-деменции, но пока неизвестно, улучшается ли состояние пациентов с ВИЧ-деменцией на фоне ВААПТ (*J Neurovirol* 2002; 8:136; *J Neurol* 2004; 10:350). Также не установлено, является ли необходимым условием эффективной терапии способность лекарственных препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. Хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер (судя по концентрации препарата в СМЖ) зидовудин, ставудин, абакавир, невирапин и индинавир; немного хуже — эфавиренз, диданозин, ламивудин и фосампренавир (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 235:238; *AIDS* 1998; 12:537). В настоящее время проводятся испытания эффективности антагонистов NMDA рецепторов и антиоксидантов (селегилина) как препаратов, способных блокировать воспалительные реакции в ЦНС.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов, получающих ВААПТ, наблюдается статистически значимое увеличение показателей продолжительности жизни (*AIDS* 2003; 17:1539) и снижение показателей заболеваемости ВИЧ-деменцией, однако лечебный эффект ВААПТ в отношении ВИЧ-деменции не определен (*Brain Pathol* 2003; 13:104).

Первичная лимфома ЦНС

ВОЗБУДИТЕЛЬ. Как правило, вызывается вирусом Эпштейна-Барр (*Lancet* 1991; 337:805).

ЧАСТОТА: до применения ВААПТ — 2–6%, т. е. в 1000 раз чаще, чем среди населения в целом (*Lancet* 1991; 338:969). После начала применения ВААПТ заболеваемость снизилась, но не настолько, как частота возникновения других осложнений ВИЧ-инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:451).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: очаговые или общемозговые симптомы, в том числе спутанность сознания, головная боль, потеря памяти, афазия, гемипарезы и/или припадки при отсутствии повышения температуры в течение последних 3 месяцев. Количество лимфоцитов CD4 у таких пациентов обычно $< 50 \text{ мкл}^{-1}$.

ДИАГНОСТИКА. На МРТ обнаруживаются одиночные или множественные очаги, которые по плотности либо ниже, либо не отличаются от окружающей мозговой ткани, обычно гомогенные, иногда кольцевидные (*Am J Neuroradiol* 1997; 18:563). На МРТ или КТ, выполненных с контрастным усилением, обнаруживаются образования неправильной формы (что связано с быстрым увеличением очагов в размерах). Чаще всего образования располагаются в мозолистом теле, около желудочков или вблизи эпендимы, они часто больше 4 см в диаметре и вызывают эффект объемного воздействия (положительный масс-эффект) (*Neurology* 1997; 48:687). Необходимо провести дифференциальный диагноз с токсоплазмозом. В пользу лимфомы ЦНС служат: 1) типичные изменения на МРТ и КТ (см. выше); 2) отрицательные результаты серологического обследования на *T. gondii* (отсутствие антител к токсоплазме класса IgG); 3) отсутствие клинического улучшения через 1–2 недели после начала эмпирически назначенного лечения против токсоплазмоза; 4) отсутствие лихорадки; 5) при ОЭКТ с таллием наблюдается быстрый захват изотопа опухолью. Исследование СМЖ на ДНК вируса Эпштейна-Барр обладает более чем 94% специфичностью и 50–80% чувствительностью (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103; *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:364; *Lancet* 1992; 342:398). Пациентам, у которых не наблюдается клинического улучшения на фоне терапии против токсоплазмоза, для окончательного подтверждения диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию головного мозга (*AIDS* 1995; 9:1243; *Clin Infect Dis* 2002; 34:103). При анализе пяти публикаций о проведении стереотаксической биопсии головного мозга, выполненной в общей сложности 486 больным СПИДом, было обнаружено, что осложнения после ее проведения наблюдались у 4% больных (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Стандартная схема:** лучевая терапия и кортикостероиды (*J Neuro Sci* 1999; 163:32) или метотрексат (*J Clin Oncol* 2003; 21:1044)
- **Химиотерапия:** можно сочетать с лучевой терапией и кортикостероидами. Как правило, назначается пациентам с высоким количеством лимфоцитов CD4.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение на фоне лучевой терапии в сочетании с кортикостероидами наблюдается у 20–50% больных, но лишь в течение непродолжительного времени, и до эпохи ВААПТ средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов не превышала 4 месяцев (*Crit Rev Oncol* 1998; 9:199; *Semin Oncol* 1998; 25:492). В клиническом исследовании, в котором применялся метотрексат, улучшение рентгенографической картины наблюдалось у 74% пациентов, при весьма умеренных проявлениях токсичности препарата (*J Clin Oncol* 2002; 31:171).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

ПАТОГЕНЕЗ: активация JC вируса (который относится к персистирующим) у пациентов с иммунодефицитом.

ЧАСТОТА: 1–2% больных СПИДом (*J Infect Dis* 1999; 180:261).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: нарушение мышления, дефицит полей зрения, гемипарезы, нарушение речи, нарушение координации движений при *отсутствии* лихорадки. Количество лимфоцитов CD4 обычно в пределах $35\text{--}100 \text{ мкл}^{-1}$, но у 7–25% пациентов количество лимфоцитов CD4 $>200 \text{ мкл}^{-1}$ (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103).

ДИАГНОСТИКА:

- МРТ — неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков перифокального отека.
- Исследование СМЖ методом ПЦР на JC вирус характеризуется 80% чувствительностью и 95% специфичностью (*Clin Infect Dis* 2005; 40:738).

ЛЕЧЕНИЕ. Эффективное лечение пока не найдено. На фоне ВААПТ может наблюдаться и улучшение, и стабилизация, и прогрессирование заболевания. В одном исследовании были обнаружены признаки прогрессирования очагов ПМЛ (при выполнении МРТ с контрастом) на фоне применения ВААПТ, возможно, свидетельствующих о развитии синдрома восстановления иммунной системы (*AIDS* 1999; 13:1426). Об эффективности цидофовира получены противоречивые данные (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374).

