



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

Версия 7.01
Ноябрь 2013

Русский

Оглавление

Правление	3
Экспертные группы	3
Сокращения	4

Часть I

Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном и последующих посещениях	5
---	----------

Часть II

Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов	8
Оценка готовности ВИЧ-инфицированных пациентов начать и продолжать АРТ	8
Рекомендации по началу АРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее ее не получавших	10
Стартовые схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ	11
Острая ВИЧ-инфекция	12
Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией	13
Вирусологическая неудача	14
Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин	15
АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ	16
Постконтактная профилактика	17
Нежелательные действия антиретровирусных препаратов (по классам)	18
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами	20
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами	22
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами	23
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками	24
Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов	25
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени	26
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек	27
Назначение антиретровирусных препаратов пациентам с затрудненным глотанием	28

Часть III

Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов	30
Наркомания и наркозависимость	31
Рак: методы выявления	32
Изменения образа жизни	33
Профилактика ССЗ	34
Гипертензия: диагностика и определение степени	35
Гипертензия: лечение	36
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами	37
Диабет 2-го типа: диагностика	38
Диабет 2-го типа: лечение	39
Дислипидемия	40
Заболевания костей: выявление и диагностика	41
Дефицит витамина D: диагностика и лечение	42
Концепция уменьшения числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов	43
Заболевания почек: диагностика и лечение	44
Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами	45
Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ):	46
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек	47

Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенными АЛТ/АСТ	48
Цирроз печени: классификация и наблюдение	49
Цирроз печени: лечение	50
Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)	52
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени	53
Липодистрофия: профилактика и лечение	54
Гиперлактатемия и лактат-ацидоз: диагностика, профилактика, наблюдение и лечение	55
Поездки	56
Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов	57
Вакцинация	58
Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией	59
Нарушения половой функции	61
Лечение нарушений половой функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией	62
Депрессия: выявление и диагностика	63
Депрессия: лечение	64
Классификация, дозы, безопасность и нежелательные действия антидепрессантов	65
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами	66
Методика диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациентов без явных отягчающих факторов	67

Часть IV

Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов В и С, сочетанных с ВИЧ-инфекцией	69
Общие рекомендации для пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусного гепатита	69
Оценка показаний к лечению вирусного гепатита В (ВГВ) у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	71
Лечение вирусного гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	72
Диагностика вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	73
Лечение вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	74
Лечение пациентов, коинфицированных ВИЧ и ВГС генотипа 1, в зависимости от степени фиброза и результатов прежнего лечения	76
Лечение пациентов, у которых впервые диагностирована коинфекция ВИЧ и ВГС генотипа 1	77
Предлагаемая оптимальная продолжительность двухкомпонентного лечения ВГС у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, не подходящая для трехкомпонентной терапии, включающей антиретровирусные препараты прямого действия против ВГС	78
Определение эффектов лечения пегинтерфероном + рибавирином	79
Использование боцепревира и телапревира для лечения пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС	80
Классификация пациентов, коинфицированных ВГС/ВИЧ, с неудовлетворительным ответом на интерферон-содержащую терапию или с рецидивом ВГС, и мероприятия по лечению ВГС генотипов 2, 3 и 4 у таких пациентов	81

Часть V

Опportunистические инфекции	82
Профилактика и лечение опportunистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов	82
Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	88

Литература

Литература для всех разделов	90
-------------------------------------	-----------

Рекомендации EACS можно найти в Интернете на сайте www.eacsociety.org и в "EACS Guidelines App"

Выходные данные

Издание Европейского клинического общества СПИДа (EACS)

Председатели экспертных групп: Йенс Лундгрен, Натан Клумек, Юрген Рокштро

Медик-секретарь Лене Рейм

Графический дизайн "Notice Kommunikation & Design", г. Цюрих

Версия, дата 7.01, ноябрь 2013 г.

© EACS, 2013

Настоящие рекомендации разработаны Европейским клиническим обществом СПИДа (EACS). Это некоммерческая организация, задача которой – способствовать разработке и распространению высоких стандартов лечебной, исследовательской и преподавательской деятельности в области ВИЧ и сопутствующих инфекций, активно участвовать в разработке концепции здравоохранения, с целью уменьшить бремя ВИЧ, лежащее на Европе.

Правление

Мануэль Баттеге (председатель)	Базель, Швейцария
Фиона Малкаи (вице-председатель)	Дублин, Ирландия
Анна Мария Джеретти (секретарь)	Ливерпуль, Великобритания
Натан Клумек, (казначей)	Брюссель, Бельгия
Петер Райсс (прежний председатель)	Амстердам, Нидерланды
Хосе Аррибас	Мадрид, Испания
Антонелла д'Арминио-Монфорте	Милан, Италия
Хосе Гателл	Барселона, Испания
Кристин Катлама	Париж, Франция
Йенс Лундгрэн	Копенгаген, Дания
Антон Позняк,	Лондон, Великобритания
Юрген Рокштро	Бонн, Германия
Майк Юл	Лондон, Великобритания

Экспертные группы

Лечение ВИЧ-инфекции

Председатель: Натан Клумек	Брюссель, Бельгия
Антонелла д'Арминио-Монфорте	Милан, Италия
Хосе Аррибас	Мадрид, Испания
Мануэль Баттеге	Базель, Швейцария
Никос Дедес,	Афины, Греция
Хосе Гателл	Барселона, Испания
Анна Мария Джеретти	Ливерпуль, Великобритания
Кристин Катлама	Париж, Франция
Йенс Лундгрэн	Копенгаген, Дания
Антон Позняк,	Лондон, Великобритания
Франсуа Раффи,	Нант, Франция

Сопутствующие заболевания

Председатель: Йенс Лундгрэн	Копенгаген, Дания
Медик-секретарь: Лене Рейм	Копенгаген, Дания
Мануэль Баттеге	Базель, Швейцария
Георг Беренс	Ганновер, Германия
Марк Боуэр	Лондон, Великобритания
Паола Синке	Милан, Италия
Саймон Коллинз	Лондон, Великобритания
Джульет Компстон	Кембридж, Великобритания
Жильбер Дер	Париж, Франция
Стефан Де Вит	Брюссель, Бельгия
Кристоф Фукс	Арау, Швейцария
Джованни Гаральди	Модена, Италия
Патрик Мэллон	Дублин, Ирландия
Эстебан Мартинес	Барселона, Испания
Катия Марзолини	Базель, Швейцария
Сократ Папапопулос	Лейден, Нидерланды
Рено дю Паскье	Лозанна, Швейцария
Нейл Поултер	Лондон, Великобритания
Петер Райсс	Амстердам, Нидерланды
Алессандра Вигано	Милан, Италия
Иан Уильямс	Лондон, Великобритания
Алан Уинстон	Лондон, Великобритания

Коинфекции

Председатель: Юрген Рокштро	Бонн, Германия
Санджей Бхагани,	Лондон, Великобритания
Раффаэле Бруно,	Павиа, Италия
Диего Гарсиа,	Севиля, Испания
Максим Журняк	Париж, Франция
Карин Лакомб	Париж, Франция
Штефан Маусс,	Дюссельдорф, Германия
Ларс Петерс,	Копенгаген, Дания
Массимо Пуоти,	Милан, Италия
Висенте Сориано,	Мадрид, Испания
Кристина Турал,	Барселона, Испания

Оппортунистические инфекции

Антон Позняк	Лондон, Великобритания
Ханс-Якоб Фуррер	Берн, Швейцария
Луиджия Элци	Базель, Швейцария
Хосе Миро	Барселона, Испания
Паола Синке	Милан, Италия
Герд Феткенойер	Кельн, Германия

Сокращения

Аббревиатуры антиретровирусных препаратов		Другие аббревиатуры	
3TC	ламивудин	RPV	рилпивирин
ABC	абакавир	RTV	ритонавир (если используется как бустер, то: RTV/г)
ATV	атазанавир	SQV	саквинавир
COBI	кобисистат	TDF	тенофовир
d4T	ставудин	TPV	типранавир
ddl	диданозин	ZDV	зидовудин
DLV	делавердин	ИИ	ингибитор интегразы (ингибитор переноса цепи интегразой)
DRV	дарунавир	ИП	ингибиторы протеазы
EFV	ифавиренц	ИП/р	ингибиторы протеазы, фармакологически бустированные ритонавиром
ENF	энфувиртин	НИОТ	нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы
ETV	этравирин	НИИОТ	ненуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы
EVG	элвитегравир		
FI	ингибитор фузии		
FPV	фосампренавир		
FTC	эмтрицитабин		
IDV	индинавир		
LPV	лопинавир		
MVC	маравирик		
NVP	невирапин		
RAL	ралтегравир		
		DXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
		FDC	комбинированный препарат с фиксированной дозировкой
		FRAX	FRAX (методика и инструментарий для оценки риска перелома)
		IGRA	анализ продукции гамма-интерферона
		Mg	магний
		PEG-IFN	пегилированный интерферон
		PPD	туберкулиновая проба (проба Манту)
		RBV	рибавирин
		WB	вестерн-блоттинг
		Zn	цинк
		АД	артериальное давление
		АЛТ	аланин-аминотрансфераза
		АМ/К	соотношение альбумин мочи/креатинин
		АППД	антивирусные препараты прямого действия
		АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
		АРТ	антиретровирусная терапия
		АСТ	аспартат-аминотрансфераза
		БМ/К	соотношение белок мочи/креатинин
		В/В	внутривенно
		В/М	внутримышечно
		ВГА	вирус гепатита А
		ВГВ	вирус гепатита В
		ВГС	вирус гепатита С
		ВИЧАН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
		ВЛГ	венерическая лимфогранулема
		ВН	вирусная нагрузка (РНК ВИЧ)
		ВПЧ	вирус папилломы человека
		ИБС	ишемическая болезнь сердца
		ИМТ	индекс массы тела
		ИПП	ингибитор протонной помпы
		ИППП	инфекция, передающаяся половым путем
		кАРТ	комбинированная антиретровирусная терапия
		ЛПВП-х	ЛПВП-холестерин
		ЛПНП-х	ЛПНП-холестерин
		МПК	минеральная плотность костей
		МСМ	мужчины, имеющие половые связи с мужчинами
		ОАК	общий (клинический) анализ крови
		оСКФ	оценочная скорость клубочковой фильтрации
		ОХ	общий холестерин
		ПК	подкожно
		ПО	перорально
		ПАП	мазок по Папаниколау
		ПИН	потребление инъекционных наркотиков
		ПТГ	паратиреоидный гормон
		РГЧ	реакция гиперчувствительности
		РОГК	рентгенография органов грудной клетки
		САП	специфический антиген простаты
		сМДПЗ	сокращенная формула модификации диеты при почечных заболеваниях
		СМЖ	спинномозговая жидкость
		ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
		ТГ	триглицериды
		ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
		УВО	устойчивый вирусологический ответ
		ХЗП	хроническое заболевание почек
		ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
		ЦМВ	цитомегаловирус
		ЦНС	центральная нервная система
		ЩФ	щелочная фосфатаза
		ЭКГ	электрокардиограмма

Часть I Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном и последующих посещениях

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
АНАМНЕЗ						
Медицинский	Полный медицинский анамнез, в том числе:	+	+	Первое посещение	При переводе пациента к другому врачу, повторить обследование.	
	• Семейный анамнез (в т.ч. ранние ССЗ, диабет, гипертензия, хронические заболевания почек)	+			Ранние ССЗ: сердечно-сосудистые нарушения у родственников первой степени родства (мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет)	34-36
	• Сопутствующая лекарственная терапия ⁽ⁱ⁾	+	+			
	• Прошлые и текущие сопутствующие заболевания	+	+			
	• Прививочный анамнез	+			Определить титр антител и провести вакцинацию, в случае показаний	
Психосоциальный	Образ жизни (употребление алкоголя, курение, питание, физические нагрузки, употребление наркотиков)	+	+	Каждые 6-12 месяцев	При неблагоприятном образе жизни и наличии вредных привычек требуется более частое наблюдение Дать совет и оказать поддержку, если нужно Проконсультировать, в случае необходимости	33
	Трудовая деятельность	+	+	Согласно показаниям При каждом посещении	Провести тестирование партнера и детей, если они подвержены риску	
	Социальное и бытовое обеспечение	+	+			
	Психологические заболевания	+	+			
Партнер и дети	+					
Сексуальное и репродуктивное здоровье	Анамнез половой жизни	+		Каждые 6-12 месяцев	Принять меры для решения проблем, связанных с нарушением половой функции	59-62
	Безопасный секс	+		Согласно показаниям	Если имеется риск передачи половым путем, то его следует устранить	
	Статус партнера и предоставление информации	+		Согласно показаниям	Предусмотреть начало АРТ для ВИЧ-дискордантных пар	
	Проблемы зачатия	+	+	Согласно показаниям		
СПИД						
Вирусология	Подтверждение положительного результата теста на антитела к ВИЧ	+		Каждые 3-6 месяцев	Более частое наблюдение ВН ВИЧ в начале АРТ Провести тест на генотипическую резистентность перед началом АРТ, если он прежде не проводился либо если имеется риск суперинфекции Провести скрининг, если в схеме лечения предусмотрен антагонист R5-тропного вируса	10-14
	ВН ВИЧ в плазме крови	+	+	В случае вирусологической неудачи		
	Тест на генотипическую резистентность и подтип	+	+/-			
	R5-тропизм (по возможности)		+/-			
Иммунология	CD4: абсолютное количество и % (можно также: CD8 и %)	+	+	Каждые 3-6 месяцев	Для стабильных пациентов, получающих АРТ при высоком количестве клеток CD4 ⁽ⁱⁱ⁾ , рассмотреть возможность менее частого обследования	10-14
	HLA B5701 (по возможности)	+	+/-		Перед тем как начать АРТ, в состав которой входит абакавир, провести скрининг, если ранее опробование не проводилось	
Коинфекции						
ИППП	Серологический тест на сифилис	+		Ежегодно / Согласно показаниям	Более часто проводить скрининг, если имеется риск	59
	Скрининг ИППП	+		Ежегодно / Согласно показаниям	Провести скрининг, если имеется риск	

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
Вирусный гепатит	Серологический тест на ВГА	+		Ежегодно / Согласно показаниям	При наличии риска провести скрининг, при отсутствии иммунитета провести вакцинацию	58-59, 69
	Скрининг на ВГС	+			Ежегодный скрининг, если риск остается. Определить уровень РНК ВГС, если тест на антитела к этому вирусу положителен или есть подозрение на острую инфекцию. При отсутствии иммунитета провести вакцинацию	
	Скрининг на ВГВ	+	+		Ежегодный скрининг для восприимчивых пациентов	
Туберкулез	РОГК	+		Повторить скрининг в случае контакта	Рассмотреть вопрос о регулярной РОГК для пациентов из групп населения с высокой распространенностью туберкулеза См. Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	16
	Проба Манту, если CD4 > 400 кл/мкл	+				
	IGRA для отдельных групп населения с высоким риском (при наличии)	+				
Другие	Серологический тест на вирус ветряной оспы	+			Провести вакцинацию, в случае показаний	58
	Серологический тест на корь/краснуху	+			Провести вакцинацию, в случае показаний	
	Серологический тест на токсоплазмоз	+				
	Серологический тест на ЦМВ	+				
	Серологический тест на лейшманию	+/-			Скрининг с учетом стран пребывания / страны происхождения	
	Обследование на тропических паразитов (в т.ч. серологический тест на шистосомоз)	+/-			Скрининг с учетом стран пребывания / страны происхождения	
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ						
Гематология	ОАК	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Гемоглобинопатии	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
	G6PD (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа)	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
Композиционный состав тела	Индекс массы тела	+	+	Ежегодно		33
Сердечно-сосудистые заболевания	Оценка риска (по Фремингемской шкале ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	+		Требуется проводить для всех мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет, не имеющих ССЗ	34
	ЭКГ	+	+/-	Ежегодно	Предусмотреть проведение исходной ЭКГ, прежде чем начать применять антиретровирусные препараты, в связи с которыми могут возникнуть проблемы проводимости	
Гипертензия	Артериальное давление	+	+	Ежегодно		35-36
Липиды	ОХ, ЛПВП-х, ЛПНП-х, ТГ ^(iv)	+	+	Ежегодно	Повторить натошак (т.е. не потребляя калории в течение 8 часов или более), если нужно для медицинского вмешательства	40
Глюкоза	Глюкоза в сыворотке крови	+	+	Каждые 6-12 месяцев	Рассмотреть вопрос об оральном тесте на толерантность к глюкозе/HbA1c, если уровни глюкозы натошак равны 5,7-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)	38-39
Заболевания легких	РОГК	+/-		Согласно показаниям	Если в анамнезе – заболевание легких, то следует сделать РОГК	
	Спирометрия			Согласно показаниям	Провести скрининг на ХОБЛ для пациентов с высоким риском ^(xi)	
Заболевания печени	Оценка риска ^(v)	+	+	Ежегодно		48-50
	АЛТ/АСТ, ЩФ, билирубин	+	+	Каждые 3-12 месяцев	Более частое наблюдение перед назначением гепатотоксичных препаратов и во время их применения.	

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
Заболевания почек	Оценка риска ^(vi)	+	+	Ежегодно	Более частое наблюдение при факторах риска ХЗП и/или перед назначением и во время приема нефротоксических препаратов ^(ix)	44-45
	оСКФ (сМДПЗ) ^(vii)	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Полосковый анализ мочи ^(viii)	+	+	Ежегодно		
Заболевания костей	Биохимия крови на выявление заболеваний костей: кальций, фосфаты (PO ⁴), щелочная фосфатаза	+	+	Каждые 6-12 месяцев		41, 43
	Оценка риска ^(x) (FRAX® ^(xi)) для пациентов старше 40 лет)	+	+	Раз в 2 года	Рассмотреть вопрос о проведении DXA для отдельных пациентов	
Витамин D	25(ОН) витамин D	+		Согласно показаниям	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	42
Нейрокогнитивные расстройства	Опросник для скрининга	+	+	Раз в 2 года	Скрининг всех пациентов без отягощающих факторов. В случае выявления патологии или симптомов, см. методику на стр. 61 для дальнейшего обследования.	67
Депрессия	Опросник	+	+	Раз в 1-2 года	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	63-65
Рак	Маммография			Раз в 1-3 года	Для женщин 50-70 лет	32, 50
	ПАП-мазок			Раз в 1-3 года	Для женщин, живущих половой жизнью	
	Аноскопия и ПАП-мазок (МСМ)			Раз в 1-3 года	Доказательства пользы неизвестны	
	УЗИ и тест на альфа-фето-протеин			6 месяцев	В спорных случаях / Для пациентов с циррозом печени и пациентов с ВГВ, независимо от степени фиброза	
	Другие				Неоднозначно	

- i Пересмотреть все лекарства, совместно применяемые с АРТ, которые могут взаимодействовать с ними или способствовать росту сопутствующих заболеваний; см. [Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами](#)
[Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами](#)
[Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками](#)
[Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов](#) и www.hiv-druginteractions.org
- ii При стабильном состоянии на АРТ, неопределяемой ВН и количестве клеток CD4 > 350/мкл, рассмотреть вопрос о менее частом анализе на CD4 (каждые 6-12 месяцев).
- iii Имеется формула оценки риска, разработанная на основании данных о группах ВИЧ-инфицированных пациентов (см. www.cphiv.dk/tools.aspx). Примечание: если пациент принимает препараты для контроля дислипидемии и/или гипертензии, то оценка риска должна интерпретироваться с осторожностью.
- iv Расчет ЛНП-холестерина для случаев, когда уровень триглицеридов не является высоким, можно найти на www.cphiv.dk/tools.aspx.
- v В числе факторов риска хронического заболевания печени: алкоголь, вирусные гепатиты, ожирение, диабет, резистентность к инсулину, гиперлипидемия, прием гепатотоксических препаратов.
- vi Факторы риска ХЗП: гипертензия, диабет, ССЗ, семейный анамнез, принадлежность к африканской негроидной расе, вирусные гепатиты, низкое количество клеток CD4, курение, возраст (старше среднего), сопутствующая терапия нефротоксическими препаратами.

- vii оСКФ: использовать сокращенную формулу модификации диеты при почечных заболеваниях (сМДПЗ), на основании следующих параметров: уровень креатинина в сыворотке крови, пол, возраст и этническая принадлежность (см. www.cphiv.dk/tools.aspx). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- viii Некоторые эксперты рекомендуют соотношения АМ/К (альбумин мочи/креатинин) или БМ/К (белок мочи/креатинин) в качестве скринингового теста на протеинурию у всех пациентов. АМ/К, главным образом, выявляет заболевание почечных клубочков. Применяется для пациентов с диабетом. БМ/К определяет общий белок мочи на фоне заболеваний почечных клубочков и канальцев.
- ix Дополнительный скрининг требуется для пациентов, принимающих TDF, а также, возможно, некоторые ИП (например, ATV и LPV/r); см. [Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами](#)
- x Классические факторы риска: возраст (старше среднего), женский пол, гипогонадизм, переломы бедра в семейном анамнезе, низкий ИМТ (≤19 кг/м²), дефицит витамина D, курение, недостаток физических нагрузок, низкотравматичный перелом в анамнезе, избыточное потребление алкоголя (>3 стандартных доз в день), прием стероидов (минимум 5 мг в течение >3 мес.).
- xi Разработанный ВОЗ инструментарий для оценки риска переломов (FRAX®): www.shef.ac.uk/FRAX
- xii Диагностику ХОБЛ следует предусмотреть для пациентов старше 35 лет, у которых имеется фактор риска (курение в прошлом или в настоящем) и наблюдается одышка при физической нагрузке, хронический кашель, постоянное выделение мокроты, частые "зимние" бронхиты или сухие свистящие хрипы.

Часть II Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов

Оценка готовности ВИЧ-инфицированных пациентов начать и продолжать АРТ

Цель: помочь пациентам начать и продолжать АРТ	
<p>Для того, чтобы АРТ была успешной, необходима готовность пациента ее начать и его приверженность к выбранной схеме лечения в течение продолжительного периода времени. От осознания проблемы до применения АРТ пациент проходит путь, состоящий из 5 стадий. Зная стадию готовности пациента, врач, используя специальные методы, помогает ему начать и продолжать АРТ.</p>	<p>Определите стадию готовности пациента, используя технику WEMS⁽ⁱ⁾, и проведите с ним беседу, стимулируя его к разговору и задавая вопросы, допускающие несколько ответов. “Я бы хотел поговорить с вами о лечении ВИЧ,” <пауза> “что вы об этом думаете?” На основании ответов пациента, определите стадию его готовности и дальше действуйте соответственно⁽ⁱⁱ⁾</p>
Стадии готовности начать АРТ	
<p>Неосознанность: “Мне это не нужно, я хорошо себя чувствую”. “Я не хочу об этом думать”.</p>	<p>Поддержка: покажите, что вы уважаете позицию пациента / постарайтесь понять убеждения пациента в отношении здоровья и лечения / установите доверие / предоставьте пациенту краткую информацию, в соответствии с его индивидуальными потребностями / назначьте дату следующего посещения.</p>
<p>Осознание: “Я взвешиваю все «за» и «против», разрываюсь между ними и не знаю, что делать”.</p>	<p>Поддержка: не запрещайте двойственность / помогите пациенту взвесить все “за” и “против” / оцените потребность пациента в информации и помогите ему ее найти / назначьте дату следующего посещения.</p>
<p>Подготовка: “Я хочу начать; я думаю, что лекарства позволят мне жить нормальной жизнью”.</p>	<p>Поддержка: поддержите решение пациента / вместе с пациентом выберите наиболее подходящую схему лечения / расскажите ему о приверженности к лечению, о резистентности, о побочных эффектах и т.д. / обсудите включение лечения в обычный распорядок дня / оцените веру пациента в собственные силы. Задайте вопрос: Уверены ли вы, что, начав лечение, сможете и в дальнейшем принимать лекарства так, как мы с вами договорились (указать, как именно)? Используйте шкалу VAS 0-10⁽ⁱⁱⁱ⁾ Обдумайте наработку навыков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обучение приему препаратов, возможно с применением MEMS; • лечение под непосредственным наблюдением, с обучением и поддержкой; • использование подручных средств (коробочки для таблеток, напоминания на мобильном телефоне и т.д.); • привлечение, по мере надобности, вспомогательных средств и помощи других людей.
<p>Поступок: “Я сейчас начну”.</p>	<p>‘Последняя проверка’: После того как план лечения разработан, способен ли пациент начать АРТ?</p>
<p>Лечение: “Я буду продолжать” или “У меня затруднения, которые продолжаются долго”</p> <p>Предостережение: Пациент может вернуться на одну из предыдущих стадий, даже со стадии “лечение” на стадию “неосознанность”</p>	<p>Оцените: Приверженность, каждые 3-6 месяцев^(iv) Поощрение приверженности: Пациентам с хорошей приверженностью: покажите, что вы цените их успехи. Оцените: Мнение самого пациента о том, может ли он продолжать лечение и быть приверженным к нему. Задайте вопрос: Вы уверены, что в следующие 3-6 месяцев вы будете принимать эти лекарства? Используйте шкалу VAS 0-10⁽ⁱⁱⁱ⁾ Для пациентов с удовлетворительной приверженностью: используйте метод “отражения”^(v) при обсуждении проблем; для выявления опасений о неспособности задавайте вопросы, допускающие несколько ответов Оцените: Стадию готовности и окажите соответствующую поддержку Оцените: Препятствия и облегчающие факторы^(vi) Назначьте дату следующего посещения и еще раз окажите поддержку</p>

Выявление и обсуждение препятствий и облегчающих факторов

Систематической оценке должны подлежать:

- Депрессия^(vii), см. стр. 63-64
- Когнитивные проблемы^(viii), см. стр. 67
- Злоупотребление алкоголем или рекреационными наркотиками, см. стр. 31, 33

Темы для обсуждения:

- Социальная поддержка, разглашение диагноза
- Медицинское страхование, непрерывность наличия препаратов
- Факторы, связанные с лечением

Выявляйте, обсуждайте и устраняйте проблемы, с привлечением, по мере возможности, врачей-специалистов различных профилей

- i WEMS: Ожидание (> 3 сек.), отклик, отражение, резюме [1]
- ii Пациенты, приходящие к врачу, могут находиться на разных стадиях готовности: неосознанность, осознание или подготовка. Прежде всего, нужно определить ту стадию, на которой находится пациент, а затем – поддержать его и далее действовать соответственно. В случае позднего обращения за медицинской помощью (CD4 < 350 кл/мкл), следует начать АРТ незамедлительно. Пациент нуждается в пристальном наблюдении и всемерной поддержке. Назначьте дату следующего посещения в ближайшее время, т.е. через 1-2 недели.
- iii VAS – это визуальная аналоговая шкала с диапазоном от 0 до 10 (0 = я не справлюсь, 10 = я уверен, что справлюсь).

Я не вступлю в брак

Я вступлю в брак



- iv Рекомендуемые вопросы по приверженности: “Как часто, за последние 4 недели, вы пропускали прием лекарств от ВИЧ: каждый день, более 1 раза в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц, никогда?” / “Случалось ли вам пропускать два или более приемов подряд?” [2].
- v Отражение: ответное повторение того, что пациент сказал или выразил невербальным образом (например, гнев или разочарование) БЕЗ введения новых элементов путем новых вопросов или сообщений.
- vi Приверженность к долгосрочному лечению [3].
- vii Задайте вопросы: “Часто ли в течение последнего месяца вы чувствовали себя подавленным, в депрессии и без надежд на лучшее?”, / Часто ли в течение последнего месяца вы замечали, что то, что вы делаете, не вызывает у вас интереса и не доставляет вам удовольствия?”, / “Нужна ли вам помощь для того, чтобы справиться с этим?”, / Если ответы положительны, то чувствительность равна 96%, а специфичность – 89% [4].
- viii Задайте вопросы: “Чувствуете ли вы, что в повседневной жизни вам бывает трудно сосредоточиться?” / “Чувствуете ли вы, что медленно думаете?” / “Вам не кажется, что у вас проблемы с памятью?” / “Ваши друзья или родственники когда-нибудь замечали, что у вас проблемы с концентрацией внимания или с памятью?”. [5].
- ix Для выявления злоупотребления алкоголем рекомендуем применять метод AUDIT-Fast: “Как часто в прошедшем году вам случается выпить 6 (если пациент - женщина) / 8 (если пациент - мужчина) или более стандартных доз за один раз?”. Если пациент отвечает “Еженедельно” или “Ежедневно”, т.е. если результат скрининга положителен, остановитесь на этом. Если же пациент говорит, что такое с ним случается реже, то задайте ему еще 3 вопроса. Для выявления злоупотребления наркотиками, не задавайте первый (количественный) вопрос и замените слово “выпивать” на “употреблять рекреационные наркотики” [6].

Рекомендации по началу АРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее ее не получавших⁽ⁱ⁾

Рекомендации классифицированы по степени прогрессии СПИД, а также в зависимости от наличия различных типов сопутствующих заболеваний либо высокого риска их появления.

Имеющиеся заболевания/проявления	CD4 в настоящий момент ^(ii,iii)	
	350-500	> 500
Бессимптомная ВИЧ-инфекция	C	C
Для предотвращения передачи ВИЧ	C	C
Наличие симптомов СПИД (стадии В и С по классификации CDC), в т.ч. туберкулез	R	R
Первичная ВИЧ-инфекция	C	C
Беременность (до последнего триместра)	R	R
Заболевания, которые (как известно или как предполагается) могут сопутствовать ВИЧ-инфекции (кроме стадий В и С по классификации CDC):	R	R
• ВИЧ-ассоциированное заболевание почек	R	R
• ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство	R	R
• Лимфома Ходжкина	R	R
• ВПЧ-ассоциированные раковые заболевания	R	R
• Другие не СПИД-индикаторные раковые заболевания, для которых требуется химиотерапия и/или лучевая терапия	C	C
• Аутоиммунное заболевание – по-другому необъяснимое	C	C
• Высокий риск ССЗ (10-летний риск смерти от ССЗ > 20%) или ССЗ в анамнезе	C	C
Хронический вирусный гепатит:		
• Вирусный гепатит В, требующий лечения от ВГВ	R	R
• Вирусный гепатит В, не требующий лечения от ВГВ	R ^(iv)	C
• Вирусный гепатит С, лечение которого назначено или планируется	R ^(v)	C
• Вирусный гепатит С, лечение которого неосуществимо	R	C

i,ii АРТ всегда рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным лицам, у которых количество клеток CD4 < 350 кл/мкл.

