

Национальный Клинический протокол МЗ Республики Таджикистан

**Протокол 1. Обследование и антиретровирусная терапия
у взрослых и подростков**

Сокращения.....	1
Благодарности.....	2
Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций.....	3
I. Введение.....	4
II. Обследование и лечение ЛЖВ.....	5
1. Первичное обследование.....	5
1.1. Личный, семейный и медицинский анамнез.....	5
1.2. Физикальное исследование.....	8
1.3. Лабораторные и другие исследования.....	9
2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией.....	13
3. Профилактика оппортунистических и других инфекций.....	14
4. Антиретровирусная терапия.....	15
4.1. Начало АРТ.....	15
4.1.1. Клинические и иммунологические критерии.....	15
4.1.2. Роль вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ).....	17
4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости.....	17
4.1.4. Возраст пациента.....	18
4.1.5. Передача ВИЧ.....	18
4.1.6. Начало АРТ у пациентов с ОИ.....	19
4.2. Схемы АРТ первого ряда.....	19
4.2.1. Выбор комбинации двух НИОТ.....	20
4.2.2. Выбор третьего препарата.....	21
4.2.3. Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях.....	24
4.3. Приверженность АРТ.....	25
4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения.....	26
4.3.1.1. Факторы, относящиеся к пациенту, и меры их устранения.....	26
4.3.1.2. Факторы, относящиеся к работникам здравоохранения и системе здравоохранения.....	27
4.3.1.3. Факторы, относящиеся к схеме лечения, и меры их устранения.....	28
4.4. Успех и неудача АРТ.....	29
4.4.1. Вирусологический ответ и вирусологическая неудача.....	30
4.4.2. Иммунологический ответ.....	31
4.4.3. Клинический ответ.....	31
4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом.....	31
4.5. Схемы АРТ второго ряда.....	32
4.5.1. Выбор НИОТ.....	32
4.5.2. Выбор ИП.....	34
4.6. Резервные схемы АРТ.....	34
4.7. Плановый перерыв в лечении.....	35
5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ.....	37
5.1. Наблюдение за лабораторными показателями до начала АРТ.....	37
5.2. Наблюдение за лабораторными показателями во время АРТ.....	38
5.3. Синдром восстановления иммунитета.....	39
5.4. Мониторинг приверженности лечению.....	40
5.5. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов.....	40
5.6. Лекарственные взаимодействия.....	46
III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в лечебных учреждениях.....	46
Приложение 1. Персональные данные о предшествующей помощи и лечении ВИЧ-	

инфекции	51
Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков	52
Приложение 3. Основные сведения об АРВ-препаратах.....	53
Приложение 4. Лекарственные взаимодействия	60
Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению	77
Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов	79
Приложение 7. Словарь	82
Приложение 8. Перспективы.....	83
Приложение 9: Факторы связанные с системой здравоохранения и людьми получающие АРТ, которые влияют на удержание и соблюдение режима лечения а так же возможные меры.....	85

Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГМГ-КоА-редуктаза	гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗШШ	заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИП	ингибиторы протеазы
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
КХП	краткая характеристика препарата
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ (ВИЧ-инфицированные)
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МНО	международное нормализованное отношение
НИОТ	нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОИ	оппортунистические инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина)
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма, электрокардиография
EC ₅₀	концентрация препарата, при которой его эффективность составляет 50% от максимальной
НВеAg	e-антиген вируса гепатита В
НВsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
1C ₅₀	концентрация препарата, подавляющая репликацию вируса на 50%
Ig	иммуноглобулины
TAM	мутации устойчивости к аналогам тимидина
VDRL	серологическая реакция на сифилис (реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном)

Благодарности

Данный протокол является обновленной версией национального клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Выражаем благодарность всем членам рабочей группы, которые внесли свой вклад в пересмотр и обновлении данного протокола, в частности:

Давлатов С.Х. - начальник Управления СЭС, Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, председатель рабочей группы;

Зокирова К. А. - Координатор по ТБ/ВИЧ, доцент, зав. Кафедры туберкулезных болезней ТИППМК;

Нурляминова З. – руководитель диспансерного отдела Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Солиев А. - руководитель отдела по мониторингу и оценке Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Рахмонов Э.Р. – заведующий кафедрой инфекционных болезней ТГМУ имени Абуали ибн Сино;

Талбов С.З. - врач инфекционист;

Шарипов А.Ш. - заведующий кафедрой инфекционных болезней ТИППМК;

Хасанова С.С. – Руководитель программы, Офис ВОЗ в Таджикистане

А также выражаем признательность и благодарность Европейскому Региональному офису и страновому офису ВОЗ в Республике Таджикистан за оказание технической помощи в процессе пересмотра протокола.

Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций

Настоятельность рекомендаций в пользу того или иного вмешательства

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

Обоснованность рекомендаций

(качество научных данных, на которых они основаны)

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

В рекомендациях по выбору схем АРТ использованы следующие термины

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

I. Введение

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

Основные цели АРТ:

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

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

Данный протокол основан на Клиническом протоколе для Европейского региона ВОЗ, «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков (обновленная версия 2012 г.)» и руководстве ВОЗ по использованию АРТ препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, июнь 2013г. В настоящем протоколе акцент сделан на рекомендациях по определению клинической и иммунологической стадии ВИЧ-инфекции и проведению АРТ у подростков и взрослых.

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

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

II. Обследование и лечение ЛЖВ

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

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

1. Первичное обследование

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

Первичное обследование должно включать:

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

1.1. Личный, семейный и медицинский анамнез

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

Таблица 1.	Анамнез, который необходимо собрать при первичном обследовании
Общая информация <ul style="list-style-type: none"> • Дата опроса • ФИО пациента • Дата рождения • Место рождения • Пол 	
Информация о тестировании на ВИЧ <ul style="list-style-type: none"> • Дата первого положительного теста на ВИЧ • Причина проведения тестирования • Последний отрицательный тест на ВИЧ (если известно) 	
Риск заражения ВИЧ и путь заражения (если известно) <ul style="list-style-type: none"> • Потребление инъекционных наркотиков • Половые контакты (гетеро- или гомосексуальные; тип контактов: оральный, вагинальный, анальный) • Переливание крови или ее продуктов; трансплантация органов и тканей • Передача от матери ребенку • Контакт на рабочем месте (описать) • Неизвестно • ВИЧ-статус половых партнеров и проведение им АРТ (если известно) • Факторы риска у половых партнеров (если известно) 	
Время и место (страна), где произошло заражение ВИЧ (наиболее вероятное или известное)	
^a История лечения ВИЧ-инфекции (если имеется) (см. Приложение 1) <ul style="list-style-type: none"> • Время и место предшествующего лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний и состояний • Схемы АРТ с датами любых изменений в схемах (если были) и причинами этих изменений • Побочные эффекты (если имелись) • Приверженность и перерывы в лечении • Лабораторные данные: число лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, биохимические показатели функции печени и почек (креатинин сыворотки и рассчитанная на его основе скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] + протеинурия), гемоглобин, число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов - в хронологическом порядке с начала получения медицинской помощи • Результаты любых исследований лекарственной устойчивости возбудителя 	
Анамнез заболевания и сопутствующие заболевания <ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез (в анамнезе или активный процесс в настоящее время) • Другие легочные инфекции • Вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции • Гепатиты В и С (в анамнезе или хронический процесс в настоящее время) • Злокачественные новообразования (в анамнезе или в настоящее время) • Остроконечные кондиломы заднепроходного канала, полового члена или влагалища • Прочее 	
Другие заболевания и состояния	

<ul style="list-style-type: none"> • Госпитализации • Операции • Заболевания печени и почек • Психические расстройства (депрессия, деменция, маниакально-депрессивный психоз и др.) • Эндокринные нарушения • ИППП, включая, включая герпес, сифилис, гонорею и хламидиоз • Вакцинация (против гриппа, стрептококковой инфекции) • Аллергия, в том числе к лекарственным средствам (сульфаниламидам, пенициллинам) • Изменения веса, телосложения
<p>Семейный анамнез (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания, туберкулез и др.)</p>
<p>Сердечно сосудистые заболевания и их факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)</p>
<p>Контакты с больными туберкулезом (у пациента и членов семьи; результаты последней кожной туберкулиновой пробы или, что предпочтительно, теста на продукцию γ-интерферона, если доступно)</p> <p>Посещение эндемических очагов протозойных (лейшманиоз, болезнь Чагаса) и грибковых инфекций (гистоплазмоз, кокцидиоидоз)</p>
<p>Получаемое медикаментозное лечение, включая АРТ, заместительную терапию опиоидами, профилактику и лечение сопутствующих заболеваний и др.)</p>
<p>Употребление психоактивных веществ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наркотики - в прошлом или в настоящее время, вид наркотика (героин, кокаин, метамфетамин), способ употребления (инъекции, курение и др.) • Алкоголь (злоупотребление в прошлом и количество алкоголя, употребленного за последнюю неделю)
<p>Сексуальное и репродуктивное здоровье</p> <ul style="list-style-type: none"> • Методы контрацепции в настоящее время (у женщин) • Данные о беременностях (прошлые, текущая, планируемая) • Типы половых контактов (оральные, анальные, вагинальные) • Эректильная дисфункция
<p>Социальный анамнез</p> <ul style="list-style-type: none"> • Состав семьи (партнеры, супруг/супруга, дети, другие члены семьи) • Трудовая занятость и профессия • Жилищные условия • Социальная поддержка (социальная и медицинская страховка, поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента, и др.)

^a Эти данные полезны с эпидемиологической точки зрения, для определения подтипа вируса и профиля возможной лекарственной устойчивости.

^b Порядок обследования на туберкулез см. пересмотренный Протокол 4 (в печати) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».

1.2. Физикальное исследование

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

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

<ul style="list-style-type: none"> • Асцит
Половые органы и перианальная область , признаки следующих заболеваний <ul style="list-style-type: none"> • Герпес • Сифилис • Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы, рак шейки матки и заднепроходного канала) • Другие ИППП
Ноги (объем движений в суставах, венозная недостаточность, артериальная недостаточность, липоатрофия)
Неврологический статус (когнитивные функции, парезы, симптомы нейропатии)
Психический статус (ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, заторможенность)

1.3. Лабораторные и другие исследования

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

Таблица 3.	Лабораторные исследования
Выявление и оценка течения ВИЧ-инфекции	
<ul style="list-style-type: none"> • Серологический тест на ВИЧ (иммуноферментный анализ [ИФА] или экспресс-тест с кровью) с последующим подтверждающим исследованием (иммуноблоттинг), повторное подтверждающее исследование с другой пробой крови. • Число лимфоцитов CD4 (абсолютное и процентное содержание) для оценки степени иммунодефицита • Определение концентрации РНК ВИЧ (копий/мл) в плазме (вирусная нагрузка - ВН) для оценки активности репликации вируса^а 	
Исследования на другие инфекции	

Обязательные:

- Тест на сифилис: реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном (VDRL) или выявление антител к *Treponemapallidum*с помощью ИФА
- Серологические тесты на гепатиты А, В и С^б: антитела к вирусу гепатита А, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg; если результат положительный, определяют ДНК вируса гепатита В с помощью ПЦР, по мере возможности, и е-антиген вируса гепатита В [HBeAg], показан также скрининг на антитела к вирусу гепатита D; если результат теста на HBsAg отрицательный, определяют антитела к вирусу гепатита В, в случае их отсутствия проводят вакцинацию) и антитела к вирусу гепатита С (при положительном результате определяют РНК вируса гепатита С, по мере возможности)

По показаниям:

- Серологическое исследование на IgG-антитела к *Toxoplasma gondii*: при отрицательном результате - консультация о том, как избежать заражения; при положительном результате и признаках поражения ЦНС - исключение токсоплазменного энцефалита
- Серологическое исследование на IgG-антитела к цитомегаловирусу: при отрицательном результате - консультация о том, как избежать заражения; при положительном результате и низком числе лимфоцитов CD4 - исключение цитомегаловирусного ретинита и гастроэнтерита
- Ежегодное цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау, у женщин; показано также ежегодное обследование на рак заднепроходного канала у пациентов, практикующих анальные половые сношения.
- Если имеются признаки ИППП: мазок на гонорею и *Chlamydia trachomatis* из влагалища, мочеиспускательного канала или заднепроходного канала
- Если имеются признаки менингита или энцефалита и число лимфоцитов CD4 «200 клеток/мкл:
Определение крептококкового антигена в сыворотке и спинномозговой жидкости

Общие лабораторные исследования

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

пределах нормы

- С-реактивный белок
- Тест на беременность (у женщин репродуктивного возраста)

^a Желательно проводить измерения в одной и той же лаборатории, имеющей сертификат о надлежащем качестве исследований.

Подробнее об исследованиях на вирусные гепатиты см. Протокол 6 (2009г.) «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и пересмотренный Протокол «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с ко-инфекцией» (обновленная версия 2014г.)

Таблица 4.	Дополнительные рекомендуемые исследования при доступности и по показаниям
<ul style="list-style-type: none">• Холестерин - общий, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); триглицериды; если уровни превышают верхние границы нормы, проводят исследование натошак; повышенные уровни могут быть наследственными, обусловленными диетой (низкий холестерин ЛПВП и высокий уровень триглицеридов) или медикаментозным лечением - рассчитывают 10- летний риск сердечно-сосудистых осложнений по уравнению (http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/282/Default.aspx)• Исследование на наличие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ (генотипическое исследование устойчивости)• Исследование на HLAB15701 у пациентов, которым показано назначение абакавира (23) Рентгенография грудной клетки• Тест с кровью на продукцию γ-интерферона, специфичный для <i>M. Tuberculosis</i> (предпочтителен), или кожная туберкулиновая проба у пациентов без симптомов туберкулеза, не имеющих туберкулеза в анамнезе (положительный результат может означать перенесенный туберкулез, латентное инфицирование или вакцинацию против туберкулеза; при низком числе лимфоцитов CD4 вероятны ложноотрицательные результаты)• Микроскопия мазка мокроты при наличии признаков активного туберкулеза^a• Исследование глазного дна, особенно при низком числе лимфоцитов CD4 (с целью выявления ретинита (25) ЭКГ - аритмии с удлинением интервалов QT (метадон?) и PQ, подъем или депрессия сегмента ST (ИБС), признаки перенесенного инфаркта миокарда; ЭКГ дает исходные данные для последующего сравнения в случае возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ходе оказания помощи (26)	

^a Подробнее см. пересмотренный Протокол 4 (в печати.) «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с ко-инфекцией».