ПРОГНОЗ. Средняя продолжительность жизни после появления первых симптомов составляет 1–6 месяцев. Иногда отмечается улучшение состояния после начала ВААПТ, но у некоторых пациентов ПМЛ развивается на фоне ВААПТ (*Clin Infect Dis* 2002; 34:103). Самым важным прогностическим критерием продолжительности жизни является количество лимфоцитов CD4.

Токсоплазмоз (см. стр. 377)

Поражения слизистой полости рта

Кандидоз (см. стр. 330)

Herpes Simplex (см. стр. 345)

Саркома Капоши (см. стр. 420)

Волосатая лейкоплакия полости рта (*Clin Infect Dis* 1997; 25:1392)

ПАТОГЕНЕЗ: интенсивная репликация вируса Эпштейна-Барр.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: плотно прилегающий белый или серый налет на боковых поверхностях языка (с одной или с обеих сторон), реже на дорзальной или вентральной поверхностях языка. Поверхность налета шероховатая, «гофрированная».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с кандидозом (ВЛПР не поддается лечению препаратами группы азолов, и налет не удаётся соскоблить, в отличие от кандидоза). Кроме этого, дифференциальный диагноз проводят с плоскоклеточной карциномой и травматической лейкоплакией.

ДИАГНОЗ обычно ставится на основании характерной клинической картины (внешнего вида налетов); необходимость в биопсии возникает редко.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ: встречается практически исключительно у ВИЧ-инфицированных, указывает на низкое количество лимфоцитов CD4, служит предвестником наступления стадии СПИДа и исчезает при восстановлении иммунитета на фоне ВААПТ.

ЛЕЧЕНИЕ (*Clin Infect Dis* 1997; 25:1392): пациенты редко предъявляют жалобы, поэтому и лечение назначается редко. Но иногда пациента все же беспокоит боль или внешний вид данного образования. К методам лечения данной патологии можно отнести:

- **БААРТ** (метод выбора)
- **Подofilлин местно**
- **Удаление налетов хирургическим путем**
- **Криотерапия**
- **Терапия, направленная против вируса Эпштейна-Барр:** ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки от 2 до 3 недель, затем по 1,2–2 г в сутки. Эффективны также фамцикловир, валацикловир, фоскарнет, ганцикловир и валганцикловир. Основная проблема заключается в том, что после прекращения приема противовирусных препаратов налеты появляются снова.

Увеличение слюнных желез

ПАТОГЕНЕЗ: предположительно лимфоидная пролиферация, обусловленная ВИЧ-инфекцией (*Ann Intern Med* 1996; 125:494).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: обычно безболезненное увеличение одной или обеих околоушных слюнных желез, с образованием кист. Железы могут быть болезненны, могут беспокоить пациента только потому, что приводят к косметическому дефекту; может развиваться ксеростомия (*Ear Nose Throat J* 1990; 69:475).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить между кистой и истинной опухолью, для этого проводят КТ (*Laryngoscope* 1998; 98:772) и/или тонкоигольную аспирацию с последующим бактериологическим и цитологическим исследованием содержимого кист; эта процедура также оказывает лечебный декомпрессионный эффект. Иногда может потребоваться биопсия ткани железы, чтобы исключить опухоль, особенно лимфому. При гистологическом исследовании биоптата обычно обнаруживаются изменения, напоминающие изменения при синдроме Шегрена (*J Oral Pathol Med* 2003; 32:544) или признаки «неспецифического хронического сиалоаденита» (*Oral Dis* 2003; 9:55). Из инфекционных возбудителей поражение слюнных желез наиболее часто вызывают микобактерии и цитомегаловирус.

ЛЕЧЕНИЕ

- Тонкоигольная аспирация для декомпрессии жидкостных кист околоушной железы; для аспирации может потребоваться игла большего диаметра.
- Лечение **ксеростомии:** жевательная резинка без сахара, искусственная слюна, пилокарпин.

Психические расстройства

Биполярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз)

ЧАСТОТА: 9% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 86:2849)

ДИАГНОСТИКА: маниакальные, депрессивные или смешанные эпизоды. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с наследственными формами МДП и манией, развивающейся на стадии СПИДа (отсутствие семейного анамнеза, отсутствие эпизодов до наступления поздней стадии ВИЧ-инфекции, нарушение когнитивной функции).

ЛЕЧЕНИЕ:

- Мания, развивающаяся на стадии СПИДа: ВААПТ (неотложная помощь)
 - Галоперидол (*Галдол*) 0,5–5 мг 2 раза в сутки.
 - Флуфеназин (*Проликсин*) 0,5–5 мг 2 раза в сутки.
 - Рисперидон (*Риспердал*) 0,5–3 мг 2 раза в сутки.
 - Оланзапин (*Ципрекса*) 5–20 мг на ночь.
- Один из вышеперечисленных препаратов ± литий 300 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до достижения уровня 0,5–1,0 мЭкв/мл в сыворотке крови или вальпроевая кислота 20 мг/кг с постепенным повышением дозы до достижения уровня 50–100 нг/мл в сыворотке крови.
- **Вспомогательная терапия:** карбамазепин (*Теგრетол*), габапентин (*Нейронтин*), ламотригин (*Ламиктал*).
- Лечение проводится под контролем психиатра.

Делирий

ДИАГНОСТИКА: расстройство сознания, нарушение способности концентрировать и удерживать внимание, когнитивные нарушения, генерализованное расстройство функций головного мозга, острое начало, спутанность сознания или бред.