Для пациентов, у которых CD4 выше этого уровня, решение начать АРТ должно приниматься в индивидуальном порядке, с предварительным рассмотрением, особенно если пациент просит назначить ему АРТ и готов ее начать, имеет какое-либо из вышеупомянутых заболеваний, либо если есть какие-либо другие личные причины. Прежде чем приступить к затратам на превентивное лечение, следует, в первую очередь, назначить его пациентам, у которых CD4 < 350 кл/мкл, а также для пациентов, у которых CD4 выше, но имеется какое-либо из вышеупомянутых заболеваний.

Необходимо время для подготовки пациента, чтобы повысить его готовность и обеспечить приверженность.

Прежде чем назначить АРТ, рекомендуется провести тест на генотипическую резистентность; лучше всего это сделать во время диагностики ВИЧ, во всяком случае до начала АРТ. Если необходимо начать АРТ до того, как будут получены результаты теста на генотипическую резистентность, то в схему лечения первого ряда рекомендуется включить ИП/р. Перед началом лечения необходимо повторить анализы на CD4 и ВН ВИЧ, чтобы получить исходные значения, которые в дальнейшем будут использованы для оценки ответа на лечение.

iii R применение АРТ рекомендуется.

C вопрос о применении АРТ должен быть рассмотрен и активно обсужден с ВИЧ-инфицированным пациентом; для пациентов с такими заболеваниями некоторые эксперты обычно рекомендуют начать АРТ, однако другие эксперты рекомендуют его отложить. Такая двойственность подхода отражает тот факт, что даже если имеются некоторые основания (например, предполагается физиологическая патология, или хроническая активация иммунной системы) для того, чтобы начать АРТ, необходимо, тем не менее, сопоставить эти основания с известными и неизвестными нежелательными реакциями на препараты, входящие в состав АРТ и, следовательно, соотношение риска и пользы от применения АРТ при таких заболеваниях остается до настоящего времени не определенным.

iv См. на стр. 71 схему показаний для лечения вирусного гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

v Рекомендуется начать АРТ, чтобы улучшить результаты лечения ВГС.

Стартовые схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ

Рекомендуемые схемы лечения^(*)

Препарат, указанный в столбце А, должен применяться вместе с препаратами, перечисленными в столбце В^(**)

А	В	Примечания
ННИОТ	ННИОТ	
EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	ABC/ЗТС ^(vii) или TDF/FTC	ABC/ЗТС комбинированный препарат TDF/FTC комбинированный препарат EFV/TDF/FTC комбинированный препарат RPV/TDF/FTC комбинированный препарат
ИП/р		
ATV/r ^(iv) DRV/r ^(iv)	ABC/ЗТС ^(vii) или TDF/FTC	ATV/r: 300/100 мг один раз в день DRV/r: 800/100 мг один раз в день
ИИ		
RAL	TDF/FTC или ABC/ЗТС	RAL: 400 мг два раза в день

Альтернативные компоненты для схем лечения

ИП/р	Примечания
FPV/r LPV/r ^(v) SQV/r	700/100 мг два раза в день или 1400/200 мг один раз в день 400/100 мг два раза в день или 800/200 мг один раз в день 1000/100 мг два раза в день
ННИОТ	
NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
ННИОТ	
ddl/ЗТС или ddl/FTC ^(viii) TDF-ЗТС ZDV/ЗТС	ZDV/ЗТС комбинированный препарат
Ингибитор CCR5	
MVC ^(vi)	Только при наличии CCR5-тропного ВИЧ ^(viii)
ИИ	
EVG + COBI	TDF/FTC комбинированный препарат ^(ix)

* Рассматриваются (в алфавитном порядке) только те препараты, которые в настоящее время лицензированы Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для начальной терапии.

** Непатентованные антиВИЧ-препараты становятся все более доступными и могут применяться в течение некоторого времени – до тех пор, пока они заменяют соответствующий патентованный препарат и не нарушают рекомендованную комбинацию фиксированных доз.

i EFV: не рекомендуется назначать беременным женщинам и женщинам детородного возраста без надежного способа контрацепции, не получавшим EFV ранее; но если применение этого препарата было начато до беременности, то возможно продолжение его использования; не эффективен против ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы О.

ii RPV: только если вирусная нагрузка < 100000 к/мл; ингибиторы протонной помпы (ИПП) противопоказаны, Н2-блокаторы принимать за 12 часов до RPV или через 4 часа после него.

iii NVP: Для женщин с CD4 > 250 кл/мкл и для мужчин с CD4 > 400 кл/мкл использовать с чрезвычайной осторожностью, и только если потенциальная польза лечения превышает риск; неэффективен против ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы О.

iv Исследование Castle (сравнение LPV/r с ATV/r) показало лучшую переносимость ATV/r; [7]. Для пациентов, уже получавших лечение, назначение совместно с ИПП противопоказано. В случае если совместного назначения избежать невозможно, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение; дозировка ИПП, сравнимая с омепразолом 20 мг, не должна превышать, и пациент должен ее принимать примерно за 12 часов до ATV/r.

Исследование Artemis (сравнение LPV/r с DRV/r) показало, что DRV/r является более эффективным и переносимым [8].

v Исследование ACTG 5142 показало, что вирусологическая эффективность LPV/r ниже, чем у EFV. Не наблюдалось мутаций ИП при неудачах лечения LPV/r + 2 ННИОТ. Однако при неудачах лечения LPV/r + EFV мутации ИП наблюдались. LPV следует применять в тех случаях, когда пероральная абсорбция является единственным возможным вариантом, особенно при интенсивной терапии [9].

vi Не лицензирован в Европе для лечения пациентов, впервые начинающих АРТ.

vii ABC противопоказан, если тест на HLA B*5701 дал положительный результат. Даже если результат теста на HLA B*5701 отрицателен, необходимы рекомендации на случай реакции гиперчувствительности к абакавиру. Абакавир следует использовать с осторожностью у пациентов с высоким риском ССЗ и/или с вирусной нагрузкой выше 100000 к/мл.

viii Только при отсутствии или непереносимости других рекомендованных ННИОТ.

ix Не следует назначать пациентам с оСКФ < 70 мл/мин. Не рекомендуется начинать EVG/COBI/TDF/FTC для пациентов с оСКФ < 90 мл/мин., за исключением случаев, когда это лечение является предпочтительным.

Острая ВИЧ-инфекция

Определение острой первичной ВИЧ-инфекции

Контакт, при котором имел место высокий риск инфицирования, в предшествующие 2-8 недель, и

- определяемое наличие ВН ВИЧ в плазме (антиген р24 и/или ВН ВИЧ > 1000 к/мл), и/или
- отрицательный или неопределенный результат серологического теста (отрицательный или слабо положительный ИФА и иммуноблот (ИБ) ≤ 1 полоски) и ВН ВИЧ.
- Рекомендуется: подтвердить наличие ВИЧ-инфекции с помощью теста на ВИЧ-антитела (ИБ) через 2 недели.

Лечение

Лечение показано, если имеет место (см. стр. 10):

- бессимптомная ВИЧ-инфекция с ВН ВИЧ > 1000 к/мл или если результат теста на антиген р24 положителен;
- значение CD4 < 350 кл/мкл, подтвержденное на 3-ем месяце или позже;
- симптоматическая первичная инфекция;
- СПИД-индикаторные проявления;
- тяжелое течение заболевания или длительные симптомы (особенно со стороны ЦНС).

В любом случае, пациента желательно включить в клиническое исследование.

Тестирование на резистентность

- рекомендуется во всех случаях, когда диагностирована острая ВИЧ-инфекция, даже если лечение не было начато;
- в случае если это исследование не может быть проведено, следует сохранить пробу плазмы крови для тестирования в будущем.

Предотвращение распространения инфекций

- выявление инфекций, передающихся половым путем (ИППП), включая сифилис, гонорею, хламидиоз (уретрит и венерическая лимфогранулема), папиллома-вирусную инфекцию (ЧПВ), гепатиты В и С (see page 59).
- консультирование пациентов, которым недавно поставлен диагноз, на предмет риска передачи вируса и мер по предохранению (презервативы), включая уведомление и тестирование партнеров.

Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией

Определение вирусологической супрессии

Подтвержденное значение ВН ВИЧ < 50 к/мл.

Показания

для смены схемы по причине токсичности:

- документально подтвержденная токсичность;
- упреждение потенциальных лекарственных взаимодействий;
- побочные эффекты;
- запланированная беременность.

для смены схемы с целью предотвращения долгосрочной токсичности:

- предотвращение долгосрочной токсичности (упреждающая смена схемы);
- старение и/или сопутствующее заболевание с возможным негативным влиянием препаратов в текущей схеме, например, риск ССЗ, метаболические показатели.

для смены схемы с целью упрощения:

желание упростить схему;
наличие рекомендаций не применять в дальнейшем ту схему, которая применяется в настоящее время.

Принципы

1. Смена ИП/р производится для упрощения, для предотвращения или коррекции метаболических нарушений, а также для улучшения приверженности к небустированному ATV, смена ННИОТ или ралтегавира – только если можно быть уверенным, что в схеме лечения сохраняются два НИОТ в прежнем количестве.
2. Упрощение комплексной многопрепаратной схемы лечения пациентов, имеющих АРТ в анамнезе: 1) замена препаратов, которые трудны в применении (как, например, ENF) и/или малоэффективны (например, НИОТ в случае множественной резистентности к НИОТ) и/или плохо переносятся, и 2) добавление новых более простых, эффективных и хорошо переносимых препаратов.
3. Смена двухразового приема НИОТ в день на однократный для упрощения, предотвращения долгосрочной токсичности
4. Смена на препарат(ы) того же класса при нежелательных эффектах, вызванных препаратами текущей схемы
5. Смена ИП/р на ННИОТ для упрощения, предотвращения или нормализации метаболических нарушений, улучшения приверженности. У NVP и RPV имеется преимущество метаболического профиля. EFV и RPV имеют преимущество в возможности применения комбинации фиксированных доз 3 препаратов (Atripla, Eviplera).
6. Следует вновь просмотреть все данные анамнеза по антиретровирусному лечению, а также имеющиеся результаты теста на резистентность.
7. Не переходить на препарат с низким генетическим барьером резистентности, если есть вероятность того, что основная схема лечения утратит свою эффективность из-за активизации "архивированных" мутаций резистентности к данному классу препаратов.

Нерекомендуемые стратегии

- a. Прерывистая терапия, последовательные или длительные перерывы в лечении.
- b. Комбинация 2-х препаратов, например, 1 НИОТ + 1 ННИОТ, или 1 НИОТ + 1 ИП без ритонавира, или 1 НИОТ + RAL, или 2 НИОТ.
- c. Тройная комбинация НИОТ.

Другие стратегии

Монотерапия ИП/р (DRV/r 1 раз в день или LPV/r 2 раза в день) может быть подходящим вариантом лечения для пациентов в непереносимости НИОТ, либо если нужно упростить лечение, либо для пациентов, употребляющих запрещенные наркотики и имеющих в анамнезе документально подтвержденное частое прерывание кАРТ. Такая стратегия применима только к пациентам, у которых нет хронического ВГВ и ранее не было неудач лечения ИП-содержащими схемами и с вирусной нагрузкой < 50 к/мл в течение, как минимум, последних 6 месяцев.

Вирусологическая неудача

Определение	Подтвержденная ВН ВИЧ > 50 к/мл через 6 месяцев после начала терапии (первичной или измененной) у пациентов, которые продолжают принимать АРТ.
Общие меры	<p>Пересмотреть ожидаемую эффективность схемы лечения.</p> <p>Оценить приверженность пациента, его готовность, переносимость препаратов, лекарственные взаимодействия и взаимодействия препаратов с продуктами питания, психосоциальное состояние пациента.</p> <p>Произвести тест на резистентность к препаратам неэффективной схемы лечения (осуществляемый обычно при ВН ВИЧ > 350-500 к/мл и в специализированных лабораториях при более низких уровнях вирусемии) и получить результаты теста на резистентность из анамнеза, для определения зафиксированных исходных мутаций.</p> <p>Произвести тест на тропизм.</p> <p>По возможности, провести терапевтический мониторинг лекарств.</p> <p>Просмотреть историю антиретровирусного лечения в анамнезе.</p> <p>Определить возможные варианты эффективного лечения: активные препараты, потенциально активные препараты или их комбинации.</p>
Как поступать в случае вирусологической неудачи	<p>Если ВН ВИЧ в плазме крови > 50 к/мл и < 500-1000 к/мл, то:</p> <p>проверить приверженность;</p> <p>проверить уровень ВН ВИЧ в плазме крови через 1-2 месяца.</p> <p>Если генотип определить невозможно, то рассмотреть возможность перехода на другую схему, на основе прошлого лечения и данных о резистентности в анамнезе.</p> <p>Если подтверждается уровень ВН ВИЧ в плазме крови > 500/1000 к/мл, то изменить схему лечения как можно скорее. Какие именно препараты менять – будет зависеть от результатов теста на резистентность:</p> <p>если мутаций резистентности не обнаружено, перепроверить приверженность пациента, произвести терапевтический мониторинг лекарств;</p> <p>если мутации резистентности обнаружены, то сменить схему лечения на супрессивную, основываясь на истории лечения; рекомендуются консультации со специалистами различного профиля.</p> <p>Цель новой схемы лечения: Через 3 месяца ВН ВИЧ < 400 к/мл, через 6 месяцев ВН ВИЧ < 50 к/мл.</p>

В случае наличия мутаций резистентности	<p>Общие рекомендации:</p> <p>В новой схеме использовать, по меньшей мере, 2 или лучше 3 активных препарата (включая активные препараты из ранее использовавшихся классов).</p> <p>Любая схема должна включать как минимум 1 полностью активный ИП/р (например, DRV/r) плюс 1 препарат из класса, который раньше не использовался – например, фузеон, интеграза или антагонист CCR5 (если тест на тропизм показывает наличие только R5-тропного вируса), или 1 ННИОТ (например, ETV), выбранный по результатам генотипического теста.</p> <p>Если, на основании данных о резистентности, осталось < 2 активных препаратов, то отложить изменения, за исключением случаев с низким уровнем CD4 (<100/мм3) или случаев с высоким риском клинического ухудшения, когда целью является сохранение иммунной функции посредством частичного снижения вирусной нагрузки (снижение > 1 log)₁₀ при повторном использовании АРВ-препаратов;</p> <p>Если варианты выбора ограничены, необходимо рассмотреть экспериментальные препараты или новые препараты, предпочитая участие в клинических испытаниях (но при этом следует избегать функциональной монотерапии).</p> <p>Прерывание лечения не рекомендуется.</p> <p>В отдельных случаях, возможно продолжить применение ЗТС или FTC даже при доказанной мутации резистентности (M184V/I).</p> <p>Если возможны несколько вариантов лечения, то при выборе следует применять следующие критерии: простота схемы, оценка рисков токсичности, взаимодействие лекарственных препаратов, возможность резервной схемы терапии в будущем.</p>
--	---

Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин

Беременные женщины должны обследоваться каждый месяц в течение всей беременности и как можно ближе к предполагаемой дате родов.

Критерии начала АРТ для беременных женщин (см. различные сценарии)	Такие же, как для не беременных
Цель лечения беременных женщин	Полная супрессия ВН ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и, особенно, к моменту родов.
Тестирование на резистентность	Так же, как для не беременных, то есть перед началом АРТ и в случае вирусологической неудачи.
СЦЕНАРИИ	
1. Женщины, которые во время АРТ собираются забеременеть.	1. Если в схему лечения входит EFV, нужно перейти на другой ННИОТ или бустированный ИП, поскольку имеется риск дефектов нервной трубки.
2. Женщины, забеременевшие во время АРТ.	2. Продолжать АРТ, если в схему лечения не входит EFV; если же он входит, то надо перейти на другой препарат (NVP или PI/r), если срок не превышает 8 недель (в связи с высоким риском дефектов закладки нервной трубки).
3. Женщины, забеременевшие во время АРТ, которое они принимают впервые, независимо от того, удовлетворяют ли они критериям (CD4) для начала АРТ или нет.	3. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ в начале 2-го триместра беременности.
4. Женщины, которые начинают наблюдаться после 28 недель беременности.	4. Начать АРТ незамедлительно, и, в случае высокой ВН, рассмотреть возможность добавления ралтегавира для быстрого снижения ВН.
5. Женщины, у которых можно определить ВН в третьем триместре беременности.	5. Провести тест на резистентность и рассмотреть вопрос о добавлении ралтегавира, для быстрого снижения ВН.
Схемы АРТ во время беременности	Такие же, как для не беременных
	NVP не назначается, если он не назначался ранее, но если лечение этим препаратом было начато перед беременностью, то его можно продолжать.
	Не рекомендуется назначать EFV в первом триместре беременности, т. к. имеется риск дефекта нервных трубок.*
	Среди ИП/r, предпочтительным препаратом является LPV/r или SQV/r или ATV/r
Препараты, противопоказанные во время беременности	При назначении RAL, DRV/r: лечение можно продолжить.
Внутривенное введение зидовудина в родах	ddI + d4T, тройные комбинации НИОТ.
Однократная доза NVP в родах	Если ВН ВИЧ < 50 к/мл, то положительный эффект не гарантируется.
Кесарево сечение	Не рекомендуется.
	Если ВН ВИЧ < 50 к/мл на 34-36 неделе беременности, то положительный эффект не гарантируется. В этом случае рассматривать только возможность родов через естественные родовые пути.

* По данным проспективных исследований[10-11]

АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ

Принципы

Для пациентов с туберкулезом следует начать стандартное противотуберкулезное лечение: рифампицин/изониазид/пиразинамид +/- этамбутол в течение 2 месяцев, а затем рифампицин/изониазид в течение 4 месяцев (выбор препаратов и продолжительность лечения зависят от лекарственной чувствительности и области поражения); см. [Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов](#)

Для всех пациентов, коинфицированных ТБ/ВИЧ, следует начинать АРТ, независимо от уровня CD4. Наблюдение за лечением и оценка приверженности имеют важное значение.

Рекомендуемое время начала АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ, в зависимости от CD4

Если CD4 < 100 кл/мкл(*) Как только противотуберкулезное лечение будет отработано, и, по мере возможности, в течение 2 недель

Если CD4 > 100 кл/мкл(**) Можно отложить до 8-12й недели после начала противотуберкулезного лечения, особенно если имеются затруднения, связанные с взаимодействием препаратов, приверженностью или токсическими эффектами

- * Помните о том, что ответом на АРТ, начатую слишком рано и при низком уровне CD4, может быть ВСВИ (воспалительный синдром восстановления иммунитета). Следует рассмотреть вопрос о применении кортикостероидов для лечения симптоматического ВСВИ, определяя дозировку и продолжительность в зависимости от реакции на лечение.
- ** Несмотря на то, что, по имеющимся данным, пороговое значение определяется равным 50 кл/мкл, ввиду суточных изменений CD4, пороговое значение, равное 100 кл/мкл, может быть более подходящим.

Рекомендуемая АРВ-комбинация первого ряда для пациентов, получающих противотуберкулезное лечение

EFV/TDF/FTC или EFV/ABC/3TC

Альтернативные варианты

1. Если ВН ВИЧ < 100000 кл/мл, то комбинация фиксированных доз ZDV/ABC/3TC, принимаемая 2 раза в день, +/- TDF также может использоваться, как кратковременная альтернатива, до окончания противотуберкулезного лечения.
2. Рифампицин + двойная доза LPV/r или бустированный RTV (400 мг 2 раза в день) + LPV.

Если комбинации препаратов не рекомендуются, или если их следует применять с осторожностью, по причинам, связанным с резистентностью/непереносимостью, то следует проконсультироваться со специалистом по лечению ВИЧ.

- ИП/р + TDF/FTC, с использованием рифабутина вместо рифампицина.
- Применять с осторожностью.

Значительные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и рифампицином/рифабутином

Класс АРВ-препаратов	Конкретные АРВ-препараты	Взаимодействия препаратов и рекомендуемая коррекция дозировки для одного или обоих препаратов
НИОТ		Рифампицин: стандартная дозировка всех препаратов Рифабутин: стандартная дозировка всех препаратов
	ИП/р	Рифампицин: не рекомендуется.
НИИОТ	ATV/r, DRV/r, LPV/r или SQV/r	Рифабутин: дозировка 150 мг 3 раза в неделю. ИП/р в стандартной дозировке.
	EFV	Рифампицин: Коррекция дозировки не требуется. EFV: стандартная дозировка (некоторые авторы рекомендуют 800 мг для лиц, не принадлежащих к африканской негроидной расе); рекомендуется провести терапевтический мониторинг АРВ-препаратов через 2 недели. Рифабутин: 450 мг в день EFV: стандартная дозировка
	NVP	Не рекомендуется ни рифампицин, ни рифабутин.
	RPV	Рифампицин: не рекомендуется. Рифабутин: стандартная дозировка Доза RPV должна быть увеличена (применять с осторожностью)
ИИ	ETV	Рифампицин: не рекомендуется. Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов (мало данных – применять с осторожностью)
	EVG	Рифампицин: не рекомендуется. Рифабутин: 150 мг 3 раза в неделю EVG: стандартная дозировка
ИИ	RAL	Рифампицин: стандартная дозировка. RAL 800 мг 2 раза в день (стандартная дозировка тоже может быть применена) Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов

Постконтактная профилактика

Постконтактная профилактика (ПКП), рекомендуемая в случае риска

Риск	Характер контакта	Статус пациента-источника ВИЧ
Кровь	Подкожное или внутримышечное проникновение иглой для внутривенных или внутримышечных инъекций, либо с помощью внутрисосудистого устройства.	ВИЧ-инфицированный, или же серостатус неизвестен, но есть факторы риска инфицирования ВИЧ.
	Повреждение кожного покрова острым инструментом (ланцетом и т.п.), иглой для внутримышечных или для подкожных инъекций, либо хирургической иглой Контакт > 15 мин с участием слизистых оболочек или поврежденной кожи	ВИЧ-инфицированный.
Генитальные выделения	Анальный или вагинальный секс	ВИЧ-инфицированный, или же серостатус неизвестен, но есть факторы риска инфицирования ВИЧ.
	Рецептивный оральный секс с эякуляцией	ВИЧ-инфицированный.
Потребление инъекционных наркотиков	Обмен шприцами, иглами, материалом для приготовления или любым другим материалом	ВИЧ-инфицированный.

- Рекомендуется экспресс-тестирование пациентов-источников контактного материала на ВГС и ВИЧ (если ВИЧ-статус неизвестен).
- Если пациент-источник является ВИЧ-положительным и получает АРТ, то следует провести тест на резистентность (если можно определить ВН).
- Подобрать индивидуальную схему ПКП, в соответствии с историей болезни пациента-источника и результатами предыдущих тестов на резистентность.
- Лучше всего начать ПКП в течение менее чем 4 часов после контакта, и обязательно не позднее, чем через 48 часов.
- Продолжительность ПКП: 4 недели.
- Стандартная схема ПКП: TDF/FTC (альтернативно: ZDV/3TC); LPV/r таблетки 400/100 мг два раза в день.
- В случае полового контакта, провести полный скрининг заболеваний, передающихся половым путем.
- Последующие действия:
 - Серологическое обследование на ВИЧ + ВГВ и ВГС, тест на беременность (женщины) в течение 48 часов после контакта;
 - Переоценка показаний к ПКП специалистами по ВИЧ-инфекции в течение 48-72 часов;
 - Оценка переносимости схемы ПКП;
 - Анализ на трансаминазы, ПЦР ВГС, серологический анализ на ВГС через месяц, если источник (по данным наблюдения или предположительно) был ВГС-позитивным;
 - Повторное серологическое обследование на ВИЧ через 2 и 4 месяца, серологическое обследование на сифилис через 1 месяц в случае полового контакта.

Нежелательные действия антиретровирусных препаратов (по классам)

Жирный шрифт: Частые эффекты
Красный цвет: Тяжелые эффекты
Черный цвет: Не частые и не тяжелые⁽ⁱ⁾

	Кожа	ЖКТ	Печень	ССС	Локо-моторная система	Моче-половая система	Нервная система	Жировые отложения	Метаболизм	Прочее	
НИОТ											
ABC	Сыпь*	Тошнота* Диарея*		ИБС						*Синдром системной гиперчувствительности (HLA*В5701-зависимый)	
AZT	Пигментация ногтей	Тошнота	Стеатоз		Миопатия, Рабдомиолиз			Липоатрофия	Дислипидемия Гиперлактатемия	Анемия	
d4T		Панкреатит	Стеатоз				Периферическая нейропатия		Дислипидемия Гиперлактатемия		
ddI			Стеатоз, фиброз печени	ИБС				Гиперлактатемия			
3TC											
FTC											
TDF					↓ МПК, остеомаляция ↑ риск переломов	↓ СКФ, Синдром Фанкони					
НИИ-ОТ											
EFV	Сыпь		Гепатит				Головокружения, расстройства сна, депрессия		Дислипидемия Гинекомастия	↓ 25(ОН) витамин D, Тератогенез	
ETV	Сыпь										
NVP	Сыпь*		Гепатит*							*Системная гиперчувствительность (в зависимости от CD4 и пола)	
RPV	Сыпь		Гепатит				Депрессия, расстройства сна, головная боль				
ИП											
ATV		Тошнота и диарея ⁽ⁱⁱ⁾	Желтуха Холелитиаз			↓ СКФ, нефролитиаз			Дислипидемия		
DRV	Сыпь					Нефролитиаз			Дислипидемия		
FPV	Сыпь				ИБС				Дислипидемия		
IDV	Сухость кожи, ногти в состоянии дистрофии			Желтуха	ИБС		Нефролитиаз		↑ висцеральный жир	Дислипидемия Сахарный диабет	
LPV					ИБС		↓ СКФ			Дислипидемия	
SQV										Дислипидемия	
TPV				Гепатит				Внутричерепные кровоизлияния		Дислипидемия	

Ингибитор фузии										
ENF	Постинъекционные инфильтраты									Гиперчувствительность
ИИ										
RAL		Тошнота			Миопатия, Рабдомиолиз		Головная боль			
Ингибиторы CCR5										
MVC			Гепатит	ИБС						↑ Риск заражения

i "Частые побочные эффекты" (осложнения, которые могут проявиться не менее чем у 10% ВИЧ-положительных пациентов, получающих АРТ) выделены жирным шрифтом.

"Тяжелые побочные эффекты" (осложнения, которые могут представлять опасность для жизни пациента и требуют немедленной медицинской помощи) выделены красным цветом.

Не частые и не тяжелые побочные эффекты представлены обычным шрифтом черного цвета.

ii Частота и тяжесть различны для различных антиретровирусных препаратов..

* Звездочкой отмечены эффекты, связанные с реакцией гиперчувствительности.

Примечание: совокупность побочных эффектов, представленных в вышеприведенной таблице, не является исчерпывающей, но в ней представлены все самые существенные эффекты с их наиболее вероятными причинными связями. У пациентов, получающих АРТ, часто наблюдается тошнота, диарея и сыпь, и эти симптомы приводятся в таблице по лекарственным препаратам, где указаны возможные причинные связи, установленные на основе клинических наблюдений.





Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами⁽ⁱ⁾

Лекарственные средства, не являющиеся АРВ-препаратами	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
сердечно-сосудистые препараты	аторвастатин	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флувастатин	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	правастатин	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	розувастатин	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	симвастатин	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	амлодипин	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔
	варфарин	↑ или ↓	↓	↓	↑ или ↓	↑	↑ или ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Препараты для лечения ЦНС	диазепам	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мидазолам (перорально)	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	триазолам	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	циталопрам	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пароксетин	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бупропион	↓	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пимозид	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↓	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	карбамазепин	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	↑	↔	↔	↔
	ламотриджин	↓39% ⁱⁱ	↓ ⁱⁱ	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фенитоин	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	↔	↔	↔
препараты против инфекции	боцепревир	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔ ^{ix}
	кларитромицин	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	D
	флуконазол	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↔	↔	E74%
	итраконазол	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↔	↔	↔	↔
	рифабутин	↑	↑E50%	↑	↓	D37%	↑17%	D	*	↔	↔	↔	↔	↔
	рифампицин	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D40%	D	↔	↔	↔
	телапревир	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E31%	↔	↔	↔	E30%
	вориконазол	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔
другие препараты	антациды	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	↔	↔	↔	↔
	ингибиторы протонной помпы (ИПП)	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	E	↔	↔	↔	↔
	H2-блокаторы	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	E	↔	↔	↔	↔
	альфузозин	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	беклометазон (для ингаляций)	↑? ^v	↓11%	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бупренорфин	↑67%	↑6	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид (для ингаляций)	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	производные алкалоидов спорыньи	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этинилэстрадиол	↓ ^{vii}	↓	↓	↔ ^{viii}	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказон (для ингаляций)	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метадон	↓ ^{ii, iii}	↓16%	↓53% ⁱⁱⁱ	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↓	↔	↔	E29-43%
	салметерол (для ингаляций)	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	силденафил (эрект. дисф.)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔
	варениклин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечания:

- i Эта таблица содержит обобщенные сведения о лекарственных взаимодействиях между препаратами для лечения ВИЧ и некоторыми другими препаратами, которые обычно назначаются одновременно с ними, а также о лекарственных взаимодействиях, имеющих особую клиническую значимость. Эта таблица не является исчерпывающей; другие сведения о лекарственных взаимодействиях и более подробные данные о фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля).

Цветовые обозначения

-  клинически значимых взаимодействий не ожидается.
-  эти препараты не должны применяться одновременно.
-  вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
-  вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раза ↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозы, *априори*, не рекомендуется; исключения составляют препараты, имеющие узкий терапевтический индекс.

Примечание: символическое обозначение цветом (зеленый, желтый, красный), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org.