В зависимости от имеющихся и подозреваемых сопутствующих заболеваний пациенту могут потребоваться дополнительные исследования (см. Таблицу 5). Например, при сочетании ВИЧ-инфекции с гепатитом С или В проводят ультразвуковое исследование и биопсию печени, при желудочно-кишечных заболеваниях - эндоскопию верхних и нижних отделов ЖКТ (результаты исследования следует сопровождать фотографиями), при

¹ Если имеются признаки менингита или энцефалита и число лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл: определение криптококкового антигена в сыворотке и спинномозговой жидкости

диарее - микроскопическое исследование кала, при поражении ЦНС - люмбальную пункцию, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, при заболеваниях легких - исследование аспирата из трахеи и бронхоскопию, а при кожных болезнях - биопсию кожи. Полезно в таких случаях консультироваться со специалистами. Проводят вакцинацию против гепатитов А и В, если она показана по результатам серологического исследования на вирусные гепатиты.

Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков

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

2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией

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

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

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

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

Ключевые вопросы в консультировании:

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

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

- Обсуждение доступности лечения, его преимуществ, подготовки к нему, отдаленных последствий и важности соблюдения режима лечения.
- Пациента следует ознакомить с признаками возможных оппортунистических инфекций (ОИ), предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае их

появления и снабдить координатами врача. Подробнее см. Протокол 2 (2009г.) *«Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа»*.

- Пациентам, употребляющим наркотики, необходимо объяснить, как важно отказаться от этой привычки. Если ВИЧ-инфицированный не хочет или не может отказаться от наркотиков, нужно рассказать ему о мерах по снижению вреда, в том числе о сокращении потребления наркотиков, отказе от инъекционных наркотиков, о недопустимости совместного использования шприцев, игл и других принадлежностей, а также о наркологическом лечении, включая заместительную терапию опиоидами. Известно, что беспорядочный образ жизни, часто связанный с длительным употреблением наркотиков, препятствует соблюдению режима АРТ, поэтому и сам пациент, и работники здравоохранения должны делать все возможное, чтобы свести к минимуму негативное влияние употребления наркотиков на лечение ВИЧ-инфекции. Подробнее см. Протокол 5 (2009г.) *«ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»*.
- Необходимо обсудить меры профилактики других инфекций, в том числе ИППП и вирусных гепатитов (см. раздел II.3 ниже).
- Основываясь на оценке социальных условий жизни пациента, следует поощрять его вести здоровый образ жизни - наладить сон, питание, заниматься физкультурой.
- Перед началом АРТ консультирование должно включать следующие вопросы:
 - соблюдение режима лечения (см. раздел II.4.3 ниже);
 - побочные эффекты АРВ-препаратов (см. раздел II.5.5 ниже);
 - лекарственные взаимодействия (см. раздел II.5.6 ниже);
 - необходимость надежной контрацепции, если схема АРТ будет содержать эфавиренз (подробнее см. Протокол *«Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»*, 2009г);
 - порядок предоставления помощи и лечения в данном лечебном учреждении, включая обязанности пациента (график визитов к врачу, обещание снабжать назначенными препаратами, вопросы медицинской страховки и др.).
- Пациентов нужно проинформировать об их ответственности перед законом и об их правах и при необходимости направить в соответствующие службы.
- Пациентам следует рассказать о риске, который несет для них вакцинация (в том числе вакцинация перед поездками), и риске, обусловленном профессиональной деятельностью (подробнее см. Протокол *«Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»*) (2009г.)

3. Профилактика оппортунистических и других инфекций

- Меры по предупреждению активного туберкулеза имеют первостепенную важность для ЛЖВ, проживающих в местностях с высокой заболеваемостью туберкулезом, и выходцам из таких местностей. Подробнее см. пересмотренный Протокол *«Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией»*, 2014г.
- Поскольку ВИЧ-инфекция часто сочетается с гепатитами В и С, что создает дополнительные медицинские проблемы, профилактика этих инфекций чрезвычайно важна.
- ЛЖВ должны быть вакцинированы против гепатитов А и В, гриппа и инфекции, вызванной *S. Pneumoniae*, если они ранее не болели этими заболеваниями и не

получали прививки против них. Подробнее см. Протокол «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции», 2009г.

- Все пациенты с числом лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл нуждаются в медикаментозной профилактике некоторых ОИ, в частности пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*) и токсоплазмоза. Профилактику отменяют только в том случае, если после начала АРТ число лимфоцитов CD4 увеличилось и дольше 3 месяцев превышает 200 клеток/мкл. Подробнее см. Протокол «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа (2009г.)».

4. Антиретровирусная терапия

4.1. Начало АРТ

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

4.1.1. Клинические и иммунологические критерии

Таблица 6.		Рекомендации по началу АРТ	
Группа ЛЖВ	Клиническая стадия по классификации ВОЗ ^а	Число лимфоцитов CD4	Рекомендация ^б
Лица без клинической симптоматики ^в	1	менее 350 клеток/мкл ^г	Начинать АРТ (сильная, А)
	1	< 350 и менее 500 клеток/мкл ^г	Отложить начало АРТ ^г (умеренная, В) При необходимости если пациент согласен начать АРТ
Лица с клинической симптоматикой ¹⁵	2	< 350 клеток/мкл ^г	Начинать АРТ (сильная, А)
	2	< 350 и менее 500 клеток/мкл ^г	Отложить начало АРТ ^г (умеренная, В) При необходимости если пациент согласен начать АРТ
	3	Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, А)
	4	Независимо от числа	Начинать АРТ (сильная, А)

		лимфоцитов CD4	
Хронический гепатит В, требующий лечения^а		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (умеренная, В)
Активный туберкулез^б		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, С)
Коинфекция гепатита		< 500 клеток/мкл и независимо от количества CD4 на фоне тяжелого хронического заболевания печени	Начинать АРТ (умеренная, В)
		> 500 клеток/мкл	Можно начать АРТ (условная, С)
Беременные и кормящие грудью женщины^в*		Независимо от числа лимфоцитов CD4	Начинать АРТ (сильная, А) - если общее состояние здоровья неплохое и число лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл, начало АРТ можно отложить до второго триместра беременности
Серодискордантные пары		Вне зависимости от числа лимфоцитов CD4	Начать АРТ необходимо проведение качественного консультирования с иницированием АРТ

^а См. описание клинических стадий в Приложении 2.

^б Чем сильнее снижено число лимфоцитов CD4 ниже уровня 350 клеток/мкл, тем выше риск тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний и смерти в случае отсутствия лечения: если ресурсы для проведения АРТ ограничены, в первую очередь ее нужно назначать лицам с самым низким числом лимфоцитов CD4. Термин «симптоматика» относится исключительно к заболеваниям, соответствующим клиническим стадиям инфекции по классификации ВОЗ, и не относится к симптомам других сопутствующих заболеваний.

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

^д См. пересмотренный Протокол «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией», (2014 г.)

^е См. пересмотренный Протокол «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией», (2014 г.)

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

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

CD4, решение о начале АРТ можно принять на основании одной клинической картины (клинические признаки стадии 3 или 4).

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

4.1.2. Роль вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ)

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

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

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

4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости

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

ВОЗ не рекомендует определять лекарственную чувствительность возбудителя у пациентов перед назначением им терапии в тех странах, где общественное

здравоохранение предоставляет АРТ лишь по одной схеме первого ряда, поскольку результаты исследования здесь не смогут повлиять на выбор АРВ-препаратов. В то же время необходимо принимать во внимание результаты дозорного эпидемиологического надзора, показывающие, что на популяционном уровне устойчивость превышает 5%, и, если есть такая возможность, соответствующим образом адаптировать национальные рекомендации, касающиеся АРТ первого ряда. Дополнительную информацию об исследованиях лекарственной устойчивости, а также перечень мутаций, отслеживаемых Всемирной программой эпиднадзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ, можно найти в Приложении 4. Там, где ресурсов достаточно и общественное здравоохранение предоставляет АРТ более чем по одной схеме первого ряда, определение лекарственной чувствительности возбудителя перед назначением пациенту терапии может помочь в выборе оптимальной схемы АРТ; однако высокая стоимость и ограниченная доступность исследования будут препятствием для широкого использования этого метода.

4.1.4. Возраст пациента

Помимо болезней, перечисленных в Приложении 2, и сам ВИЧ, и вызываемый им иммунодефицит могут повысить риск ряда возрастных заболеваний либо пагубно отразиться на их лечении. Наглядный пример - гепатит, особенно у ВИЧ-инфицированных, коинфицированных вирусами гепатитов В и С; по этой причине АРТ таким пациентам рекомендуется начинать, когда число лимфоцитов CD4 еще находится в диапазоне 350-500 клеток/мкл (см. табл. 6).

Вопрос о том, вызывает ли ВИЧ (а следовательно, способна ли АРТ предотвратить) другие возрастные заболевания, в частности сердечно-сосудистые заболевания, хронические обструктивные заболевания легких), тубуло- и гломерулопатии (помимо хорошо известной ВИЧ-нефропатии), неврологические и когнитивные расстройства (помимо ВИЧ-энцефалопатии) и злокачественные новообразования (помимо СПИД-индикаторных), остается открытым. Однако для того, чтобы учесть риск этих заболеваний в рекомендациях по началу АРТ у пациентов без клинической симптоматики, пока не хватает данных. Неизвестно, чего больше принесет АРТ таким ЛЖВ - пользы или вреда. В то же время у пациентов, уже имеющих заболевания почек, тяжелые неврологические или когнитивные нарушения либо требующие лучевой или химиотерапии злокачественные новообразования, не входящие в число СПИД-индикаторных, целесообразно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4 (*умеренная рекомендация, В*).

4.1.5. Передача ВИЧ

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

Пациентам, практикующим секс без защитных средств с не инфицированными ВИЧ партнерами, целесообразно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4, если позволяют ресурсы и если сами пациенты на этом настаивают, при условии, что они осознают: однажды начатая АРТ будет продолжаться пожизненно и может

сопровождаться тяжелыми побочными эффектами (умеренная рекомендация, А). Во всех остальных случаях неясно, служит ли АРТ эффективным профилактическим вмешательством для борьбы с распространением ВИЧ-инфекции. Проведение АРТ не должно подменять собой обычные меры предосторожности, в частности использование презервативов.

4.1.6. Начало АРТ у пациентов с ОИ

Пациентам с ОИ нужно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4 (табл. 6). При выборе времени для начала АРТ учитывают характер имеющейся ОИ (доступность медикаментозного лечения, степень тяжести), возможность лекарственных взаимодействий², побочные эффекты средств для лечения ОИ и АРВ-препаратов, а также глубину иммунодефицита, которая определяет риск возникновения других ОИ и риск развития синдрома восстановления иммунитета (см. раздел 5.3). Этой теме в последнее время было посвящено несколько рандомизированных контролируемых исследований.

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

4.2. Схемы АРТ первого ряда

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

Таблица 7.		<i>Рекомендованные схемы ВААРТ первого ряда</i>
Классы АРВ-препаратов		Комбинация препаратов
2НИОТ+1ННИОТ (Предпочтительные)		Зидовудин или абакавир + ламивудин + (эфавиренза или невирапин ^а); тенофовир или абакавир + эмтрицитабин + (эфавиренза или невирапин ^а)
2НИОТ+1ИП/ритонавир ^б (Альтернативные)		зидовудин или абакавир+ ламивудин+лопинавир\ритонавир; тенофовир или абакавир+ эмтрицитабин+ лопинавир\ритонавир
Особые обстоятельства		зидовудин или тенофовир ^с + абакавир или тенофовир либо ралтегравир
		а Эфавиренз выделен как предпочтительный ННИОТ.

^а Невирапин - может быть альтернативным препаратом в условиях ограниченных ресурсов, поскольку он дешев, входит в состав комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ и хорошо изучен в плане эффективности и безопасности. Однако невирапин может вызвать тяжелые побочные эффекты вскоре после

начала лечения, и в Европе имеются более безопасные альтернативные препараты. Безопаснее всего использовать невирапин у лиц с низким числом лимфоцитов CD4.

^б Атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир (предпочтительные препараты), дарунавир/ритонавир (альтернативные препараты) и фосампренавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир (приемлемые препараты).

^в Возможно использование только двух комбинаций из трех НИОТ, а именно ламивудин или эмтрицитабин + зидовудин + абакавир и зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин + тенофовир; их применяют только в том случае, если более эффективные и более безопасные схемы недоступны или противопоказаны. ^г Предпочтительная комбинация для ВИЧ-инфицированных, страдающих хроническим гепатитом В (независимо от того, требует ли лечения или нет).

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

^е Особые обстоятельства могут быть ситуации, при которых предпочтительные или альтернативные схемы могут оказаться недоступными или неподходящими из-за незначительных токсических проявлений, предполагаемых лекарственных взаимодействий, проблем с закупками и организацией поставок препаратов или по другим причинам.

Рекомендуемые дозы препаратов см. в Приложении 5

4.2.1. Выбор комбинации двух НИОТ

Нуклеозидную основу схемы АРТ первого ряда составляет комбинация двух НИОТ.