ЛЕЧЕНИЕ: устранение причины состояния, которое может быть обусловлено инфекционным процессом или воздействием медикаментов.

- **Возбуждение:** нейролептики, такие как галоперидол (*Галдол*) и рисперидон.
- **Возбуждение, представляющее угрозу для окружающих:** нейролептики + небольшие дозы лоразепама для седации.

Психастения

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра.

ДИАГНОСТИКА: Состояние гнетущей тоски, грусти, безнадежности, часто провоцируемое жизненными обстоятельствами. Таким пациентам часто ошибочно ставят диагноз депрессии. Однако они способны радоваться светлым сторонам жизни, лучше себя чувствуют по утрам, и их состояние не улучшается на фоне приема антидепрессантов.

ЛЕЧЕНИЕ: психотерапия и поддержка.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наблюдается при применении психотерапевтических методов; антидепрессанты, как правило, неэффективны.

Реакция горя (естественное снижение настроения, связанное с утратой)

Необходимо скорее психологическое воздействие, нежели фармакологическое (группы поддержки, общение с людьми, пережившими подобную утрату).

Большое депрессивное расстройство

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 286:2849).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: подавленное настроение, потеря способности испытывать удовольствие (агедония), анорексия, бессонница по утрам или повышенная сонливость, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с деменцией, делирием, психастенией, интоксикацией или синдромом отмены наркотических препаратов, различными неврологическими заболеваниями.

ЛЕЧЕНИЕ: антидепрессанты (см. таблицу 7-16); следует начинать с небольшой дозы и медленно повышать ее до достижения эффекта («низкий старт и медленный шаг»), уделяя особое внимание побочным эффектам и концентрации препарата в сыворотке крови.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение при применении антидепрессантов наблюдается у 85% больных; излечиваются более 50% больных (*Psychosomatic* 1997; 38:423).

Таблица 7-16. Депрессия: выбор препарата

Препарат	Преимущества	Недостатки
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	<ul style="list-style-type: none"> Относительно безопасны и хорошо переносятся. По сравнению с трициклическими антидепрессантами, имеют меньше побочных эффектов и меньше взаимодействуют с другими препаратами. Передозировка не так опасна. 	<ul style="list-style-type: none"> Побочные эффекты: сексуальные дисфункции; препарат является субстратом и ингибитором системы цитохрома P450 ИП и ННИОТ повышают концентрацию СИОЗС в сыворотке крови
Трициклические антидепрессанты	<ul style="list-style-type: none"> Эффективность сопоставима с эффективностью СИОЗС. Применяются также для лечения нейропатии, бессонницы и диареи. 	<ul style="list-style-type: none"> Побочные эффекты связаны с антихолинергическим действием: сухость во рту, нарушение аккомодации, ортостатические реакции. ИП и ННИОТ повышают концентрацию трициклических антидепрессантов в сыворотке крови. При передозировке развиваются нарушения сердечного ритма, рефрактерные к терапии.

Обсессивно-компульсивное расстройство

ДИАГНОСТИКА: периодическое возникновение навязчивых идей (пациент сам считает эти идеи абсурдными и старается им сопротивляться) и/или патологических влечений (действий, совершаемых под влиянием навязчивых идей для снижения уровня тревоги).

ЛЕЧЕНИЕ: направить на консультацию психиатра.

Панические атаки

ДИАГНОСТИКА: периодические приступы тревоги, сопровождающиеся сильным ощущением страха и соматическими симптомами активации симпатической системы; продолжительность приступов менее часа.

ЛЕЧЕНИЕ: СИОЗС и направление на консультацию психиатра.

Расстройства сна

Ко всем препаратам от бессонницы, разрешенным к применению FDA, могут развиваться психологическая и физическая зависимость. Необходимо установить причину бессонницы (большое депрессивное расстройство, мания, зависимость от психоактивных веществ, психастения) и назначить соответствующее лечение. При бессоннице, обусловленной стрессовой ситуацией (ожидание операции, переживание утраты и пр.), можно назначить седативные или снотворные препараты (не более недели) или тразодон 25–150 мг на ночь до 4 недель.

Психические нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ

ДИАГНОСТИКА: основана на факте употребления пациентом различных препаратов, несмотря на явные негативные последствия. Зависимость характеризуется постоянным употреблением вещества или непреодолимым влечением, синдромом отмены, формированием толерантности и физической зависимости.

Таблица 7-17. Детоксификация

Препарат	Лечение
Седативные, снотворные, алкоголь, бензодиазепины и барбитураты	▪ Бензодиазепины длительного действия: хлордиазепоксид (<i>Либриум</i>), диазепам (<i>Валиум</i>).
Алпразолам (<i>Ксанакс</i>)	▪ Заменить на клоназепам и постепенно снижать дозу.
Кокаин	▪ Часты попытки суицида; может потребоваться кратковременная госпитализация.
Опиаты	▪ Клонидин при нарушениях со стороны вегетативной нервной системы. Бупренорфин или метадон с постепенным снижением дозы; дицикломин при расстройстве ЖКТ.

Заболевания органов дыхания

Пневмония

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: кашель, одышка, лихорадка ± отхождение мокроты.