Условные обозначения:

- ↑ возможно увеличение воздействия препарата, не являющегося анти-ВИЧ препаратом
- ↓ возможно снижение воздействия препарата, не являющегося анти-ВИЧ препаратом
- ↔ без значимых взаимодействий
- E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
- D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата

Числами обозначено увеличение/уменьшение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) препаратов, являющихся/не являющихся анти-ВИЧ препаратами; эти показатели были определены по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

- ii без изменений фармакокинетики при применении не бустированного ИП
- iii рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- iv компания-производитель рилпивирин рекомендует соблюдать особую осторожность при его совместном применении с другими препаратами, о которых известно, что они удлиняют интервал QT
- v увеличение концентрации активного метаболита, при лечении только RTV 100 мг 2 раза в день, но без значимых воздействий на функцию надпочечников
- vi концентрация исходного препарата не изменяется, а концентрация метаболита увеличивается
- vii увеличение этинилэстрадиола при применении не бустированного ATV
- viii этинилэстрадиол без изменений, но ↓ прогестин
- ix возможна гематологическая токсичность
- * без изменений дозы MVC в отсутствие ИП; если с ИП (кроме TPV/r; FPV/r), то назначать MVC 150 мг 2 раза в день

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами

антидепрессанты		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL
СИОЗС	циталопрам	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	эсциталопрам	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пароксетин	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔
СИОЗСин	дулоксетин	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔
ТСА	амитриптилин	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	кломипрамин	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	дезипрамин	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксепин	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	имипрамин	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	нортриптилин	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^{ab}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TeCA	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Другие	бупропион	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔
	ламотриджин	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↓	↓ ^E	↓	E	E	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔
	тразодон	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
 ↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
 ↔ без значимых взаимодействий

D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата
 E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
 a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
 b В стандартной Европейской клинико-фармакологической карте (SPC) отмечены противопоказания против совместного применения. Однако, в американских инструкциях по применению рекомендуется проводить терапевтический мониторинг антидепрессантов. В таблицах видно, что применение осуществляется с большой осторожностью. Числами обозначено увеличение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) антидепрессантов, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСин селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина

ТСА трициклические антидепрессанты
TeCA тетрациклические антидепрессанты

Цветовые обозначения

↔ клинически значимых взаимодействий не ожидается.
 D эти препараты не должны применяться одновременно.
 E вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
 a вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раза↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозы, *априори*, не рекомендуется.

Примечания

Примечание: символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля). Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок можно найти на вышеупомянутом сайте.

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами

Гипотензивные средства		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
ИАПФ	цилазаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эналаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лизиноприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	периндоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	квинаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	рампиприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трандолаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
антагонисты рецепторов ангиотензина	кандесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ирбесартан	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лозартан	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	олмесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	телмисартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
валсартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
бета-блокаторы	атенолол	↔ ^d	↔	↔	↔	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бисопролол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	карведилол	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ^d	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пропранолол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
блокаторы кальциевых каналов	амлодипин	↑ ^c	↑	↑	↑80%	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фелодипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лацидипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лерканидипин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	никардипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нифедипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нисолдипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
диуретики	амилорид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бендрофлуметиазид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	хлорталидон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фуросемид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	индапамид	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие	торасемид	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксазозин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

- ↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
- ↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
- ↔ без значимых взаимодействий
- D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата
- E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
- a [исходный препарат] снижается, а [активный метаболит] увеличивается
- b [исходный препарат] увеличивается, а [активный метаболит] снижается
- c рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- d риск удлинения интервала PR

Числами обозначено увеличение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) гипотензивного препарата, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается.
- эти препараты не должны применяться одновременно.
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раза ↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозы, *априори*, не рекомендуется.

Примечание: считается, что в случае взаимодействия препаратов может возникнуть необходимость изменения доз некоторых из них, в зависимости от того, каков путь их метаболизма; однако клинический опыт может помочь установить, что при совместном применении некоторого конкретного гипотензивного препарата и некоторого конкретного анти-ВИЧ препарата коррекция дозировок, *априори*, не является обязательным требованием.

Примечания

Символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля). Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на вышеупомянутом сайте.

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками

анальгетики	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV			
неопиоидные анальгетики	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔		
	целекоксиб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔	
	диклофенак	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ибупрофен	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	мефенамовая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	напроксен	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нимесулид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	парацетамол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пироксикам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	коксиб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
опиоидные анальгетики	альфентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	бупренорфин	↑67%	↑ ^d	↔	↑	↔	↑	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	кодеин	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дигидрокодеин	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	фентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	метадон	↓ ^e	↓16%	↓18%	↓	↓53% ^e	↓19% ^{ef}	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16% ^e	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	E
	морфин	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	оксикодон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	петидин	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^{ch}	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^h	↔	↓ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	суфентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
трамадол	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Условные обозначения

- ↑ возможно увеличение воздействия анальгетика
- ↓ возможно снижение воздействия анальгетика
- ↔ без значимых взаимодействий
- D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата
- E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
- a клиническая значимость неизвестна. Пациентам с факторами риска ССЗ, предпосылками развития желудочно-кишечных расстройств, нарушениями функции печени или почек, а также пациентам пожилого возраста следует назначать самую низкую рекомендуемую дозировку.
- b возможна дополнительная гематологическая токсичность
- c рекомендация производителя
- a [исходный препарат] не изменяется, а [метаболит] увеличивается
- e оба препарата могут удлинить интервал QT; рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ.
- b В стандартной Европейской клинико-фармакологической карте (SPC) отмечены противопоказания против совместного применения. Однако, в американских инструкциях по применению рекомендуется осторожность. В таблицах видно, что применение осуществляется с большой осторожностью.
- g возможно ослабление обезболивающего эффекта, по причине снижения преобразования в активный метаболит
- h [исходный препарат] снижается, и увеличивается [нейротоксический метаболит]
- i [исходный препарат] снижается, но никаких изменений не происходит [> активный метаболит]
- j возрастает риск токсического поражения почек, если нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) применяется в течение длительного периода, пациент имеет нарушения функции почек в анамнезе, мало весит, или если он принимает другие препараты, которые могут увеличить воздействие TDF. При использовании НПВС одновременно с TDF необходимо постоянно контролировать функцию почек. Числами обозначено увеличение/уменьшение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) анальгетиков, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- ↔ клинически значимых взаимодействий не ожидается.
- ↔ эти препараты не должны применяться одновременно.
- ↔ вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
- ↔ вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раза ↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозы, *априори*, не рекомендуется.

Примечания

Примечание: символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля). Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на вышеупомянутом сайте

Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов




Противомаларийные средства	Показания ⁽ⁱ⁾	ННИОТ EFV, NVP, ETV	RPV, RAL, MVC	ИП СОБИ (C)
Мефлохин (M) CYP 3A4	P/T	↓	→	→ M может снизить ИП/С (RTV ~35 %)
Артемизинин/ Артемизинин (A) ⁽ⁱⁱ⁾ CYP 2B6, 3A4, 2A6, 2C19	T	↓ A и дигидроартемизин; A и метаболиты снижают NVP, но не EFV/ETR	→ A может снизить RPV, MVC	↑ A отслеживание токсичности (печень)
Люмефантрин (L) CYP 3A4	T	↓	→	↑LPV повышает люмефантрин в 2-3 раза
Атоваквон (At) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Прогуанил (P) ^(iv) CYP 2C19	P/T	↓ Увеличение ETV	→	↓ At и P принимать с жирной пищей, предусмотреть увеличение дозы
доксциклин	P	возможно ↓	→	→
Хлорохин CYP 3A4, 2D6	T	→	→	возможно ↑
Хинин (Q) CYP 3A4	T	↓ Рассмотреть возможность увеличения дозы	→	↑ RTV повышает Q в 4 раза: рассмотреть возможность снижения дозы, отслеживать токсичность (звон в ушах). ОСТОРОЖНО: P и Q удлиняют интервал QT
примахин CYP 2E1, 2B6, 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	возможно ↑ гемолитических метаболитов	→	Сведений нет

CYP: подтипы цитохрома P450, которые метаболизируют препарат

Условные обозначения

- ↑↓ указывают влияние антиретровирусных препаратов на противомаларийные средства / основной метаболит
- i** P: использовать для профилактики; T: использовать для лечения.
- ii** (A) Артемизинин и основной метаболит (дигидроартемизинин) являются активными соединениями.
- iii** (At) повышает уровни ZDV на 35%
- iv** Синергетический эффект с A связан с P, а не с его активным метаболитом; значит, предположительно, нет явного эффекта стимуляции/подавления.

Цветовые обозначения

-  клинически значимых взаимодействий не ожидается.
-  возможно взаимодействие (рассмотреть возможность лечения до поездки и провести терапевтический мониторинг лекарств).
-  клинически значимое взаимодействие; не использовать, либо использовать с осторожностью.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени

НИОТ	
ABC	Классификация по Чайлд-Пью 5–6: 200 мг 2 раза в день (использовать раствор для перорального приема)
	Классификация по Чайлд-Пью > 6: Противопоказано
ddl	Противопоказано
	В случае применения: без коррекции дозировки
d4T	Противопоказано
	В случае применения: без коррекции дозировки
FTC	Без коррекции дозировки
3TC	Без коррекции дозировки
TDF	Без коррекции дозировки
FTC + TDF	Без коррекции дозировки
ZDV	Уменьшить дозу на 50%, или вдвое увеличить интервалы между приемами, если классификация по Чайлд-Пью > 9
ННИОТ	
DLV	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
EFV	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
EFV + FTC + TDF	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
ETV	Классификация по Чайлд-Пью < 10: без коррекции дозировки
NVP	Классификация по Чайлд-Пью > 6: противопоказано

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью 7-9: 300 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью > 9: не рекомендуется
	Для пациентов с нарушениями функции печени (классификация по Чайлд-Пью > 7) бустирование ритонавиром не рекомендуется
DRV	Легкое или умеренное нарушение функции печени: без коррекции дозировки
	Тяжелое нарушение функции печени: не рекомендуется
FPV	Только для пациентов, ранее не получавших ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью 5-9: 700 мг два раза в день
	Классификация по Чайлд-Пью 10-15: 350 мг два раза в день
	Для пациентов, ранее получавших ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью 5-6: 700 мг два раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью 7-9: 450 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью 10-15: 300 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
IDV	Легкая или умеренная печеночная недостаточность: 600 мг каждые 8 ч
LPV/r	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
NFV	Легкое нарушение функции печени: без коррекции дозировки Умеренное или тяжелое нарушение функции печени: не рекомендуется
RTV	См. рекомендации для первичного ИП
SQV	Легкое или умеренное нарушение функции печени: применять с осторожностью
	Тяжелое нарушение функции печени: противопоказано
TPV	Классификация по Чайлд-Пью < 7: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью > 6: противопоказано
Ингибитор фузии	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации, вероятно, увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки

Примечание: Дисфункция печени является важным показанием для проведения терапевтического мониторинга лекарств, так как опыт коррекции таких дозировок в клинических условиях весьма ограничен.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек

		oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
НИОТ							
ABC	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется			
ddl⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 кг	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	> 60 кг: 100 мг в сутки		
	< 60 кг	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч	< 60 кг: 75 мг в сутки		
d4T	> 60 кг	30 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)	
	< 60 кг	40 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 24 ч	20 мг каждые 24 ч	20 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)	
FTC		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч	
3TC		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /П/Д ^(iv)	
TDF^(vii)		300 мг каждые 24 ч	300 мг каждые 48 ч	Не рекомендуется.	Не рекомендуется.	300 мг каждые 7 дней, П/Д ^(iv)	
				(300 мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	(300 мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)		
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч	
ABC/3TC	Использовать препараты по отдельности						
ZDV/3TC							
ZDV/3TC/ABC							
FTC/TDF		каждые 24 ч	каждые 48 ч	Использовать препараты по отдельности			
НИИОТ							
EFV		600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется				
ETV		200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				
NVP		200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				

		oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
ИП							
ATV/r	300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v,vi)					
DRV/r	800/100 мг каждые 24 ч 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)					
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)					
LPV/r	400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)					
SQV/r	1000/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)					
TPV/r	500/200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)					
Другие АРТ							
RAL	400 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v) (дозировка после диализа ^(iv))					
FTC/TDF/COBI/EVG	Не начинать, если oСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если oСКФ <50 мл/мин.					
Маравирок: принимаемый одновременно, без ингибиторов СУРЗА4^(viii)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется					
Маравирок: принимаемый одновременно с ингибиторами СУРЗА4^(viii)	если oСКФ <80 мл/мин: 150 мг каждые 24 часа ^(viii) , но: если назначается совместно с FPV/r, то 150 мг каждые 12 часов.						

- i oСКФ, в соответствии с сокращенной формулой МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- ii Снижение дозы, если комбинируется с TDF.
- iii 150 мг – ударная доза.
- iv П/Д: после диализа.
- v Недостаточно информации о пациентах с нарушениями функции почек; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется.
- vi Приводит к нефротоксичности; рассмотреть возможность назначения альтернативного ИП, если ранее проявлялось ХЗП.
- vii Приводит к нефротоксичности; рассмотреть возможность назначения альтернативной АРТ, если ранее проявлялось ХЗП.
- viii См. особые рекомендации в клинико-фармакологической карте (SPC); применять с осторожностью, если oСКФ <30 мл/мин.

Назначение антивирусных препаратов пациентам с затрудненным глотанием

Препарат	Состав	Измель- чать таблетки	Откры- вать капсулы	Примечания
НИОТ				
ABC	таблетка (300 мг) раствор 20 мг/мл	да		горький вкус
ddI	капсулы (125, 200, 250, 400 мг)	нет	нет	использовать порошок: содержит антациды (соединения Ca и Mg), растворить в воде (≥ 30 мл), добавить яблочный сок; принимать натощак
d4T	капсулы (20, 30, 40 мг) раствор 1 мг/мл для перорального введения	нет	да	принимать натощак
FTC	капсулы (200 мг) раствор 10 мг/мл	нет	да	растворить в ≥ 30 воды; содержание Na: 460 мкмоль/мл Биодоступность: 240 мг раствора = капсула 200 мг, корректировать дозировку соответственно
3TC	таблетки (150, 300 мг) раствор 10 мг/мл	да		
TDF	таблетки (245 мг)	да		лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ZDV	капсулы (250 мг) сироп 10 мг/мл	нет	нет	вяжущий, горький вкус лучше: использовать сироп или вводить внутривенно по 6 мг/кг в день в 5-процентном растворе глюкозы
FTC/TDF	таблетки (200/245 мг)	да		лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
3TC/ABC	таблетки (300/600 мг)	нет		использовать раствор отдельных компонентов
3TC/ZDV	таблетки (150/300 мг)	да		разболтать в воде (≥ 15 мл); другой вариант: использовать раствор отдельных компонентов
3TC/ABC/ZDV	таблетки (150/300/300 мг)	нет		использовать раствор отдельных компонентов
НИИОТ				
EFV	таблетка (600 мг)	да		трудно растворяется; раствор обладает меньшей биодоступностью; если масса тела > 40 кг, использовать дозу 720 мг
	капсулы (50, 100, 200 мг) раствор 30 мг/мл	нет	да	
	таблетки (200 мг)	нет		
ETV	таблетки (200 мг)	нет		разболтать в воде (≥ 5 мл)
NVP	таблетки (200, 400 мг ⁽ⁱ⁾) суспензия 10 мг/мл	да ⁽ⁱ⁾		растворить в воде
FTC/TDF/ EFV	таблетки (200/245/600 мг)	нет		
FTC/TDF/FPV	таблетки (200/245/25 мг)	нет		
ИП				
ATV	капсулы (150, 200, 300 мг)	нет	да	трудно открывается; принимать во время еды
DRV	таблетки (400, 600 мг) раствор 100 мг/мл	да		принимать во время еды
FPV	таблетки (700 мг) суспензия 50 мг/мл			горький вкус; взрослые принимают суспензию натощак
IDV	капсулы (200, 400 мг)	нет	нет	
LPV/r	таблетки (200/50 мг) раствор 80, 20 мг/мл	нет		спирт 42%, не разводить в воде (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); принимать во время еды, горький вкус: развести в молочно-шоколадном напитке
NFV	таблетки (250 мг)	да		трудно растворяется; лучше использовать в виде порошка
RTV	таблетки (100 мг) раствор 80 мг/мл	нет		спирт 43%, не разбавлять раствор (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); горький вкус; принимать во время еды
SQV	таблетки (500 мг) капсулы (200 мг)	нет	да	
TPV	капсулы (250 мг) раствор 100 мг/мл	нет	нет	у раствора, принимаемого перорально, биодоступность выше; для взрослых нет рекомендаций по дозировке
Другие				
MVC	таблетки (150, 300 мг)	да		
RAL	таблетки (400 мг)	да		горький вкус
FTC/TDF/ EVG/COBI	таблетки (200/245/150/150 мг)	нет		

Препарат	Состав	Измель- чать таблетки	Откры- вать капсулы	Примечания
Профилактика/лечение оппортунистических инфекций				
азитромицин	таблетки (250 мг) суспензия 40 мг/мл	нет		
Котримоксазол	таблетки (400/80, форте 800/160 мг) раствор 40/8 мг на мл	да; форте трудно		разбавить раствор водой в 3-5 раз (высокая осмоляльность)
флуконазол	капсулы (50-200 мг) суспензия 40 мг/мл	нет	да	
пириметамин	таблетки (25 мг)	да		принимать во время еды
валганцикловир	таблетки (450 мг)	нет	нет	трудно растворяется
рифампицин:	таблетки (450, 600 мг)	да		принимать натощак
	капсулы (150, 300 мг)	нет	да	
	суспензия 20 мг/мл			
рифабутин:	капсулы (150 мг)	нет	да	растворить в воде
Изониазид	таблетки (100, 150, 300 мг)	да		принимать натощак
Пиразинамид	таблетки (500 мг)	да		
Этамбутол	таблетки (100, 400 мг)	да		трудно растворяется лучше: использовать раствор внутривенно
Рифампицин/Изо- ниазид	таблетки (150/100, 150/75 мг)	да		принимать натощак
Рифатер (Рифампи- цин, Изониазид, Пиразинамид)	таблетки (120/50/300 мг)	да		принимать натощак
Римстар (Рифампи- цин, Изониазид, Пиразинамид, Этам- бутол)	таблетки (150/75/400/275 мг)	да		принимать натощак
Рибавирин	капсулы (200 мг)	нет	да	разболтать в апельсиновом соке, принимать во время еды

- i Эффект продленного высвобождения теряется. Примечание: прием NVP 400 мг 1 раз в день (немедленное высвобождение) для пациентов с большой массой тела (≥ 90 кг) может привести к минимальным субтерапевтическим концентрациям, как при приеме NVP 200 мг дважды в день. Таким образом, для людей в большой массой тела предпочтительным является прием NVP два раза в день.

Part III Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов

К сопутствующим заболеваниям относятся сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек и печени, метаболические нарушения, новообразования, патологии костей, расстройства центральной нервной системы и нарушения половой функции. Хотя ВИЧ и другие инфекции могут участвовать в патогенезе этих заболеваний, в настоящем разделе Рекомендаций EACS основной упор делается на методы их профилактики и/или лечения, отличные от использования антиретровирусных и других антиинфекционных препаратов, для ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков. Эти сопутствующие заболевания имеют все более и более важное значение для ВИЧ-инфицированных людей, поскольку продолжительность их жизни увеличивается благодаря эффективной АРТ. Как показали исследования, существует ряд ВИЧ-ассоциированных факторов риска, способствующих развитию этих заболеваний. К числу таких осложнений относятся: остаточный иммунодефицит, активация иммунной системы, воспаление и коагуляция, коинфекции (например, ВГС, ЦМВ), которые персистируют, несмотря на контролируемую репликацию ВИЧ, а также нежелательные действия АРТ.

Медики, работающие с ВИЧ-инфицированными пациентами и не знакомые с применением АРТ, должны консультироваться со специалистами по ВИЧ-инфекции перед началом или коррекцией любого вида лечения, которое получают ВИЧ-инфицированные пациенты.

С другой стороны, многие специалисты по ВИЧ-инфекции не являются специалистами в области сопутствующих заболеваний. Поэтому, при профилактике и лечении таких больных они, в случае необходимости, должны посоветоваться с соответствующими специалистами. Ситуации, в которых всегда рекомендуется консультация специалиста, указаны в настоящих Рекомендациях.

Профилактика и лечение этих заболеваний при наличии ВИЧ часто требует одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. Это, в свою очередь, увеличивает риск низкой приверженности и поэтому может снизить длительную эффективность АРТ. Кроме того, возможность взаимодействий с антиретровирусными препаратами должна учитываться и внимательно анализироваться всегда, когда пациентам, принимающим АРТ, назначается какое-либо другое лечение (см. стр. 20, www.hiv-druginteractions.org и приведенные в тексте ссылки на интернет-документы).

Настоящие Рекомендации предназначены для того, чтобы наилучшим

образом вооружить врача для клинического ведения пациента. При этом необходимо отметить, что уровень доказательности данных, подтверждающих эти рекомендации не всегда высок. Действительно, данные рандомизированных контролируемых исследований при лечении сопутствующих заболеваний при ВИЧ имеют ограниченный уровень доказательности. Поэтому ведение таких больных в настоящее время производится, главным образом, на основании общих медицинских рекомендаций. Таким образом, настоящие Рекомендации представляют собой коллективное согласованное мнение группы экспертов в области ВИЧ-медицины и соответствующих неинфекционных заболеваний. Попыток оценить доказательность обоснования этих рекомендаций, а также их действенность, не предпринималось.

В зависимости от результатов будущих клинических исследований, эти Рекомендации будут, по необходимости, регулярно обновляться. В онлайн-версии на www.eacsociety.org и в "EACS Guidelines App" можно найти более подробные сведения и ссылки на другие тематически близкие сайты; эти ресурсы в будущем будут регулярно обновляться. В настоящих рекомендациях освещаются сопутствующие заболевания, которые часто встречаются в ходе клинического наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов - как обычных, так и тех, которые требуют особого внимания.

Наркомания и наркозависимость

Характеристики препаратов, используемых для опиоидной заместительной терапии⁽ⁱ⁾

Свойство	Метадон	Бупренорфин
Дозировка, необходимая для предотвращения абстиненции, в соответствии со степенью опиоидной зависимости	Линейная зависимость (от 10-300 мг в день)	Линейная зависимость, только для лиц с низкой опиоидной зависимостью – эффект насыщения (максимальная суточная доза – 24 мг).
Взаимодействие с антиретровирусными препаратами	Если применяется вместе с ННИОТ или ИП, то концентрация метадона в плазме крови снижается: <ul style="list-style-type: none"> • NVP и EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ < 10% • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ < 10% 	Концентрации бупренорфина (B) и активного метаболита норбупренорфина (N) в плазме крови снижаются, если он применяется вместе с ННИОТ, и возрастают при его совместном применении с некоторыми ИП. <ul style="list-style-type: none"> • EFV: ↓ не более 50 % (B) и 70 % (N) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B и N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • ОСТОРОЖНО: B снижает ATV, не использовать без бустирования ритонавиром или кобисистатом.
	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: симптомы абстиненции при совместном приеме с APB-препаратами, которые понижают концентрацию в плазме крови, а прерывание приема таких препаратов чревато риском лекарственной токсичности; для APB-препаратов, повышающих концентрацию в плазме крови, имеет место обратный эффект.	
Риск передозировки	Да	Нет, если применяется в комбинации с налоксоном
Вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ	Да (зависимость "доза-ответ") ⁽ⁱⁱ⁾	Нет
Риск запора	высокий	высокий
Лекарственная форма, способ применения	Жидкость или таблетки	Таблетки для сублингвального применения
Риск дальнейшего ухудшения, если уже имеется нарушение функции печени	Да	Да

ⁱ См. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками

ⁱⁱ Если суточная доза метадона выше 50 мг, то рекомендуется ЭКГ; особую осторожность следует соблюдать при совместном применении с другими препаратами, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, некоторые ИП: SQV/r, а также альбутерол или сальбутамол, амиодарон, амитриптилин, астемизол, хлорохин, кломипрамин и моксифлоксацин).

Рак: Методы скрининга⁽ⁱ⁾

Проблема	Пациенты	Процедуры	Свидетельство эффективности	Интервал скрининга	Дополнительные примечания
Рак анального канала	МСМ	Ректальное исследование ± ПАП-мазок	Эффективность неизвестна, утверждается некоторыми экспертами	Раз в 1-3 года	Если ПАП-мазок указывает на патологию, то показана аноскопия
Рак груди	Для женщин 50-70 лет	Маммография	↓ смертность от рака груди	Раз в 1-3 года	
Рак шейки матки	Для женщин, живущих половой жизнью	± ПАП-мазок	↓ смертность от рака шейки матки	Раз в 1-3 года	Целевая возрастная группа должна, как минимум, включать диапазон от 30 до 59 лет. Если в прошлом мазки неоднократно негативные, то увеличить интервал скрининга.
Колоректальный рак	Пациенты 50-75 лет	Анализ кала на скрытую кровь	↓ смертность от рака кишечника	Раз в 1-3 года	Эффективность незначительна
Гепатоцеллюлярная карцинома	Пациенты с циррозом печени и пациенты с ВГВ, независимо от степени фиброза	УЗИ и тест на альфа-фетопротеин	Ранняя диагностика, позволяющая повысить возможность удаления посредством хирургического вмешательства	Каждые 6 месяцев	
Рак простаты	Мужчины старше 50 лет	Ректальное исследование ± специфический антиген простаты (PSA)	Сведения о применении PSA противоречивы	Раз в 1-3 года	За: ↑ ранняя диагностика Против: избыточное лечение, без снижения смертности от рака

ⁱ Рекомендации по скринингу составлены на основе рекомендаций для общего населения.

Эти обследования предпочтительно проводить как часть национальных программ по скринингу всего населения. Несмотря на то, что заболеваемость неходжкинской лимфомой среди ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем среди общего населения, в настоящий момент неизвестно, можно ли проводить скрининг на это заболевание. Следует также регулярно проводить тщательный осмотр кожи, чтобы обнаруживать такие виды рака, как саркома Капоши, базальноклеточный рак и злокачественная меланома.

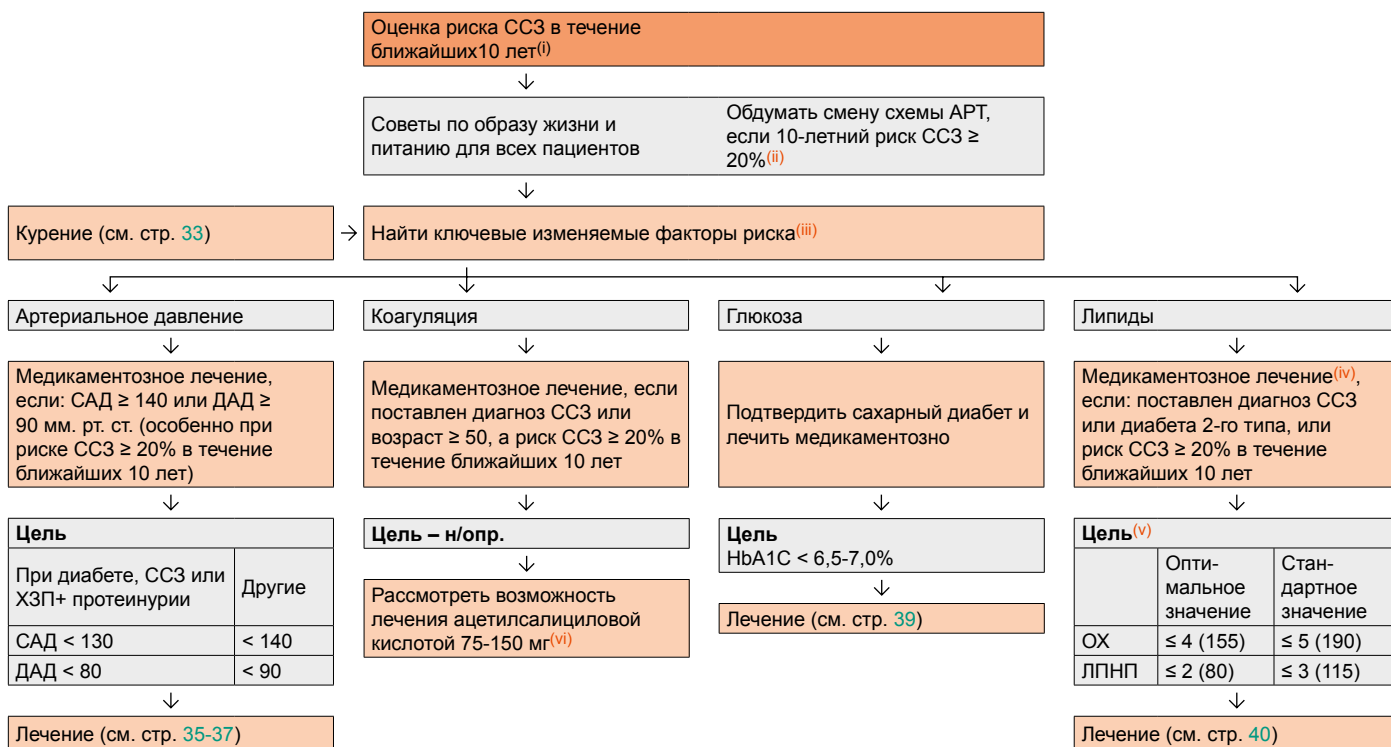
Изменение образа жизни ⁽ⁱ⁾

<p>Отказ от курения</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Краткое однозначное утверждение о необходимости бросить курить. • Если пациент не имеет такого намерения, попробуйте его мотивировать: обратите его внимание на быстро проявляющиеся положительные аспекты (больше денег на другие потребности, улучшение вкусовых ощущений, лучшее состояние кожи, уменьшение одышки), а также на долгосрочные преимущества (предупреждение ХОБЛ, ИБС, инсульта, рака легких). • Если пациент имеет намерение бросить курить, постарайтесь зафиксировать дату, когда он это сделает. Установите систему вознаграждения. • При необходимости, на стадии отвыкания можно использовать заменители никотина (пластыри, жевательную резинку, аэрозоли), варениклин или бупропион. Примечание: Оба эти препарата - и варениклин, и бупропион - могут оказывать побочное воздействие на ЦНС, в том числе привести к самоубийству; бупропион может взаимодействовать с ИП и ННИОТ. • Подумайте о том, не надо ли направить пациента в специализированную клинику для бросающих курить. • Следует ожидать рецидивов. Объясните это, представив их как часть процесса отвыкания, ведущего к полному воздержанию от никотина. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ниже приводятся вопросы, с помощью которых можно определить, в среднем, потребление алкоголя: <ol style="list-style-type: none"> 1. Как часто вы потребляете спиртные напитки: никогда, реже чем 1 раз в месяц, 2-4 раза в месяц, 2-3 раза в неделю, чаще чем 4 раза в неделю 2. Если вы потребляете спиртные напитки, то обычно сколько за один раз: <ol style="list-style-type: none"> 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 глотков 3. Как часто вам случается выпивать 6 или больше глотков алкоголя за один раз: никогда, < 1 раза в месяц, 1 раз в месяц, 1 раз в неделю, более или менее ежедневно. • Потребление алкоголя следует сократить до не более чем 1 глотка в день для женщин и 2 глотков для мужчин (< 20-40 г/день). • В частности, пациентов, у которых имеется заболевание печени, проблемы с приверженностью к лечению, неадекватное увеличение количества клеток CD4, опухоли, туберкулез в анамнезе, диарея и другие патологии, связанные с высоким потреблением алкоголя, следует побуждать к снижению или прекращению потребления алкоголя.
<p>Советы по режиму питания</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Изменения режима питания не должны противоречить требованиям к рациону, который необходим для надлежащего усвоения принимаемых препаратов АРТ. • Поддерживайте баланс между потреблением калорий и энергозатратами. • Ограничьте потребление насыщенных жиров, холестерина и рафинированных углеводов. • Следует снизить общее потребление жира до < 30% и пищевого холестерина до < 300 мг/день. • Подчеркните необходимость включения в рацион овощей, фруктов, зерновых продуктов с высоким содержанием клетчатки. • Сократить потребление напитков и пищи с добавлением сахара. • Покупайте продукты и готовьте пищу с малым содержанием соли или вообще без соли. Старайтесь, чтобы в дневном рационе содержалось не более 1500 мг натрия. • Подчеркните необходимость потребления рыбы, птицы (без кожицы), и постного мяса. • Предусмотреть консультацию диетолога, ведение дневника потребления пищи и напитков в течение недели, чтобы найти «скрытые» калории. • Следует избегать компульсивного потребления пищи («диета йо-йо»). • Пациентов с ВИЧ-ассоциированным истощением и дислипидемией, нужно прежде всего лечить от истощения, а затем, при необходимости, направлять к диетологу. • Пациентов с явно избыточным весом следует стимулировать к снижению веса. Голодные диеты не рекомендуются (т.к. они могут ослабить механизмы иммунной защиты). При выявлении недостаточности питания, необходимо ее исправить. Нормальный диапазон ИМТ: 18,5 - 24,9 Избыточный вес: 25,0 - 29,9 Ожирение: > 30,0 кг/м² 	<p>Увеличение физических нагрузок и упражнений</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пропаганда активного образа жизни для предупреждения и лечения ожирения, гипертензии и диабета. • Поощрение самостоятельных регулярных физических упражнений средней тяжести (ходжение пешком по лестнице, велосипедные или пешие прогулки, плавание, пеший туризм и т.п.). • Подчеркивание важности регулярных физических нагрузок средней тяжести, которые предпочтительнее интенсивных физических упражнений. • Достижение хорошей формы сердечно-сосудистой системы (например, 30 минут быстрой ходьбы > 5 дней в неделю). • Поддержание мышечной силы и гибкости суставов.