- Одним может быть ламивудин или эмтрицитабин, которые обладают сходной эффективностью и не имеют клинически значимых побочных эффектов; эти препараты взаимозаменяемы. Устойчивость к препаратам развивается быстро, если АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ.
- Второй, чаще всего используемый аналог тимидина - зидовудин - (известный также как азидотимидин) применяется уже более двух десятилетий. Он может вызвать тошноту, анемию и нейтропению в первые недели после начала лечения. Через несколько лет прием зидовудина способен привести к липодистрофии.
- По зидовудину накоплено наибольшее количество данных и клинического опыта, поскольку он был первым из известных АРВ-препаратов. Из других НИОТ для АРТ первого ряда можно назначать один из пяти препаратов, перечисленных ниже. Все они обладают сопоставимой противовирусной активностью (при условии переносимости). Если режим АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ, устойчивость ко всем препаратам развивается медленно (несмотря на различие основных мутаций устойчивости). Побочные эффекты у этих препаратов разные.
 - Тенофовир переносится лучше зидовудина и ставудина (см. ниже). Основным побочным эффектом - острое поражение почек (нарушение функции проксимальных канальцев, известное как синдром Фанкони), которое встречается относительно редко (0,5-1%) и может развиваться вскоре после начала лечения. Прогрессирует ли поражение почек, остается под вопросом. Кроме того, тенофовир может нарушить минерализацию костей.
 - Абакавир у пациентов с высокой вирусной нагрузкой обладает меньшей противовирусной активностью, чем тенофовир. Переносится он лучше, чем зидовудин и ставудин (см. ниже). Однако у носителей аллеля гистосовместимости HLAB (B*5701) абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности обычно в первые 6 недель после начала лечения. Поэтому перед назначением абакавира рекомендуется провести генетическое исследование для выявления HLAB*5701 и при его обнаружении абакавир не назначают. Распространенность этого аллеля среди европейцев составляет 3-10%, среди африканцев и азиатов она существенно ниже. Следует соблюдать осторожность, назначая абакавир совместно с другими препаратами, обладающими сходными побочными эффектами (например, с триметопримом/сульфа-метоксазолом, невирапином или фосампренавиром). Длительный прием абакавира ассоциируется с повышенным риском

ишемической болезни сердца у лиц со скрытым риском сердечно-сосудистых заболеваний однако, это еще не доказано.

- Диданозин в комбинации с зидовудином (или эмтрицитабином) и эфавирензом проявляет хорошую противовирусную активность. Он может вызвать периферическую нейропатию и панкреатит, а наблюдательные исследования показали, что длительный прием диданозина повышает риск портальной гипертензии нецирротического происхождения. Препарат недорог и может служить заменой ставудину (см. ниже), когда нет других, более безопасных и лучше изученных, средств.
- Аналоги тимидина
- Зидовудин (известный также как азидотимидин) применяется уже более двух десятилетий. Он может вызвать тошноту, анемию и нейтропению в первые недели после начала лечения. Через несколько лет прием зидовудина способен привести к липодистрофии.
- Не аналоги тимидина предпочтительнее аналогов тимидина (умеренная рекомендация, А); порядок предпочтения таков: тенофовир > абакавир > зидовудин > диданозин

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

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

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

4.2.2. Выбор третьего препарата

- При формировании АРТ первого ряда к двум НИОТ можно добавлять препараты трех классов: ННИОТ, ИП и ралтегравир (ингибитор интегразы); можно также использовать схему из трех НИОТ.
- В настоящее время известны три ННИОТ, которые используются в схемах АРТ; одновременно можно применять лишь один из них. Эти препараты имеют различные спектры побочных эффектов, разную степень предпочтительности и разную очередность использования в схемах АРТ.
- Эфавиренз обладает самой высокой противовирусной активностью, а спектр его лекарственных взаимодействий позволяет применять этот препарат одновременно с противотуберкулезными средствами, не снижая доз. Два главных недостатка препарата - тяжелое побочное действие на центральную нервную систему (ЦНС) и тератогенность³. Побочные эффекты на ЦНС возникают у многих больных и проявляются сразу же после начала лечения; со временем их интенсивность снижается. Пациентам следует подробно рассказать о побочном действии на ЦНС и посоветовать принимать эфавиренз только перед сном. Препарат не назначают

лицам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, поскольку он может спровоцировать рецидив. Эксперименты на животных продемонстрировали возможность тератогенного действия эфавиренза, поэтому женщинам детородного возраста его назначают только тогда, когда используется надежная контрацепция. В то же время эфавиренз не противопоказан беременным во втором и третьем триместрах (см. обновленную версию Протокола «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку», (обновленная версия 2013г.). Препарат существенно снижает концентрацию метадона в крови, приводя к абстинентному синдрому; при совместном применении требуется увеличение дозы метадона. И наоборот, после отмены эфавиренза концентрация метадона возрастает столь сильно, что может развиться угрожающее жизни состояние.

- Невирапин обладает противовирусной активностью, по-видимому, сопоставимой с таковой эфавиренза и усиленного ритонавиrom атазанавира. Однако он вызывает тяжелую сыпь и гепатит, который развивается в первые 6 недель после начала лечения. Риск гепатита выше у женщин (по сравнению с мужчинами) и у лиц, начавших принимать невирапин при относительно высоком числе лимфоцитов CD4. Из-за этого у пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени, гепатитами В и С, у женщин с числом лимфоцитов CD4>250 клеток/мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4>400 клеток/мкл, начинающих АРТ, препарат применяют с осторожностью и только тогда, когда нет других, более безопасных, средств. В то же время для пациентов, у которых репродукция ВИЧ уже подавлена с помощью АРТ, число лимфоцитов CD4 при назначении невирапина не имеет значения. Для лучшей переносимости в первые 2 недели препарат назначают в половине рекомендуемой дозы. После начала лечения измеряют активность АлАТ (это особенно важно для пациентов с нарушенной функцией печени, см. табл. 10): если она более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, невирапин отменяют. Препарат нельзя использовать одновременно с рифампицином (противотуберкулезное средство); кроме того, он влияет на метаболизм метадона, дозы которого нужно корректировать.
- Этравирин в схемах АРТ первого ряда не используется (см. «Резервные схемы АРТ» и раздел II.4.5)

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

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

• Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиrom. Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиrom. Рекомендуется комбинировать активные ИП с низкой дозой ритонавира,

который увеличивает их сывороточную концентрацию, однако этот принцип работает не со всеми ИП. Во многих странах в рамках подхода к АРТ с позиций общественного здравоохранения усиленные ритонавиром ИП оставляют для схем АРТ второго ряда. ИП намного дороже ННИОТ. Альтернативой эфавирензу служит невирапин. Тем не менее во многих европейских странах в качестве альтернативы эфавирензу в схемах АРТ первого ряда используют усиленные ритонавиром ИП. Есть несколько усиленных ритонавиром ИП, которые могут быть включены в схему первого ряда: атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир. Атазанавир/ритонавир и лопинавир/ ритонавир можно принимать 1 раз в сутки. Атазанавир/ритонавир вызывает желтуху и нефролтиаз), лопинавир/ритонавир - тошноту и диарею, дарунавир/ ритонавир - сыпь, фосампренавир/ритонавир - сыпь и диарею. Кроме того, ИП увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Усиленные ритонавиром ИП нельзя принимать одновременно с рифампицином, назначаемым для лечения туберкулеза; замена рифампицина на рифабутин (150 мг 3 раза в неделю) предоставляет такую возможность. ИП вступают во взаимодействие с препаратами, применяющимися для лечения других сопутствующих заболеваний (см. Приложение 6). Устойчивость к ИП развивается медленно, поэтому эти препараты предпочтительны, когда имеются сомнения в соблюдении пациентом режима лечения. Назначают их и тогда, когда ННИОТ противопоказаны.

- Ингибитор интегразы. Единственный представитель этого класса препаратов - ралтегравир - в составе схем первого ряда обладает эффективностью, сопоставимой с эффективностью предпочтительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты на сегодняшний день не наблюдались. При проведении АРТ в рамках общественного здравоохранения ралтегравир обычно оставляют для резервных схем, поскольку он дорог, к нему легко возникает устойчивость возбудителя и практически отсутствуют сведения об отдаленных побочных эффектах препарата.
- Допустимо использовать две схемы из трех НИОТ. Однако обе они менее эффективны, чем схемы, состоящие из препаратов разных классов, поэтому их применяют только тогда, когда невозможно применение других, более эффективных, схем.
- Зидовудин + ламивудин + абакавир: как схема АРТ первого ряда она уступает по противовирусной активности предпочтительным схемам, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой.
- Зидовудин + ламивудин + тенофовир: как схема АРТ первого ряда она сопоставима по активности с предпочтительными и альтернативными схемами. В настоящее время эта схема изучается в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые проводятся в условиях ограниченных ресурсов.

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

- Другие схемы из трех НИОТ либо имеют низкую противовирусную активность, например, тенофовир + абакавир + ламивудин и ставудин + диданозин + абакавир, либо еще недостаточно изучены.
- Индинавир вызывает состояние, подобное отравлению ретиноидами, нефролтиаз и нарушение функции почек
- Нелфинавир обладает непредсказуемой всасываемостью из ЖКТ, что может привести к вирусологической неудаче лечения (
- Маравирок очень дорог и активен только против штаммов ВИЧ, проявляющих тропность к клеткам с корецепторами CCR5, поэтому перед его назначением

необходима оценка тропности возбудителя (в настоящее время проводится в некоторых вирусологических лабораториях).

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

4.2.3. Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях

- *Хронический гепатит В:*
предпочтительная схема - комбинация тенофовира и эмтрицитабина (или ламивудина) (*сильная рекомендация, А*). Оба препарата активны также в отношении вируса гепатита В. Когда ламивудин или эмтрицитабин назначаются в сочетании с абакавиром или аналогами тимидина (зидовудином, ставудином), вирус гепатита В быстро приобретает лекарственную устойчивость. У пациентов с хроническим гепатитом В повышен риск гепатотоксического действия противовирусных препаратов. См. также обновленную версию Протокола «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией» (2014г.).
- *Туберкулез:*
рифампицин снижает сывороточные концентрации невирапина, эфавиренза, всех усиленных ритонавиром ИП и ралтегравира, поэтому у пациентов, получающих АРТ, рифампицин рекомендуется заменять рифабутином (*сильная рекомендация, В*). Если рифабутин недоступен, предпочтительными схемами служат эфавиренз + 2 НИОТи схемы из трех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир, зидовудин + ламивудин + тенофовир и зидовудин + эмтрицитабин + тенофовир). Если используется альтернативная схема, то в дальнейшем, после отмены рифампицина как противотуберкулезного препарата, рекомендуется переход на другую, более эффективную, схему АРТ.
- *Женщины репродуктивного возраста*
назначение эфавиренза возможно только при условии надежной контрацепции; в противном случае рекомендуются другие схемы АРТ.
- *ЛЖВ, получающие заместительную терапию опиоидами:*
при использовании эфавиренза, невирапина и лопинавира/ритонавира дозу метадона необходимо увеличить, чтобы предупредить возникновение абстинентного синдрома. При пересмотре схемы АРТ и отмене перечисленных АРВ-препаратов необходима осторожность, поскольку возможна передозировка метадона. У пациентов, получающих АРТ, вместо метадона лучше использовать более безопасный препарат бупренорфин.
- *Ожидаемая низкая приверженность:*
вместо усиленных ритонавиром ИП рекомендуется использовать ННИОТ, чтобы снизить риск возникновения лекарственной устойчивости возбудителя.
- *Психические расстройства:*
в этой ситуации эфавиренз относительно противопоказан, в связи с чем рекомендуется использовать другие схемы АРТ.
- *Боязнь побочных эффектов:*

некоторые ЛЖВ имеют непреодолимый страх перед симптомами со стороны ЦНС, которые вызывает эфавиренз, и это удерживает их от начала АРТ. В такой ситуации рекомендуется использовать другие схемы АРТ.

4.3. Приверженность АРТ

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

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

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

Правила проведения расчета приверженности у пациентов.

Приверженность % = $\frac{\text{число выпитых таблеток}}{\text{количество таблеток, которые необходимо выпить за данный период}} \times 100\%$ (число выпитых таблеток = количество выданных таблеток – количество оставшихся).

Пример: Схема (ЗТС + AZT) + EFV. За 1 месяц пациент должен выпит 60 таб. + 30 таб.; а выпил 80 таб.

$$(60-10) + 30 / 90 \times 100\% = 89\%$$

4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения

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

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

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

Причины несоблюдения режима лечения включают:

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

Способы поддержки приверженности:

- постоянное разъяснение необходимости АРТ и соблюдения режима лечения;
- использование средств напоминания взаимодействия (новая рекомендация)
- своевременное преодоление заблуждений пациента;
- регулярная оценка соблюдения режима АРТ;
- помощь равных консультантов;
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

Новые рекомендации напоминание пациентов получающие АРТ:

Следует рассмотреть возможность направления сообщений на мобильные телефоны в качестве средств напоминание о необходимости соблюдения АРТ в рамках комплекса мер по обеспечению соблюдения требований. (настоятельная рекомендация , фактические данные среднего качества)

В большинстве случаев в качестве основной причины не соблюдения режима АРТ указываются забывчивость и изменения распорядка дня, хотя конкретные причины того, почему люди забывать лекарства, могут разными. Средство напоминания и связи, обеспечивающие взаимодействие с людьми , принимающие АРВ препараты, являются важной мерой улучшения соблюдения режима лечения путем изменения поведения.