ПАТОГЕНЕЗ. Единственное крупное проспективное клиническое исследование заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных было завершено до появления ВААРТ — в 1995 году (*Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:72). За трехлетний период наблюдения (1992–1995) был выявлен 521 случай легочных инфекций: пневмоцистная пневмония — 45%, пневмонии, вызванные распространенными бактериями — 42%, туберкулез — 5%, ЦМВ — 4%, легочный аспергиллез — 2% и криптококкоз — 1%. Риск развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных был выше в 7,8 раза по сравнению с населением в целом (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523). При обследовании ВИЧ-инфицированного пациента по поводу пневмонии необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- **Стадию ВИЧ-инфекции**, на основании количества лимфоцитов CD4 (см. таблицу 7-19, стр. 443).
- **Темп прогрессирования заболевания:** для бактериальных пневмоний (вызванных пиогенными бактериями) и гриппа характерно острое начало с быстрым прогрессированием симптомов. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов про-

грессирует медленно (до развития выраженной клинической картины проходит в среднем 3 недели).

- **Рентгенологические данные:** отсутствие изменений на рентгенограмме легких обычно позволяет исключить диагноз пневмонии, однако у 10–20% больных пневмоцистной пневмонией на обычной рентгенограмме изменения отсутствуют (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39), в этих случаях инфильтраты можно обнаружить только с помощью КТ высокого разрешения (*Am J Radiol* 1997; 169:967). Реже отсутствие изменений на рентгенограммах наблюдается при туберкулезе, других микобактериальных инфекциях и криптококкозе (см. таблицу 7-18). Увеличение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное на рентгенограмме грудной клетки или на снимках КТ, может быть признаком туберкулеза, лимфомы, саркомы Капоши или атипичной микобактериальной инфекции (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:318).
- **Потребление инъекционных наркотиков:** у ПИН чаще развиваются пневмококковая пневмония, стафилококковый эндокардит (вызванный *S. aureus*) с септической эмболией сосудов легких, туберкулез и аспирационная пневмония.
- **Профилактика:** ТМП-СМК (см. схему 7-3 на стр. 444) эффективно снижает вероятность возникновения ПП, бактериальных пневмоний, вызываемых *S. pneumoniae*, *Legionella*, *H. influenzae*, *S. aureus*. Противогриппозная вакцина, по-видимому, снижает риск гриппа (*Arch Intern Med* 2001; 161:441). Вакцинация Пневмоваксом дает разные результаты (*BMJ* 2002; 325:292). Химиопрофилактика изониазидом значительно снижает риск развития туберкулеза.
- **Бактериальные пневмонии.** Наиболее часто пневмонию вызывают (в порядке убывания частоты) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* (*Clin Infect Dis* 1996; 23:107; *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309; *N Engl J Med* 1995; 333:845; *J Infect Dis* 2001; 184:268; *AIDS* 2002; 16:2361; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:823; *AIDS* 2003; 17:2109). На фоне ВИЧ-инфекции риск развития пневмококковой бактериемии возрастает в 150–300 раз; см. стр. 376. Пневмонии обычно вызывают некапсулированные штаммы *H. influenzae* (*JAMA* 1992; 268:3350). *P. aeruginosa* вызывает пневмонии у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, часто сопровождается бактериемией и характеризуется рецидивирующим течением (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:823).
- **Атипичные пневмонии:** у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно редко развиваются пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:720; *N Engl J Med* 1997; 337:682; *N Engl J Med* 1995; 333:845; *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309; *Clin Infect Dis* 1996; 23:107; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2063; *Clin Infect Dis* 2004; 40[suppl 3]:S150).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты.** Диагностическая ценность неочевидна, в частности, ввиду несовершенства методик сбора и транспортировки образцов мокроты и приготовления мазков.
- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты на *M. tuberculosis*.** Трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии позволяет диагностировать туберкулез в 50–60% случаев; ПЦР дает положительный результат в 75–85% случаев (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2020).
- **Исследование индуцированной мокроты.** Рекомендуются в качестве альтернативы пациентам, у которых количество спонтанно отделяемой мокроты недостаточно для проведения исследования на кислотоустойчивые бактерии, и в качестве альтернативы исследованию смывов из бронхов, получаемых при бронхоскопии, для диагностики пневмоцистной пневмонии. Исследования мазков индуцированной и спонтанно отделяемой мокроты на туберкулезные бактерии характеризуются практически одинаковой чувствительностью. Чувствительность исследования мазков индуцированной мокроты на пневмоцисты составляет 56% (*Eur Resp J* 2002; 20:982).

- **Бронхоальвеолярный лаваж (бронхоскопия).** Позволяет установить диагноз пневмоцистной пневмонии в 95% случаев; эта методика по диагностической ценности приближается к открытой биопсии легких (*JAMA* 2001; 286:2450). В отношении обнаружения *M. tuberculosis* диагностическая ценность исследования бронхоальвеолярных смывов и исследования спонтанно отделяемой мокроты практически одинакова (см. стр. 359). Что касается других возбудителей бактериальных пневмоний, исследование бронхоальвеолярных смывов не имеет преимуществ перед исследованием спонтанно отделяемой мокроты, за исключением возможности количественной оценки микробной обсемененности.
- **Прочие диагностические методики.** При атипичном течении легочной инфекции или отсутствии ответа на терапию можно провести анализы на наличие легионеллезного антигена в моче, антигена *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче, криптококкового антигена в сыворотке крови, а также компьютерную томографию и бронхоскопию с биопсией.