ⁱ На основании рекомендаций US Preventive Services Task Force.

Профилактика ССЗ

Принципы: Интенсивность мер по профилактике ССЗ зависит от исходного риска ССЗ, который можно оценить⁽ⁱ⁾. Профилактические меры разнообразны по своему характеру и требуют участия соответствующих специалистов, особенно при высоком риске ССЗ, а для пациентов с ССЗ в анамнезе – обязательно.



- i** Используйте формулу оценки по Фремингемской шкале или любую другую систему, рекомендованную государственными нормативными документами; имеется формула, специально разработанная для оценки рисков развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов: см. www.cphiv.dk/tools.aspx. Эта оценка и соответствующие обследования, приведенные в этой диаграмме, должны проводиться ежегодно для всех пациентов, находящихся под наблюдением (см. стр. 5-6), с целью обеспечения своевременных вариантов вмешательства.
- ii** В число вариантов смены схемы АРТ входят следующие:
(1) заменить ИП/р на ННИОТ, RAL или другой ИП/р, вызывающий меньше метаболических нарушений; см. стр. 18-20
(2) Заменить d4Т и обдумать возможность замены ZDV или ABC тенофовиrom или использовать щадящую схему лечения с помощью НИОТ.
- iii** Для всех вышеприведенных изменяемых факторов риска, медикаментозное лечение показано только определенным подгруппам пациентов, для которых польза от лечения превышает возможный вред. Следует обратить внимание на то, что в выделенных целевых группах имеет место кумулятивный эффект от различных мероприятий. Снижение систолического давления крови на каждые 10 мм рт. ст., снижение общего холестерина на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл), применение ацетилсалициловой кислоты – каждый из этих факторов дает снижение риска ИБС на 20-25%; эффект имеет кумулятивный характер. Обсервационные исследования показывают, что отказ от курения дает снижение риска ИБС примерно на 50%, и это снижение складывается со снижениями, которые вызваны другими мероприятиями.

- iv** См. обсуждение медикаментозного лечения пациентов с более низким риском ССЗ на www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
- v** Целевые уровни предлагаются в качестве ориентира и не являются определяющими. Они выражены в ммоль/л, и при этом значение в мг/дл приводится в скобках. В случае, когда показатель ЛПНП не может быть рассчитан из-за высокого уровня триглицеридов, следует использовать целевой уровень не-ЛПВП-х (ОХ минус ЛПВП-х), который на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень ЛПНП-х. Целевые значения для триглицеридов не указаны, так как неизвестно, каково независимое влияние их уровня на риск ССЗ, и поэтому, чтобы решить, следует ли лечить это заболевание; см. стр. 40.
- vi** Данные, свидетельствующие об эффективности лечения пациентов без ССЗ в анамнезе (в т.ч. диабетиков), менее убедительны. В таких случаях, прежде чем назначить аспирин, следует надлежащим образом проверить артериальное давление.

Гипертензия: диагностика и определение степени

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (мм рт. ст.) ⁽ⁱ⁾ УРОВНИ + ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ГИПЕРТЕНЗИИ

Другие факторы риска и анамнез	Нормальное: САД 120-129 или ДАД 80-84	Повышенное нормальное: САД 130-139 или ДАД 85-89	Гипертензия, степень 1: САД 140-159 или ДАД 90-99	Гипертензия, степень 2: САД 160-179 или ДАД 100-109	Гипертензия, степень 3: САД > 180 или ДАД > 110
Нет других факторов риска	Средний риск	Средний риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
	Лечение не требуется	Лечение не требуется	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев ⁽ⁱⁱ⁾ , затем возможно медикаментозное лечение	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев ⁽ⁱⁱ⁾ , затем медикаментозное лечение	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾
1-2 фактора риска ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Низкий дополнительный риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
	Изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев ⁽ⁱⁱ⁾ , затем медикаментозное лечение	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев ⁽ⁱⁱ⁾ , затем медикаментозное лечение	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾
3 или более факторов риска ⁽ⁱⁱⁱ⁾ или поражение органа-мишени ^(iv) или диабет	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
	Изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾
Ассоциированные клинические состояния ^(v)	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
	Медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾	Немедленное медикаментозное лечение и изменение образа жизни ⁽ⁱⁱ⁾

i САД = систолическое артериальное давление; ДАД = диастолическое артериальное давление. Для стратификации следует применять многократные измерения артериального давления.

ii Рекомендуемые мероприятия по изменению образа жизни; см. стр. 33.

Таблица взята из [1].

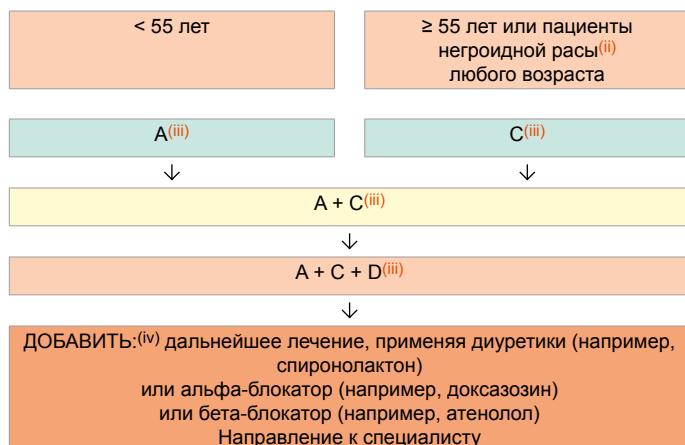
iii К факторам риска относятся: возраст (>45 лет для мужчин; > 55 лет для женщин), курение, семейный анамнез, ранние ССЗ и дислипидемия.

iv Поражение органа-мишени: гипертрофия левого желудочка, утолщение артериальной стенки (подтвержденное данными УЗИ), микроальбуминурия.

v Ассоциированные клинические состояния: ССЗ, ИБС, ХЗП, болезнь периферических сосудов, прогрессирующая ретинопатия.

Гипертензия: лечение

Выбор препаратов ⁽ⁱ⁾ для пациентов, которым впервые поставлен диагноз «гипертензия»



Расшифровка сокращений, пояснения:

- A Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (например: периндоприл, лизиноприл или рамиприл) или недорогие блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (например: лозартан, кандесартан).
 - C Дигидропиридиновый блокатор кальциевого канала (например, амлодипин). При непереносимости или если велик риск сердечной недостаточности, можно заменить на препараты 'D'. В случае если препарат C предпочтителен, но не переносится, можно использовать верапамил или дилтиазем (примечание: при применении совместно с ИП следует выбрать дозировку с большой осторожностью, потому что ИП могут повысить концентрацию этих блокаторов кальциевого канала в плазме крови, что может вызвать токсические реакции).
 - D Диуретик тиазидового типа* (например, индапамид или хлорталидон).
- ⁱ Некоторые блокаторы кальциевого канала взаимодействуют маргинально с фармакокинетикой антиретровирусных препаратов; см. [Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами](#)
- ⁱⁱ Пациенты негроидной расы – это пациенты африканского или карибского происхождения; к ним не относятся пациенты смешанного происхождения, а также пациенты азиатского или китайского происхождения.
- ⁱⁱⁱ Подождите 2-6 недель, чтобы проверить, достигнута ли цель; см. стр. 34, – если нет, то переходите к следующему шагу.
- ^{iv} Если для лечения гипертензии требуется 4-5 препаратов, то нужен специалист со специальной подготовкой.
- * за исключением тиазидов (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид и т.д.).

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами

Гипотензивные средства		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
ИАПФ	цилазаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	эналаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лизиноприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	периндоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	квинаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	рамиприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трандолаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
антагонисты рецепторов ангиотензина	кандесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ирбесартан	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лозартан	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	олмесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	телмисартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
бета-блокаторы	валсартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	атенолол	↔ ^d	↔	↔	↔	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	бисопролол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	карведилол	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ^d	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	метопролол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
блокаторы кальциевых каналов	пропранолол	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	амлодипин	↑ ^c	↑	↑	↑80%	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дилтиазем	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	фелодипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лацидипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лерканидипин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	никардипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	нифедипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	нисолдипин	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
диуретики	верапамил	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	амилорид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	бендрофлуметиазид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	хлорталидон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	фуросемид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	
	индапамид	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Другие	торасемид	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	доксазозин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Условные обозначения

- ↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
- ↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
- ↔ без значимых взаимодействий
- D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата
- E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
- a [исходный препарат] снижается, а [активный метаболит] увеличивается
- b [исходный препарат] увеличивается, а [активный метаболит] снижается
- c рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- d риск удлинения интервала PR

Числами обозначено увеличение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) гипотензивного препарата, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- ↔ клинически значимых взаимодействий не ожидается.
- ↔ эти препараты не должны применяться одновременно.
- ↔ вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
- ↔ вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раза ↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозы, *априори*, не рекомендуется.

Примечание: считается, что в случае взаимодействия препаратов может возникнуть необходимость изменения доз некоторых из них, в зависимости от того, каков путь их метаболизма; однако клинический опыт может помочь установить, что при совместном применении некоторого конкретного гипотензивного препарата и некоторого конкретного анти-ВИЧ препарата коррекция дозировок, *априори*, не является обязательным требованием.

Примечания

Примечание: символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля). Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на вышеупомянутом сайте.

Диабет 2-го типа: диагностика

Диагностические критерии ⁽ⁱ⁾

	Гликемия натощак, ммоль/л (мг/дл) ⁽ⁱⁱ⁾	Оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ), уровень через 2 часа, ммоль/л (мг/дл) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv) (ммоль/моль)
Диабет	≥ 7,0 (126) OR →	≥ 11,1 (200)	≥ 6,5% (≥ 48)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	< 7,0 (126) AND →	7,8 – 11,0 (140 – 199)	Предиабет 5,7-6,4% (39-47)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	5,7– 6,9 (100-125)	< 7,8 (140)	

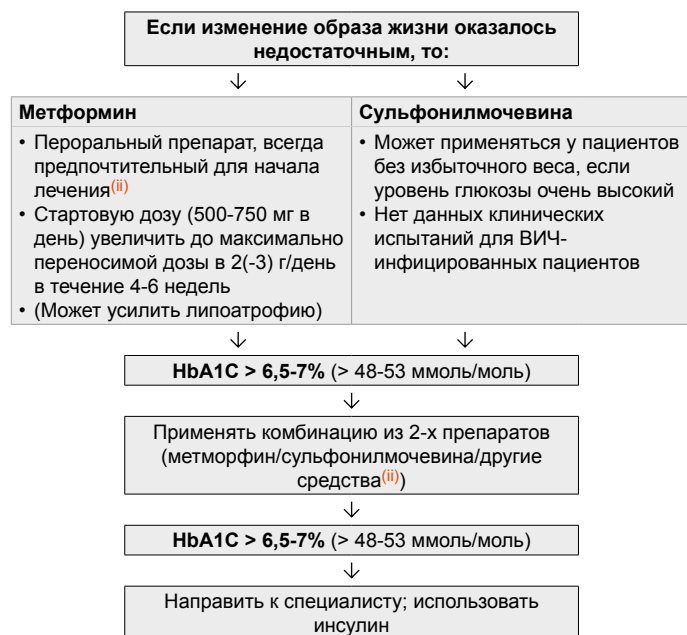
ⁱ По определению ВОЗ и [2]

ⁱⁱ При обнаружении патологии следует повторить тест, прежде чем поставить окончательный диагноз.

ⁱⁱⁱ Рекомендуется для пациентов с гликемией натощак в диапазоне 5,7 – 6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл), т.к. может выявить выраженный диабет.

^{iv} Не используйте HbA1c при наличии гемоглобинопатии, повышенного метаболизма эритроцитов, либо тяжелой дисфункции печени или почек. Ложно высокие значения наблюдаются при добавлении железа, витамина С или Е, а также у пожилых пациентов (если возраст > 70 лет, то: HbA1c + +0,4 %). Значения HbA1c у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение, в особенности АВС, таковы, что риск диабета 2-го типа может быть недооценен. И НТГ, и НГН повышают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также повышают риск развития диабета в 4-6 раз. Для таких пациентов необходимо изменение образа жизни, а также выявление и устранение факторов риска ССЗ.

Диабет 2-го типа⁽ⁱ⁾: лечение



Цели лечения:

- Предупреждение гипер-/гипогликемии, контроль уровня глюкозы (HbA1c < 6,5-7% без гипогликемии, глюкоза в плазме крови натощак 4-6 ммоль/л (73-110 мг/дл), предупреждение длительных осложнений
- Нормальное содержание липидов в крови (см. стр. 34), и артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст. (см. стр. 35).
 - Возможно применение ацетилсалициловой кислоты (75-150мг/день) у диабетиков с повышенным исходным риском ССЗ (см. стр. 34).
 - Скрининг на нефропатию, полинейропатию и ретинопатию проводится так же, как и у диабетиков без ВИЧ.
 - Рекомендуется консультация эндокринолога.

- ⁱ Лечение диабета 1-го типа должно проводиться согласно национальным руководствам.
- ⁱⁱ Мало данных о пероральных антидиабетических препаратах, назначаемых для профилактики ССЗ, и совсем нет данных об их применении для ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящее время в нескольких масштабных исследованиях проводится оценка инкретинов (ингибиторов DDP4 [например, саксаглиптин, ситаглиптин] и агонистов GLP-1 [например, лираглутид и эксенатид]) на предмет смертности и частоты осложнений; клинически значимых лекарственных взаимодействий и нежелательных действий на показатели CD4 не ожидается; клиническое использование пиоглитазона находится под вопросом, поскольку вызывает побочные эффекты; для пожилых пациентов с длительно протекающим диабетом 2-го типа и явными признаками ССЗ верхним пределом целевых значений HbA1c является 7,5%.

Дислипидемия

Принципы: При повышении уровня ЛПНП-холестерина увеличивается риск ССЗ, а при его снижении этот риск уменьшается (см. ниже таблицу, в которой представлены препараты, применяемые для этого). Для ЛПВП-холестерина, вероятно, имеет место обратная зависимость, но результаты исследований менее убедительны. Что касается зависимости риска ССЗ от поднятия уровня триглицеридов выше нормы, то она еще менее очевидна, поскольку никогда не было надлежащим образом показано, что сам по себе этот уровень дает возможность судить о риске ССЗ. Более того, клиническая эффективность лечения умеренной гипертриглицеридемии не очевидна; при очень высоких уровнях ТГ (>10 ммоль/л или >90мг/дл) может повыситься риск панкреатита.

Диета (увеличить потребление рыбы), физические упражнения, поддержание нормального веса, сокращение потребления алкоголя и отказ от курения обычно способствуют коррекции уровней триглицеридов и ЛПВП. Снижение уровня насыщенных жиров в рационе способствует коррекции уровней ЛПНП; при отсутствии результата следует подумать о переходе на другую схему АРТ, а затем рассмотреть вопрос о назначении гиполипидемических препаратов; см. стр. 34. Статины следует назначать всем пациентам, у которых диагностировано сосудистое заболевание, в том числе тем из них, у кого имеется диабет 2-го типа или высокий риск ССЗ, независимо от уровня липидов.

Препараты, используемые для снижения уровня ЛПНП-холестерина

КЛАСС ПРЕПАРАТОВ	ПРЕПАРАТ	ДОЗА	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	Как применять статины вместе с АРТ	
				Прием с ИП/р	Прием с ННИОТ
Статин ⁽ⁱ⁾	Аторвастатин ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 мг 1 раз в день	Симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, рабдомиолиз (редко) и токсический гепатит	Начать с малой дозы ^(v) (максимум: 40 мг)	Возможна более высокая доза ^(vi)
	Флувастатин ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 мг 1 раз в день		Возможна более высокая доза ^(vi)	Возможна более высокая доза ^(vi)
	Правастатин ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 мг 1 раз в день		Возможна более высокая доза ^(vi,vii)	Возможна более высокая доза ^(vi)
	Розувастатин ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 мг 1 раз в день		Начать с малой дозы ^(v) (максимум: 20 мг)	Начать с малой дозы ^(v)
	Симвастатин ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 мг 1 раз в день		Противопоказано	Возможна более высокая доза ^(vi)
Абсорбция холестерина ↓ ⁽ⁱ⁾	Эзетимиб ^(iv)	10 мг 1 раз в день	Желудочно-кишечные симптомы	Информации о лекарственных взаимодействиях с АРТ нет	

- i** В качестве терапии первого ряда предпочитают статины; различные статины имеют различную способность понижать уровень ЛПНП-холестерина
- ii, iii, iv** Целевые уровни ЛПНП-холестерина: см. стр. 34. Пациентов, у которых трудно снизить уровень ЛПНП-холестерина до целевых уровней, следует направлять к специалисту.
- ii, iii, iv** Ожидаемые диапазоны снижения уровня ЛПНП-холестерина: **ii** 1,5-2,5 ммоль/л (60-100 мг/дл), **iii** 0,8-1,5 ммоль/л (35-60 мг/дл), **iv** 0,2-0,5 ммоль/л (10-20 мг/дл).
- v, vi** Препараты АРТ могут **v** ингибировать экскрецию статинов (токсичность статинов, снижение дозы) или **vi** ее индуцировать (снижение эффективности статинов, постепенное повышение дозы для достижения ожидаемого результата **ii, iii**)
- vii** **Исключение:** если пациент принимает DRV/r, то следует начинать с более низкой дозы правастатина.

Заболевания костей: выявление и диагностика

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ФАКТОРЫ РИСКА	ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ									
<p>Остеопения</p> <ul style="list-style-type: none"> Женщины в постменопаузе и мужчины в возрасте ≥ 50 лет, у которых $-1 \geq T\text{-балл} \geq -2,5$ <p>Остеопороз</p> <ul style="list-style-type: none"> Женщины в постменопаузе и мужчины в возрасте ≥ 50 лет, у которых $T\text{-балл} \leq -2,5$ Женщины в пременопаузе и мужчины в возрасте < 50 лет, имеющие $Z\text{-балл} \leq -2$ и патологический перелом 	<ul style="list-style-type: none"> Пониженная масса костей Повышенная частота переломов у ВИЧ-инфицированных людей Протекает бессимптомно до первого перелома <p>Часто встречается при ВИЧ</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота встречаемости остеопении - до 60% Частота встречаемости остеопении - до 10-15% Многофакторная этиология Уменьшение МПК, наблюдаемое в начале АРТ Значительное уменьшение МПК в начале приема некоторых антиретровирусных препаратов⁽ⁱ⁾ 	<p>Классические факторы отска⁽ⁱⁱ⁾</p> <p>Рассмотреть возможность DXA-исследования для всех пациентов, у которых имеется не менее одного из следующих признаков:⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> Женщина в постменопаузе Мужчина старше 50 лет Низкотравматичный перелом в анамнезе Высокий риск падений^(iv) Клинический гипогонадизм (симптоматический – см. Нарушения половой функции) Прием пероральных глюкокортикоидов (не менее чем 5 мг преднизона или эквивалент в день в течение >3 мес.) <p>Для пациентов с вышеупомянутыми факторами риска, желательно провести DXA, прежде чем начать АРТ. Оценить воздействие факторов риска на риск перелома, путем включения результатов DXA в оценку, полученную с помощью FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX)</p> <ul style="list-style-type: none"> Применять только для пациентов старше 40 лет Возможна недооценка риска для ВИЧ-инфицированных пациентов ВИЧ можно рассматривать как косвенную причину остеопороза^(v) 	<p>DXA-сканирование</p> <p>Исключить причины вторичного остеопороза при аномальных значениях МПК^(vi)</p> <p>Боковая рентгенограмма позвоночника (поясничный и грудной отделы) при низкой МПК позвоночника, в случае обнаружения остеопороза посредством DXA, а также если имеется значительная потеря веса или развивается кифоз (вместо боковой рентгенограммы позвоночника можно воспользоваться процедурой оценки риска перелома позвоночника ("VFA") с помощью DXA).</p>									
<p>Остеомаляция</p>	<ul style="list-style-type: none"> Нарушенная минерализация костей Повышенный риск переломов и боль в костях Дефицит витамина D может вызывать слабость проксимальных мышц Высокая распространенность ($> 80\%$) недостаточности витамина D в некоторых ВИЧ+ когортах 	<ul style="list-style-type: none"> Темная кожа Недостаточность питания Стремление избежать воздействия солнечных лучей Мальабсорбция Ожирение Потеря фосфатов через почки^(vii) 	<p>У всех пациентов при постановке диагноза измерять 25-ОН-витамин D</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>нг/мл</th> <th>нмоль/л</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дефицит</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>Недостаточность</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>В случае дефицита или недостаточности, проверить уровень ПТГ. Рассмотреть возможность замены витамина D, при наличии клинических показаний; см. стр. 42</p>		нг/мл	нмоль/л	Дефицит	< 10	< 25	Недостаточность	< 20	< 50
	нг/мл	нмоль/л										
Дефицит	< 10	< 25										
Недостаточность	< 20	< 50										
<p>Остеонекроз</p>	<ul style="list-style-type: none"> Инфаркт эпифизарного хряща длинных костей, вызывающий острую боль в костях Заболевание редкое, но среди ВИЧ-инфицированных распространенность выше 	<p>Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> Низкие уровни CD4 Прием глюкокортикоидов Потребление инъекционных наркотиков 	<p>MPT</p>									

ⁱ Значительное уменьшение МПК, наблюдаемое в начале применения схем лечения, содержащих TDF или некоторые ИП. Дополнительные потери МПК, наблюдаемые при переходах на TDF-содержащую схему АРТ, и восстановление МПК при переходах с таких схем на какие-либо другие. Клиническая значимость для оценки риска переломов не определена.

ⁱⁱ Классические факторы риска: возраст (старше среднего), женский пол, гипогонадизм, переломы бедра в семейном анамнезе, низкий ИМТ (≤ 19 кг/м²), дефицит витамина D, курение, недостаток физических нагрузок, низкотравматичный перелом в анамнезе, избыточное потребление алкоголя (>3 стандартных доз в день), прием стероидов (минимум 5 мг преднизона или эквивалент в течение >3 мес.).

ⁱⁱⁱ Если T-балл нормальный, повторить через 3-5 лет в группах 1 и 2; если факторы риска не изменяются, то нет необходимости в повторном скрининге при помощи DXA в группах 3 и 4; повторный скрининг нужен только в группе 5, если продолжается прием стероидов.

^{iv} Методика и инструментарий для оценки риска падений (FRAT) www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf

^v Несмотря на то, что ВИЧ как косвенный фактор риска в FRAX® не был подтвержден, включение ВИЧ в качестве косвенной причины в оценку риска поможет оценить риск для пациентов с факторами риска переломов на фоне низких значений МПК.

^{vi} В число причин вторичного остеопороза входят: гиперпаратиреоз, гипертиреоз, мальабсорбция, гипогонадизм / аменорея, сахарный диабет, хронические заболевания печени.

^{vii} О диагностике и лечении потери фосфатов через почки, см. [Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию \(ППТ\)](#).

Дефицит витамина D: диагностика и лечение

Витамин D	Тест	Терапия ⁽ⁱ⁾
Дефицит: < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) ⁽ⁱⁱ⁾ Недостаточность: < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	25 гидроксивитамин D (25(OH) витамин D) Если имеет место дефицит, рассмотреть вопрос о проверке уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция, фосфатов ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , щелочной фосфатазы	Если имеет место дефицит витамина D, то рекомендуется восполнение. Предлагаются различные схемы лечения ^(iv) Предусмотреть повторный контроль уровня 25(OH) витамина D через 3 месяца после восполнения. После восполнения, принимать 800-2000 МЕ витамина D ежедневно.
Дефицит витамина D встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов столь же часто, что и у не инфицированных. По-видимому, нет прямой зависимости между ним и ВИЧ-инфекцией. Факторы, связанные с пониженным уровнем витамина D: <ul style="list-style-type: none"> • Темная кожа • Недостаточность питания • Стремление избежать воздействия солнечных лучей • Мальабсорбция • Ожирение • Хроническое заболевание почек • Некоторые антиретровирусные препараты^(v) 	Проверить уровень витамина D у пациентов, имеющих в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> • низкую МПК и/или перелом • высокий риск перелома Рассмотреть вопрос об оценке уровня витамина D у пациентов с другими факторами, связанными с недостатком витамина D (см. в таблице столбец слева).	Восполнение и/или добавление 25(OH) витамина D рекомендуется для пациентов, у которых имеется недостаточность витамина D ^(vi) и: <ul style="list-style-type: none"> • остеопороз; • остеомаляция; • повышенный уровень ПТГ (при том, что причина была установлена). Рассмотреть вопрос о повторном проведении теста после 6 месяцев приема витамина D.

ⁱ Можно применять согласно принятым в стране нормативам и в зависимости от наличия препаратов (пероральная и парентеральная формы). Комбинировать с кальцием при недостаточном потреблении кальция с пищей. Следует иметь в виду, что в некоторых странах пища искусственно обогащена витамином D.

ⁱⁱ Некоторые эксперты считают, что дефициту витамина D соответствуют значения ≤ 30 нг/мл. Низкий уровень витамина D имеет широкое распространение (вплоть до 80%) в группах ВИЧ-инфицированных пациентов, будучи связанным с повышенным риском остеопороза, диабетом 2-го типа, смертностью и проявлениями СПИДа. Иметь в виду сезонные различия (зимой примерно на 20% меньше, чем летом).

ⁱⁱⁱ Иметь в виду, что гипофосфатемия может быть связана с терапией TDF. Эта потеря фосфатов вследствие проксимальной почечной тубулопатии может быть независимой от низкого уровня витамина D (см. стр. 45. Сочетание факторов "низкий уровень кальция + низкий уровень фосфатов +/- высокий уровень щелочной фосфатазы" может быть признаком остеомаляции и недостаточности витамина D.

^{iv} Ожидается, что ежедневный прием 100 МЕ витамина D приведет к повышению 25(OH)vitamin D в сыворотке крови примерно на 1 нг/мл. Некоторые эксперты предпочитают назначать пациентам с дефицитом витамина D ударную дозу, например 10000 МЕ витамина D ежедневно в течение 8-10 недель. Главная цель – достичь уровня в сыворотке > 20 нг/мл (50 нмоль/мл) и поддерживать нормальные уровни ПТГ в сыворотке. Комбинировать с кальцием, когда есть риск недостаточного потребления кальция с пищей. Терапевтическая цель – сохранять здоровое состояние скелета; не доказано, что добавка витамина D предотвращает другие сопутствующие заболевания ВИЧ-инфицированных пациентов.

^v Роль ВИЧ-терапии, а также отдельных препаратов остается неясной. Согласно опубликованным результатам некоторых исследований, EFV вызывает снижение 25(OH)D, но не 1.25(OH) D. Кроме того, на уровень витамина D могут повлиять ИП, подавляющие преобразование 25(OH)D в 1.25(OH)D.

^{vi} По вопросу о последствиях уровней витамина D ниже референсного диапазона, но без явно выраженного понижения, так же как и по вопросу о величине добавки, полного понимания нет.