4.3.1.2. Факторы, относящиеся к работникам здравоохранения и системе здравоохранения

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

Оптимальная практика удержания пациентов в системе оказания помощи при ВИЧ требует принятия мер на многих уровнях системы здравоохранения. Улучшение понимания препятствующих факторов и инновационные стратегии по их устранению

являются важнейшими задачами в работе системы здравоохранения. Факторы, связанные с системой здравоохранения и людьми, получающими АРТ, который влияют на удержание пациентов и соблюдение лечения, а также возможные меры приведены в приложении №9

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

- При схемах, требующих приема препаратов более 2 раз в сутки, режим лечения соблюдается хуже, хотя различий в уровне приверженности при приеме препаратов 1 или 2 раза в сутки, по-видимому, нет. Тем не менее образ жизни некоторых пациентов препятствует двукратному приему препаратов, поэтому однократный прием способствует повышению их приверженности лечению.
 - Малое число таблеток повышает вероятность хорошего вирусологического ответа на лечение.
 - Уровень приверженности лечению не коррелирует с каким-либо определенным классом АРВ-препаратов. Однако противоречия в требованиях, касающихся привязки приема различных препаратов к приему пищи, могут затруднять соблюдение режима.
 - На соблюдение режима лечения могут повлиять лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Препятствием может стать ожидание пациентом дискомфорта после приема препарата. Пациенты могут пропускать прием из-за тошноты или рвоты, а усталость может заставить их проспать время приема последней дозы.

Способы поддержки приверженности:

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

Таблица 8. Критерии эффективности лечения					
	Вирусологические		Иммунологические	Клинические	
Показатель	Вирусная нагрузка		Число лимфоцитов CD4	Клиническая стадия по классификации ВОЗ	Переносимость
Сроки^а	24 недели ^б	48 недель ^б и далее затем каждый 6 месяцев	24-48 недель и далее, затем каждый 6 месяцев	Через 12 недель после начала АРТ клинические проявления должны отсутствовать или их должно быть мало ^в	Постоянная оценка
Цель^а	< 200 копий/мл	< 50 копий/мл	Повышение от исходного уровня как минимум на 50 клеток/мкл	Стадия 1 или 2 ^в	Через 3 месяца после начала приема АРВ-препарата клинически проявляющиеся побочные эффекты должны отсутствовать (а также субклинические, которые со временем могут проявиться клинически)

4.4. Успех и неудача АРТ

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

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

^в Дополнительную информацию о синдроме восстановления иммунитета см. в разделе II.5.3 ниже.

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

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

4.4.1. Вирусологический ответ и вирусологическая неудача

- Вирусная нагрузка - самый ранний показатель успеха или неудачи АРТ. У пациентов, соблюдающих режим лечения, через 2-4 недели после начала АРТ она падает на один-два порядка.
- Если вирусная нагрузка не упала ниже 200 копий/мл на 24-й неделе лечения или ниже 50 копий/мл на 48-й неделе лечения, говорят о вирусологической неудаче. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой достижение уровня ниже 50 копий/мл занимает больше времени, однако через 48 недель после начала лечения у каждого ВИЧ-инфицированного, если АРТ эффективна, вирусная нагрузка должна быть ниже 50 копий/мл.
 - Если вирусная нагрузка уже снизилась до нужного уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом как минимум 2 недели показывает, что она вновь возросла до уровня выше 200 копий/мл, и пациент при этом продолжает АРТ, говорят о возвратной виремии - как форме вирусологической неудачи лечения.
 - Если при вирусологической неудаче просто продолжать прием АРВ-препаратов и ничего не предпринимать, высок риск постепенного накопления у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости (если их еще нет). Если же вирусная нагрузка удерживается на уровне ниже 200 копий/мл, мутации устойчивости у ВИЧ, по-видимому, не возникают.
 - Небольшие подъемы вирусной нагрузки от уровня, не поддающегося количественному определению (например, 50 или 400 копий/мл), до уровня, не превышающего 1000 копий/мл, называются «всплесками». Они могут регистрироваться и без появления устойчивых штаммов вируса, но тем не менее должны стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения. Вирусную нагрузку следует измерить еще раз через 2-4 недели.
 - Хороший вирусологический ответ на лечение следует использовать в качестве подкрепляющего стимула при обсуждении с пациентом вопросов приверженности; недостаточный вирусологический ответ - четкий сигнал, требующий тщательной проверки соблюдения пациентом режима лечения (см. раздел II.4.3). Помимо несоблюдения режима лечения причинами вирусологической неудачи могут быть первичная лекарственная устойчивость, взаимодействие препаратов, а также лабораторная ошибка.
 - Если причина вирусологической неудачи не выявлена и приняты все возможные меры по поддержке приверженности лечению, показан переход на схему АРТ второго ряда (*сильная рекомендация, В*).

4.4.2. Иммунологический ответ

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

4.4.3. Клинический ответ

Обычно через недели или месяцы после начала АРТ симптомы ВИЧ-инфекции либо вообще пропадают (стадия 1 по классификации ВОЗ), либо сводятся к минимуму (стадия 2). Некоторые ОИ, свидетельствующие о стадии 3 или 4, на фоне успешной АРТ могут рецидивировать, например, как проявление синдрома восстановления иммунитета. Кроме того, восстановление функций иммунной системы под действием АРВ-препаратов занимает время, и, пока этого не произошло, у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на первом году терапии могут развиваться ОИ. Однако появление после начала АРТ новых или рецидивирующих клинических проявлений, характерных для клинических стадий ВИЧ-инфекции 3 или 4 по классификации ВОЗ (ОИ или другие обусловленные ВИЧ-инфекцией заболевания), может свидетельствовать и о недостаточной эффективности лечения, поэтому важно проверить, связано ли возникновение ОИ с вирусологической неудачей. При вирусологической неудаче необходимо лечить как ОИ, так и ВИЧ-инфекцию (выяснение причин неэффективности АРТ и, при необходимости, коррекция схемы АРТ), а при хорошем вирусологическом ответе на АРТ лечения требуют только ОИ. Без лабораторных исследований разграничить две описанные ситуации невозможно, и возникновение ОИ часто ведет к переходу на схему АРТ второго ряда. Такая тактика, хоть и заслуживает внимания, все равно влечет за собой неоправданный пересмотр схемы АРТ у многих пациентов. Следовательно, при возникновении на фоне АРТ ОИ рекомендуется использовать все возможности, чтобы определить у пациента и число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку (*сильная рекомендация, В*).

4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом

У некоторых пациентов с вирусологической неудачей лечения число лимфоцитов CD4 на протяжении некоторого периода времени остается неизменным или увеличивается. В такой ситуации приоритет должен отдаваться вирусологическим показателям - они служат главным критерием для решения о пересмотре схемы АРТ. Если же ответ на терапию оценивают только по числу лимфоцитов CD4, не измеряя вирусной нагрузки, АРТ

может быть ошибочно сочтена успешной. Поэтому регулярное измерение вирусной нагрузки рекомендуется всем пациентам, получающим АРТ (*сильная рекомендация, А*).

4.5. Схемы АРТ второго ряда

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

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

4.5.1. Выбор НИОТ

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

Таблица 9.	Схемы АРТ второго ряда, рекомендуемые при вирусологической неудаче схемы первого ряда в условиях, когда своевременно определить лекарственную устойчивость возбудителя для выбора препаратов невозможно ^а					
Схема первого ряда, потерпевшая неудачу	Схемы второго ряда					
	Предпочтительные		Альтернативные		Приемлемые	
	НИОТ	Третий препарат	НИОТ	Третий препарат	НИОТ	Третий препарат
Зидовудин или Абакавир + ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин ^б	Лопинавир/ритонавир ^в или атазанавир/ритонавир	Абакавир + ламивудин или эмтрицитабин ^б	Дарунавир/ритонавир ^в	Диданозин + ламивудин или эмтрицитабин ^б	Фосампренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
Тенофовир или абакавир + ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Зидовудин + диданозин	Лопинавир/ритонавир ^в или атазанавир/ритонавир	Зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин ^б	Дарунавир/ритонавир ^в	Ставудин + ламивудин или эмтрицитабин ^б	Фосампренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
2НИОТ + усиленный ритонавиром ИП	Те же	Дарунавир/ритонавир ^в	Те же	Лопинавир/ритонавир ^в	Те же	Ралтегравир
2НИОТ + ралтегравир	Те же	Лопинавир/ритонавир ^в или атазанавир/ритонавир	Те же	Дарунавир/ритонавир ^в	Те же	Фосампренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир
3 НИОТ	Те же	Лопинавир/ритонавир ^в или атазанавир/ритонавир	Те же	Дарунавир/ритонавир ^в	Те же	Фосампренавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир

^а Настоятельно рекомендуется определить лекарственную устойчивость возбудителя и на основании полученных результатов выбирать препараты для схемы второго ряда.

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

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

Рекомендуемые дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 5.

4.5.2. Выбор ИП

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

4.6. Резервные схемы АРТ

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

- По возможности следует использовать два или три активных препарата, желательно из новых классов, например дарунавир, усиленный ритонавиром, ралтегравир или этравирин, а также по возможности оптимизировать нуклеозидную основу. При условии соблюдения режима лечения такой подход у большинства пациентов заново и надолго обеспечивает вирусологический ответ.
- Генетический барьер к дарунавиру с ритонавиром оказался выше, чем к лопинавиру с ритонавиром, а его эффективность, согласно имеющимся данным, сопоставима с эффективностью лопинавира с ритонавиром или превосходит ее.

- Ралтегравир должен использоваться только в комбинации с другими активными препаратами. Ралтегравир не служит подходящей заменой усиленным ритонавиром ИП на поздних этапах АРТ.
- Этравирин также может быть потенциально полезен, но возбудитель может оказаться к нему нечувствительным вследствие приобретенной перекрестной устойчивости, если ранее в ходе АРТ применялись эфавиренз и (или) невирапин.
- Если штамм ВИЧ проявляет тропность к клеткам с корецепторами CCR5, можно использовать маравирок. Раньше применялся энфувиртид, но он дорог и им неудобно пользоваться.
- При составлении резервной схемы следует избегать комбинаций из двух и более ИП (кроме усиленных ритонавиром), двух и более ННИОТ и более чем трех НИОТ.
 - У некоторых пациентов все возможные варианты эффективной терапии оказываются исчерпаны, и ни одна схема АРТ не обеспечивает длительного вирусологического ответа. В этом случае следует продолжать попытки найти лучшую комбинацию препаратов, чтобы, если и не подавить репликацию ВИЧ, то хотя бы добиться улучшения иммунологического и клинического статуса. АРТ в таких обстоятельствах не прекращают, поскольку польза от нее все равно есть: по-видимому, она позволяет предотвратить или замедлить снижение числа лимфоцитов CD4 (см. ниже).

4.7. Плановый перерыв в лечении

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

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

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

- ступенчатая тактика: ННИОТ отменяют за неделю до отмены НИОТ (риск развития устойчивости к ННИОТ при этом остается, но, по-видимому, он намного ниже);

- заместительная тактика: ННИОТ заменяют на усиленный ритонавиром ИП и через три недели отменяют сразу все АРВ-препараты.

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

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

5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ

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

5.1. Наблюдение за лабораторными показателями до начала АРТ

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

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

5.2. Наблюдение за лабораторными показателями во время АРТ

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

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

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

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

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

Таблица 10.	Сроки проведения лабораторных исследований после начала АРТ в зависимости от назначенных АРВ-препаратов							
	Время после начала АРТ (или назначения нового препарата)							
	Перед началом лечения	2 недели	4 недели	12 недель	24 и 36 недель	1 год	Каждые 3-6 месяцев впоследствии ^а	Каждый год
Вирусная нагрузка	X		(X)	(X)	X	X	(X)	X
Число лимфоцитов CD4	X		(X)	(X)	(X)	X	(X)	X
Общий анализ крови	X		X	X	(X)	X	(X)	X
Биохи-	X	X	X	X	X	X	(X)	X

мические показатели функции печени ^б		(невирапин)		(невирапин)	(невирапин)			
Холестерин и триглицериды	X					(X)		(X)
Показатели функции почек	X	X (тенфовир)	X	X		X	(X)	X

X - исследование показано независимо от используемых АРВ-препаратов;

X (препарат) - исследование показано пациентам, которые получают указанный в скобках АРВ-препарат;

(X) - необязательное

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

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

5.3. Синдром восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с числом лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. Это происходит потому, что в организме сохраняется инфекция, которая на фоне АРТ приводит к воспалительной реакции, обусловленной восстановлением и активизацией иммунной системы. Инфекция может быть бессимптомной, и тогда при развитии синдрома она проявляется клинически, либо уже клинически явной, и тогда возникают парадоксальные реакции (а именно, усугубление симптоматики на фоне грамотного лечения данной инфекции). Синдром восстановления иммунитета наблюдается почти у трети пациентов с туберкулезом, которые начали АРТ, но он не должен служить поводом для ее прекращения. Недавние исследования показали, что начало АРТ через 2 недели после начала противотуберкулезного лечения увеличивает выживаемость пациентов с низким числом лимфоцитов CD4 (см. также обновленную версию Протокола «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией», 2014г.). Проявления ОИ в рамках синдрома часто бывают нехарактерными: атипичные микобактерии (комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*) могут вызвать абсцесс, а пневмоцистная пневмония может протекать с необычной рентгенологической картиной. Чаще всего активизируются туберкулез, инфекции, вызванные атипичными микобактериями, цитомегаловирусная инфекция и криптококкоз, но могут возникнуть и обострения пролеченной пневмоцистной пневмонии, и даже саркома Капоши.

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

5.4. Мониторинг приверженности лечению

У каждого пациента во время плановых визитов нужно оценивать, насколько тщательно соблюдается режим АРТ (см. раздел II.4.3). Для этого применяют различные методы (см. Приложение 5), но лучше всего регистрировать количество полученных таблеток или пользоваться стандартными опросниками, которые пациенты должны заполнять за неделю до визита. При вирусологической неудаче лечения врач обязательно должен обсудить с пациентом вопрос соблюдения режима лечения. Оптимизация приверженности лечению в первые 4-6 месяцев после начала АРТ является решающим фактором, обеспечивающим долговременный успех терапии.