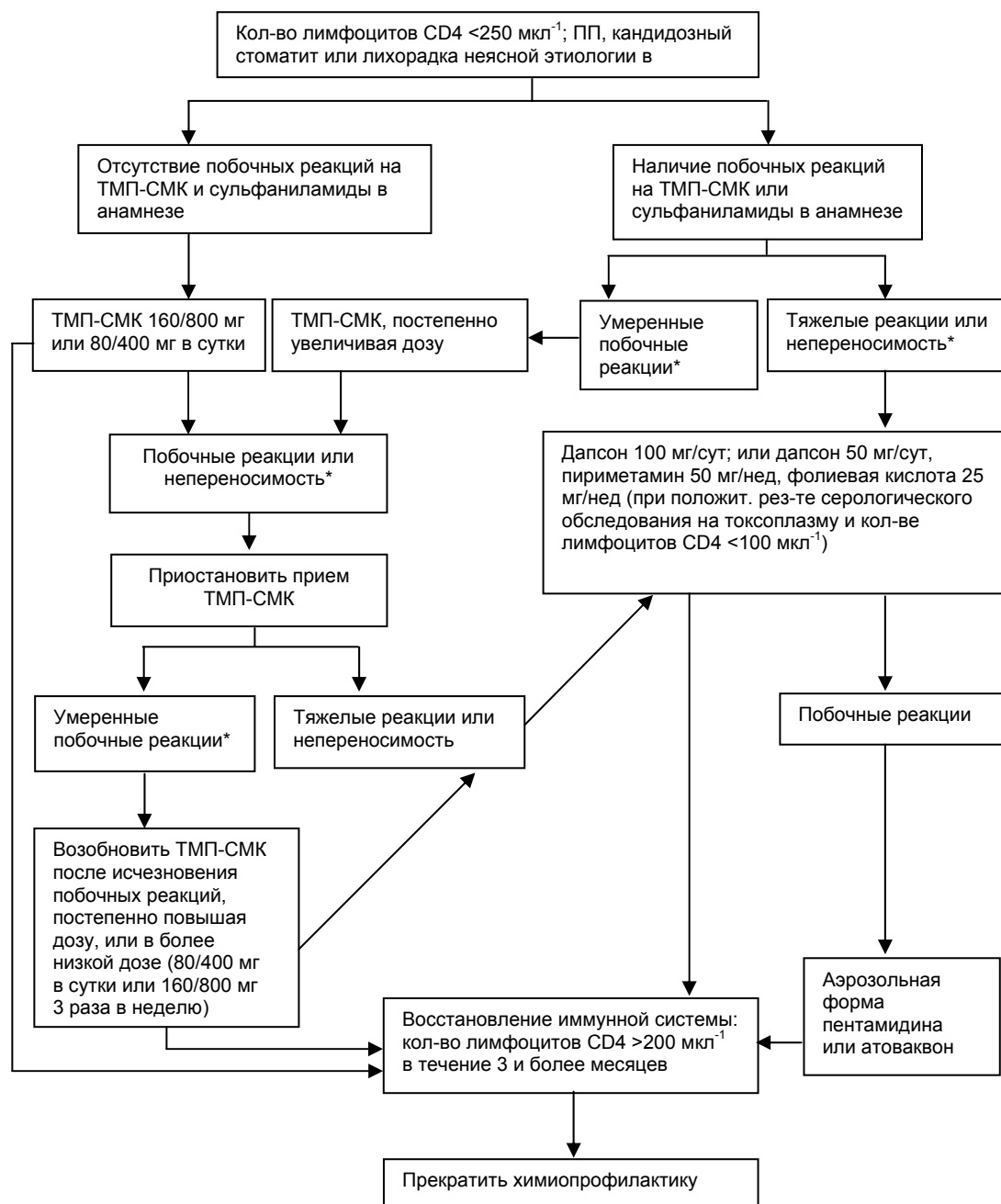
Таблица 7-18. Предположения об этиологии пневмонии по характеру изменений на рентгенограмме легких

Изменения	Характерно для	Не характерно для
Затенение	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, криптококкоза	<i>Nocardia</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Legionella</i> , <i>B. bronchiseptica</i>
Ретикулонодулярные инфильтраты	<i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i> , гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза	саркомы Капоши, токсоплазмоза, ЦМВ, лейшманиоза, лимфоидного интерстициального пневмонита
Узелки	<i>M. tuberculosis</i> , криптококкоза	саркомы Капоши, <i>Nocardia</i>
Каверны	<i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (ПИН), <i>Nocardia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , криптококкоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции, <i>Legionella</i> , <i>P. jiroveci</i> , лимфомы, <i>Klebsiella</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Увеличение прикорневых лимфоузлов	<i>M. tuberculosis</i> , гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, лимфомы, саркомы Капоши	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции
Плевральный выпот	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, <i>M. tuberculosis</i> , застойной сердечной недостаточности, гипоальбуминемии	криптококкоза, МАК-инфекции, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции, <i>Nocardia</i> , лимфомы, токсоплазмоза, первичной экссудативной лимфомы

Таблица 7-19. Наиболее часто встречающиеся возбудители пневмоний в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (у ПИН), вирус гриппа.
Количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. jiroveci</i> , криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, <i>Nocardia</i> , <i>M. kansasii</i> , саркома Капоши
Количество лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , МАК-инфекция, ЦМВ

Схема 7-3. Профилактика пневмоцистной пневмонии



* **Тяжелые побочные реакции:** крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона или лихорадка. **Непереносимость:** расстройство ЖКТ, кожная сыпь, сопровождающаяся зудом. **Умеренная реакция:** пациент может принимать препарат при проведении интенсивной симптоматической терапии и/или в более низкой дозе.

Заболевания почек

(см. *Ann Intern Med* 2003; 139:214; *IDSA/CDC Guidelines, Clin Infect Dis* 2005; 40:1559)

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Скрининг:** при обнаружении белка в моче следует определить количество белка в суточной моче или отношение количества белка к креатинину в разовой порции мочи; необходимо измерить содержание белка в моче.
- **Пациентам с хроническим заболеванием почек** следует провести ультразвуковое обследование для выявления камней, внепочечных и внутрипочечных повреждений и размеров почек (ВИЧ-АН)
- **Прочие методы исследования:** анализы на вирусы гепатита В и С, уровень комплемента, антиядерные антитела, электрофорез сыворотки крови и мочи.
- **Биопсия почек.** Показаниями к биопсии почек служат выраженная протеинурия, прогрессирование заболевания почек, острая или подострая почечная недостаточность, а также нефритический синдром с гематурией, протеинурией, гипертензией и почечной недостаточностью.