Концепция уменьшения числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов

Снижение риска переломов	<ul style="list-style-type: none">• Целенаправленное снижение количества падений путем устранения рисков падения⁽ⁱ⁾.• Обеспечение достаточного потребления кальция (1-1,2 г в день) и витамина D (800-2000 МЕ в день) с пищей⁽ⁱⁱ⁾.• При наличии показаний - скрининг на остеопороз⁽ⁱⁱⁱ⁾ и применение принятых в стране / регионе рекомендаций по лечению остеопороза;<ul style="list-style-type: none">– если рекомендаций нет, то можно назначить бифосфонат^(iv) всем женщинам в постменопаузе с остеопорозом и мужчинам старше 50 лет (МПК Т-балл $\leq -2,5$), а также тем из них, кто имеет патологический перелом в анамнезе; назначение лечения, прежде всего имея в виду МПК, и одновременное рассмотрение других факторов риска (например, возраст);– применение бифосфоната и обеспечение надлежащего потребления кальция и витамина D;– отсутствие значимых взаимодействий между бифосфонатом и антиретровирусными препаратами;– если пациент ранее не получал АРТ: назначение антиретровирусных препаратов, которые не ухудшают МПК^(v);– если поставлен диагноз "остеопороз" и требуется его лечение: оптимизация АРТ, включая в нее препараты, которые либо улучшают показатель МПК, либо никак на него не влияют^(vi);• в сложных случаях (например, у молодых пациентов, женщин в пременопаузе, при повторных переломах, несмотря на поддерживающую терапию костей) - направление к специалисту;• при лечении бифосфонатами: повторение DXA через 2 года и повторное обследование для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения по истечении 3-5 лет.
	<ul style="list-style-type: none">i Методика и инструментарий для оценки риска падений (FRAT); см. www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdfii На стр. 42 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с витамином D.iii На стр. 41 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с заболеваниями костей у ВИЧ-инфицированных пациентов.iv Лечение бифосфонатами, с применением одного из следующих препаратов: алендронат 70 мг раз в неделю перорально; ризедронат 35 мг раз в неделю перорально; ибандронат 150 мг орально раз в месяц или 3 мг раз в 3 месяца внутривенно; золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год внутривенноv Самые большие потери МПК происходят в течение первого года после начала АРТ; при применении схем лечения, включающих TDF и некоторые ИП, потеря МПК увеличивается. Необходимо рассмотреть вопрос о рисках и пользе применения этих препаратов для пациентов с высоким риском переломов.vi Когда пациент, получающий АРТ, переводится на прием TDF, это может вызвать дальнейшую потерю МПК; в то же время, в одном исследовании, проведенном на пожилых пациентах, было показано, что переход с TDF на другую схему (плюс мероприятия по оптимизации уровня витамина D) приводит к увеличению МПК.

Заболевания почек: диагностика и лечение

Диагностика заболеваний почек

		оСКФ ⁽ⁱ⁾		
		≥ 60 мл/мин	30-59 мл/мин	< 30 мл/мин
Протеинурия ⁽ⁱⁱ⁾	БМ/К ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Регулярное наблюдение		<ul style="list-style-type: none"> • Контролировать факторы риска ХЗП и прием нефротоксичных препаратов, включая АРТ^(iv). • При необходимости, отменять или изменять дозировку лекарств^(v). • Проводить УЗИ почек • В срочных случаях обращаться к нефрологу.
	БМ/К ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить факторы риска ХЗП и нефротоксичности лекарств, включая АРВ^(iv) • При необходимости, отменять или изменять дозировку лекарств^(v). • Проводить УЗИ почек • При гематурии и любом уровне протеинурии направлять к нефрологу. • В случае нового ХЗП или нарастающего снижения оСКФ обратиться к нефрологу 		
	БМ/К ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100			

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек^(vi)

Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности	Примечания
1. АРТ	Начинать АРТ немедленно при ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧАН) ^(vii) или серьезных подозрениях на болезнь иммунного комплекса при ВИЧ. Иммуносупрессивная терапия может способствовать проявлению иммунокомплексной гиперчувствительности. Рекомендуется биопсия почек для гистологического подтверждения.
2. Начать прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина-II, если имеет место: а. гипертензия, и/или б. протеинурия.	Тщательно отслеживать уровень оСКФ и К⁺ в начале терапии и при увеличении дозы. а. Целевое артериальное давление: < 130/ 80 мм рт. ст.
3. Общие меры: а. избежание применения нефротоксичных препаратов; б. изменение образа жизни (курение, вес, питание); в. лечение дислипидемии ^(viii) и диабета ^(ix) д. При необходимости, изменение дозировки лекарств.	ХЗП и протеинурия являются независимыми факторами риска ССЗ.

- i** оСКФ: используйте сокращенную МДПЗ, взяв за основу такие параметры, как уровень креатинина в сыворотке, пол, возраст и этническая принадлежность. В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта. Если в анамнезе нет ХЗП, то в течение 2 недель нужно повторно подтвердить аномальное значение оСКФ. Использование кобисистата, а также ИП, вызывает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение оСКФ, так как они подавляют проксимальный канальцевый транспорт креатинина, не ухудшая при этом состояние клубочковой фильтрации: рассмотреть варианты целевого значения после 1-2 месяцев.
- ii** Анализ мочи: использовать полосковый анализ мочи для скрининга на гематурию. Для скрининга на протеинурию используйте полосковый анализ мочи, и если результат ≥ 1+, то нужно проверить отношение белка мочи к креатинину (БМ/К) или провести скрининг БМ/К. Протеинурия считается персистирующей, если она подтверждается в более чем 2 случаях с интервалом > 2-3 недель. Если нет БМ/К, используйте отношение альбумина мочи к креатинину (АМ/К), см.⁽ⁱⁱⁱ⁾
- iii** АМ/К в одноразовой порции мочи предпочтительнее АМ/К, так как определяет общий белок мочи при гломеруло- и тубулопатиях. АМ/К в значительной степени определяет гломерулярные заболевания и может (если нет БМ/К) использоваться для скрининга на ВИЧ-ассоциированное заболевание почек, но не годится для скрининга на тубулярную протеинурию на фоне нефротоксичности, вызванной лекарственными препаратами (например, тенофовиром).. Если имеются значения обоих показателей (БМ/К и АМ/К), то соотношение БМ/К > АМ/К означает тубулярную протеинурию. Значения АМ/К для скрининга: < 30, 30-70 и > 70. У пациентов с диабетом необходимо отслеживать АМ/К. Показатель БМ/К вычисляется как отношение белка мочи (мг/л) к креатинину мочи (ммоль/л); может также выражаться в мг/мг. Коэффициент для пересчета креатинина из мг в ммоль равен 0,000884.
- iv** Повторить анализ мочи и оСКФ, согласно таблице скрининга; см. стр. 6
- v** См. Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек
- vi** Совместное ведение пациента вместе с нефрологом..
- vii** ВИЧАН подозревается, если черная раса и БМ/К > 100 мг/ммоль и нет гематурии.
- viii** См.стр. 40
- ix** См.стр. 38-39

Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами

Почечная патология*	АРВ	Лечение
Проксимальная тубулопатия в сочетании со всеми или некоторыми следующими симптомами: 1. Протеинурия: полосковый анализ мочи > 1, либо подтвержденное увеличение БМ/К > 30 мг/ммоль ⁽ⁱ⁾ . 2. Прогрессирующее снижение оСКФ при оСКФ < 90 мл/мин ⁽ⁱⁱ⁾ . 3. Фосфатурия ⁽ⁱⁱⁱ⁾ : подтвержденная гипофосфатемия на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой.	TDF	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> • Тесты на проксимальную почечную тубулопатию / почечный синдром Фанкони⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Если гипофосфатемия имеет почечное происхождение, рассмотреть возможность наличия нефрогенной патологии костей; необходимо сделать анализы на 25(ОН) витамин D и ПТГ, а также остеосцинтиграфию DEXA. Рассмотреть возможность отмены тенофовира, если имеет место: <ul style="list-style-type: none"> • прогрессирующее снижение оСКФ при отсутствии других причин • подтверждение гипофосфатемии почечного происхождения, для которой нет других причин; • остеопения/остеопороз на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой.
Нефролитиаз: 1. Кристаллурия 2. Гематурия ^(iv) 3. Лейкоцитурия 4. Боль в пояснице 5. Острая почечная недостаточность	IDV ATV (DRV)	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> • Анализ мочи на кристаллурию и камни в почках • Исключить другую причину нефролитиаза • Рентгенография (включая компьютерную томографию) мочевыводящих путей Возможно, прекратить ATV/IDV, если: <ul style="list-style-type: none"> • подтверждено наличие камней в почках; • периодически возникают боли в пояснице +/- гематурия.
Интерстициальный нефрит: 1. Прогрессирующее снижение оСКФ ⁽ⁱⁱ⁾ 2. Тубулярная протеинурия ⁽ⁱⁱⁱ⁾ / гематурия. 3. Эозинофилурия (если нефрит острый)	IDV ATV ^(v)	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> • УЗИ почек • Направление к нефрологу Возможно, прекратить ATV/IDV, если имеет место: <ul style="list-style-type: none"> • прогрессирующее снижение оСКФ при отсутствии других причин;

* Использование COBI, а также ИП, вызывает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение оСКФ, так как они подавляют проксимальный канальцевый транспорт креатинина, не ухудшая при этом состояние клубочковой фильтрации: рассмотреть варианты целевого значения после 1-2 месяцев.

- i БМ/К в разовой порции мочи показывает общий белок мочи, в том числе белок гломерулярного или тубулярного происхождения. Полосковый анализ мочи, в основном, показывает альбуминурию как маркер заболевания почечных клубочков и непригоден для выявления заболевания канальцев.
- ii оСКФ, в соответствии с сокращенной формулой МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- iii См. [Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию \(ППТ\)](#)
- iv Обычно имеет место микрогематурия.
- v ATV может вызвать снижение оСКФ – также без клинически установленного нефролитиаза – но точное определение патологии и клиническая значимость по-прежнему неясны.

Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ):

Показания к обследованию на проксимальную почечную тубулопатию:	Обследование на проксимальную почечную тубулопатию ^(iv) , в том числе:	Рассмотреть возможность отмены тенофовира, если имеет место:
<ul style="list-style-type: none"> • прогрессирующее снижение оСКФ⁽ⁱ⁾ и оСКФ < 90 мл/мин при отсутствии других причин и/или • подтвержденная гипофосфатемия⁽ⁱⁱ⁾ и/или • подтвержденное увеличение БМ/К⁽ⁱⁱⁱ⁾, • почечная недостаточность при общем стабильном состоянии (СКФ < 60 мл/мин), • тубулярная протеинурия^(v). 	<ul style="list-style-type: none"> • тест на фосфаты крови и выведение фосфата с мочой^(vi), • тест на глюкозу крови и глюкозурию, • анализ на сывороточный бикарбонат и pH мочи^(vii), • определение уровня мочевой кислоты в крови и выведения мочевой кислоты с мочой^(viii). • определение уровня калия в сыворотке крови и выведения калия с мочой. 	<ul style="list-style-type: none"> • подтверждена проксимальная почечная тубулопатия при отсутствии других возможных причин.

- i** оСКФ, в соответствии с сокращенной формулой МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- ii** Определяется, если сывороточный фосфат < 0,8 ммоль/л или в зависимости от официально принятых пороговых значений; исключить нефрогенную патологию костей, особенно если уровень щелочной фосфатазы повышен по сравнению с исходным: сделать анализы на 25(ОН) витамин D и ПТГ.
- iii** БМ/К в разовой порции мочи показывает общий белок мочи, в том числе белок гломерулярного или тубулярного происхождения. Полосковый анализ мочи, в основном, показывает альбуминурию, как маркер заболевания почечных клубочков, и не пригоден для выявления заболевания канальцев.
- iv** Остается неясным, какие тесты лучше всего позволяют определить нефротоксический эффект тенофовира. Проявления проксимальной почечной тубулопатии: протеинурия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипоурикемия, почечный ацидоз, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови. Возможные сопутствующие проявления: почечная недостаточность и полиурия. Чаще всего наблюдаются только некоторые из этих нарушений.
- v** В число тестов на тубулярную протеинурию входят тесты на ретинол-связывающий белок, а1 или b2 – микроглобулинурию, цистатин С, аминокацидурию.
- vi** Рассчитывается как фракционная экскреция фосфата (ФЭфосф): (Мочевая кислота_д(мочи)/ Мочевая кислота_д(сыворотки)/ (Креатинин(мочи)/ Креатинин(сыворотки)) в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,2 (> 0,1 при фосфате сыворотки < 0,8 ммоль/л).
- vii** Бикарбонат сыворотки <21 ммоль/л и pH мочи >5,5 указывает на возможный почечный тубулярный ацидоз.
- viii** Фракционная экскреция мочевой кислоты (ФЭмоч.к-ты): (Мочевая кислота(мочи)/ Мочевая кислота(сыворотки)/ (Креатинин(мочи)/ Креатинин(сыворотки)) в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,1.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек

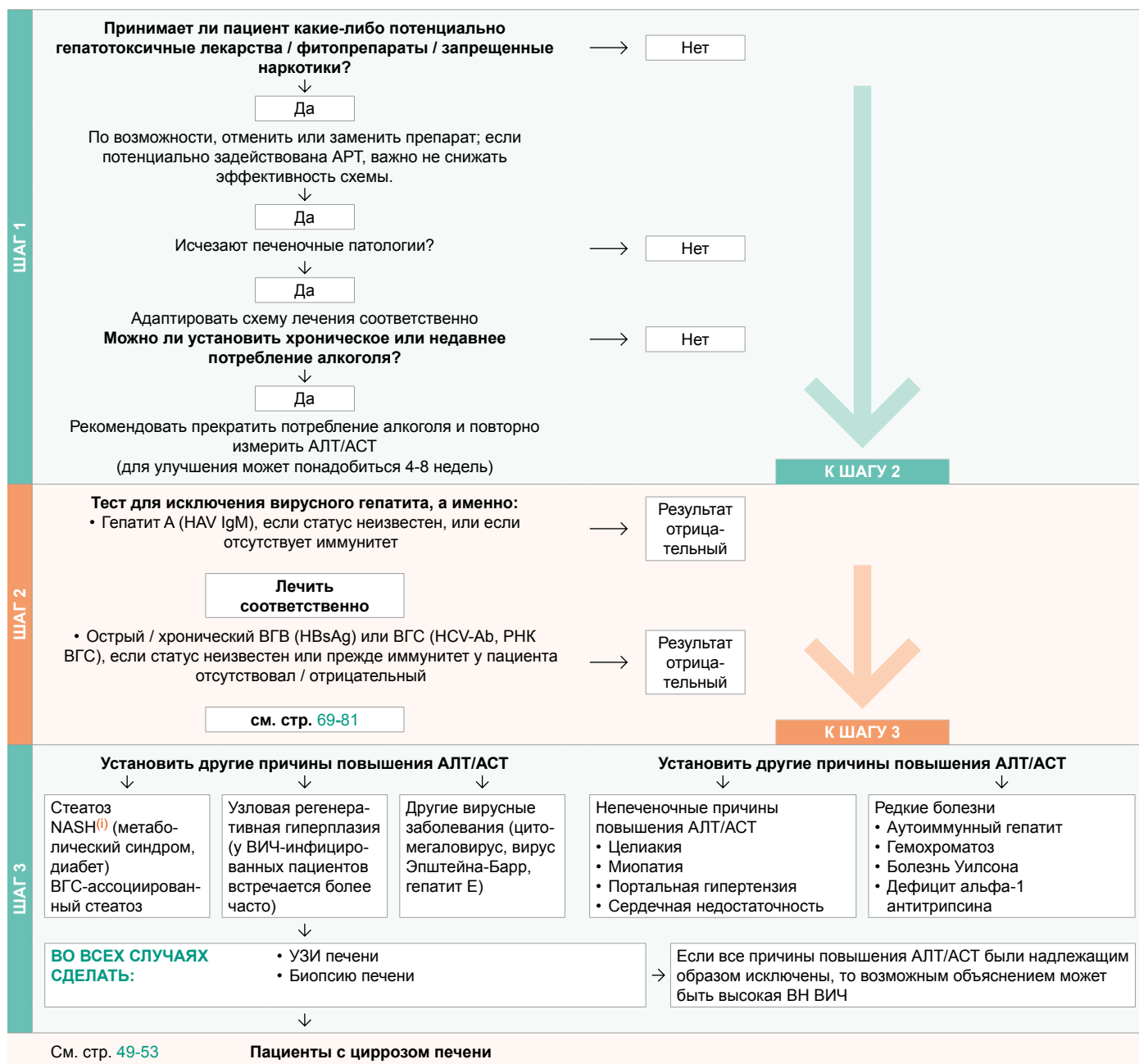
	oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
НИОТ					
ABC	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется	
ddl⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 кг	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	> 60 кг: 100 мг в сутки
	< 60 кг	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч	< 60 кг: 75 мг в сутки
d4T	> 60 кг	30 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)
	< 60 кг	40 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 24 ч	20 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)
FTC		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч
3TC		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾
TDF^(vii)		300 мг каждые 24 ч	300 мг каждые 48 ч	Не рекомендуется. (300 мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	Не рекомендуется. (300 мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч
ABC/3TC	Использовать препараты по отдельности				
ZDV/3TC					
ZDV/3TC/ABC					
FTC/TDF	каждые 24 ч	каждые 48 ч	Использовать препараты по отдельности		
ННИОТ					
EFV	600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется			
ETV	200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
NVP	200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			

	oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ИП					
ATV/r	300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v,vi)			
DRV/r	800/100 мг каждые 24 ч 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
LPV/r	400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
SQV/r	1000/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
TPV/r	500/200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
Другие АРТ					
RAL	400 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v) (дозировка после диализа ^(iv))			
FTC/TDF/COBI/EVG	Не начинать, если oСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если oСКФ <50 мл/мин.			
Маравирок: принимаемый одновременно, без ингибиторов СУРЗА4^(viii)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
Маравирок: принимаемый одновременно с ингибиторами СУРЗА4^(viii)	если oСКФ <80 мл/мин: 150 мг каждые 24 часа ^(viii) кроме 150 мг каждые 12 часов, если назначается совместно с FPV/r				

- i oСКФ, в соответствии с сокращенной формулой МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- ii Снижение дозы, если комбинируется с TDF.
- iii 150 мг – ударная доза.
- iv П/Д: после диализа.
- v Недостаточно информации о пациентах с нарушениями функции почек; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется.
- vi Приводит к нефротоксичности; рассмотреть возможность назначения альтернативного ИП, если ранее проявлялось ХЗП.
- vii Приводит к нефротоксичности; рассмотреть возможность назначения альтернативной АРТ, если ранее проявлялось ХЗП.
- viii См. особые рекомендации в клинико-фармакологической карте (SPC); применять с осторожностью, если oСКФ <30 мл/мин

Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенными АЛТ/АСТ

Установите потенциальную причину повышения печеночных ферментов, используя следующую схему:



ⁱ Неалкогольный стеатогепатит

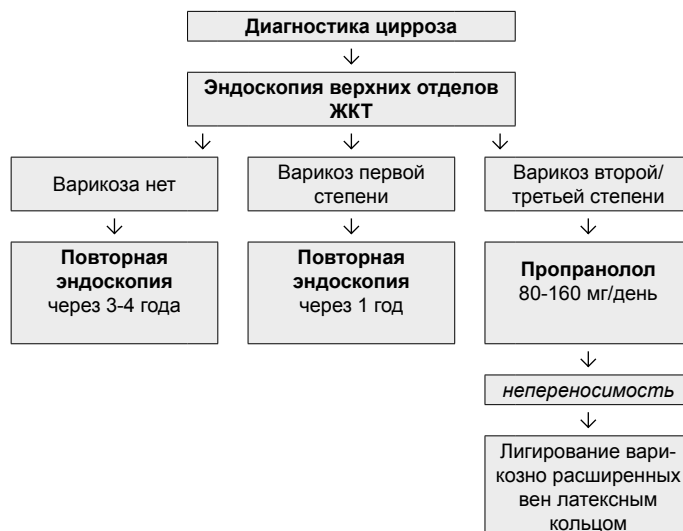
Цирроз печени: классификация и наблюдение

Классификация степеней тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью

	Количество баллов*		
	1	2	3
Общий билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Альбумин в сыворотке крови, г/л (мкмоль/л)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
МНО	< 1,7	1,71-2,20	> 2,20
Асцит	Нет	Легкий / Умеренный (чувствительный к диуретикам)	Тяжелая (рефрактерный к диуретикам)
Печеночная энцефалопатия	Нет	Степень I-II (уменьшается на фоне лечения)	Степень III-IV (рефрактерная)

* 5-6 баллов: класс А
 7-9 баллов: класс В
 10-15 баллов: класс С

Методика наблюдения варикозного расширения вен и первичная профилактика



Цирроз печени: лечение

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени необходимо проводить в сотрудничестве со специалистами по заболеваниям печени. Более общие указания по лечению см. ниже.

О коррекции дозировок антиретровирусных препаратов, см. [Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени](#).

На терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП) назначение EFV может повысить риск появления ЦНС-симптомов.

Тем не менее, АРТ также (если не указано иное) приносит пользу пациентам с циррозом печени.

См. [Диагностика и лечение гепаторенального синдрома \(ГРС\)](#).

Лечение гиперволемической гипонатриемии	Стратегия лечения печеночной энцефалопатии
<ol style="list-style-type: none"> Ограничение потребления жидкости: 1000-1500 мл/день (для потребления бульона ограничений нет). Если ограничение потребления жидкости не эффективно, то рассмотреть вопрос о пероральном применении толваптама <ol style="list-style-type: none"> Начать в стационаре в дозировке 15 мг/день в течение 3-5 дней, затем повышать до 30-60 мг/день и применять до нормализации концентрации натрия в сыворотке крови; продолжительность лечения неизвестна, поскольку его эффективность и безопасность определялись лишь в краткосрочных (1 месяц) клинических исследованиях. Концентрация натрия в сыворотке крови должна быть предметом пристального наблюдения, особенно в первые дни лечения, и каждый раз, когда увеличивается дозировка препарата или изменяется клиническое состояние пациента. Следует избегать быстрых изменений концентрации натрия в сыворотке крови (более чем на 8 ммоль/день), чтобы предотвратить появление синдрома осмотической демиелинизации. Пациент может быть выписан из стационара после того как уровень концентрации натрия в сыворотке крови стабилизируется и в дальнейшем не требуется корректировать дозировку препарата. 	<p>Общая терапия</p> <ol style="list-style-type: none"> Выявить и лечить провоцирующий фактор (желудочно-кишечное кровотечение, инфекция, преренальная азотемия, запор, успокоительные средства). При тяжелой форме печеночной энцефалопатии может оказаться, что необходимо на краткий срок (не более 72 часов) сократить потребление белков. <p>Специфическая терапия</p> <p>30 см³ лактулозы перорально каждые 1-2 часа до тех пор, пока не опорожнится кишечник, затем подобрать дозировку для обеспечения двух-трехразовой дефекации в день оформленным стулом (обычно эта дозировка составляет 15-30 см³ перорально два раза в день).</p> <p>Клизмы с лактулозой (300 см³ на 1 л воды) для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально. Лечение лактулозой может быть прервано, если устранен провоцирующий фактор.</p>

Стратегия лечения неосложненных асцитов	
Общая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Асцит следует лечить после того, как остальные осложнения вылечены. Избегайте применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Профилактика норфлоксацином (400 мг перорально 1 раз в день) для пациентов с1) содержанием белка в асцитической жидкости < 1,5 мг/дл, 2) нарушениями функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови > 1,2 мг/дл, АМК = 25 мг/дл), 3) концентрацией натрия в сыворотке крови =130 мэкв/л), или 4) тяжелой печеночной недостаточностью (классификация по Чайлд-Пью = 9, уровень сывороточного билирубина = 3 мг/дл).
Специфическая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Ограничение потребления соли: 1-2 г/день Смягчить ограничение, если оно привело к снижению потребления пищи. Парацетез с удалением большого количества жидкости, в качестве начальной терапии, только для пациентов с напряженным асцитом. Ввести внутривенно альбумин (6-8 г/литр извлеченной асцитической жидкости).
Дальнейшие действия и цели	<ul style="list-style-type: none"> Регулировать дозировку диуретика каждые 4-7 дней. Взвешивать пациентов не реже чем еженедельно, а уровни АМК, креатинина и электролитов нужно определять с интервалом в 1-2 недели, пока корректируется дозировка. Увеличивать дозировку диуретиков вдвое, если потеря веса < 2 кг в неделю, а уровни АМК, креатинина и электролитов стабильны. Уменьшать дозировку диуретиков вдвое или их отменить, если потеря веса ≥ 0,5 кг/день или имеются аномальные значения уровней АМК, креатинина или электролитов. Максимальная дозировка диуретиков: Спиронолактон (400 мг 1 раз в день) и фуросемид (160 мг 1 раз в день)

Питание пациентов с циррозом печени	
<p>Потребность в калориях</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25-30 ккал/кг веса тела в день, при нормальном весе тела <p>Потребность в белках</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендуется ограничивать потребление белков (см. выше об исключении из этого правила в случае печеночной энцефалопатии). 	<ul style="list-style-type: none"> • Тип: с высоким содержанием аминокислот (неароматических) с разветвленными цепями . • Некоторые исследования подтверждают, что парентеральные белки несут в себе меньше риска энцефалопатии, если они не преобразованы бактериями толстой кишки в NH₃. <p>Питательные микроэлементы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mg и Zn

Обезболивание для пациентов с печеночной недостаточностью	
<ul style="list-style-type: none"> • Ацетаминофен можно использовать; при назначении дневной дозы соблюдать осторожность (не более 2 г/день). • Применения НПВС следует избегать, т. к. у пациентов с циррозом печени они провоцируют желудочно-кишечные кровотечения. Пациентов с декомпенсированным циррозом НПВС могут привести к почечной недостаточности. 	<ul style="list-style-type: none"> • Опиоидные анальгетики не противопоказаны, но их нужно применять с осторожностью для пациентов, у которых имелась печеночная энцефалопатия.

Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному.
<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ каждые 6 месяцев. Тест на альфа-фетопротеин - малоинформативный метод, т.к. он обладает малой чувствительностью и специфичностью. • Если на УЗИ обнаружится подозрительное патологическое образование, провести компьютерную томографию (+ артериальная фаза) или динамическую МРТ с контрастом. • Провести тонкоигольную биопсию печени, если результаты компьютерной томографии или МРТ неубедительны.

Когда нужно делать трансплантацию печени Лучше всего на ранней стадии, так как болезнь прогрессирует быстро
<p>= оценка по шкале MELD⁽ⁱⁱ⁾ 10-12 баллов (если 15 баллов – внести в лист ожидания трансплантации). Декомпенсированный цирроз печени (имеется не менее одного из нижеперечисленных осложнений)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Асцит • Печеночная энцефалопатия • Кровотечение из варикозных вен пищевода • Спонтанный бактериальный перитонит • Гепаторенальный синдром • Гепатопульмональный синдром • Гепатоцеллюлярная карцинома

- i Альфа-фетопротеин может также измеряться в мкг/л (пороговое значение 400 остается прежним).
- ii Обе величины – концентрация креатинина и концентрация билирубина в сыворотке крови – измеряются в мг/дл. Оценка по шкале MELD = 10 {0,957 Ln (креатинин в сыворотке (мг/дл)) + 0,378 Ln (общий билирубин (мг/дл)) + 1,12 Ln (MHO) + 0,643}. См. www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/

Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)

Диагностика	<p>Если у пациента цирроз и асцит, а уровень креатинина > 1,5 мг/дл – подозрение на гепаторенальный синдром. Этот диагноз ставится методом исключения – прежде чем его поставить, нужно исключить или устранить следующие нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сепсис (необходимо комплексное бактериологическое обследование различных сред организма); • дегидратация (кровотечение, диарея, чрезмерный диурез); • сосудорасширяющие факторы; • органическая почечная недостаточность (осадок мочи, УЗИ почек). <p>Необходимо прервать прием диуретиков и увеличить интраваскулярный объем посредством внутривенного введения альбумина.</p> <p>Если, несмотря на все вышеперечисленное, дисфункция остается, то ставится диагноз "гепаторенальный синдром".</p>		
Рекомендуемая терапия	<p>Трансплантация печени (приоритет согласно количеству баллов по шкале MELD). Если пациент внесен в список направленных на трансплантацию печени, то его оценка (количество баллов) по шкале MELD должно ежедневно отслеживаться и передаваться в трансплантационный центр.</p>		
Альтернатива ("шунтирующая терапия")	Вазоконстрикторы	Октреотид	100-200 мкг подкожно 3 раза в день → Цель: повысить среднее артериальное давление на 15 мм рт. ст.
		+ Мидодрин	5-15 мг перорально 3 раза в день
		или терлипессин ⁽ⁱ⁾	0,5-2,0 мг внутривенно каждые 4-6 часов
	и внутривенно альбумин (и то, и другое в течение не менее чем 7 дней)		50-100 г внутривенно 1 раз в день

ⁱ Было показано, что тезаморелин (стимулятор гормона роста) уменьшает объем висцеральных жировых отложений, но при прекращении приема этот эффект теряется; в настоящее время препарат в Европе не лицензирован.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени

НИОТ	
ABC	Классификация по Чайлд-Пью 5–6: 200 мг 2 раза в день (использовать раствор для перорального приема)
	Классификация по Чайлд-Пью > 6: Противопоказано
ddl	Противопоказано
	В случае применения: без коррекции дозировки
d4T	Противопоказано
	В случае применения: без коррекции дозировки
FTC	Без коррекции дозировки
3TC	Без коррекции дозировки
TDF	Без коррекции дозировки
FTC + TDF	Без коррекции дозировки
ZDV	Уменьшить дозу на 50%, или вдвое увеличить интервалы между приемами, если классификация по Чайлд-Пью > 9
ННИОТ	
DLV	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
EFV	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
EFV + FTC + TDF	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
ETV	Классификация по Чайлд-Пью < 10: без коррекции дозировки
NVP	Классификация по Чайлд-Пью > 6: противопоказано

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью 7-9: 300 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью > 9: не рекомендуется
	Для пациентов с нарушениями функции печени (классификация по Чайлд-Пью > 7) бустирование ритонавиром не рекомендуется
DRV	Легкое или умеренное нарушение функции печени: без коррекции дозировки
	Тяжелое нарушение функции печени: не рекомендуется
FPV	Только для пациентов, ранее не получавших ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью 5-9: 700 мг два раза в день
	Классификация по Чайлд-Пью 10-15: 350 мг два раза в день
	Для пациентов, ранее получавших ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью 5-6: 700 мг два раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью 7-9: 450 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
	Классификация по Чайлд-Пью 10-15: 300 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
IDV	Легкая или умеренная печеночная недостаточность: 600 мг каждые 8 ч
LPV/r	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
NFV	Легкое нарушение функции печени: без коррекции дозировки Умеренное или тяжелое нарушение функции печени: не рекомендуется
RTV	См. рекомендации для первичного ИП
SQV	Легкое или умеренное нарушение функции печени: применять с осторожностью
	Тяжелое нарушение функции печени: противопоказано
TPV	Классификация по Чайлд-Пью < 7: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью > 6: противопоказано
Ингибитор фузии	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации, вероятно, увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки

Примечание: Дисфункция печени является важным показанием для проведения терапевтического мониторинга лекарств, так как опыт коррекции таких дозировок в клинических условиях весьма ограничен.