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

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

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

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и улучшения его долгосрочных результатов;
- устранение последствий лекарственных взаимодействий и коррекция доз препаратов;
- дополнительное наблюдение и обеспечение поддержки пациентам с зависимостью от психоактивных веществ или алкоголя во время срывов;
- борьба с тошнотой во время беременности (см. пересмотренный Протокол «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (обновленная версия 2013г.).

5.5. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов

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

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

Тактика устранения побочных эффектов построена на следующих принципах.

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

Таблица 11.		
Побочные эффекты АРВ-препаратов и тактика их устранения		
АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
<i>Гепатотоксичность (признаком обычно служит увеличение печеночных ферментов)</i>		
НИОТ (диданозин) ННИОТ (невирапин) ИП (ритонавир, типранавир) Маравирок	<ul style="list-style-type: none"> • Не объяснимое другими причинами увеличение печеночных ферментов • 8-15% для ННИОТ; ниже для ИП • Частота выше у пациентов, страдающих заболеваниями печени, хроническими гепатитами В и С, алкоголизмом, а также у принимающих другие гепатотоксичные препараты (например, рифампицин) • Спустя дни или недели (невирапин) либо недели или месяцы (другие препараты). Диданозин спустя годы вызывает развитие портальной гипертензии нецирротического происхождения 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярное определение печеночных ферментов • При продолжении приема ННИОТ или ИП уровни показателей часто возвращаются к норме • В тяжелых или упорных случаях ННИОТ заменяют на ИП
<i>Гиперчувствительность (угрожает жизни, при повторном назначении препарата - анафилактический шок)</i>		
Абакавир Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка и сыпь, слабость и тошнота • 5% (> 50% у носителей аллеля HLAB*5701) (при применении абакавира) 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярные осмотры кожи; избегают назначения этих препаратов вместе с другими, вызывающими сыпь • Отмена абакавира; если гиперчувствительность весьма

	<ul style="list-style-type: none"> Спустя 6 недель - редко 	<p>вероятна, препарат больше не применяют</p> <ul style="list-style-type: none"> Замена абакавира на тенофовир, зидовудин или ставудин
--	---	---

Желтуха (гипербилирубинемия без нарушения функции печени)

Атазанавир Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня непрямого билирубина без изменения активности печеночных ферментов (не представляет опасности; возможен зуд, повреждение печени отсутствует, преходящая реакция) 5% (гипербилирубинемия наблюдается у большинства пациентов, принимающих атазанавир) В первые дни или недели лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение за клинической симптоматикой Замена на другие усиленные ритонавиром ИП только в случае непереносимости
-------------------------	---	--

Желудочно-кишечные нарушения

Лопинавир/ритонавир Фосампренавир/ритонавир Саквинавир/ритонавир Диданозин Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота и рвота (зидовудин), понос (ИП и диданозин) Распространенный побочный эффект После первой дозы. Тошнота и рвота, вызываемые зидовудином, обычно преходящие, тогда как понос - нет 	<ul style="list-style-type: none"> Исключают другие причины (желудочно-кишечные инфекции, язвы) После исключения других причин диареи назначают лоперамид. При тошноте и рвоте используют метоклопрамид и ондансетрон. Если не помогает, целесообразно заменить вызвавший диарею АРВ-препарат
--	---	---

АРВ-препараты Характеристика Тактика

Инсулинорезистентность и сахарный диабет

Ставудин Зидовудин Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень глюкозы натощак 1-5% Спустя месяцы после начала лечения (факторы риска - сахарный диабет в семейном анамнезе и избыток жировой клетчатки внутренних органов) 	<ul style="list-style-type: none"> Измерение глюкозы плазмы натощак Соответствующая диета и физическая активность; для нормализации уровня глюкозы назначают метформин или инсулинотерапию Ставудин или зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; избегают применения индинавира
------------------------------------	--	---

Лактацидоз (угрожает жизни)

В порядке убывания риска: <ul style="list-style-type: none"> Ставудин в комбинации с диданозином Диданозин Зидовудин 	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых 1-10 на 1000 ЛЖВ в год для диданозина и ставудина Обычно спустя месяцы после начала лечения, особенно у женщин с ожирением, 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение за клинической симптоматикой. При подозрении на лактацидоз измеряют ранние лабораторные показатели (лактат, креатинфосфокиназа, HCO₃) При наличии клинических проявлений назначают бикарбонат натрия Заменяют препарат на абакавир, тенофовир, ламивудин, эмтрицитабин либо назначают схему АРТ, не содержащую НИОТ
---	--	---

	беременных и пациентов, получающих одновременно диданозин и рибавирин (противопоказано)	
--	---	--

Липодистрофия

Липоатрофия: Зидовудин Липогипертрофия: Усиленные ритонавиром ИП и другие АРВ-препараты	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки (особенно заметно на лице, ягодицах и конечностях) Развивается почти у всех пациентов, достаточно долго получающих АРТ Обычно спустя месяцы или годы после начала лечения Увеличение окружности живота, размеров молочных желез или отложение жира в верхней части спины («бычий горб»); в отличие от ожирения жир накапливается непропорционально. Редкий побочный эффект - развивается спустя месяцы после начала лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение за клинической симптоматикой Ставудин или зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; восстановление идет медленно (иногда занимает годы). Если липоатрофия необратима, можно использовать инъекционные филлеры Измерение размеров и сравнение с исходными данными Диета и физическая активность; в тяжелых случаях замена препарата на ННИОТ; «бычий горб» устраняется хирургическими методами, но обычно рецидивирует
--	--	---

Нарушения со стороны ЦНС

Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> Сонливость, нарушения сна, нарушения концентрации, обострение имеющихся психических заболеваний. Более чем у 50% После первой дозы; у большинства пациентов в последующие дни или недели симптомы постепенно ослабевают 	<ul style="list-style-type: none"> Предупреждение пациентов, психиатрический анамнез, консультация психиатра Отмена препарата обычно не требуется <p>Остаточная (менее интенсивная) симптоматика может сохраниться и позже потребовать пересмотра схемы АРТ</p>
-----------	---	---

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
---------------	----------------	---------

Некроз печени (угрожает жизни)

Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ У 1-2% получающих невирапин пациентов; частота выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 клеток/мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4 > 400 клеток/мкл Обычно в первые 12 недель; спустя 24 недели - редко 	<ul style="list-style-type: none"> Биохимические показатели функции печени через 2, 4 и 12 недель, далее каждые 3 месяца Некроз печени угрожает жизни; в тяжелых случаях все препараты отменяют немедленно Лечение печеночной недостаточности согласно действующим рекомендациям
-----------	--	---

Нефротоксичность

Тенофовир	<ul style="list-style-type: none"> Почечная недостаточность, 	<ul style="list-style-type: none"> Измерение уровней креатинина
-----------	---	--

Индинавир Атазанавир (Лопинавир/ ритонавир)	синдром Фанкони (только тенофовир) или нефролитиаз (только индинавир и атазанавир: редко) • 1% (тенофовир), 13% (индинавир), < 0,1% (атазанавир); частота выше у пациентов с исходной дисфункцией почек • Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения (возникновение нефролитиаза сопряжено с периодами обезвоживания)	(повышается), фосфатов и калия (снижаются), количественное определение белка в моче (содержание повышено) • Замена тенофовира на зидовудин, абакавир или ставудин в случае синдрома Фанкони или постоянного снижения рСКФ в отсутствие других причин • Если заменить тенофовир нечем, можно уменьшить его дозу (ориентируясь на клиренс креатинина)
--	--	---

Панкреатит

В порядке убывания риска: • Ставудин в комбинации с диданозином • Диданозин • Диданозин в комбинации с тенофовиром •	• Боль в животе после еды, тошнота, повышение активности амилазы и липазы • 1-7% для диданозина (факторы риска - панкреатит в анамнезе, алкоголизм, повышенный уровень триглицеридов, низкое число лимфоцитов CD4); уменьшение дозы диданозина снижает риск • Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения	• Наблюдение за клинической симптоматикой • Симптоматическое лечение: болеутоляющие средства, парентеральное питание, отмена препарата • Замена на зидовудин, тенофовир или абакавир
--	---	--

Периферическая нейропатия

Диданозин (Все НИОТ)	• Боль и парестезии в конечностях • 10-30% • Спустя месяцы или годы после начала лечения; при низком числе лимфоцитов CD4 риск особенно высок (ВИЧ-нейропатия)	• Наблюдение за клинической симптоматикой и предупреждение пациентов • Замена препарата на другой НИОТ (тенофовир, абакавир или зидовудин) и обезболивание либо переход на схему АРТ, не содержащую НИОТ
-------------------------	--	---

АРВ-препараты Характеристика Тактика

Поражение костей (остеопения и остеопороз)

Тенофовир Возможно, другие АРВ-препараты	• Тенофовир быстро снижает плотность кости (у пожилых пациентов, особенно у женщин, а также мужчин с гипогонадизмом, у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, и у больных с авитаминозом D развивается остеопороз) • Развитие остеопороза занимает годы	• Следят за симптоматикой и определяют биохимические показатели функции печени. Если увеличена только активность щелочной фосфатазы, исключают авитаминоз D. При авитаминозе D назначают препараты витамина D • Пациентам с риском остеопороза показаны скрининговые исследования согласно действующим рекомендациям; в диете должно быть достаточно кальция и витамина D; при патологических переломах и других
---	--	---

		<p>признаках остеопороза назначают дифосфонаты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для подтверждения остеопороза желательно провести сцинтиграфию костей
--	--	--

Сердечно-сосудистые нарушения

<p>Усиленные ритонавиром ИП Абакавир</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ИП могут повысить уровни общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП и триглицеридов (ставудин тоже поднимает уровень триглицеридов вследствие токсического действия на липоциты) • ИП, а также абакавир увеличивают риск ИБС. В первую очередь это важно для пациентов с факторами риска сердечнососудистых заболеваний (риск можно рассчитать по шкале Framingham) • Спустя месяцы или годы после начала лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Липидный профиль натошак перед началом АРТ и далее ежегодно • Диета с низким содержанием жиров (особенно насыщенных жирных кислот), физическая активность и отказ от курения. Лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислиппротеидемии согласно действующим рекомендациям (на фоне усиленных ритонавиром ИП нельзя использовать симвастатин; другие статины назначают в низкой дозе и постепенно увеличивают ее до достижения нужного липидного профиля, наблюдая при этом за побочными эффектами. Ацетилсалициловую кислоту назначают только при наличии атеросклероза в анамнезе
--	--	--

Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

<p>Невирапин Реже: эфавиренз, этравирин</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, сыпь с пузырями, миалгия • 0,3% для невирапина, 0,1% для эфавиренза • Обычно в первые дни или недели лечения (особенно у женщин) 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный осмотр кожи • Антибиотики и интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно, в ожоговом центре • Замена препарата на усиленный ритонавиром ИП
---	---	---

Сыпь

<p>Невирапин Эфавиренз Этравирин Фосампренавир Дарунавир Абакавир</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Пятнисто-папулезная сыпь • 15% для невирапина, ~20% для фосампренавира, 5% для абакавира • Спустя дни или недели после начала лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный осмотр кожи • Исключение других причин: сыпь может быть вызвана иными препаратами (например, триметоприм/сульфаметоксазол, антибиотики). При продолжении АРТ сыпь иногда разрешается самостоятельно • Замена невирапина на эфавиренз и наоборот. Если улучшения нет, замена на усиленный ритонавиром ИП
---	---	--

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

5.6. Лекарственные взаимодействия

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

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

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

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

Таблица № Перечень индикаторов, которые необходимо учреждениям предоставляющие услуги АРТ на ежеквартальном основе предоставить информацию в обязательном порядке

		Всего	М	Ж	Дети до 15 лет	ПИН	РС	МСМ
1	количество ЛЖВ, обратившихся в учреждение за услуги хотя бы 1 раз в год							
2	количество ЛЖВ, которые впервые были взяты на ДН в отчетном периоде							
3	количество наблюдающихся в учреждении пациентов с показаниями к АРТ (число лимфоцитов CD4 < 350 клеток/мкл);							
4	количество пациентов с числом лимфоцитов CD4<200 клеток/мкл, во время отчетного периода начавших АРТ							
5	количество пациентов, которым когда либо было назначено АРТ (кумулятивно)							
6	количество пациентов, которые продолжают АРТ (продолжающие) в отчетном квартале							
7	количество пациентов, которые начали АРТ в отчетном квартале							
8	количество пациентов, на конец отчетного периода получающих АРТ по схеме первого ряда							
9	количество пациентов, на конец отчетного периода получающих АРТ по схеме второго ряда							
10	количество пациентов, во время отчетного периода перешедших со схемы АРТ первого ряда на схему второго ряда							
11	количество пациентов, во время отчетного периода перешедших со схемы АРТ второго ряда на резервную схему							
12	количество пациентов, во время отчетного периода прервавших АРТ, с указанием причины (смерть, побочные эффекты, выбытие из-под наблюдения, недоступность АРВ-препаратов (и т. д.);							
13	Количество ЛЖВ прошедшие обследование на ТБ в отчетном периоде .							

14	количество ЛЖВ, которым был поставлен диагноз ТБ в отчетном квартале								
15	Общее количество пациентов с ко инфекции (ВИЧ/ТБ) в отчетном квартале								
16	Количество пациентов с ко инфекции ВИЧ\ТБ, которым было назначено ко-тримаксазол в отчетном квартале								
17	Количество пациентов, которым было назначено изониазид в отчетном квартале								
18	Общее количество пациентов, которым когда либо было поставлено диагноз СПИД								
19	Количество пациентов, которым было поставлено диагноз СПИД в отчетном квартале								

Примечание:

Таблица № Индикаторы смерти

	(смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией)						смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией			
	ТБС	ПП	ВИЧ кахекия	СК	Др. онкологически е заболевание	Другие (указать в примечания х причин)	несчаст- ный случай	передозировка	самоубийство	другое
общее количество умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, с указанием причины смерти (с АРТ и без АРТ кумулятивно)										
Общее количество пациентов, умерших во время АРТ, с указанием										

причины (кумулятивно)											
количество пациентов, умерших во время АРТ, с указанием причины смерти в отчетном квартале											

Примечание:

Таблица № .