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ: ВИЧ-АН, мембранозная нефропатия, мембранопротролиферативный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертензивная нефропатия и IgA-нефропатия.

Сочетанная инфекция вирусом гепатита С (см. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1566)

ПАТОГЕНЕЗ: смешанная криоглобулинемия.

СИМПТОМЫ: пальпируемая пурпура, снижение уровня комплемента и нарушение функции почек.

ДИАГНОСТИКА

- **Обнаружение вируса гепатита С** (положительный результат иммуноферментного анализа + обнаружение РНК HCV).
- **Поражение почек** с гематурией и протеинурией, часто соответствующее нефротическому синдрому ± почечная недостаточность.
- Снижение уровня комплемента.
- **Биопсия почек;** обнаружение в биоптате иммунных комплексов, содержащих антигены HCV.
- **Циркулирующие криоглобулины в крови** ± биопсия пораженных участков кожи.

ЛЕЧЕНИЕ. Метод выбора: комбинация пегилированного интерферона с рибавирином (см. стр. 410), но рибавирин не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку в этом случае резко повышается риск побочных эффектов (например, развития гемолитической анемии).

Героиновая нефропатия (*Clin Infect Dis* 2005; 40:1559)

ПАТОГЕНЕЗ: неизвестен, по всей видимости, обусловлен токсичным действием на эпителиальные клетки клубочков (*Am J Kidney Dis* 1995; 25:689).

ЧАСТОТА неизвестна, но снижается по мере повышения чистоты потребляемого героина. Частота более высока среди афроамериканцев, в одном из исследований она была

причиной развития почечной недостаточности у 94% из 98 обследованных (JAMA 1983; 250:2935).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с ВИЧ-нефропатией. Для героиновой нефропатии характерны: 1) гипертензия, 2) почки небольших размеров (УЗИ), 3) терминальная стадия почечной недостаточности наступает позже (через 20–40 месяцев и 1–4 месяца соответственно), 4) менее выраженная протеинурия. Окончательный диагноз можно поставить при помощи биопсии почек (Semin Nephrol 2003; 23:117).

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; по всей видимости, обусловлен поражением ВИЧ эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков (N Engl J Med 2001; 344:1979).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Анализ данных 3976 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Балтиморе, показал, что заболеваемость ВИЧ-АН составила 0,8/1000 пациенто-лет. Факторы риска включают принадлежность к афроамериканской этнической группе (относительный риск = 7,8), стадия СПИДа (5,0) и уровень вирусной нагрузки >100 000 копий/мл (2,0). Также к факторам риска относятся принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников (Am J Kidney Dis 1999; 34:254; Am J Kidney Dis 2000; 35:884) и потребление инъекционных наркотиков (Kidney Int 1987; 31:1678; Kidney Int 1990; 37:1325; N Engl J Med 1987; 316:1062).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение протеинурии при первичном обследовании служит чувствительным прогностическим фактором хронического заболевания почек (Clin Nephrol 2004; 61:1; J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:2003). У большинства пациентов с ВИЧ-АН выявляется нефротический синдром с протеинурией >1 г/сут, гипоальбуминемией и нормальным артериальным давлением; при ультразвуковом исследовании обнаруживаются большие почки с повышенной эхогенностью паренхимы. Почечная недостаточность быстро прогрессирует — терминальная стадия наступает уже через 1–4 месяца (Kidney Int 1995; 48:311; Am J Roentgen 1998; 171:713; N Engl J Med 1987; 316:1062; Sem Dialy 2003; 16:233). В биоптате почечной ткани обнаруживаются признаки очагового сегментарного гломерулосклероза с повреждением канальцев и интерстициальной ткани. Рекомендация о проведении биопсии почек для диагностики ВИЧ-АН содержится в обзоре Национальных институтов здоровья (NIH), посвященном заболеваниям почек при ВИЧ-инфекции (Ann Intern Med 2003; 139:214). Полагают, что поражение почек обусловлено непосредственным действием ВИЧ на ткань почек (Nat Med 2002; 8:522; N Engl J Med 2001; 344:1979; J Am Soc Nephrol 2001; 12:1677).

ЛЕЧЕНИЕ

- **БААПТ:** предварительные данные, основанные на результатах биопсии почек, свидетельствуют об эффективности БААПТ (Lancet 1998;352:783; Clin Nephrol 2002;57:335; N Engl J Med 2001;344:1979). Результаты некоторых исследований показывают резкое улучшение функции почек на фоне БААПТ (N Engl J Med 2001;344:1971), однако оно может быть преходящим (AIDS Patient Care STD 2000;14:657).
- **Диализ** (Am J Kidney Dis 1997; 29:549)
- **Ингибиторы АПФ:** у пациентов, принимавших каптоприл в дозе 6,25–25 мг внутрь 3 раза в сутки или другие ингибиторы АПФ, результаты лечения были хорошими, однако большинство исследований проводилось до начала эпохи БААПТ, поэтому на основании их результатов сложно делать выводы в отношении тактики лечения пациентов в настоящее время (Kidney Int 2003; 64:1462; J Am Soc Nephrol 1997; 8:1140; Am J Kidney Dis 1996; 28:202).
- **Кортикостероиды:** 60 мг/сут в течение 2–11 недель, затем дозу снижают в течение 2–26 недель. Лечебный эффект от применения кортикостероидов, оцениваемый по степени

улучшения функции почек и уменьшению протеинурии, бывает разным (*Am J Med* 1994; 97:145; *Kidney Int* 2000; 58:1253; *Semin Nephrol* 1998; 18:446).