Липодистрофия: профилактика и лечение

ЛИПОАТРОФИЯ	ЛИПОГИПЕРТРОФИЯ
<p>Предупреждение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Избегать приема d4T и ZDV или заранее заменить их в схеме АРТ. • Схемы лечения, включающие ИП/р, приводят к большему увеличению жировых отложений на конечностях, чем схемы лечения, включающие ННИОТ. • Схемы лечения, не включающие НИОТ, приводят к большему увеличению жировых отложений, чем схемы лечения, которые их содержат. • В observational исследованиях связь между применением ингибиторов интегразы (ИИ) и CCR5-рецептора и липоатрофией не отмечалась, но проспективных сравнительных исследований для выяснения этого вопроса не проводилось. <p>Лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модификация АРТ. <ul style="list-style-type: none"> – Замена d4T или ZDV на ABC или TDF: <ul style="list-style-type: none"> – только модификация АРТ доказанно влияет на восстановление подкожного жира; общее количество жира на конечностях увеличивается примерно на 400-500г в год; – Новый препарат может вызвать токсические поражения; см. Нежелательные действия антиретровирусных препаратов (по классам) – Переход на схему без НИОТ: <ul style="list-style-type: none"> – увеличение общего количества жира на конечностях примерно на 400-500 г в год; – возможное повышение риска дислипидемии. • Хирургическое вмешательство: <ul style="list-style-type: none"> – предлагается только для облегчения симптомов лицевой липоатрофии. 	<p>Предупреждение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нет проверенной стратегии. • ATV/r был ассоциирован с более значительным увеличением абдоминальных жировых отложений, чем EFV. • При эффективной АРТ ожидается набор веса, означающий «возврат к здоровью» в ответ на лечение. • Снижение веса или избегание набора веса может уменьшить висцеральные жировые отложения. • Следует избегать применения флутикасона для ингаляций (и других ингаляционных кортикостероидов) с RTV-бустированным ИП, так как это может привести к синдрому Кушинга или к адренальной недостаточности. <p>Лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диета и физические нагрузки могут уменьшить висцеральные отложения; <ul style="list-style-type: none"> – количество данных ограничено, но возможно уменьшение висцеральной жировой ткани и улучшение чувствительности к инсулину и состояния липидов крови, особенно при ожирении, сопряженном с липогипертрофией; – нет данных о проспективных исследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов с целью точного определения степени диеты и физических нагрузок, необходимых для стабильного снижения висцеральных жировых отложений; – может усугубить подкожную липоатрофию. • Долгосрочная эффективность фармакологического лечения липогипертрофии не доказана, есть риск новых осложнений. • Гормон роста <ul style="list-style-type: none"> – уменьшает висцеральные жировые отложения; – может усугубить подкожную липоатрофию и резистентность к инсулину. • Тезаморелин⁽ⁱ⁾ • Метформин <ul style="list-style-type: none"> – уменьшает висцеральные жировые отложения у людей с резистентностью к инсулину; – может усугубить подкожную липоатрофию. • Для локализованных липом и «бычьего горба» может применяться хирургическое лечение; <ul style="list-style-type: none"> – длительность эффекта может быть различной.

i См. [Диагностика и лечение гепаторенального синдрома \(ГРС\)](#)

Гиперлактатемия и лактат-ацидоз: диагностика, профилактика, наблюдение и лечение

Факторы риска	Профилактика / Диагностика	Симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Прием ddI > d4T > ZDV • Коинфекция ВГС/ВГВ. • Прием рибаривина • Заболевания печени • Низкий CD4 • Беременность • Женский пол • Ожирение 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать комбинации d4T + ddI. • Стандартное отслеживание лактата в сыворотке не рекомендуется, поскольку не позволяет выявить риск лактат-ацидоза. • Измерение лактата сыворотки, бикарбоната и газов в артериальной крови + pH показано в случае наличия симптомов, предполагающих гиперлактатемию. • Тщательный мониторинг симптомов, если имеется более одного фактора риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперлактатемия: необъяснимая тошнота, боли в животе, гепатомегалия, повышенная АЛТ и/или АСТ, потеря веса. • Ацидемия: астения, диспноэ, аритмии. • Синдром, похожий на синдром Гийена-Барре.

Лечение

Лактат сыворотки (ммоль/л)	Симптомы	Действия
> 5 ⁽ⁱ⁾	Да/Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Повторить тест в стандартных условиях, чтобы подтвердить и получить значения артериального pH и бикарбоната⁽ⁱ⁾ • Если подтверждается, исключить другие причины: <ul style="list-style-type: none"> – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат ↓⁽ⁱ⁾: отменить все НИОТ; – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат в норме: смена схемы НИОТ с препаратов высокого риска на препараты низкого риска и тщательный мониторинг ИЛИ отмена всех НИОТ.
2-5	Да	Исключить другие причины; если ничего не найдено: внимательно наблюдать пациента ИЛИ обдумать смену НИОТ высокого риска на НИОТ низкого риска ИЛИ отменить НИОТ.
2-5	Нет	Повторить тест. Если подтверждается: внимательно наблюдать.
< 2		Нет

ⁱ Лактат-ацидоз – это редкое, но угрожающее жизни состояние, обычно сопровождающееся симптомами; высокий риск, если лактат сыворотки > 5 и особенно > 10 ммоль/л.

Ведение пациентов с лактат-ацидозом (независимо от уровня лактата в сыворотке)

Госпитализировать пациента. Отменить все НИОТ. Вводить жидкости внутривенно. Можно применять витамины (комплекс витаминов группы В форте 4 мл два раза в день, рибофлавин 20 мг два раза в день, тиамин 100 мг два раза в день; L-карнитин 1000 мг два раза в день), хотя польза не доказана.

Поездки

Общие предосторожности	<ul style="list-style-type: none">• Отложить поездку до клинической стабилизации и назначения лечения.• В неотложных случаях представить рецепт на лекарственное средство и направление к врачу.• Для ввоза личных медикаментов и шприцов предоставить медицинскую справку.• При перевозке антиретровирусного препарата, нужно часть положить в багаж, а другую часть – в ручную кладь.• Остерегаться поддельных лекарств.
АРТ	<ul style="list-style-type: none">• При переезде в другой часовой пояс сохраняйте те же часы приема лекарств (например, в 23 часа местного времени), укорачивая временной интервал до следующего приема, если летите по направлению на восток.
Уведомление о повышенной восприимчивости ⁽ⁱ⁾ ВИЧ-инфицированных	<p>1. Соблюдать пищевую гигиену</p> <ul style="list-style-type: none">• Бактериальный энтероколит например: сальмонелла, шигелла, кампилобактер• Кишечный паразитоз циклоспоры, криптоспоридии, изоспоры, микроспоридии <p>2. Избегать укусов насекомых</p> <ul style="list-style-type: none">• репелленты (ДЭТА ≥ 30%, перметрин)• Малярия химиопрофилактика / неотложная медицинская помощь ⁽ⁱⁱ⁾• Желтая лихорадка, см. стр. 58• Лейшманиоз остерегаться москитов (собак)

Советы по ограничениям на поездки – см. www.hivtravel.org

- i** Восприимчивость повышается по причине ВИЧ-ассоциированного разрушения лимфоретикулярной ткани кишечника, а также низкого уровня CD4.
- ii** В соответствии с риском малярии в месте пребывания и национальными руководствами; советы по приверженности имеют особенно важное значение для пациентов, которые посещают друзей или родственников. См. [Взаимодействие антиретровирусных и противомалярийных препаратов](#)

Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов

Противомаларийные средства	Показания ⁽ⁱ⁾	ННИОТ EFV, NVP, ETV	RPV, RAL, MVC	ИП COBI (C)
Мефлохин (M) CYP 3A4	P/T	↓	→	→ M может снизить ИП/С (RTV ~35 %)
Артемизинин/ Артемизинин (A) ⁽ⁱⁱ⁾ CYP 2B6, 3A4, 2A6, 2C19	T	↓ A и дигидроартемизин; A и метаболиты снижают NVP, но не EFV/ETR	→ A может снизить RPV, MVC	↑ A отслеживание токсичности (печень)
Люмефантрин (L) CYP 3A4	T	↓	→	↑LPV повышает люмефантрин в 2-3 раза
Атоваквон (At) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Прогуанил (P) ^(iv) CYP 2C19	P/T	↓ Увеличение ETV	→	↓ At и P принимать с жирной пищей, предусмотреть увеличение дозы
доксциклин	P	возможно ↓	→	→
Хлорохин CYP 3A4, 2D6	T	→	→	возможно ↑
Хинин (Q) CYP 3A4	T	↓ Рассмотреть возможность увеличения дозы	→	↑ RTV повышает Q в 4 раза: рассмотреть возможность снижения дозы, отслеживать токсичность (звон в ушах). ОСТОРОЖНО: PI и Q удлиняют интервал QT
примахин CYP 2E1, 2B6, 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	возможно ↑ гемолитических метаболитов	→	Сведений нет

CYP: подтипы цитохрома P450, которые метаболизируют препарат

Условные обозначения

- ↑↓ указывают влияние антиретровирусных препаратов на противомаларийные средства / основной метаболит
- i** P: использовать для профилактики; T: использовать для лечения.
- ii** (A) Артемизинин и основной метаболит (дигидроартемизинин) являются активными соединениями.
- iii** (At) повышает уровни ZDV на 35%
- iv** Синергетический эффект с A связан с P, а не с его активным метаболитом; значит, предположительно, нет явного эффекта стимуляции/подавления.

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается.
- возможно взаимодействие (рассмотреть возможность лечения до поездки и провести терапевтический мониторинг лекарств).
- клинически значимое взаимодействие; не использовать, либо использовать с осторожностью.

Вакцинация

<ul style="list-style-type: none"> • Вакцинация проводится в соответствии с национальными рекомендациями для здоровых людей. • Введение полисахаридной вакцины отложить до тех пор, когда уровень CD4 достигнет 200 кл/мкл. • Рассматривать возможность повторных прививок, которые проводятся при CD4 < 200 кл/мкл (CD4% < 14) после адекватной иммуновосстановительной терапии. • Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов ответ на вакцинацию может быть значительно ослаблен, следует рассмотреть определение титра антител, чтобы оценить их эффективность. 	<ul style="list-style-type: none"> • Для ослабленных живых вакцин⁽ⁱ⁾ (в дополнение к общим ограничениям для населения в целом): <ul style="list-style-type: none"> • *прививки от ветряной оспы, кори, свинки, краснухи и желтой лихорадки противопоказаны, если CD4 < 200 кл/мкл (14%) и/или в случае СПИД • пероральные прививки от брюшного тифа и полиомиелита противопоказаны, поскольку имеются инактивированные вакцины
--	--

Инфекция	Основания для вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов	Примечания
Вирус гриппа	Повышенная заболеваемость пневмонией	Ежегодно
Вирус папилломы человека	Равный с ВИЧ риск заражения. Повышенная заболеваемость раком мозга и раком анального канала.	Если заражение вирусом папилломы человека установлено, эффективность вакцинации является спорным вопросом.
Вирус гепатита В	Равный с ВИЧ риск заражения. ВИЧ ускоряет развитие заболевания печени.	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Рассмотреть возможность удвоения дозы (40 мкг) и внутрикожной вакцинации пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ, особенно в случае низкого уровня CD4 и высокой вирусемии. Повторять дозы до тех пор, когда результат теста на антитела к HBs-антигену гепатита В станет ≥ 10 МЕ/л или ≥ 100 МЕ/л (в соответствии с национальными рекомендациями). См. стр. 69
Вирус гепатита А	В зависимости от характера риска (поездки, МСМ, внутривенная наркомания, активный гепатит В или С).	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Проверять титр антител у пациентов из групп риска. См. стр. 69
<i>Менингококк (Neisseria meningitidis)</i>	Как для общего населения.	Использовать конъюгированную вакцину (2 дозы), при наличии. затем продолжить, используя полисахаридную вакцину
<i>Пневмококк (Streptococcus pneumoniae)</i>	Повышенная заболеваемость и повышенная степень тяжести инвазивной инфекции.	Рассмотреть возможность использования 13-валентной конъюгированной вакцины вместо полисахаридной вакцины PPV-23 (при наличии) ⁽ⁱⁱ⁾ Рассмотреть возможность (единичной) ревакцинации вакциной PPV-23 через 5 лет ⁽ⁱⁱⁱ⁾
Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (VZV)	Повышенная заболеваемость и степень тяжести ветряной оспы и опоясывающего лишая.	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. О противопоказаниях см.*
Вирус желтой лихорадки	Разрешение на поездки в определенные страны (предоставить освобождение от прививок, если в действительности нет риска заражения).	Противопоказано, если имеется (в текущий момент или в анамнезе) гематологическая неоплазия или удаление/облучение тимуса. Относительные противопоказания, если возраст > 60 лет! О других противопоказаниях см.*

- i Вводить живые вакцины одновременно или с интервалом в 4 недели.
- ii 13-валентная конъюгированная вакцина может заменить 23-валентную полисахаридную вакцину как более иммуногенная.
- iii Многократная ревакцинация может ослабить иммунный ответ.

Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией

Скрининговые вопросы о сексуальном и репродуктивном здоровье, а также о состоянии половой функции, должны задаваться каждый раз, когда ВИЧ-инфицированный пациент приходит на прием к врачу.

Передача ВИЧ половым путем

Действенные меры по предотвращению передачи ВИЧ половым путем

Мера	Примечания
Использование женского или мужского презерватива	<ul style="list-style-type: none">Эффективно для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих и не получающих лечение
Постконтактная профилактика	<ul style="list-style-type: none">Рекомендуется во всех случаях незащищенного анального или вагинального секса, когда у одного партнера определяется ВН ВИЧ, а второй партнер серонегативен.Начинать надо как можно раньше, не позднее чем через 72 часа после полового контакта.
АРТ для ВИЧ-инфицированного партнера	<ul style="list-style-type: none">Считается эффективной после 6 месяцев полностью супрессивной терапии, при отсутствии активных ИППП.Рекомендуется, например, для ВИЧ-дискордантных пар⁽ⁱ⁾

i См. стр. 7

Скрининг и лечение ИППП

Для всех ВИЧ-инфицированных пациентов, живущих половой жизнью, скрининг на ИППП должен проводиться при постановке диагноза ВИЧ, а затем ежегодно, либо в случае появления признаков ИППП. Диагностика должна проводиться в соответствии с местными или национальными рекомендациями. Более подробные рекомендации можно найти на www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm

ВИЧ-инфицированных пациентов и их половых партнеров необходимо обследовать на наличие следующих ИППП:

Репродуктивное здоровье

Вопросы, касающиеся репродуктивного здоровья, должны обсуждаться в первоочередном порядке с обоими партнерами, особенно в дискордантных парах. Доказано, что RAL, RPV и НИОТ не взаимодействуют с пероральными противозачаточными средствами.

Советы для ВИЧ-дискордантных пар, желающих иметь детей

Скрининг обоих партнеров на ИППП (и лечение, если потребуется) является обязательным. ВИЧ-инфицированные женщины, желающие забеременеть, должны: (1) избегать применения ddl, d4T и тройных НИОТ; избегать EFV в первом триместре беременности; из числа ИПП/р предпочесть LPV/r, SQV/r или ATV/r; если лечение с применением NVP, RAL или DRV/r уже начато, то его можно продолжить; см. стр. 12; (2) предусмотреть лечение ВИЧ-положительного партнера, с целью снижения риска передачи ВИЧ партнеру, который его не имеет.

Не существует единого способа, который бы полностью гарантировал предотвращение передачи ВИЧ; ниже приводится перечень избранных мер, по мере возрастания степени обеспечиваемой безопасности для ВИЧ-дискордантных пар, при условии отсутствия ИППП:

- Незащищенный секс в периоды максимальной фертильности (определяемые путем мониторинга менструального цикла), если у ВИЧ-инфицированного партнера не определяется ВН ВИЧ;
- если партнер-мужчина не является ВИЧ-инфицированным: введение семенной жидкости шприцем во влагалище в периоды максимальной фертильности;
- если партнер-мужчина является ВИЧ-инфицированным: очистка спермы (для удаления вируса), с применением интрацитоплазматического введения спермы или без него.

Нарушения половой функции

Имеются применимые для всех групп населения рекомендации по лечению нарушений половой функции у мужчин, но для женщин таких рекомендаций нет. Обращаться к специалисту, по мере необходимости. См. [Нарушения половой функции](#) и [Лечение нарушений половой функции у ВИЧ-инфицированных мужчин](#)

	Терапия	Примечания
Хламидиоз	Рассмотреть возможность назначения доксициклина (100 мг 2 раза в день в течение 7-10 дней) или офлоксацина (200 мг 2 раза в день), эритромицина (500 мг 1 раз в день в течение 7 дней) или азитромицина (1 г один раз). Для <i>Lymphogranuloma venereum</i> предусмотреть назначение доксициклина (100 мг 2 раза в день в течение не менее чем 3 недель).	<ul style="list-style-type: none"> У ВИЧ-инфицированных МСМ может вызвать стойкий к лечению проктит. Учитывать ко-инфекции с <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Гонорея	Лечение, рекомендованное согласно географическим особенностям по резистентности. Варианты: Ципрофлоксацин (500 мг перорально один раз), левофлоксацин (250 мг перорально один раз), или цефтриаксон (250 мг один раз). Можно назначить азитромицин (1 г перорально один раз), для одновременного лечения коинфекции хламидиозом.	<ul style="list-style-type: none"> Может вызвать проктит, простатит и эпидидимит. У женщин - часто бессимптомно. Высокая резистентность к фторхинолонам.
Вирусный гепатит В Вирусный гепатит С	См. таблицу по коинфекциям ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ на стр. 69, 72-85	<ul style="list-style-type: none"> Прерывание приема TDF, 3ТС или FTC может привести к реактивации ВГВ. В Европе имеются кластеры острой инфекции ВГС у ВИЧ-инфицированных МСМ.
Вирус папилломы человека	Лечение генитальных папиллом - непростая задача. Рассмотреть возможность оперативного удаления с помощью лазерной хирургии, инфракрасной коагуляции, криотерапии и т.д. Лечение преинвазивных поражений шейки матки, а также внутрианальных и перианальных поражений должно проводиться в соответствии с местными или национальными рекомендациями.	<ul style="list-style-type: none"> Инфекция, в большинстве случаев, является бессимптомной; рецидивы генитальных папиллом встречаются часто. Для всех ВИЧ-инфицированных женщин рекомендуется проводить цитологическое исследование соскоба шейки матки (ПАП-мазок). Скрининг анальных папиллом и ПАП-мазок рекомендуется проводить для всех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые занимаются анальным сексом. В случае обнаружения подозрительных клеточных образований, рекомендуется проведение аноскопии высокого разрешения (ректальной пальпации и внешнего осмотра недостаточно).
Генитальный вирусный герпес 2-го типа	Первичная инфекция Ацикловир (400–800 мг перорально 3 раза в день) или валацикловир (500 мг 2 раза в день) в течение 5 дней.	<ul style="list-style-type: none"> Лечение генитального вирусного герпеса 2-го типа не предотвращает передачу ВИЧ-инфекции, и лишь умеренно предотвращает прогрессирование ВИЧ.
Сифилис	Первичный/вторичный сифилис: Бензатин пенициллин G (2,4 млн МЕ внутримышечно одноразовая доза). Латентный сифилис на поздней стадии, или сифилис неизвестной продолжительности: Бензатин пенициллин (2,4 млн МЕ внутримышечно в дни 1, 8 и 15); другие варианты, такие как доксициклин (100 мг 2 раза в день), или эритромицин (2 г/день) в течение 2 недель, считаются менее эффективными. Нейросифилис: Пенициллин G (6x3-4 млн МЕ внутривенно в течение не менее чем 2 недель)	<ul style="list-style-type: none"> Возможны атипичные результаты серологического теста и клинические проявления. Рассмотреть возможность тестирования спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с неврологическими симптомами (признаки антител интратекального происхождения, плеоцитоз и т.д.). Успешное лечение устраняет клинические симптомы и/или снижает результат VDRL-теста (серологической пробы на сифилис) не менее чем на 2 титра. Серологический тест не дает возможности различить повторную инфекцию и реактивацию.

Нарушения половой функции

При наличии жалоб на проблемы в половой жизни	Каков в точности характер проблемы? На каком этапе (или – на каких этапах) цикла полового ответа проявляется эта проблема?	<p>1. Желание (отсутствие полового влечения или либидо; несовпадение желаний с партнером; отвращение к половой жизни).</p> <p>2. Возбуждение (затруднения с физическим и/или субъективным сексуальным возбуждением; трудности или невозможность достижения и сохранения эрекции в состоянии, достаточно твердом для полового акта (М), т.е. эректильная дисфункция; отсутствие или нарушения ночной эрекции (М); затруднения с лубрикацией (Ж); трудности с сохранением возбуждения)</p> <p>3. Оргазм (затрудненное достижение оргазма).</p> <p>4. Боль (болевые ощущения при половом акте; трудности с проникновением во влагалище или в анальное отверстие — страх, напряжение мышц; нехватка сексуального удовлетворения и удовольствия)</p>	
Выявление причин	Психологические или социальные проблемы?	Стигмы, изменение телесного облика, депрессия, боязнь заразиться ВИЧ-негативного партнера.	<i>Обратиться к психотерапевту</i>
	Соответствующее сопутствующее заболевание?	ССЗ (примечание: если полный половой ответ возможен – например, с другим партнером, посредством мастурбации или при ночной эрекции, то это значит, что главные соматические факторы не затронуты).	<i>Обратиться к урологу, андрологу, кардиологу</i>
	Соответствующее лечение, прием лекарств, факторы образа жизни?	Препараты, связанные с нарушениями половой функции: 1) психотропные (антидепрессанты, антиконвульсанты, нейролептики, бензодиазепины), 2) гиполипидемические (статины, фибраты), 3) гипотензивные (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, альфа-блокаторы), 4) другие (омепразол, спиронолактон, метоклопрамид, финастерид, циметидин); 5) вопрос о влиянии антиретровирусных препаратов является спорным, а эффективность замены препаратов не доказана клиническими исследованиями.	<i>Обратиться к клиническому фармакологу</i>
	Имеются признаки гипогонадизма у мужчин?	Признаки дефицита тестостерона (снижены сексуальное возбуждение и влечение; малая частота сексуальных мыслей и фантазий; редкость или отсутствие эрекции по ночам; сниженная чувствительность гениталий; потеря жизненных сил; потеря мышечной массы и силы мускулов, уменьшение волосяного покрова тела).	<i>Обратиться к эндокринологу</i>

Лечение нарушений половой функции у ВИЧ-инфицированных мужчин

Лечение эректильной дисфункции	Лечение преждевременной эякуляции
<p>Прежде всего, пероральный прием ингибиторов PDE5 (силденафил, тадалафил, варденафил).</p> <ul style="list-style-type: none">• Не менее чем за 30 минут до начала полового акта.• Снизить дозировку, если применяется ИП/р:<ul style="list-style-type: none">– силденафил (25 мг каждые 48 часов);– тадалафил, начальная дозировка 5 мг, максимальная – 10 мг за 72 часа;– варденафил, максимальная доза 2,5 мг за 72 часа.• тадалафил лицензирован также для применения в качестве ежедневного лечения в тот же период.	<p>Рассмотреть возможность коррекции поведения и/или консультации сексопатолога.</p> <p>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклический антидепрессант, кломипрамин и местно-анестезирующие средства.</p> <ul style="list-style-type: none">• Снизить дозировку кломипрамина и других трициклических антидепрессантов, если применяется ИП/р.• Дапоксетин, СИОЗС быстрого действия – единственный препарат, утвержденный в Европе для эпизодического применения (по мере необходимости) при лечении преждевременной эякуляции.• Лечение следует продолжать, так как после его отмены возникает высокий риск рецидива.

Депрессия: выявление и диагностика

Значение

- Распространенность депрессии среди ВИЧ-инфицированных (20-40%, согласно имеющимся данным) гораздо выше, чем среди общего населения (7%).
- Депрессия существенно снижает дееспособность пациента и ослабляет действенность лечения.

Обследование и диагностика

Кого обследовать?	Как обследовать?	Как ставить диагноз?
<p>Признаки группы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • депрессия в семейном анамнезе; • депрессивный эпизод в собственном анамнезе; • пожилой возраст; • подростковый возраст; • наличие в анамнезе наркотической зависимости, психиатрических, неврологических или тяжелых соматических заболеваний; • использование EFV и других нейротропных препаратов (в том числе наркотиков). • Если в процессе исследования нейрокогнитивного нарушения получен положительный ответ на хотя бы один из трех начальных скрининговых вопросов; см. стр. 61 	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг каждые 1-2 года • Два основных вопроса: <ol style="list-style-type: none"> 1. Часто ли в последние месяцы вы испытывали чувства подавленности, грусти и безнадежности? 2. Потеряли ли вы интерес к видам деятельности, которые раньше вам нравились? • Особые симптомы у мужчин: <ul style="list-style-type: none"> – стресс, синдром выгорания, вспышки гнева, погружение в работу или алкоголь. • Исключить органическую причину (гипотиреоз, гипогонадизм, болезнь Аддисона, не-АРВ препараты, недостаток витамина B12) 	<p>Симптомы (оценивать регулярно):</p> <p>А. Как минимум 2 недели подавленного настроения ИЛИ</p> <p>В. Потеря интереса ИЛИ</p> <p>С. Сниженное чувство удовольствия</p> <p>И 4 из 7 следующих факторов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. изменение массы тела на $\geq 5\%$ за месяц или длительное изменение аппетита; 2. бессонница или частая сонливость; 3. изменения скорости мышления и движения; 4. усталость; 5. чувство вины и собственной бесполезности; 6. снижение концентрации внимания и способности принимать решения; 7. суицидальные настроения или попытка суицида.

Депрессия: лечение

Степень депрессии	Количество симптомов (см. стр. 63: А,В или С + 4/7)	Лечение	Консультация специалиста
Нет	< 4	Нет	
Легкая	4	<ul style="list-style-type: none"> • Проблемно-ориентированная консультация. • Рассмотреть возможность лечения антидепрессантами⁽ⁱ⁾ • Рекомендовать физические упражнения. 	<ul style="list-style-type: none"> • Всегда, когда лечащий врач не знаком с применением антидепрессантов. • Если депрессия не поддается лечению. • Если у пациента имеются суицидальные мысли. • В сложных случаях (наркотическая зависимость, тревожные расстройства, расстройства личности, деменция, тяжелое жизненное событие в острой фазе).
Средняя	5-6	Начать лечение антидепрессантами ⁽ⁱ⁾	
Тяжелая	> 6	Обращение к специалисту (важно).	

ⁱ См. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами

Классификация, дозы, безопасность и нежелательные действия антидепрессантов

Механизмы действия и классификация	Начальная доза	Стандартная доза	Смертность от передозировки	Бессонница и возбуждение	Седативный эффект	Тошнота и желудочно-кишечные эффекты	Нарушения половой функции	Прибавление в весе
мг/день								
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)⁽ⁱ⁾								
Пароксетин	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	++	++
Сертралин	25-50	50-150	низкая	+	- / +	+	+	+
Циталопрам	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	+	+
Эсциталопрам	5-10	10-20	низкая	+	- / +	+	+	+
Ингибиторы обратного захвата – смешанного или двойного действия								
Венлафаксин	37,5-75	75-225	умеренная	++	- / +	+	+	- / +
Новейшие действующие вещества смешанного действия								
Миртазапин	30	30-60	низкая	- / +	++	- / +	- / +	++

- нет
- + в умеренной степени
- ++ в тяжелой степени

ⁱ У многих пациентов могут проявиться нежелательные действия СИОЗС: (расстройства ЖКТ, головокружения, тревожное состояние, приступы паники). Эти проявления можно уменьшить, если начать с более низких доз (10, 25 и 10 мг, соответственно, пароксетина, сертралина циталопрама), а затем увеличить до вышеуказанных начальных доз через 4-7, если не обнаружится непереносимость.

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами

антидепрессанты		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	RAL
СИОЗС	циталопрам	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	эсциталопрам	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пароксетин	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔
СИОЗСин	дулоксетин	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔
ТСА	амитриптилин	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	кломипрамин	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	дезипрамин	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксепин	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	имипрамин	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	нортриптилин	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^{ab}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TeCA	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Другие	бупропион	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔
	ламотриджин	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↓	↓ ^E	↓	E	E	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔
	тразодон	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
 ↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
 ↔ без значимых взаимодействий

D возможно снижение воздействия анти-ВИЧ препарата
 E возможно увеличение воздействия анти-ВИЧ препарата
 a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
 b В стандартной Европейской клинико-фармакологической карте (SPC) отмечены противопоказания против совместного применения. Однако, в американских инструкциях по применению рекомендуется проводить терапевтический мониторинг антидепрессантов. В таблицах видно, что применение осуществляется с большой осторожностью. Числами обозначено увеличение AUC (площадь под фармакокинетической кривой) антидепрессантов, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСин селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина

ТСА трициклические антидепрессанты
TeCA тетрациклические антидепрессанты

Цветовые обозначения

↔ клинически значимых взаимодействий не ожидается.
 D эти препараты не должны применяться одновременно.
 E вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
 a вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раз-а↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозировки, *априори*, не рекомендуется.