Индикаторы по Беременным женщинам

Примечание:

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

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

Клиническая стадия 1

Бессимптомное течение
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

Необъяснимая умеренная потеря веса (<10% предполагаемой или измеряемой массы тела)
Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит)
Ангулярный хейлит Опоясывающий лишай
Рецидивирующие язвы во рту
Папулезная зудящая сыпь Онихомикозы,
Себорейны дерматит

Клиническая стадия 3

Необъяснимая сильная потеря веса (>10% предполагаемой или измеренной массы тела)
Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца.
Необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающийся или постоянная длительностью более месяца)
Персистирующий кандидозный стоматит
Волосатая лейкоплакия полости рта
Туберкулез легких
Тяжелые бактериальные инфекции (например: пневмония, эмпиема плевры, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, мененгит, бактериемия)
Острый язвенно-некротический стоматит, гангвит или парадонтит.
Необъяснимая анемия $9(<0,5 \times 10^9 / \text{л})$ и/или хроническая тромбоцитопения ($<50 \times 10^9 / \text{л}$).

Клиническая стадия 4

Синдром кахексияобусловленной ВИЧ
Пневмония вызванной *Pneumocystis (jiroveci)*
Рецидивирующая тяжелая бактериальная пневмония.
Хронический герпес (оралабиальный, генитальный или аноректальный длительностью более месяца или висцеральный любой локализации)
Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких).
Внелегочной туберкулез.
Саркома Капоши.
Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или инфекция других органов)
Токсоплазмоз центральной нервной системы.
Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ.
Внелегочной криптококкоз включая мененгит.
Диссеминированные инфекции вызванной атипичными микобактериями
Прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия
Хронический криптоспоридиоз
Хронический изоспоридиоз
Дессиминированные грипповые инфекции (внелегочной гистоплазмоз, кокцидиоидоз)
Лимфома (головного мозга или В-клеточная неходжинская лимфома)
Нефропатия или кардиопатия обусловленная ВИЧ, с клинической симптоматикой.
Рецидивирующий сепсис (включая салмонелузный)
Инвазивный рак шейки матки
Атипичный десиминированный лейшманиоз.

Приложение 3. Основные сведения об АРВ-препаратах

Таблица 14		Основные сведения об АРВ-препаратах				
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости ³
НИОТ						
Абакавир	ABC	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	При реакции гиперчувствительности в анамнезе повторно препарат не назначают	Реакция гиперчувствительности (лихорадка, сыпь и гриппоподобные симптомы, в частности со стороны ЖКТ и легких)	65R/N, 691ns, 74V/I, 115F, 151M, 184УЛ, TAM-1
Диданозин	ddl	250 мг 400 мг	Вес > 60 кг: капсула 400 мг 1 раз в сутки; вес < 60 кг: капсула 250 мг 1 раз в сутки	Через 2 ч после еды. Снижение дозы при совместном применении с тенофовиром. Совместно с рибавирином не применяют	Периферическая полинейропатия, панкреатит, лактацидоз	65R/N, 74V/I, 691ns, Q151M, 184УЛ, TAM-1
Зидовудин	ZDV	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки	Совместно со ставудином и рибавирином не применяют. Чувствительность к препарату выше при наличии мутаций 65R и 184V	Анемия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль	41L, TAM-1 и TAM-2, 691ns, 151M. ВЧувств: 65R, 70E, 74V, 184УЛ
Ламивудин	3TC	300 мг 150 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки		Понос (редко)	65R, 184WI

Ставудин	d4T	30 мг	Капсула 30 мг 2 раза в сутки	Совместно с зидовудином и диданозином не применяют	Периферическая neuropathia, липодистрофия, повышение активности АлАТ и АсАТ	TAM-1 и TAM-2, 75T/M, 691ns, 151M ВЧувств: 184WI
Тенофовир	TDF	300 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки	Снижение дозы при совместном применении с диданозином. Совместно со ставудином не применяют. С осторожностью применяют при почечной недостаточности (снижение дозы)	Почечная недостаточность	65R/N,691ns, TAM-1. ВЧувств: 74V, 184WI
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости³
Эмтрицитабин	FTC	200 мг	Капсула 200 мг 1 раз в сутки		Как у ламивудина	65R, 184WI
Абакавир + ламивудин	KVX	600 мг абакавира, 300 мг ламивудина	1 таблетка 1 раз в сутки			
Зидовудин + ламивудин	CBV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина	1 таблетка 2 раза в сутки	При более высоких дозах зидовудина (использовались ранее) выше риск побочных эффектов		
Зидовудин + ламивудин + абакавир	TZV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина, 300 мг абакавира	1 таблетка 2 раза в сутки	Нельзя принимать 1 раз в сутки		
Тенофовир + эмтрицитабин	TVD	300 мг тенофовира, 200 мг эмтрицитабина	1 таблетка 1 раз в сутки			
ННИОТ						

Невирапин	NVP	200 мг	Таблетка 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	В течение первых 14 суток 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	Сыпь, повышение активности печеночных ферментов	98G, 1001, 101E/P, 103N/S, 106A/M , 1081, 179D/E/F, 181C/I/V, 188L/H/C, 190A/S/E, 227L/C, 230L, 238T
Этравирин	ETR	100 мг	200 мг 2 раза в сутки	Таблетки растворимы в воде: удобно для пациентов с дисфагией. Сохраняет эффективность при наличии мутации K103N: удобен для резервных схем АРТ у пациентов, ранее получавших эфавиренз или невирапин	Сыпь	Взвешенная классификация мутаций устойчивости к этравирину (исследование DUET): Вес 3: 181I/V; вес 2,5: 101P, 1001, 181C, 230L; вес 1,5: 138A, 1061, 190S, 179F; вес 1: 901, 179D/T, 101E/H, 98G, 190A. Взвешенный коэффициент мутаций: 0-2 = наилучший ответ; 2,5-3,5 = промежуточный ответ; > 4 = ответ сопоставим с ответом на плацебо
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости ³
Эфавиренз	EFV	600 мг	Таблетка 600 мг 1 раз в сутки	В начале лечения принимать вечером	Головокружение, нарушения сна, психические расстройства (депрессия, риск самоубийства)	98G, 1001, 101E/P, 103N/S, 106A/M, 1081, 179D/E/F, 181GT/V, 188L/H/C, 190A/S/E, 225H, 227C, 230L, 238T
ИП						
Атазанавир	ATV	Капсулы по 150, 200, 300 мг	300 мг 1 раз в сутки плюс 100 мг ритонавира 1 раз в сутки или 400 мг без ритонавира	Снижение дозы до 300/100 мг при совместном применении с тенофовиром	Повышение уровня билирубина (безопасно), нефролтиаз	241, 33F, 46I/L, 47V, 48 V/M, 50L, 53L, 54V/L/M/T/A, 73S/T, 82A/F/ T/S, 84V/A/C, 88D/S, 90MB Чувств: 76V

Дарунавир	DRV	75 мг 150 мг 300 мг 400 мг 600 мг	Не получавшие ранее АРТ или отсутствие мутаций устойчивости к ИП: 800 мг 1 раз в сутки плюс 100 мг ритонавира 1 раз в сутки. Получавшие ранее АРТ: таблетка 600 мг 2 раза в сутки плюс 100 мг ритонавира 2 раза в сутки (наличие мутаций устойчивости к ИП)	Используется только при усилении ритонавиром. Однократный прием для не получавших ранее АРТ, двукратный прием для получавших ранее АРТ пациентов. При частичной устойчивости к ИП - 900/100 мг	Понос, гипертриглицеридемия, гиперхولة стеринемия	Взвешенная классификация, основанная на коэффициенте устойчивости (КУ; кратность увеличения EC ₅₀): КУ > 4 = 50V ; КУ 3-4 = 54M, 76V, 84V; КУ 2-3 = 321, 33F, 47V, 74P; КУ < 2 = 111, 54L, 89V. Пояснение: уменьшенный ответ на дарунавир при наличии трех или более из этих мутаций. ВЧувств: 50L
Индинавир	IDV	400 мг	Капсула 400 мг 2 раза в сутки плюс капсула 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Используется только при усилении ритонавиром	Нефролитиаз, дислиппротеидемия, сухость кожи	241, 321, 361, 46I/L, 53L, 54V/T/A/ L/M, 73S/T, 76V, 82A/F/T/S, 84V/ A/C, 88S, 90M. ВЧувств: 50L
Лопинавир/ ритонавир, комбинированный препарат с фиксированным содержанием активных веществ	LPV/r	200/50 мг	2 x (200/50 мг) 2 раза в сутки или 4 X (200/50 мг) 1 раз в сутки		Понос, метеоризм, дислиппротеидемия	241, 321, 33F, 46I/L, 47V/A, 48V/M, 50V , 54V/T/L/A/M, 76V, 82A/F/T/S, 84V/A/C, 90M. ВЧувств: 50L
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости³
Нелфинавир	NFV	250 мг 625 мг	2 таблетки по 625 мг 2 раза в сутки или 5 таблеток по 250 мг 2	Во время еды: всасывание повышается на 270%. Усиление	Понос, метеоризм	231 , 241, 30N, 36I36I36I33F, 46I/L, 47V, 48V/M , 53L , 54V/T/L/A/M, 73S/T ,

			раза в сутки	ритонавиром не требуется		82A/F/T/S, 84V/A/C, 88D/S, 90M. ВЧувств: 50L
Ритонавир	RTV	100 мг	Только в качестве усилителя		Дислиппротеидемия, повышение активности печеночных ферментов, понос	Не важны
Саквинавир	SQV	500 мг	2 капсулы по 500 мг 2 раза в сутки плюс 1 капсула 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Новая лекарственная форма -таблетки 500 мг (до 2004 г. выпускался в виде капсул 200 мг). Используется только при усилении ритонавиром	Понос и другие желудочно-кишечные нарушения, дислиппротеидемия	48V/M, 53L, 54V/T/A/L/M, 73S/T, 82AЯ, 84V/A/C, 88S, 90M. ВЧувств: 50L, 76V
Типранавир	TPV	250 мг	2 капсулы по 250 мг 2 раза в сутки плюс 2 капсулы по 100 мг ритонавира 2 раза в сутки	Дозы для получавших ранее АРТ пациентов. Совместно с другими ИП не применяется. Используется только при усилении ритонавиром	Дислиппротеидемия (выраженная), повышение активности печеночных ферментов, понос	Взвешенная классификация мутаций устойчивости к типранавиру (вес каждой мутации): большие мутации: 47V(+6), 54A/ M/V(+3), 58E(+5), 74P(+6), 82L/T(+5), 83D(+4) ; малые мутации: 10V (+1), 361 (+2), 43T (+2), 46L (+1), 84V (+2). Повышенный ответ: 241 (-2), 50L/V (-4), 54L (-7), 76V (-2). Объяснение: балл < 3 - чувствительность; балл > 3 и < 10 -частичная устойчивость; балл >10 - устойчивость
Фосампре-навир	FPV	700 мг	Таблетка 700 мг 2 раза в сутки плюс капсула 100 мг	Дозы для получавших ранее АРТ пациентов. Используется только при	Сыпь, головная боль, понос, дислиппротеидемия	241, 321, 33F, 46I/L, 47V/A, 50V, 54V/T/A/L/M, 73S/T, 76V, 82A/F/ T/S, 84V/A/C,

			ритонавира 2 раза в сутки	усилении ритонавиром		90M. ВЧувств: 50L, 88S
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости ³
Ингибиторы интегразы						
Ралтегравир	RAL	400 мг	Таблетка 400 мг 2 раза в сутки (с осторожностью при тяжелой дисфункции печени)	Прием не привязан к приему пищи	Необычные сновидения, дурнота, головная боль, головокружение, вздутие живота, боль в животе, понос, метеоризм, тошнота, рвота, сыпь, повышение активности печеночных ферментов	Q148H/G7K/R7E, N155H, E157Q, E92Q, G140A/S, Y143C/H/R92Q, 121Y, 138A/K, 140G/S, 143 R/C/H, 147G, 148H/R/K, 155H/S
Ингибиторы проникновения (блокаторы корецепторов)						
Маравирик	MRV	150 мг 300 мг	В зависимости от одновременно получаемых препаратов - по 150,300 или 600 мг 2 раза в сутки: Совместно с мощными ингибиторами СYP3A (все ИП кроме типранавира, делавирдин, азолы, кларитромицин, нефазодон, телитромицин) - таблетка	Маравирик - избирательный блокатор корецепторов CCR5, он не активен в отношении вирусов, связывающихся с корецепторами CXCR4. Перед назначением необходимо исследование тропности ВИЧ: препарат назначают только если инфекция вызвана Я5-тропным штаммом	Анемия, бессонница, анорексия, депрессия, боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, сыпь, повышение активности печеночных ферментов. Сильная гепатотоксичность (редко)	Вирусологическая неудача схем, включающих блокаторы корецепторов CCR5, чаще всего происходит из-за появления X4-тропных штаммов или возобновления их репликации, а не из-за развития устойчивости к блокаторам корецепторов CCR5. Устойчивость к низкомолекулярным блокаторам корецепторов CCR5 не может возникнуть вследствие отбора обычных мутаций устойчивости. Более

			150 мг 2 раза в сутки. Совместно с индукторами СУРЗА (эфавиренз, этраvirин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) - по 2 таблетки 300 мг 2 раза в сутки			вероятно, что отбор мутаций приведет к структурным изменениям, которые позволят gp120 (продукту гена env) приспособиться к конформации корцептора CCR5, связанного с блокатором. Большинство описанных мутаций затрагивали гипервариабельную область V3 гликопротеида внешней оболочки gp120, но их эффект зависел от других обстоятельств
Препарат	Сокращение	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. также табл. 11)	Мутации устойчивости ³
Ингибиторы слияния						
Энфувиртид	ENF	90 мг	Подкожные инъекции 90 мг/мл 2 раза в сутки	Лекарственной формы для приема внутрь нет	Кожные реакции (зуд, отек, боль)	gp41: 36D/E/V/S , 37V, 38E/A/M/G , 40H , 42T, 43D/K/S , 44M, 45M

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

^a Мутации, приведенные жирным шрифтом, сопряжены с более высокой фенотипической устойчивостью или с пониженным вирусологическим ответом на лечение,

согласно клиническим данным. Остальные мутации дополнительно отбираются во время неудачи лечения или играют вспомогательную роль. У обратной транскриптазы есть два набора мутаций устойчивости к аналогам тимидина: TAM-1 (41L, 210W, 215Y) и TAM-2 (67N, 70R и 219E/Q). «ВЧувств» означает мутации, повышающие чувствительность к препарату.