- **Трансплантация почек:** в группе из 23 получающих ВААРТ пациентов с неопределимой вирусной нагрузкой и количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ приживление трансплантата произошло у 87% больных (*Kidney Int* 2003; 63:1618).

ВИЧ-ассоциированные иммуноопосредованные гломерулонефриты

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ. Пролiferативный гломерулонефрит, который может быть неспецифическим и может быть связан с инфекцией вирусами гепатитов С или В, IgA-нефропатией или нарушениями иммунного ответа. Его следует отличать от ВИЧ-ассоциированной нефропатии, которая развивается преимущественно у пациентов африканского происхождения (*Ann Intern Med* 2003; 139:214)

ЛЕЧЕНИЕ: ВААРТ, стероиды и ингибиторы АПФ.

Нефротоксические препараты

Амфотерицин, аминогликозиды, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ацикловир в/в, ТМП-СМК, индинавир (см. ниже), сульфаниламиды (камнеобразование).

ИНДИНАВИР: образование камней в почках ± нефропатия (*Ann Intern Med* 1997; 127:119)

- **Патогенез:** кристаллизация индинавира.
- **Профилактика:** препарат необходимо принимать натощак, запивая водой (≥150 мл в течение 3 часов после приема и ≥1500 мл/сут).
- **Побочное действие является дозозависимым;** особенно выражено при приеме с ритонавиром (800/100 мг 2 раза в сутки).
- **Диагностика:** в анализе мочи обнаруживаются кристаллы индинавира сульфата — прямоугольные пластинки различного размера, игольчатые кристаллы и пиурия (*Clin Nephrol* 2000; 54:261; *N Engl J Med* 1997; 336:139).
- **Симптомы:** результаты анализов мочи 140 пациентов, получавших индинавир, показали, что у 20% пациентов развилась кристаллурия; у 3% пациентов с кристаллурией были почечные колики; остальные жаловались на частые позывы к мочеиспусканию, дизурию и боли в боку (*Ann Intern Med* 1997; 127:119). Проспективное исследование с участием 184 пациентов, получавших индинавир, показало, что у 35% из них в моче содержался альбумин, эритроциты, гной и кристаллы; у 25% пациентов с персистирующей пиурией был повышен уровень креатинина в сыворотке крови (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:135).
- **Лечение:**
 - Удаление камней эндоскопическим методом или методом «вымывания».
 - Прекращение приема индинавира при наличии жалоб (следует прекратить прием всех антиретровирусных препаратов или заменить индинавир на другой препарат).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. стр. 417)

Сокращения названий лекарственных препаратов

/r	Ритонавир <400 мг/сут	3TC	Ламивудин (<i>Эпивир</i>)
ABC	Абакавир (<i>Зиаген</i>)	APV	Ампренавир (<i>Агенераза</i>)
ATV	Атазанавир (<i>Рейатаз</i>)	AZT	Зидовудин (<i>Ретровир</i>)
d4T	Ставудин (<i>Зерит</i>)	ddC	Зальцитабин (<i>Хивид</i>)
ddl	Диданозин (<i>Видекс</i>)	DLV	Делавирдин (<i>Рескриптор</i>)
EFV	Эфавиренз (<i>Сустива</i>)	ENF	Энфувиртид (<i>Фузеон, T-20</i>)
FPV	Фосампренавир (<i>Лексива</i>)	FTC	Эмтрицитабин (<i>Эмтрива</i>)
IDV	Индинавир (<i>Криксиван</i>)	INV	Инвираза (саквинавир в мягких желатиновых капсулах)
LPV/r	Лопинавир/ритонавир (<i>Калетра</i>)	NFV	Нелфинавир (<i>Вирасепт</i>)
NVP	Невирапин (<i>Вирумун</i>)	RBT	Рифабутин (<i>Микобутин</i>)
RTV	Ритонавир (<i>Норвир</i>)	SQV	Саквинавир (<i>Фортоваза, Инвираза</i>)
TDF	Тенофовир (<i>Виреад</i>)	TPV	Типранавир (<i>Аптивус</i>)
EMB	Этамбутол	INH	Изониазид
PZA	Пипразинамид	RIF	Рифампин
ИП	Ингибиторы протеазы	НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	НСПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ОК	Оральные контрацептивы	ПАСК	Пара-аминосалициловая кислота
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	ТМП-СМК	Триметоприм-сульфаметоксазол

Прочие сокращения

ACTG	AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	Группа, проводящая клинические испытания в области лечения СПИДа (США)
AUC	Area under the curve	Площадь под кривой "концентрация-время"
CDC	Center(s) for Disease Control and Prevention (U.S.)	Центр(ы) контроля и профилактики заболеваний (США)
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections	Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
DHHS	Department of Health and Human Services	Министерство здравоохранения и социальных служб (США)
DOT	Directly observed therapy	Терапия под медицинским контролем
EC	Enteric Coated	Кишечнорастворимая оболочка
ER	Extended release	Замедленное высвобождение активного вещества
FDA	Food and Drug Administration (U.S.)	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
FTA-ABS	Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption	Реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам
HAV	Hepatitis A virus	Вирус гепатита А
HBIG	Hepatitis B immune globulin	Иммуноглобулин, обогащенный антителами к вирусу гепатита В
HBV	Hepatitis B virus	Вирус гепатита В
HCV	Hepatitis C virus	Вирус гепатита С
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus 1	Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 1 типа)
HTLV-2	Human T-cell leukemia virus 2	Т-лимфотропный вирус человека 2 типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 2 типа)
IAS	International AIDS Society	Международное общество борьбы со СПИДом
IAS-USA	International AIDS Society-USA	Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом
IC₅₀	Inhibitory concentration 50%	Концентрация препарата, которая подавляет репликацию вируса на 50%
IDSA	Infectious Diseases Society of America	Американское общество инфекционистов
ISAAC	Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Междисциплинарная конференция по антимикробным препаратам и химиотерапии