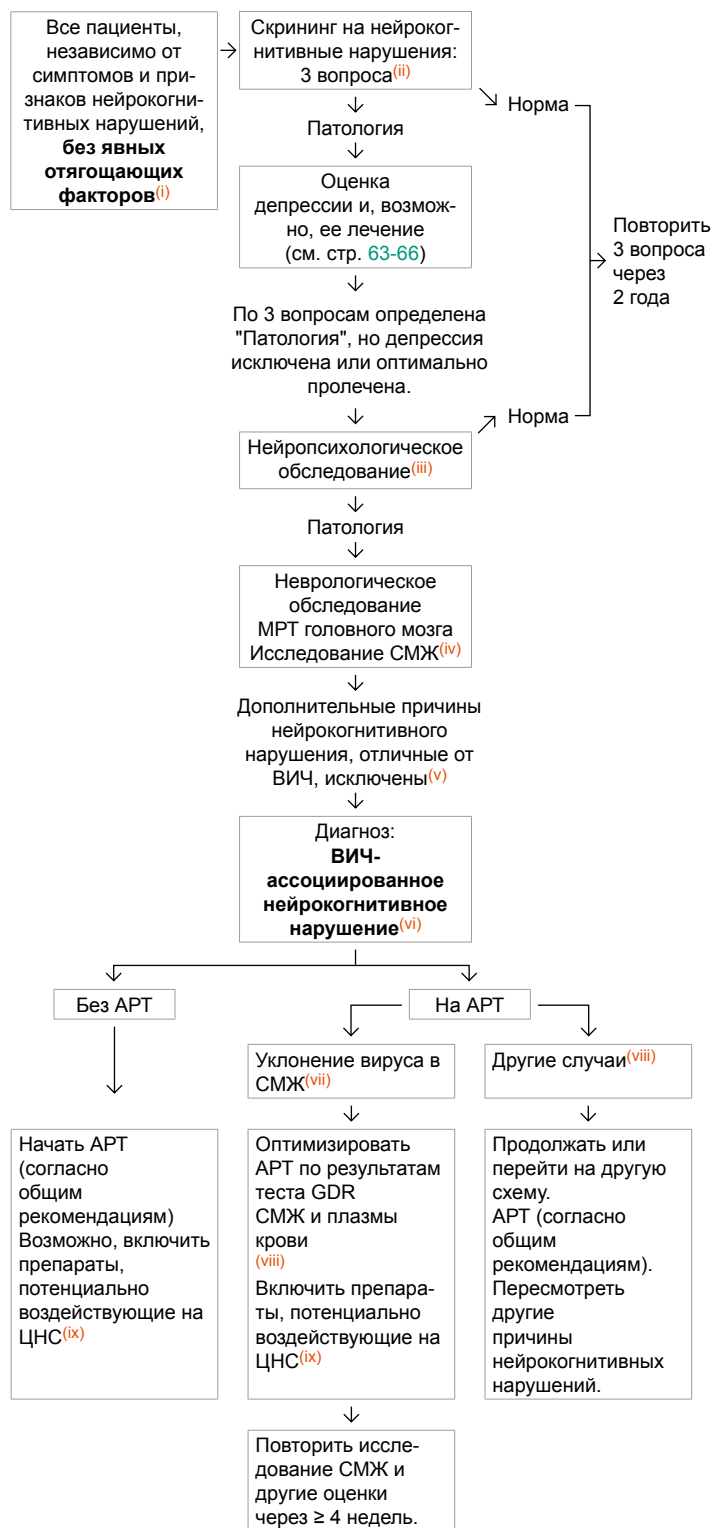
Примечание

Символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hiv-druginteractions.org (Университет г. Ливерпуля). Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок можно найти на вышеупомянутом сайте.

Методика диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациентов без явных отягощающих факторов

Сокращения

СМЖ	спинномозговая жидкость
GDR	тест на генотипическую резистентность к препаратам
HAD	ВИЧ-ассоциированная деменция
MND	легкие нейрокогнитивные расстройства
MPT	магнитно-резонансная томография
НП	нейropsychологическое



i Для пациентов с явными отягощающими факторами эту методику применять не следует.

К явным отягощающим факторам относятся:

1. Тяжелые психиатрические заболевания.
2. Злоупотребление психотропными препаратами.
3. Злоупотребление алкоголем.
4. Последствия оппортунистических инфекций ЦНС или других неврологических заболеваний.
5. Текущие оппортунистические инфекции ЦНС или другие неврологические заболевания.

ii 3 вопроса [3]

1. Часто ли у вас бывают случаи потери памяти (например, вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?
 2. Чувствуете ли вы, что стали медленнее соображать, строить планы, решать проблемы?
 3. Бывает ли вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?
- На каждый из этих вопросов пациент может дать один из трех следующих ответов: **a)** никогда, **b)** редко, или **c)** определенно да. Считается, что у ВИЧ-инфицированного пациента имеется "Патология", если он ответил "определенно да" хотя бы на один вопрос.

iii Нейропсихологическое обследование должно включать в себя тесты для изучения следующих когнитивных характеристик: речевая беглость, исполнительские функции, скорость восприятия информации, внимание/рабочая память, вербальное и визуальное научение, вербальная и визуальная память, двигательные навыки [4] и оценка повседневной деятельности.

iv МРТ головного мозга и исследование СМЖ

Эти исследования нужны для того, чтобы в дальнейшем исключить другие патологии и затем охарактеризовать ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения, используя определение концентрации РНК ВИЧ в СМЖ и, если есть к тому показания, определение генотипической резистентности к препаратам (GDR) в двойной пробе СМЖ и плазмы крови.

v О дифференциальной диагностике см.

www.aidsetc.org/aidsetc?page=cg-802_dementia

vi В том числе **определения HAD и MND [4].**

- HAD имеет место, если у пациента наблюдается:

- 1) выраженное приобретенное нарушение когнитивной деятельности, включающее не менее двух когнитивных характеристик и проявляющееся как понижение не менее чем на 2 стандартных отклонения от средней величины, установленной для нейропсихологического тестирования лиц данного возраста и уровня образования;
- 2) выраженные затруднения в повседневной деятельности;
- 3) отсутствие фактов, свидетельствующих о других ранее существовавших причинах деменции.

- MND имеет место, если у пациента наблюдается:

- 1) приобретенное нарушение когнитивной деятельности, включающее не менее двух когнитивных характеристик и проявляющееся как понижение не менее чем на 1 стандартное отклонение от средней величины, установленной для нейропсихологического тестирования лиц данного возраста и уровня образования;
- 2) легкие затруднения в повседневной деятельности;
- 3) отсутствие фактов, свидетельствующих о других ранее существовавших причинах MND.

vii Определение уклонения вируса в СМЖ: либо ВН СМЖ > 50 и ВН в плазме крови < 50 к/мл, либо же и в СМЖ, и в плазме ВН > 50 к/мл, причем ВН СМЖ > 1 log₁₀ выше, чем ВН в плазме.

viii в том числе все случаи, не удовлетворяющие условиям определения уклонения вируса в СМЖ.

ix Определение препаратов, "потенциально воздействующих на ЦНС":

Антиретровирусные препараты - либо те, проникновение которых в СМЖ было продемонстрировано в исследованиях, которые проводились на здоровых ВИЧ-инфицированных пациентах (концентрация выше IC₉₀ у более чем 90 % обследуемых пациентов), либо те, для которых доказана краткосрочная (3-6 месяцев) эффективность воздействия на когнитивную функцию или на снижение вирусной нагрузки в СМЖ, при условии что оценка проводится в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами.

• Препараты с доказанно хорошим проникновением в СМЖ:

- НИОТ: ZDV, ABC*
- НИИОТ: EFV, NVP
- Бустированные ИП: IDV/r, LPV/r, DRV/r*
- Другие классы: MVC

• Препараты с доказанной клинической эффективностью:

- НИОТ: ZDV, d4T, ABC
- Бустированные ИП: LPV/r

* Когда принимается дважды в день. Прием этих препаратов один раз в день, обычный в клинической практике, не изучался достаточно широко с точки зрения воздействия на ЦНС и проникновения в СМЖ, поэтому неизвестно, как он может повлиять на деятельность ЦНС.

Часть IV Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов В и С, сочетанных с ВИЧ-инфекцией

Общие рекомендации для пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусных гепатитов

Скрининг

1. Для всех ВИЧ-инфицированных пациентов скрининг на ВГС должен проводиться при постановке диагноза ВИЧ, а затем повторяться ежегодно. В программу скрининга должен входить тест на антитела к вирусу гепатита С. Если результат этого теста положителен, нужно определить РНК ВГС и генотип. Пациентам с факторами риска (активное употребление инъекционных наркотиков, травмирующий слизистые оболочки секс, незащищенный анальный секс, недавно перенесенные инфекции, передающиеся половым путем), с не объясненным увеличением печеночных трансаминаз и отрицательным результатом теста на антитела к ВГС, следует провести тест на наличие РНК ВГС с целью раннего обнаружения недавней инфекции.
2. ВИЧ-инфицированные пациенты должны пройти скрининг на ВГА и ВГВ. Пациенты, у которых тест на антитела к ядерному антигену гепатита В (anti-HBc) дал положительный результат, а результат теста на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) отрицателен, в частности, те из них, у кого повышены печеночные трансаминазы, должны пройти скрининг на ДНК ВГВ, в дополнение к тесту на HBsAg, с целью исключения латентной ВГВ-инфекции.
3. Всех HBsAg-положительных пациентов нужно обследовать на наличие антител к гепатиту D.
4. Для пациентов с циррозом печени класса А или В по Чайлд-Пью, а также пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью, ожидающих пересадки печени, а также для пациентов с ВГВ, независимо от степени фиброза, следует через каждые 6 месяцев проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному, включающий УЗИ печени (и компьютерную томографию в случае наличия узлов; альфа-фетопротейн тоже можно использовать, но единого мнения про значение нет). Также рекомендуется провести стандартный скрининг на варикоз вен пищевода в момент постановки диагноза, а затем, в случае необнаружения, повторять такое обследование через каждые 2 года.; см. стр. 49. О скрининге на скрининг на гепатоцеллюлярную карциному, см.стр. 50. При обнаружении узлов или масс в печени, руководствоваться специальными указаниями (recall policy), которые можно найти в руководящих документах EASL/EORTC. Решение о том, как лечить гепатоцеллюлярную карциному, нужно принимать в каждом случае индивидуально, с привлечением врачей-специалистов разных профилей, в том числе гепатолога, хирурга-трансплантолога и интервенционного радиолога. Если пациенту проводится лечение сорафенибом, необходимо тщательно отслеживать токсические эффекты антиретровирусных препаратов и сорафениба.

Вакцинация, см. стр. 58

5. Пациентам с недостаточным уровнем anti-HAV IgG или антител к anti-HBs нужно, независимо от уровня CD4, предлагать вакцинацию против соответствующих вирусов, чтобы предотвратить инфекцию. Реакция на прививку от ВГВ зависит от уровня CD4 и уровня ВН ВИЧ. Для пациентов с низким уровнем CD4 (< 200 кл/мкл) и активной репликацией ВИЧ, АРТ должна быть начата до соответствующей вакцинации. Ввиду недостатка данных о последствиях иммунизации и изолированно anti-HBc IgG положительных пациентов (т.е. таких, у которых тест на HBsAg отрицателен, тест на HBc-антиген положителен, а тест на HBs-антиген отрицателен), в настоящее время не рекомендуется проводить вакцинацию таких пациентов. Когда увеличится количество доступных данных по текущим исследованиям, эти рекомендации нужно будет пересмотреть. Исключение латентной ВГВ-инфекции (когда тест на HBsAg отрицателен, а на ДНК ВГВ положителен) является необходимым во всех случаях.
6. В случае если реакция ВИЧ-инфицированного пациента на прививку против ВГВ неудовлетворительна (anti-HBs < 10 МЕ/л), следует рассмотреть возможность ревакцинации. Двойная доза (40

мкг) при 3-4 прививках (0, 1, 6 и 12 месяцы) может способствовать увеличению частоты положительных ответов на прививку против ВГВ. Для пациентов, у которых не произошло сероконверсии после прививки против ВГВ, и которые остаются в группе риска заболевания гепатитом В, необходимо ежегодно проводить серологические тесты для выявления инфекции ВГВ.

АРТ

7. Раннее начало АРТ полезно для пациентов, коинфицированных гепатитом В и/или С, так как снижается развитие фиброза печени при иммунной реконституции и подавлении ВН ВИЧ. Так, начинать АРТ со схемой на основе тенофовира рекомендуется для всех ВГВ-коинфицированных пациентов, нуждающихся в лечении от ВГВ вне зависимости от уровня CD4, а также для всех HBsAg-положительных пациентов с количеством клеток CD4 < 500 кл/мкл, независимо от состояния ВГВ. Цель: предотвратить переход в более активную фазу ВГВ вследствие иммунной супрессии.
8. АРТ для пациентов с хроническим ВГС рекомендуется начинать, когда количество клеток CD4 станет ниже уровня 500 кл/мкл. Согласно имеющимся данным, прекращение АРТ повышает риск осложнений, связанных либо не связанных со СПИД. Оказалось, что риск осложнений, не связанных со СПИД, был особенно высок для пациентов, коинфицированных гепатитом. Для пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГВ, следует избегать прекращения АРТ по схемам, содержащим эффективные против ВГВ препараты, поскольку высок риск резких обострений гепатита и декомпенсации вследствие реактивации вируса ВГВ.

Терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП)

9. Для лечения варикоза вен пищевода, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии или асцита у ВИЧ-положительных пациентов требуются такие же меры, как для ВИЧ-негативных пациентов; см. стр. 49-52 и [Диагностика и лечение гепаторенального синдрома \(ГРС\)](#).
10. В ведении коинфицированных ВИЧ и вирусным гепатитом пациентов, находящихся на ТСЗП, особое внимание необходимо уделять лечению печеночной недостаточности; см. [Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени](#). Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что назначение АРТ для пациентов с циррозом обычно увеличивает продолжительность их жизни, и поэтому, при наличии показаний, настоятельно рекомендуется для таких пациентов.
11. Часто возникают почечные осложнения; см.стр. 50 и [Диагностика и лечение гепаторенального синдрома \(ГРС\)](#)
12. Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, либо с оценкой > 15 по шкале MELD* (модель для терминальных стадий заболеваний печени), у которых концентрация клеток CD4 превышает 100 кл/мкл и имеются возможности для эффективного длительного лечения, следует рассмотреть вопрос об ортотопической трансплантации печени (OLT). Результаты пересадки печени у ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов обычно бывают особенно обнадеживающими, в то время как выживаемость после трансплантации печени у ВИЧ/ВГС пациентов немного ниже, чем у ВГС-моноинфицированных пациентов. Главной причиной этого являются осложнения, связанные с reinфекцией ВГС после трансплантации.

* Об оценке по шкале MELD см. стр. 50.

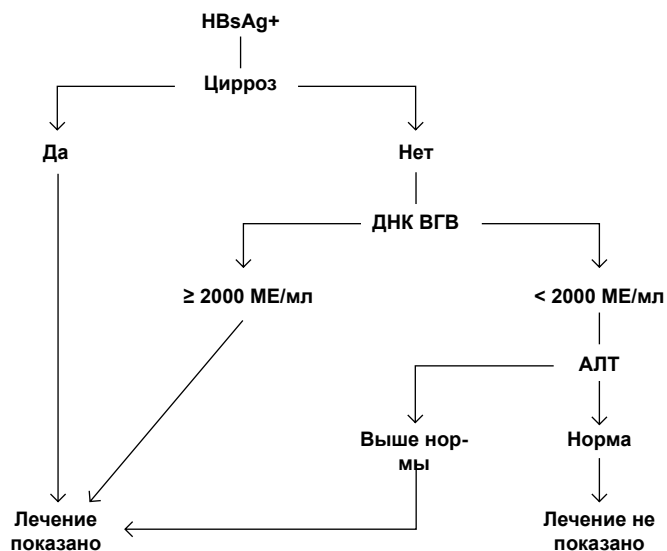
Профилактика/Поддержка

13. Пациентам, употребляющим алкоголь, должна быть предоставлена психиатрическая, психологическая, социальная и медицинская помощь, направленная на прекращение потребления алкоголя.
14. Для пациентов, активно потребляющих наркотики, следует поощрять заместительную терапию (опиоидную заместительную терапию) как шаг в направлении прекращения потребления наркотиков. Предоставляемая помощь (например, через программу обмена игл и шприцев) уменьшает риск повторного инфицирования, включая парентеральную передачу вируса (стратегия снижения вреда). См. [Наркомания и наркозависимость](#)
15. Поскольку ВГВ, ВИЧ, и иногда ВГС, передаются половым путем, рекомендуется проводить соответствующие консультации, включая рекомендации по использованию презервативов. Необходимо проинформировать пациента о возможности заражения ВГС при сексе, травмирующем слизистые оболочки, из-за высокого риска контакта с кровью. Необходимо также обсудить способы снижения риска заражения ВГС при подобной сексуальной практике.

Дельта-вирус

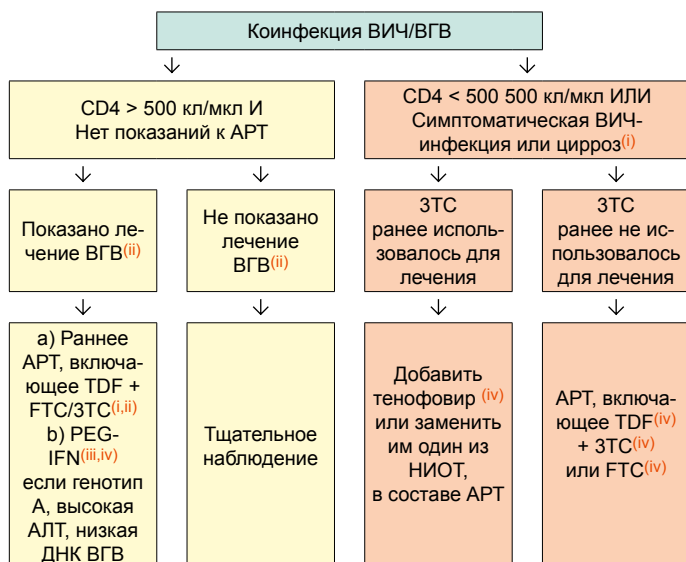
16. Для пациентов, коинфицированных дельта-вирусом и имеющих выраженный фиброз печени (степени F2 или выше) в течение длительного (> 18 месяцев) периода времени, следует рассмотреть возможность лечения пегилированным интерфероном, совместно с АРТ на основе тенофовира. Поскольку тенофовир активен против ВГВ, следует назначать его вместе с пегилированным интерфероном, чтобы снизить концентрацию ДНК ВГВ. Контроль эффективности лечения осуществляется с помощью определения путем мониторинга ДНК ВГВ и РНК ВГД (когда это возможно), а также биохимических анализов и оценок фиброза печени. Пациентам с anti-HCV Ab, у которых определяется РНК ВГС, следует предложить лечение от ВГС, с целью вызвать устойчивый вирусологический ответ при коинфекции ВГС. Стойкая отрицательность по РНК ВГД вне периода лечения и сероконверсия anti-HBs – оптимальные цели антивирусного лечения ВГД, даже если они достижимы лишь для небольшой доли пациентов. Гистологическая ремиссия заболевания печени является менее важной, но, по-видимому, более достижимой целью. Если пациент с дельта-вирусной инфекцией страдает гепатоцеллюлярной карциномой либо находится на терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП), то для него обязательно следует рассмотреть вопрос о трансплантации печени, особенно если нет активных ВГС-коинфекций. Трансплантация способствует излечению ВГВ и дельта-вирусной инфекции.

Оценка показаний к лечению вирусного гепатита В (ВГВ) у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ



Примечание: Для пациентов с выраженным фиброзом печени (степени F2-F4) можно рассматривать возможность лечения от ВГВ, даже если концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови ниже 2000 МЕ/мл, а печеночные ферменты не повышены.

Лечение вирусного гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ



- i** О лечении пациентов с циррозов, см. стр. 49-53. Пациенты с циррозом печени и низким уровнем CD4 требуют тщательного наблюдения в первые месяцы после начала АРТ, с тем чтобы не пропустить возможный синдром иммунной реконституции и последующую декомпенсацию печени, ввиду резкого повышения печеночных ферментов.
- ii** См.стр. 71 об определении показаний к лечению ВГВ. Некоторые эксперты твердо убеждены, что любой ВГВ-инфицированный пациент, требующий АРТ, должен получать TDF + ЗТС или FTC, если нет непереносимости TDF в анамнезе. Особенно это касается ВИЧ/ВГВ-коинфицированных пациентов с прогрессирующим фиброзом печени (F3/F4). См. (iv) о проблемах непереносимости TDF. В дополнение к полностью супрессивной АРТ, можно использовать энтекавир.
- iii** У не получавших ранее АРТ, HBe-Ag+, ВИЧ-коинфицированных пациентов азиатского происхождения, начинающих АРТ с TDF или TDF+FTC, достигались неожиданно высокие показатели сероконверсии Hbe (и даже HBs), что подтверждает целесообразность раннего начала АРТ. Если пациент не желает рано начинать АРТ, то можно, в качестве альтернативы, применять адефовир и телбивудин для контроля только ВГВ-инфекции. На сегодняшний день не имеется никаких доказательств анти-ВИЧ активности телбивудина. Для лечения пациентов с генотипом А вирусного гепатита В, высоким значением АЛТ и низким уровнем ДНК ВГВ, пегинтерферон может применяться, в общей сложности, в течение 48 недель. В настоящее время не доказано, что добавление схемы лечения ВГВ на основе НИОТ повышает эффективность пегилированного интерферона. Последние данные, полученные на пациентах, моноинфицированных ВГВ, свидетельствуют о том, что количественное определение HBsAg во время лечения у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, получающих пегилированный интерферон, может помочь выявить тех, для кого вероятно излечение при помощи такой терапии, и оптимизировать стратегии лечения. В настоящее время это не относится к стратегиям лечения на основе НИОТ, поскольку в таких случаях показатель HBs- сероконверсии очень низок. Оптимальная продолжительность лечения аналогами нуклеоз(т)идов,

которые действуют против ВГВ, еще не определена, а если действующие против ВГВ нуклеоз(т)иды назначаются в составе АРТ, то эксперты рекомендуют пожизненное лечение. У пациентов, не требующих АРТ и получающих лечение телбивудином +/- адефовиром, или тех, кто получает АРТ, но ее нуклеозидная основа требует изменения, терапия ВГВ может быть осторожно прекращена: у HBeAg-положительных пациентов, которые достигли HBe-сероконверсии, и она сохранялась у них на протяжении как минимум 6 месяцев, а у HBeAg-негативных пациентов – после подтвержденной HBs-сероконверсии. У пациентов с циррозом печени прекращение эффективной терапии ВГВ не рекомендуется, с целью избежания декомпенсации печени из-за резкого повышения печеночных ферментов.

- iv** В некоторых случаях непереносимости тенофовира (то есть при почечной недостаточности, см. стр. 45), можно порекомендовать энтекавир + адефовир или тенофовир в дозе, скорректированной в соответствии с почечным клиренсом, в комбинации с эффективной АРТ. Если TDF строго противопоказан, можно попробовать лечение энтекавиром + адефовиром. Однако необходимо тщательно отслеживать эффективность и нефротоксичность, поскольку доказано, что адефовир является нефротоксичным препаратом. Пациентам, ранее не получавшим ЗТС, можно назначать и только энтекавир (без адефовира). Замену НИОТ следует делать только при возможности, и из соображений более эффективной супрессии ВИЧ. Если схема лечения основана на тенофовире, то переводить пациента на препараты с более низким генетическим барьером (например, FTC или ЗТС) следует очень осторожно. В особенности это касается пациентов с циррозом, ранее получавших ЗТС, так как в таких случаях наблюдались вспышки вирусной репликации, вызванные архивированными мутациями YMDD. Подобный феномен описан и у пациентов с резистентным к ЗТС гепатитом В, которых переводили с тенофовира на энтекавир. Не рекомендуется добавлять энтекавир к TDF для пациентов с невысокой стойкостью репликации ВИЧ, так как эффективность такого добавления статистически не доказана. Результаты клинических исследований ожидаются.

Диагностика вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Диагностика ВГС

Результат анализа на антитела к ВГС (ставший положительным через 1-6 месяцев после инфицирования, согласно описаниям поздних сероконверсий в редких случаях может утрачиваться при иммуносупрессии).

Уровень РНК ВГС⁽ⁱ⁾ (в частности, важно для прогнозирования эффективности лечения)

Степень повреждения печени

Определение степени фиброза (например, с помощью фиброскана, биопсии печени, сывороточных биомаркеров⁽ⁱⁱ⁾)

Оценка синтетической функции печени (например, определение показателей свертывания крови, альбумина, холинэстеразы)

Для пациентов с циррозом печени – УЗИ каждые 6 месяцев (гастрокопия при диагностировании цирроза и затем раз в 1-2 года); см. стр. 46

Перед лечением ВГС

Генотип ВГС и уровень РНК ВГС

Генотип IL28b

Аутоантитела (ANA, LKM1)⁽ⁱⁱⁱ⁾

ТТГ, тиреоидные аутоантитела

Мониторинг лечения ВГС

Лейкоцитарная формула крови и ферменты печени каждые 2-4 недели

РНК ВГС на 4-й неделе (чтобы оценить быстрый вирусологический ответ), на 12-й, 24-й, 48-й неделе (и на 72-й, если актуально), а также через 24 недели после прекращения лечения ВГС

Анализ CD4 каждые 12 недель

ТТГ каждые 12 недель

- i Низкая вирусная нагрузка определяется как не превышающая 400000 – 600000 МЕ/л, при использовании Peg-IFN+RBV. Нет стандартной формулы пересчета количества РНК ВГС, определенной в копиях/мл, в количество, определенное в МЕ/мл. Коэффициент пересчета определяется приблизительно, в интервале от 1 до 5 копий РНК ВГС на 1МЕ/мл.
- ii В число тестов на сывороточные биомаркеры фиброза входят: APRI, FIB-4, анализ на гиалуроновую кислоту, Fibrometer, Fibrotest, тест Forns, Hepascore и др. В последнее время было показано, что более сложные тесты, такие как Fibrometer, Fibrotest и Hepascore, более точно прогнозируют фиброз печени, чем простые биохимические исследования, такие как APRI, FIB-4 или Forns.
- iii Пациентов с положительным тестом на анти-LKM или с ANA гомогенного типа следует обследовать на сопутствующий аутоиммунный гепатит, особенно при повышении АЛТ в процессе лечения.

Лечение вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Показания к лечению

1. Лечение вирусного гепатита С дает возможность элиминировать его вирус в течение определенного периода лечения. Это может быть полезным для последующего ведения пациента с ВИЧ, и поэтому возможность лечения ВГС должна рассматриваться для каждого коинфицированного пациента, если потенциальная польза лечения превышает риск. Это также необходимо рассматривать в контексте более быстрого прогрессирования фиброза печени в случае сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС и улучшения результатов лечения ВГС вследствие применения для этих пациентов противовирусных препаратов прямого действия (АППД).
2. Лечение хронического вирусного гепатита С рекомендуется в случае, если он выявлен на ранней стадии ВИЧ-инфекции (до начала АРТ).
Для пациентов с CD4 < 500 кл/мкл, рекомендуется рано начинать АРТ, чтобы повысить эффект лечения ВГС.
Однако если коинфицированный пациент имеет серьезный иммунодефицит (уровень CD4 < 350 кл/мкл), то уровень CD4 должен быть повышен с помощью АРТ, до начала лечения ВГС. Вероятность достижения УВО более высока у пациентов с относительным процентом CD4 > 25%, чем у пациентов с более низким процентом CD4. Кроме того, вероятность достижения УВО у пациентов с неопределяемым уровнем ВН ВИЧ более высока, чем у пациентов с продолжающейся репликацией ВИЧ.
3. Для принятия решения о лечении пациентов с коинфекцией очень важной является информация о степени фиброза печени. Но биопсия печени более не является обязательной для рассмотрения возможности лечения хронического ВГС.
В настоящее время лечение особо рекомендуется пациентам с высокой вероятностью получения устойчивого вирусологического ответа (УВО), к числу которых относятся пациенты с циррозом, а также те, кто прежде никак не отвечал на лечение). Телапревир назначается в дополнение к стандартному лечению пегинтерфероном + рибавирином, в дозировке 750 мг каждые 8 часов в течение 12 недель, либо в дозировке 1125 мг каждые 12 часов. Поскольку лекарственные препараты взаимодействуют между собой, то в настоящее время телапревир можно безопасным образом комбинировать только с ATV/r, RAL, MVC, RPV, ETV или EFV (если с EFV, то дозу телапревира необходимо увеличить до 1125 мг через каждые 8 часов) в комбинации с TDF или ABC и FTC и ЗТС; см. www.hep-druginteractions.com. Боцепревир можно назначать в дополнение к комбинации пегинтерферона и рибавирина, после начального 4-недельного периода двухкомпонентного лечения пегинтерфером+рибавирином. Общая продолжительность лечения ВГС на основе боцепревира – 48 недель. Известно, что трехкомпонентная терапия в течение более коротких периодов времени дает положительный эффект для пациентов, моноинфицированных ВГС, с быстрым вирусологическим ответом, но для пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, в настоящее время таких данных нет. Поскольку лекарственные препараты взаимодействуют между собой, то в настоящее время боцепревир можно безопасным образом комбинировать только с RAL, RPV или ETV в комбинации с TDF или ABC и FTC или ЗТС. Европейское агентство по лекарственным средствам предлагает также рассматривать возможность назначения боцепревира совместно с ATV/r пациентам, которые не имеют неудач лечения ВИЧ в анамнезе, резистентности к препаратам, с супрессией РНК ВИЧ на момент начала лечения ВГС. На воздействие боцепревира никак не влияет принимаемый с ним совместно бустированный атазанавир, при том что АУС атазанавира значительно уменьшается, но минимальные уровни не опускаются ниже рекомендуемых IC₉₀ у всех пациентов. При рассмотрении сложных случаев лечения, в частности связанных с взаимодействием препаратов, предпочтительным является включение таких пациентов в клиническое исследование. Кроме того, настоятельно рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение вне клинических исследований.
4. Недавно разработанный "Индекс Прометей", основанный на значениях четырех исходных параметров (РНК ВГС в сыворотке крови, генотип ВГС, определенная с помощью эластометрии степень фиброза печени и генотип IL28B), при желании может быть использован для расчета вероятности УВО на лечение ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов пегинтерфероном + рибавирином. Он находится в свободном доступе в Интернете: www.fundacionies.com/prometheusindex.php
5. Резистентность к инсулину (которую можно определить, используя НОМА IR – гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину) все чаще отмечается как негативный прогностический фактор достижения УВО.
6. Если имеются результаты биопсии печени или обследования

фибросканом, и они показывают отсутствие фиброза печени либо его минимальную степень (F0-F1), то, независимо от генотипа ВГС, лечение можно отложить. Это относится и к пациентам, для которых мала вероятность достичь УВО в случае продолжения текущего лечения в выбранном варианте, если в ближайшие годы им можно будет предложить другие, более эффективные варианты. Действительно, ожидается, что софосбувир, фалдапревир и симепревир будут лицензированы в Европе в 2014 году. Все эти три препарата прошли испытание на пациентах с коинфекцией ВГС; информацию можно будет получить после лицензирования. Это также относится к пациентам с вирусом генотипа 1, которым, в принципе, можно было бы назначить терапию на основе АППД, но у них могут возникнуть проблемы с приверженностью, и поэтому желательно отложить лечение ВГС до тех пор, пока не появятся АППД, которые легче достаются и лучше переносятся (см. стр. 69-70). В таких случаях необходимо периодически проводить оценку степени фиброза печени, чтобы не пропустить его прогрессирование.