Приложение 4. Лекарственные взаимодействия

Таблица 15.	Противопоказания к одновременному использованию							
Назначаемый одновременно препарат	Ритонави р в качестве усилителя	Атаза- навир	Дару- навир	Фоса- мпре- навир	Лопи- навир	Сакви- навир	Эфави- ренз	Неви-рапин
Алкалоиды спорыньи	•	•	•	•	•		•	
Алфентанил								
Альфуроцин	•		•					
Амиодарон	•		•	•	•			
Амитриптилин								
Астемизол	•	•	•	•	•		•	
Атазанавир								
Бепридил	•	•	•	•			•	
Варденафил					•			
Винкамин (в/в)								
Галоперидол								
Галофантрин								
Гидрохинидин								
Дапсон								
Диазепам	•							
Дизопирамид								
Дифеманил								
Дофетилид								
Зверобой	•	•	•	•	•		•	•
Ибутилид								
Имипрамин								
Кларитромицин								
Клозапин	•							
Клоразепат	•							
Лидокаин			•					
Ловастатин	•		•		•			
Лопинавир			•					
Мезоридазин								
Метадон								
Мидазолам							•	
Мидазолам (внутри)	•	•	•	•	•			
Мизоластин								
Пентамидин						•		
Петидин								
Пимозид		•	•	•	•	•	•	
Пироксикам								
Пропафенон				•		•		
Пропоксифен								
Рифампицин		•	•	•		•		
Сертиндол			•			•		
Силденафил (как ингибитор цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5)						•		
Силденафил (как Ревацио для лечения легочной	•		•		•			

гипертензии)								
Симвастатин	•		•		•			
Соталол								
Спарфлоксацин								
Сультоприд								
Тадалафил								
Терфенадин	•	•	•	•	•		•	
Тиоридазин								
Тразодон								
Триазолам	•	•	•	•	•		•	
Фенотиазины								
Фентанил								
Флекаинид	•			•				
Флуразепам	•							
Фузидиевая кислота	•							
Хинидин	•	•	•	•		•		
Хинин						•		
Цизаприд	•	•	•	•	•	•	•	
Ципразидон						•		
Энкаинид	•							
Эритромицин						•		
Эстазолам	•							

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

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

Таблица 16.1 Ритонавир (как фармакологический усилитель)

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сыво ро-точную концентрацию		Рекомендации
	На зна чаемый одно вре менно препарат	Рито-навир	
Антиаритмические средства			
Лоратадин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фексофенадин	↑		Повышенная концентрация фексофенадина с течением времени может снизиться из-за индукции
Антидепрессанты			
Тразодон	↑		Начинают с низкой дозы тразодона и наблюдают
Антикоагулянты			
Варфарин	↓		Следят за МНО
Антимикробные средства			
Атоваквон	↓		Наблюдают за терапевтическими эффектами и концентрацией атоваквона
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения

			(только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол	↑		Целесообразно снизить дозу кетоконазола
Кларитромицин	↑ (↓ метаболит)		В дозах > 1 г/сут кларитромицин одновременно с ритонавиром не назначают. Снижение дозы кларитромицина при нарушении функции почек
Рифабутин	↑		Целесообразно снизить дозу рифабутина
Эритромицин, итраконазол	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Антиретровирусные средства			
Диданозин	↓		Прием должен быть разнесен во времени на 2,5 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир, нелфинавир	↑		Оптимальные дозы не установлены
Бета 2-дреностимуляторы			
Сальметерол	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Блокаторы кальциевых каналов			
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Преднизолон	↑ (и метаболит)		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Флутиказон	↑		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин, розувастатин	↑		Начинают с низких доз аторвастатина и розувастатина
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, тадалафил, варденафил	↑		Снижение дозы ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Наркотические анальгетики			
Бупренорфин	↑		Выраженных фармакодинамических эффектов не наблюдается
Метадон			Целесообразно увеличить дозу метадона в зависимости от клинического ответа
Морфин			
Фентанил			Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол			Целесообразно добавить барьерные методы контрацепции

Противоопухолевые средства			
Винкристин, винбластин	↑		Возможно увеличение частоты побочных эффектов
Противосудорожные средства			
Дивалприкс, ламотригин	↓		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Карбамазепин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фенитоин	↓	↓	Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Средства для отказа от курения			
Бупропион	↓ (и метаболит)		Нельзя превышать рекомендуемую дозу бупропиона

Таблица 16.2 Атазанавир

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Антиаритмические средства			
Амиодарон, лидокаин (системно)	t		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Вориконазол		/ RTV	Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол, итраконазол	t		Применяют с осторожностью. Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин	T (4 метаболит)	t	Применяют с осторожностью
Рифабутин	T (и метаболит)		Снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю. Наблюдение за побочными эффектами рифабутина
Антиретровирусные средства			
Диданозин (капсулы в кислотоустойчивой оболочке, во время еды)	1		Пониженная концентрация диданозина из-за приема во время еды
Диданозин (таблетки, содержащие щелочной буфер)			Прием должен быть разнесен во времени на 2 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Диданозин (таблетки, содержащие щелочной буфер)			Прием должен быть разнесен во времени на 2 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Невирапин	t		Одновременное применение не рекомендуется
Ритонавир		t	Ритонавир в дозе 100 мг 1 раз в сутки

			используется как фармакологический усилитель
Тенофовир	t	/	Наблюдение за побочными эффектами тенофовира
Эфавиренз		/	Одновременное применение не рекомендуется
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил	t		Применяют с осторожностью
Дилтиазем	T (и метаболит)		Снижение дозы дилтиазема на 50% и далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта. Регулярная ЭКГ
Глюкокортикоиды			
Флутиказон	t		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Транквилизаторы и снотворные средства			
Алпразолам	f (в начале лечения ритонавиром)		В начале лечения ритонавиром соблюдают осторожность (только первые 10 дней)
Буспирон	t		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Золпидем	t		Наблюдение - возможен чрезмерный седативный эффект
Мидазолам (парентерально)	t		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХПНорвир, AbbottLaboratoriesLtd, апрель 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Атаза-навир	
Желудочно-кишечные средства			
Антациды		/	Атазанавир принимают за 2 ч до или через 1 ч после антацидов
Омепразол		/	Одновременное применение не рекомендуется
Фамотидин (и другие H ₂ -блокаторы)		/	Не превышают дозу, эквивалентную дозе фамотидина 20 мг 2 раз в сутки (только в силу клинической необходимости). Избегают назначения пациентам, принимающим атазанавир и тенофовир
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	t		Наблюдают за концентрацией иммунодепрессанта

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	t		Применяют с осторожностью
Симвастатин, ловастатин	t		Одновременное применение не рекомендуется
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил	t		Наблюдение за побочными эффектами силденафила и предупреждение о них пациента

Наркотические анальгетики | |

Бупренорфин	T (и метаболит)		Наблюдение - возможны чрезмерный седативный эффект и когнитивные нарушения. Целесообразно снизить дозу бупренорфина
-------------	-----------------	--	---

Пероральные контрацептивы |

Норгестимат	t		По другим прогестагенам нет данных. Рекомендуются альтернативные надежные методы контрацепции
Этинилэстрадиол	/		Используют контрацептивы, содержащие как минимум 30 мкг этинилэстрадиола
Противоопухолевые средства			
Иринотекан	t		Тщательное наблюдение за побочными эффектами иринотекана
Транквилизаторы и снотворные средства			
Мидазолам (парентерально)	t		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХПремаз, Bristol-MyersSquibbPharmaceuticalsLtd, сентябрь 2010 (http://www.medicines.org.uk/_emc, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 16.3		Атазанавир	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Дарунавир	
Антиаритмические средства			
Дигоксин	t		Начинают с низкой дозы дигоксина, далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта
Антидепрессанты			
Пароксетин, сертралин			Постепенный подбор дозы до достижения необходимого клинического ответа
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО

Антимикробные средства			
Вориконазол			Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Итраконазол, кетоконазол	t	t	Применяют с осторожностью и наблюдают. Дозы азолов > 200 мг/сут не применяют
Кларитромицин	t	/	Применяют с осторожностью.
Клотримазол		t	Применяют с осторожностью и наблюдают.
Рифабутин	t	t	Снижение дозы рифабутина на 75%. Наблюдение за побочными эффектами рифабутина
Антиретровирусные средства			
Диданозин	/		Принимают за 1 ч до или через 2 ч после дарунавира в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир	t	t	При непереносимости целесообразно снизить дозу индинавира до 600 мг 2 раза в сутки
Маравирок	t		Дозу маравирока снижают до 150 мг 2 раза в сутки
Саквинавир	/	/	Одновременное применение не рекомендуется
Тенофовир	t	t	Наблюдение за функцией почек
Эфавиренз	t	/	Наблюдение за побочными эффектами эфавиренза
Бета₂-адреностимуляторы			
Сальметерол	t		Одновременное применение не рекомендуется
Блокаторы кальциевых каналов			
Фелодипин, никардипин, нифедипин	t		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
Блокаторы эндотелиновых рецепторов			
Босентан	T		Наблюдение за переносимостью босентана
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Дарунавир	
Гипотензивные средства			
Тадалафил (для лечения легочной гипертензии)	t		Одновременное применение не рекомендуется
Гипоурикемические средства			
Колхицин	t		Снижение дозы или отмена колхицина. Не применяют при нарушениях функции печени и почек
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон (системно)		/	Применяют с осторожностью
Флутиказон, будесонид	t		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	t		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин, правастатин	t		Начинают с низкой дозы статина, далее постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта

Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, тадалафил, варденафил	t		Применяют с осторожностью и снижают дозу ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Наркотические анальгетики			
Бупренорфин	J. (Т метаболит)		Наблюдение за побочными эффектами опиатов
Метадон	/		Наблюдение. При длительном лечении может потребоваться увеличение дозы метадона
Пероральные контрацептивы			
Норэтистерон (норэтиндрон)	/		Рекомендуются альтернативные или дополнительные методы контрацепции
Этинилэстрадиол	/		Рекомендуются альтернативные или дополнительные методы контрацепции
Противосудорожные средства			
Карбамазепин	t	/	Наблюдение за побочными эффектами карбамазепина. Целесообразно снижение дозы карбамазепина
Фенобарбитал, фенитоин		/	Дарунавир нельзя применять одновременно с этими противосудорожными средствами
Транквилизаторы и снотворные средства			
Мидазолам (парентерально)	t		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХППрезиста, Janssen-CilagLtd, ноябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 16.4.		Фосампренавир	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Фосампренавир	
Антиаритмические средства			
Лидокаин (системно)	t		Одновременное применение не рекомендуется
Антидепрессанты			
Дезипрамин, нортриптилин	t		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
Пароксетин	/		Постепенный подбор дозы до достижения необходимого эффекта
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Галофантрин	t		Одновременное применение не рекомендуется
Итраконазол, кетоконазол	t		Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин, эритромицин	t		Применяют с осторожностью
Рифабутин	4 (Т метаболит)		Дозу рифабутина снижают на 75%. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
Антиретровирусные средства			

Индинавир, нелфинавир, саквинавир			Рекомендаций по дозам нет
Лопинавир	t	/	Одновременное применение не рекомендуется
Этравирин		t	Может потребоваться снижение дозы фосампренавира
Глюкокортикоиды			
Флутиказон	t		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	t		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	t		Наблюдение. Доза аторвастатина не должна превышать 20 мг/сут
Ловастатин, симвастатин	t		Одновременное применение не рекомендуется
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, варденафил	t		Одновременное применение не рекомендуется
Наркотические анальгетики			
Метадон	/		Наблюдение за признаками абстинентного синдрома
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Фосампренавир	
Пероральные контрацептивы			
Норэтистерон		t ритонавир	Рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции
Этинилэстрадиол		t ритонавир	Рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции
Противосудорожные средства			
Карбамазепин, фенobarбитал		/	Применяют с осторожностью
Фенитоин			Наблюдение за концентрацией фенитоина
Транквилизаторы и снотворные средства			
Мидазолам (парентерально)	t		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХП Телзип, ViiVHealthcareUKLtd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 16.5.	Лопинавир		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Лопинавир	
Антиаритмические средства			
Бепридил, дигоксин, лидокаин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией

(системно), хинидин			антиаритмического средства
Антидепрессанты			
Тразодон	↑		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу тразодона
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол, итраконазол	↑		Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин	↑		При нарушении функции почек целесообразно снизить дозу кларитромицина
Рифабутин	↑(и метаболит)		Дозу рифабутина снижают на 75%. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
Рифампицин	↓		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При необходимости целесообразно назначить лопинавир/ритонавир в дозе 400/400 мг 2 раза в сутки под тщательным наблюдением
Антиретровирусные средства			
Абакавир, зидовудин	↓		Клиническое значение неизвестно
Индинавир	↑		Оптимальные дозы не установлены
Невирапин	↓		Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с невирапином Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Нелфинавир	↓		Оптимальные дозы не установлены
Тенофовир	↑		Наблюдение за побочными эффектами тенофовира
Типранавир	↓		Одновременное применение не рекомендуется
Фосампренавир	↓		Одновременное применение не рекомендуется
Эфавиренз	↓		Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с эфавирензом Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Блокаторы кальциевых каналов			
Фелодипин, никардипин, нифедипин	t		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон		/	Наблюдение за противовирусной активностью
Флутиказон	t		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	t		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА- редуктазы			
Аторвастатин	t		Одновременное применение не рекомендуется
Розувастатин	t		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу розувастатина
Ингибиторы цГМФ- фосфодиэстеразы типа 5			