IVIG	Intravenous immune globulin	Иммуноглобулин для внутривенного введения
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study	Многоцентровое когортное исследование СПИДа
Medicare		Государственная программа медицинского страхования США
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Резистентные к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Чувствительные к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
NASBA	Nucleic acid sequence-based amplification	Изотермальная реакция транскрипционно опосредованной амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты
NCEP	National Cholesterol Education Program (U.S.)	Национальная просветительская программа по борьбе с гиперхолестеринемией (США)
NCI	National Cancer Institute (U.S.)	Национальный онкологический институт (США)
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute	Национальный институт сердца, легких и крови
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.)	Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США)
NIH	National Institute of Health (U.S.)	Национальный институт здоровья (США)
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trial Group (U.S.)	Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа у беременных и детей (США)
PHS	Public Health Services (U.S.)	Государственная служба здравоохранения (США)
RPR	Rapid Plasma Reagin	Экспресс-тест для выявления неспецифических реакиновых антител в плазме (к кардиолипину антигену)
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory	Тест для выявления неспецифических реакиновых антител к кардиолипину антигену
XR	Extended release	Замедленное высвобождение; препараты пролонгированного действия
A-aDO₂	Альвеолярно-артериальная разница по кислороду	
Al	Алюминий	
As-treated analysis	Анализ лечебного эффекта — анализ данных только тех участников исследования, которые на момент регистрации результатов выполняли протокол исследования.	
Ca	Кальций	

Cl⁻	Ионы хлора
ClCr	Клиренс креатинина
HBcAg	Антиген нуклеокапсида вируса гепатита В
HBeAg	Антиген, отражающий активность ДНК-полимеразы вируса
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
IgA	Иммуноглобулины класса А
IgG	Иммуноглобулины класса G
IgM	Иммуноглобулины класса М
ITT (intent-to treat) analysis	Анализ полной выборки в зависимости от исходно назначенного лечения (т.е. исходя из предположения, что все больные получили назначенное лечение) — подход, при котором данные обо всех участниках исследования анализируются в соответствии с тем, к какой группе они были отнесены первоначально, независимо от дальнейшего выполнения протокола исследования.
K⁺	Ионы калия
KOH	Гидроксид калия (едкое кали)
Mg	Магний
Na⁺	Ионы натрия
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АМК	Азот мочевины крови
АНК	Амплификация нуклеиновых кислот
Анти-НАС	Антитела к вирусу гепатита С
Анти-HAV	Антитела к вирусу гепатита А
Анти-НВс	Антитела к антигену нуклеокапсида вируса гепатита В
Анти-НВs	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент
АРВ	Антиретровирусный
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспаратаминотрансфераза
АСТ	Аспартат-аминотрансфераза

в/в	Внутривенный, внутривенно
в/м	Внутримышечный, внутримышечно
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	Вирус простого герпеса
Г-6-ФД	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, нейпоген)
ГМГ-КоА-редуктаза	3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (лейкин, лейкомакс)
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭРА	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗППП	Заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
ИТП	Идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ЛСД	Диэтиламид лизергиновой кислоты
ЛЦР	Лигазная цепная реакция
МАК	Mycobacterium avium-complex
МАО	Моноаминоксидаза
МДМА	3,4-метилendioкси-метамфетамин (экстази)
МКПК	Мононуклеарные клетки периферической крови

МНО	Международное нормализованное отношение
МРАН	Мутации резистентности к нуклеотидным и нуклеозидным аналогам
МРАТ	Мутации резистентности к аналогам тимидина
ОИ	Оппортунистические инфекции
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с использованием обратной транскрипции
ОЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПАП-мазок	Цитологическое исследование мазка с шейки матки по методике Папаниколау
ПВИ	Папилломавирусная инфекция
ПГЛ	Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПИН	Потребители инъекционных наркотиков
ПКП	Постконтактная профилактика
ПМК	Псевдомембранозный колит
ПМЛ	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМР	Передача ВИЧ от матери ребенку
ПУВА-терапия	Сочетанное использование лекарственных веществ растительного происхождения - псораленов (П) и спектра ультрафиолетового излучения с длиной волны 320-400 нм (УВА)
ПФП	Показатели функции печени
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
Р-р	Раствор
СМЖ	Спинально-мозговая жидкость
СОЦ	Средняя оптовая цена
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
сут	Сутки
ТГ	Триглицериды
ТГК	Тетрагидроканнабинол
ТЕ	Туберкулиновая единица

ТИФА	Твердофазный иммуноферментный анализ
ТТГ	Тиреотропный гормон
ТТС	Трансдермальная терапевтическая система
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФБС	Фибробронхоскопия
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
ФНО-альфа	Фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ	Цитомегаловирус, цитомегаловирусный
ЦНС	Центральная нервная система
ЦТЛ	Цитотоксические Т-лимфоциты
ЧЭГ	Чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭГКП	Энтерогеморрагические кишечные палочки
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭИКП	Энтероинвазивные кишечные палочки
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭМГ	Электромиография
ЭПКП	Энтеропатогенные кишечные палочки
ЭПО	Эритропоэтин
ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холецистопанкреатография
ЭТКП	Энтеротоксигенные кишечные палочки