Силденафил, тадалафил	t		Применяют с осторожностью и снижают дозу ингибитора ЦГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Наркотические анальгетики			
Метадон	/		Наблюдение за концентрацией метадона
Фентанил	t		Наблюдение за побочными эффектами фентанила
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол	/		Используют дополнительные методы контрацепции
Противоопухолевые средства			
Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	t		Наблюдение за переносимостью противоопухолевого средства
Противосудорожные средства			
Карбамазепин, фенobarбитал	t	/	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с этими противосудорожными средствами Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Фенитоин	/	/	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией фенитоина. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с фенитоином Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Лопинавир	
Средства для отказа от курения			
Бупропион	4 (и метаболит)		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При назначении не превышают рекомендуемую дозу и тщательно наблюдают за эффективностью бупропиона
Транквилизаторы и снотворные средства			
Мидазолам (парентерально)	t		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама

Источник: КХПКалетра, AbbottLaboratoriesLtd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 16.6.	Саквинавир		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Саквинавир	
Антиаритмические средства			

Дигоксин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение. Целесообразно снизить дозу дигоксина.
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Кетоконазол	↑		Дозы кетоконазола > 200 мг/сут не рекомендуются
Рифабутин	↑	↓	Дозу рифабутина снижают до 150 мг 2 раза в неделю
Антиретровирусные средства			
Индинавир	↑		Повышение концентрации индинавира может привести к нефролитоазу
Нелфинавир	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Типранавир		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Блокаторы кальциевых каналов			
Фелодипин, никардипин, нифедипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, нисолдипин, исрадипин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдени
Глюкокортикоиды			
Флутиказон	↑		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости)
Желудочно-кишечные средства			
Омепразол (и другие ингибиторы Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы)		↑	Одновременное применение не рекомендуется
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролиму	↑		Наблюдение за концентрацией

с			иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	↑		Начинают с низкой дозы аторвастатина и наблюдают
Правастатин, флувастатин	?		Если нет других возможностей, назначают под наблюдением
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол	↓		Используют альтернативные или дополнительные методы контрацепции

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

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

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

Таблица 17.1.		Эфавиренз	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Эфавиренз	
Антидепрессанты			
Сертралин		t	Коррекция дозы сертралина в соответствии с клиническим ответом
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Может потребоваться коррекция дозы варфарина

Антимикробные средства			
Вориконазол		t	Увеличение дозы вориконазола до 400 мг 2 раза в сутки и снижение дозы эфавиренза на 50%
Итраконазол	4 (и метаболит)		Целесообразно назначить другое противогрибковое средство
Кларитромицин	4 (Т метаболит)	t	Клиническое значение изменений концентрации кларитромицина не установлено. Целесообразно назначить другой антибиотик
Позаконазол			Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Рифабутин		l	Увеличение суточной дозы рифабутина на 50%; удвоение дозы, если рифабутин принимают 2-3 раза в неделю
Рифампицин		l	Целесообразно увеличить дозу эфавиренза до 800 мг
Антиретровирусные средства			
Атазанавир/ритонавир			Одновременное применение не рекомендуется. Если нет других возможностей, назначают и увеличивают дозы атазанавира и ритонавира
Дарунавир/ритонавир		t	Применяют с осторожностью
Индинавир (без усиления)			Клиническое значение пониженной концентрации индинавира не установлено
Лопинавир/ритонавир			Увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 или 533/133 мг 2 раза в сутки
Маравирок			Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил, фелодипин, нифедипин, никардипин			Коррекция дозы блокатора кальциевых каналов проводится в соответствии с клиническим ответом
Дилтиазем	4 (и метаболит)	t	Коррекция дозы дилтиазема в соответствии с клиническим ответом

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Эфавиренз	
Иммунодепрессанты		l	
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↓		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта до достижения стационарного состояния
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин, правастатин, симвастатин	↓		Может потребоваться коррекция дозы статина
Наркотические анальгетики			
Бупренорфин	↓		Признаки абстинентного синдрома не отмечались
Метадон	↓		Наблюдение за признаками абстинентного синдрома и увеличение дозы метадона до достижения необходимого эффекта

Пероральные контрацептивы			
Медроксипрогестерон	(недостаточно данных)		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Норгестимат	↓ метаболиты		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этоногестрел (имплантат)	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Противосудорожные средства			
Карбамазепин	↓		Целесообразно назначение другого противосудорожного средства, в противном случае - наблюдение за концентрацией карбамазепина
Фенитоин, фенобарбитал	↑		Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства

Источник: КХПСустива, Bristol-MyersSquibbPharmaceuticalsLtd, ноябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/> емс, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 17.2.		Этравирин	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Этравирин	
Антиаритмические средства			
Амиодарон, бепридил, дизопи-рамид, флекаинид, лидокаин (системно), мексилетин, пропа-фенон, хинидин	↓		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
Дигоксин	↑		Наблюдение за концентрацией дигоксина
Антикоагулянты			
Варфарин	↑		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Кларитромицин	↓(↑ метаболит)	↑	Для лечения инфекций, вызванных комплексом <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , целесообразно использовать другой антибиотик
Рифабутин (+ ИП)	↑	↓	Применяют с осторожностью
Рифампицин, рифапентин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Антиретровирусные средства			
Индинавир (без усиления)	↓		Одновременное применение не рекомендуется
Нелфинавир	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Типранавир	↑	↓	Одновременное применение не рекомендуется
Фосампренавир	↑		Может потребоваться снижение дозы фосампренавира

Эфавиренз, невирапин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон (системно)		↓	Применяют с осторожностью. Целесообразно использовать другой глюкокортикоид, особенно при длительном лечении
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↓		Применяют с осторожностью
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	↓	(↑ метаболит)	Коррекция дозы аторвастатина в соответствии с клиническим ответом
Ловастатин, симвастатин	↓		Может потребоваться коррекция дозы статина
Розувастатин	?		Может потребоваться коррекция дозы розувастатина
Флувастатин	↑		Может потребоваться коррекция дозы флувастатина

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Этравирин	
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, тадалафил, варденафил			Может потребоваться коррекция дозы ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Противосудорожные средства			
Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал			Одновременное применение не рекомендуется
Транквилизаторы и снотворные средства			
Диазепам	t		Целесообразно использовать другой транквилизатор
Фитопрепараты			
Зверобой		1	Одновременное применение не рекомендуется

Источник: КХПИнтеленс, Janssen-CilagLtd, апрель 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Таблица 17.3. Невирапин		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию	Рекомендации
	Назначаемый одновременно	

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

Источник: КХПВирумун, BoehringerIngelheimLtd, август 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

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

Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Маравирик	
Антимикробные средства			
Кетоконазол, итраконазол		t	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Кларитромицин, телитромицин		t	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Рифабутин (+ ИП)		t	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза

			в сутки (не требуется в случае применения типранавира/ритонавира и фосампренавира/ритонавира)
Рифампицин		/	Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки (в отсутствие мощных ингибиторов СYP3A4)
Антиретровирусные средства			
Атазанавир, лопинавир, саквинавир, дарунавир, нелфинавир, индинавир		t	Снижение дозы маравирока до 150 мг 2 раза в сутки
Эфавиренз		/	Увеличение дозы маравирока до 600 мг 2 раза в сутки
Фитопрепараты			
Зверобой		/	Одновременное применение не рекомендуется

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

Таблица 18.2.	Ралтегравир		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию	Назначаемый одновременно препарат	Рекомендации
		Ралтегравир	
Антимикробные средства			
Рифампицин		1	Избегают одновременного применения. При назначении удваивают дозу ралтегравира
Желудочно-кишечные средства			
Омепразол		t	Избегают применения ралтегравира одновременно со средствами, снижающими кислотность желудочного содержимого (только в силу клинической необходимости)

Источник: КХПИсентресс, MerckSharp&DohmeLtd, сентябрь 2010 (<http://www.medicines.org.uk/emc>, последнее посещение 24.01.2011).

Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению

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

Оценка работником здравоохранения, как показали исследования, неточна и не рекомендуется.

Мониторинг сывороточной концентрации препарата - дорогой метод, который пока не может широко использоваться. Он не подходит для регулярного контроля соблюдения режима лечения и позволяет оценить ситуацию только в тот период, когда взята кровь для исследования. В случае низких концентраций препаратов в крови нужно обсудить с

пациентом проблему приверженности. О регулярности приема некоторых АРВ-препаратов можно судить по лабораторным маркерам: например, содержание билирубина в сыворотке и средний объем эритроцитов отражают регулярность приема атазанавира, зидовудина и, в меньшей степени, ставудина.

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

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

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

Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов

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

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

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

Международное непатентованное название (МНН)	Торговые названия	Фармацевтическая компания
ННИОТ		
Невирапин (NVP)	Вирамун	<i>Boehringer Ingelheim</i>
	Невирекс	<i>Aurobindo</i>
	Ставекс LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	
	Дуовир-N (ламивудин/невирапин/зидовудин) Невимун	<i>Cipla</i>
	Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	
	Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Genixpharma</i>
	ГПОВир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Невипан Тривиро-LNS (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Ranbaxy</i>

	Вироланс (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/зидовудин)	
Этравирин (ETV)	Интеленс	<i>Janssen-Cilag, Johnson & Johnson</i>
Эфавиренз (EFV)	Сустива: <i>Европа, Соединенное Королевство,</i> Стокрин: <i>Австралия, Европа, Латинская</i> <i>Америка, Южная Африка</i> АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Виранз	<i>Aurobindo</i>
	Эфавир	<i>Cipla</i>
	Эстива	<i>Genixpharma</i>
	Эффервен	<i>Ranbaxy</i>
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир (RAL)	Исентресс	<i>MSD</i>
Ингибиторы проникновения (блокаторы корецепторов)		
Маравирок (MVC)	Целзентри	<i>Viiv</i>
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид (ENF)	Фузеон: <i>Соединенное Королевство, США</i>	<i>Roche Pharmaceuticals & Trimeris, Inc.</i>
ИП		
Ампренавир (APV)	Агенераза: <i>Соединенное Королевство, США</i>	<i>Viiv</i>
Атазанавир (ATV)	Реатаз	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Дарунавир (DRV)	Презиста	<i>Janssen-Cilag, Johnson & Johnson</i>
Индинавир (IDV)	Криксиван	<i>Merck & Co.</i>
	Индивекс	<i>Aurobindo</i>
	Индивир	<i>Cipla u Genixpharma</i>
	Виродин	<i>Ranbaxy</i>
Лопинавир/ ритонавир (LPV/r)	Калетра	<i>Abbott Laboratories</i>
	Алювиа	

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

Приложение 7. Словарь

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

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

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

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

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

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

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

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

Приложение 8. Перспективы

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

Когда начинать АРТ

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

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

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

Как составлять схему АРТ

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

Использование комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ и прием лекарств один раз в сутки оказались важнейшими способами

повышения приверженности лечению. Возможностей для создания комбинированных препаратов много, и в ближайшие годы выбор антиретровирусных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ должен существенно расшириться.

Излечение и функциональное освобождение от ВИЧ-инфекции

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

Приложение 9: Факторы связанные с системой здравоохранения и людьми получающие АРТ, которые влияют на удержание и соблюдение режима лечения а так же возможные меры.

Факторы связанные с системой здравоохранения	Возможные меры
Высокие прямые и косвенные затраты на получение помощи	
Израсходование запасов АРВ-препаратов	
Отсутствие системы мониторинга удержания пациентов	
Отсутствие системы перевода пациентов в другие места оказания помощи	
Большое количество таблеток и сложные схемы приема АРВ препаратов	Использование комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами для уменьшения количество таблеток и упрощения схем лечения.
Отсутствие точной информации для пациентов и их семей и взаимной поддержки	Участия и интеграция деятельности участковых работников здравоохранения , добровольцев и ЛЖВ, в рамках взаимной поддержки, просвещения и консультирование пациентов, а так же поддержки на местном уровне.
Поддержка соблюдения режима лечения	Перераспределение обязанностей для вовлечения участковых работников здравоохранения. Взаимосвязь с мерами на уровне месной сообществоаи ресурсами, такими как взаимная поддержка соблюдения режима лечения. Использование методов напоминания с известным эффектом (например, текстовых сообщений) Взаимная поддержка так же для личных напоминание.
Похожие взаимоотношения между пациентом и провайдером помощи	Обычения работников здравоохранения в следующих областях: юорьба со стигматизации;, лучшие показатели обучения гетевности; соблюдения режима и удержания в системе помещи; предоставления поддержки для соблюдения режима лечения и помощи для ключевых групп насаления; и использование упрощенных подходов для просвещения пациентов и из семей.
Отсутствие времени для посещения людей в вопросах помощи при ВИЧ	Перераспределение и разделение обязанностей между членами клинической группы. Люди живущие с ВИЧ, как пациенты-эксперты и лица оказывающие взаимную поддержку. Коллективный поход к оказанию помощи.
Неблагоприятные эффекты лекарственных средств	Готовность и знание того, как и когда применять самапомощь в отношении благоприятных эффектов и когда возвращаться в клинику.
Забывчивочть, жизненный стресс, стигматизация и дискриминация	Использование текстовых сообщений для взаимодействия с пациентами Поддердка окружающих и семьи Связь с группами общественной поддержки