Лечение хронического вирусного гепатита С (ВГС) у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

7. Комбинация пегилированного интерферона альфа и рибавирина остается оптимальным лечением ВГС генотипа 2, 3 и 4. Стандартная доза Peg-IFN 2a – 180 мкг один раз в неделю, а для Peg-IFN 2b – 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю. Начальная

доза RBV в пересчете на массу тела, рекомендуемая для всех генотипов ВГС в условиях ВИЧ-инфекции – 1000 мг (при массе тела меньше 75 кг) и 1200 мг (при массе тела больше 75 кг) в день. Эта доза должна быть разделена на два дневных приема. Схема лечения с применением двухкомпонентной терапии представлена на стр. 78. В том, что касается ответа на лечение IFN и воздействия на IL28B, вирус гепатита С генотипа 4 подобен вирусу генотипа 1; однако, он не чувствителен к противовирусным препаратам прямого действия (АППД) на ВГС, которые в настоящее время лицензируются. Что касается этих новых АППД, то уже отмечалось, что некоторые из них воздействуют на ВГС генотипа 4. В настоящее время идет сбор данных, в рамках клинических исследований по лечению гепатита этого типа. Ожидается, что в итоге будут предложены новые методики для такого лечения.

8. Первые пилотные исследования на пациентах с коинфекцией ВИЧ/ВГС, ранее не получавших лечения от ВГС, показали, что частота УВО 12-24 на трехкомпонентную терапию значительно выше, чем при двухкомпонентной. Поэтому терапия на основе препаратов прямого действия против ВГС, с использованием боцепревира или теллапревира, на сегодняшний день является новым стандартом лечения ВГС с генотипом 1 у ВИЧ-инфицированных пациентов, и применяется всегда, когда есть возможность. Неокончательные результаты пилотных исследований, которые были проведены на группах больных, получавших лечение ранее, также подтверждают ранний хороший ответ на лечение (отрицательная РНК ВГС через 4 недели начального периода, а затем после 12 недель трехкомпонентной терапии - 63-88%), даже если степень фиброза печени высока. Однако, окончательные данные об УВО в этих исследованиях пока еще не опубликованы, поэтому на данный момент о частоте УВО судить нельзя (заметим также, что из этих исследований были исключены пациенты с циррозом, а также те, кто прежде никак не отвечал на лечение). Телапревир назначается в дополнение к стандартному лечению пегинтерфероном + рибавирином, в дозировке 750 мг каждые 8 часов в течение 12 недель, либо в дозировке 1125 мг каждые 12 часов. Поскольку лекарственные препараты взаимодействуют между собой, то в настоящее время телапревир можно безопасным образом комбинировать только с ATV/r, RAL, MVC, RPV, ETV или EFV (если с EFV, то дозу телапревира необходимо увеличить до 1125 мг через каждые 8 часов) в комбинации с TDF или ABC и FTC и ЗТС; см. www.hep-druginteractions.com. Боцепревир можно назначать в дополнение к комбинации пегинтерферона и рибавирина, после начального 4-недельного периода двухкомпонентного лечения пегинтерфером+рибавирином. Общая продолжительность лечения ВГС на основе боцепревира – 48 недель. Известно, что трехкомпонентная терапия в течение более коротких периодов времени дает положительный эффект для пациентов, моноинфицированных ВГС, с быстрым вирусологическим ответом, но для пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, в настоящее время таких данных нет. Поскольку лекарственные препараты взаимодействуют между собой, то в настоящее время боцепревир можно безопасным образом комбинировать только с RAL, RPV или ETV в комбинации с TDF или ABC и FTC или ЗТС. Европейское агентство по лекарственным средствам предлагает также рассматривать возможность назначения боцепревира совместно с ATV/r пациентам, которые не имеют неудач лечения ВИЧ в анамнезе, резистентности к препаратам, с супрессией РНК ВИЧ на момент начала лечения ВГС. На воздействие боцепревира никак не влияет принимаемый с ним совместно бустированный атазанавир, при том что АУС атазанавира значительно уменьшается, но минимальные уровни не опускаются ниже рекомендуемых IC₉₀ у всех пациентов. При рассмотрении сложных случаев лечения, в частности связанных с взаимодействием препаратов, предпочтительным является включение таких пациентов в клиническое исследование. Кроме того, настоятельно рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение вне клинических исследований.
9. Использование новых ИП ВГС сопряжено с некоторыми токсическими проявлениями, такими как, в частности, высокая частота встречаемости анемии для обоих препаратов, сыпи и анального зуда для теллапревира и нарушения вкусовых ощущений для боцепревира. Поэтому лечение анемии имеет большое значение и требует более частого контроля уровней гемоглобина в течение первых недель лечения ВГС. Доказано, что раннее снижение дозы рибавирина, так же как и применение эритропоэтина, является эффективным средством для лечения анемии, и при этом общая частота УВО не уменьшается. В данных, полученных на моноинфицированных пациентах с циррозом,

частота анемии даже выше, и очевидно, что уровень гемоглобина у таких пациентов необходимо определять не реже чем 1 раз в две недели после начала лечения ВГС. Необходимо тщательно отслеживать тяжелые инфекционные осложнения и декомпенсацию печени, которые наблюдались у 3-8% моноинфицированных пациентов с циррозом печени, получающих трехкомпонентное лечение в рамках обсервационного исследования, где они стали причиной смертельного исхода более чем в 1% случаев. Прогностическим фактором декомпенсации печени является, в частности, величина концентрация альбумина в сыворотке < 35 мг/дл, при том что концентрация тромбоцитов < 90,000/мкл. Имеющиеся данные по пациентам, коинфицированным ВГС/ВИЧ, с прогрессирующим фиброзом печени, также говорят о том, что для этой группы пациентов вероятность нежелательных проявлений выше, чем средняя по всем группам. Но результаты полностью завершённых исследований по-прежнему отсутствуют.

10. На протяжении лечения пегилированным интерфероном и рибавирином, ddi противопоказан пациентам с циррозом, также его следует избегать у пациентов с менее тяжелой степенью заболевания печени. По возможности, следует также избегать D4T и ZDV. Применение ABC совместно с сопутствующей терапией против ВГС не несет никаких рисков, если дозировка рибавирина определена правильно.

Цели лечения

11. Основная цель лечения ВГС – достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как необнаружимый уровень РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после окончания лечения (уровень РНК ВГС определяется с помощью чувствительного молекулярного теста). После того, как лечение пациентов, коинфицированных ВИЧ и ВГС, закончено, контрольные проверки на ранних сроках (например, УВО на 12-й неделе после окончания лечения) по-прежнему являются необходимыми.

Правила прекращения

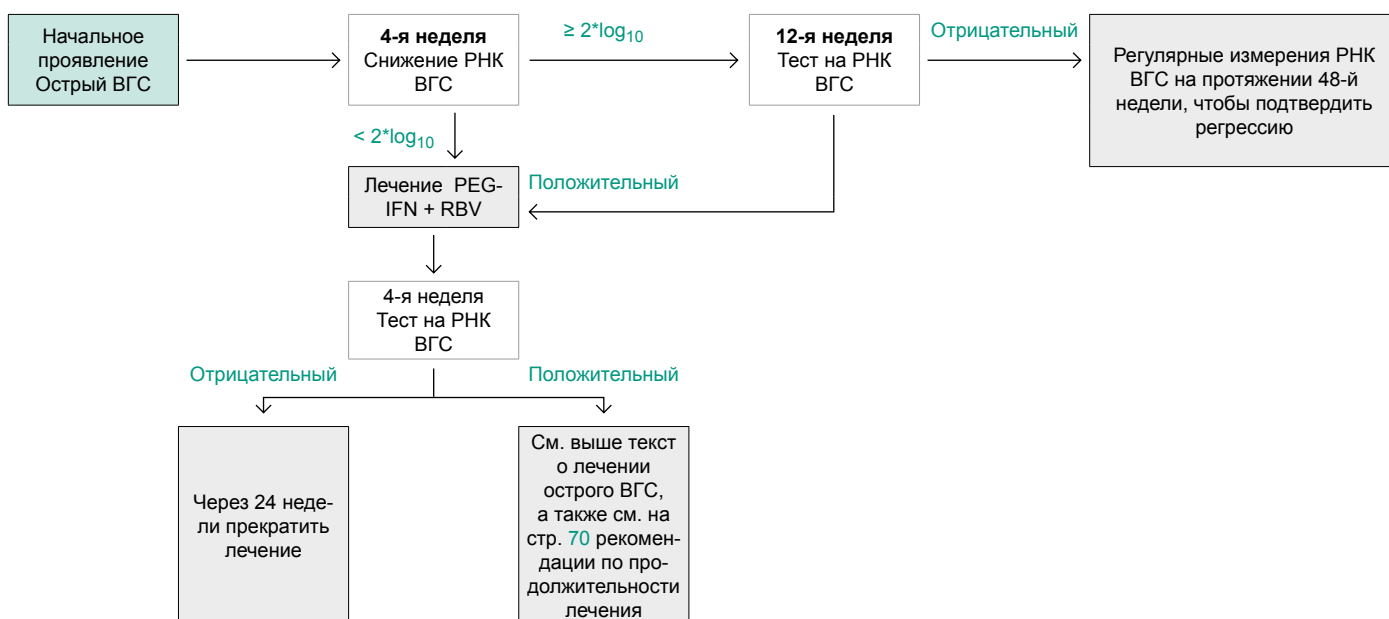
12. Если на двухкомпонентную терапию пациента, инфицированного вирусом генотипа 2,3 или 4 (или генотипа 1 при отсутствии АППД), ранний вирусологический ответ (снижение РНК ВГС на 12-й неделе не менее чем на $2 \log_{10}$ по сравнению с исходным значением) не получен, то лечение следует прекратить; см. 78. Для прекращения лечения противовирусными препаратами прямого действия применяются различные правила, перечисленные ниже. Когда для лечения ВГС назначена терапия на основе

телапревира, то в случае если вирусологический ответ на 4-й неделе свидетельствует об успехе лечения (РНК ВГС < 1000 МЕ/мл), необходимо продолжать принимать теллапревир до 12-й недели; см.стр. 80. Если на 12-й неделе РНК ВГС остается < 1000 МЕ/мл, то двухкомпонентное лечение пегинтерфероном+рибавирином должно быть продолжено до 24-й недели. Если на 24-й неделе РНК ВГС не определяется, то двухкомпонентное лечение пегинтерфероном+рибавирином должно быть продолжено в течение следующих 24 недель, и, таким образом, общая продолжительность лечения составит 48 недель. Нецелесообразность лечения ВГС с использованием боцепревира определяется согласно следующему правилу: если на 12-й неделе РНК ВГС > 100 МЕ/мл, или если на 24-й неделе РНК ВГС определяется, то следует полностью прервать все лечение ВГС и считать, что ответа на лечение не было и что риск селекции резистентных к боцепревиру мутаций весьма высок.

Лечение острого ВГС

13. Выявление пациентов с острым гепатитом С очень важно, так как при лечении гепатита С в острой фазе частота УВО выше, чем при лечении хронического ВГС. У пациентов с острым ВГС уровень РНК ВГС нужно определять при начальном проявлении заболевания, а потом – через 4 недели. Лечение подлежат пациенты, у которых РНК ВГС за 4 недели не снизилась на $2 \log_{10}$ по сравнению с исходной РНК ВГС, а также пациенты, у которых РНК ВГС в сыворотке крови персистирует на 12-й неделе после того как диагностирован острый ВГС. Длительность лечения должна определяться быстрым вирусологическим ответом (БВО), независимо от генотипа. Для пациентов, у которых снижение РНК ВГС на 12-й неделе не достигло значения $\geq 2 \log_{10}$, лечение должно быть прервано. К сожалению, в настоящее время не имеется результатов рандомизированных проспективных клинических исследований, с помощью которых можно было бы уточнить рекомендации по таким вопросам, как продолжительность лечения или роль рибавирина в лечении острого ВГС. Что касается данных о лечении теллапревиром+PEG-IFN-RBV, то в настоящее время имеются лишь непроверенные данные по 20 пациентам, получавшим такое лечение в течение 12 недель. Поэтому, принимая во внимание высокую эффективность лечения острого ВГС с применением только IFN/RBV, применение АППД в настоящее время не рекомендуется. Исключение составляют пациенты с вирусом генотипа 1 и отсутствием вирусологического ответа (на 12-й неделе лечения РНК ВГС снижена менее чем на $2 \log_{10}$). В таких случаях, вопрос о применении АППД с целью интенсификации лечения можно обсудить в индивидуальном порядке.

Методика лечения острого вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов⁽⁶⁾



Лечение пациентов, коинфицированных ВИЧ и ВГС генотипа 1, в зависимости от степени фиброза и результатов прежнего лечения*

	Лечение ранее не проводилось	Рецидив заболевания	Неудовлетворительный ответ на лечение
F0-F1 ⁽ⁱⁱ⁾	Индивидуальное лечение	Индивидуальное лечение / Трехкомпонентная терапия	Отложить ⁽ⁱ⁾
F2-F3 ⁽ⁱⁱ⁾	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Отложить ⁽ⁱ⁾
F4 ⁽ⁱⁱ⁾	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Обсуждать трехкомпонентную терапию в каждом случае отдельно.

i Отслеживать степень фиброза, определяя ее ежегодно, желательно двумя надежными методами. В случае быстрого прогрессирования применять трехкомпонентную терапию.

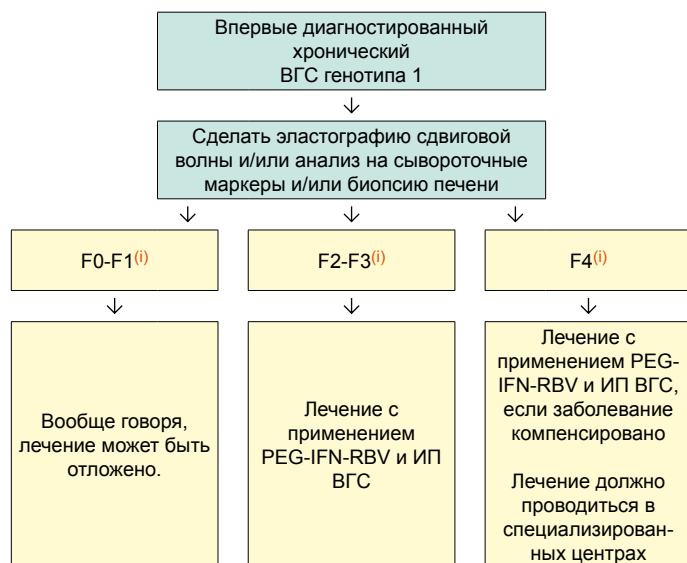
ii Степени фиброза по шкале Metavir
 F0 фиброз отсутствует
 F1 портальный фиброз, без образования септ
 F2 портальный фиброз с единичными септами
 F3 мостовидный фиброз
 F4 цирроз

Отслеживать степень фиброза, определяя ее ежегодно, желательно двумя надежными методами.

В случае быстрого прогрессирования применять трехкомпонентную терапию.

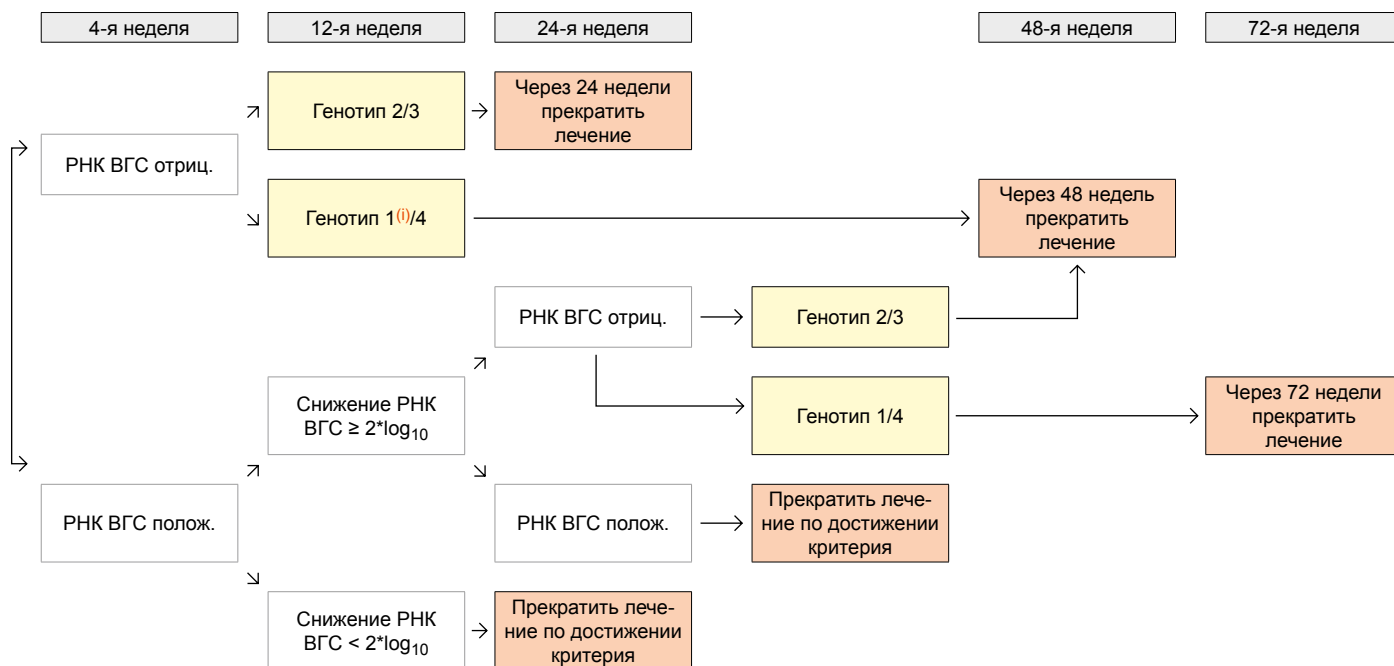
* Взято из [2]

Лечение пациентов, у которых впервые диагностирована коинфекция ВИЧ и ВГС генотипа 1*



- i Степень фиброза по шкале Metavir
F0 фиброз отсутствует
F1 портальный фиброз, без образования септ
F2 портальный фиброз с единичными септами
F3 мостовидный фиброз
F4 цирроз
Отслеживать степень фиброза, определяя ее ежегодно, желательно двумя надежными методами.
В случае быстрого прогрессирования применять трехкомпонентную терапию.
- * Взято из [2]

Предлагаемая оптимальная продолжительность двухкомпонентного лечения ВГС у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, не подходящая для трехкомпонентной терапии, включающей АППД против ВГС



ⁱ В случае невозможности использовать АППД или в случае высокой вероятности излечения даже двухкомпонентной терапией (благоприятный генотип IL28В, низкая вирусная нагрузка при гепатите С и отсутствие выраженного фиброза).

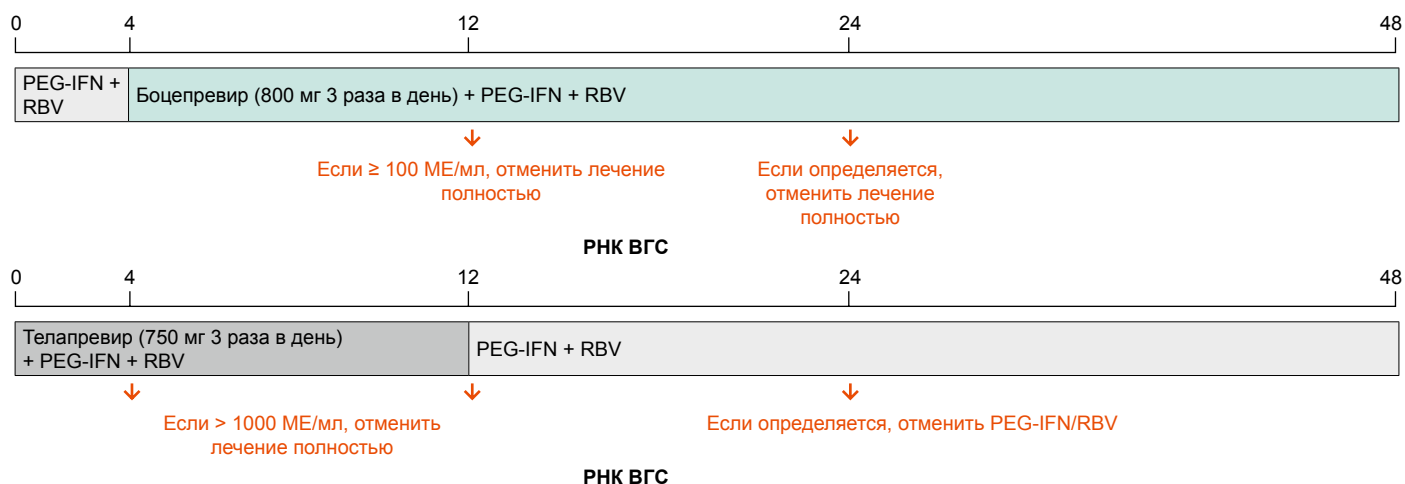
Определение эффектов лечения пегинтерфероном + рибавирином

	Время	РНК ВГС
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	4-я неделя лечения	Не определяется (< 50 МЕ/мл)
Ранний вирусологический ответ (РВО)	12-я неделя лечения	Не определяется (< 50 МЕ/мл)
Замедленный вирусологический ответ (ЗВО)	12-я неделя лечения	Снижение > 2*log ₁₀ , по сравнению с исходным значением, но нельзя сказать, что РНК ВГС не определяется
Отсутствие ответа (NR)	12-я неделя лечения	Снижение < 2*log ₁₀ , по сравнению с исходным значением
Частичный неудовлетворительный ответ (PR)	12-я неделя лечения и 24-я неделя лечения	Снижение > 2*log ₁₀ на 12-й неделе, но определяется на 12-й неделе и на 24-й неделе
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	24 недели после лечения	Не определяется (< 50 МЕ/мл)
Прорыв	Любой момент в период лечения	Повторное появление РНК ВГС в любой момент в период лечения, после вирусологического ответа.
Рецидив (RR)	Конец лечения и 24-я неделя после лечения	РНК ВГС по окончании лечения не определяется, на 24-й неделе послелечебного периода определяется.

Взято из [3]

См. www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf

Использование боцепревира и телапревира для лечения пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС



Лечение следует прекратить, если на любой стадии подтверждено повышение уровня РНК ВГС на $1 \cdot \log_{10}$ на фоне ухудшения состояния пациента.

Классификация пациентов, коинфицированных ВГС/ВИЧ, с неудовлетворительным ответом на интерферон-содержащую терапию или с рецидивом ВГС, и мероприятия по лечению ВГС генотипов 2, 3 и 4 у таких пациентов

Категория	Подгруппа	Рекомендуемое мероприятие
Субоптимальное лечение	Субоптимальная схема: IFN (монотерапия или с RBV) Низкие дозы RBV Краткая длительность терапии	Повторное лечение с использованием комбинированной терапии пегинтерфероном плюс рибавирином в дозировке, соответствующей массе тела.
	Токсичность, ограничивающая лечение, и плохая приверженность	Оптимальная поддержка (СИОЗС, парацетамол/ НПВС, поддержка приверженности, применение гемопоэтических факторов роста ⁽ⁱ⁾)
Оптимальное лечение при вирусологической неудаче	Рецидив (РНК ВГС не обнаружена по окончании лечения)	Для пациентов со слабовыраженным фиброзом, подождать и проследить. Если заболевание прогрессирует быстро или если фиброз – более чем умеренный, то: повторно провести комбинированную терапию с применением пегинтерферона плюс рибавирина в дозировке, соответствующей массе тела (рассмотреть возможность более длительного лечения).
	Нет ответа (РНК ВГС не снижается до неопределяемого уровня во время лечения)	Подождать новых АППД, действующих против вирусов всех генотипов, кроме первого.

ⁱ Данные об использовании гемопоэтических факторов роста при коинфекции ВИЧ/ВГС в настоящее время ограничены улучшением качества жизни, но не показывают антивирусной эффективности; в таком случае, на сегодняшний день, в Европе лечение факторами роста проводится, в основном, без официальных инструкций.

Часть V Оппортунистические инфекции

Профилактика и лечение оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов

Первичная профилактика

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii) (PcP) и <i>Toxoplasma gondii</i>				Показания: CD4 < 200 кл/мкл Прекратить, если CD4 > 200 кл/мкл в течение 3 месяцев или CD4 100-200 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется в течение 3 месяцев
Положительный или отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	ко-тримоксазол (TMP-SMX)	1 двойная доза (160/800 мг) 3 раза в неделю или 1 обычная доза ежедневно	ВI	
Отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	пентамидин	300 мг в 6 мл воды ингаляция 1 раз в месяц	ВI	
Отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	дапсон	100 мг перорально 1 раз в день	ВI	Контроль недостаточности G6PD
Положительный или отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	атоваквон (суспензия)	1500 мг перорально 1 раз в день (с едой)	ВI	
Положительный результат серологического теста (токсоплазмоз)	дапсон	200 мг перорально 1 раз в неделю	ВI	Контроль недостаточности G6PD
	+ пириметамин	75 мг перорально 1 раз в неделю		
	+ лейковорин	25 мг 1 раз в неделю		
<i>Mycobacteria</i> (отличные от <i>M. tuberculosis</i>)				
	азитромицин	1200 мг перорально 1 раз в неделю	АI	Показания: CD4 < 50 кл/мкл Прекратить, если CD4 > 100 кл/мкл в течение 3 месяцев
	или klarитромицин	2 x 500 мг/день перорально	АI	
Латентная туберкулезная инфекция (см. Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов)				
	изониазид (INH)	5 мг/кг/день (максимум 300 мг) перорально	АII	Показания: Папула (проба Манту) > 5 мм или положительный результат IGRA или прямые контакты с туберкулезом в открытой форме. 9 месяцев
	+ пиридоксин (витамин B6)	40 мг/день		

Вторичная профилактика

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii) <i>Pneumonia</i> (PcP)				Прекратить, если CD4 > 200 кл/мкл в течение 3 месяцев
Положительный или отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	ко-тримоксазол (TMP-SMX)	1 двойная доза (160/800 мг) 3 раза в неделю	ВI	
Отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	пентамидин	300 мг в 6 мл воды Первый месяц ингаляции 2 раза, затем 1 ингаляция/месяц	ВI	
Отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	дапсон	1 x 100 мг/день перорально	ВI	Контроль недостаточности G6PD
Положительный или отрицательный результат серологического теста (токсоплазмоз)	атоваквон (суспензия)	1 x 1500 мг/день перорально (с едой)	ВI	
Положительный результат серологического теста (токсоплазмоз)	дапсон	1 x 200 мг/нед. перорально	ВI	Контроль недостаточности G6PD
	+ пириметамин	1 x 75 мг/нед. перорально		
	+ лейковорин	1 x 25 мг/нед. перорально		

Вторичная профилактика

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
<i>Toxoplasma gondii</i> Encephalitis				
	сульфадиазин	2-3 г/день перорально (в 2-4 дозах)	AI	Прекратить , если CD4 > 200 кл/мкл в течение 3 месяцев
	+ пириметамин	1 x 50 мг/день перорально		
	+ лейковорин	1 x 10-25 мг/день перорально		
	или			
	клиндамицин	3 x 600 мг/день перорально	BI	При необходимости, дополнительная профилактика PCP
	+ пириметамин	1 x 50 мг/день перорально		
	+ лейковорин	1 x 10-25 мг/день перорально		
	или			
	дапсон	1 x 200 мг/нед. перорально	BII	Контроль недостаточности G6PD
	+ пириметамин	1 x 75 мг/нед. перорально		
	+ лейковорин	1 x 25 мг/нед. перорально		
	или			
	атоваквон (суспензия)	1 x 1500 мг/день перорально (с едой)	BII	
	+ пириметамин	1 x 25 мг/день перорально		
	+ лейковорин	1 x 10 мг/день пероральн		
Криптококковый менингит				
	флуконазол	1 x 200 мг/день пероральн	AI	Не менее 12 месяцев Прекратить, если CD4 > 200 кл/мкл
Цитомегаловирусный (ЦМВ) ретинит Поражения, грозящие потерей зрения				
	валганцикловир	1 x 900 мг/день перорально (с едой)	AI	Прекратить , если CD4 > 200 кл/мкл в течение 3 месяцев
	+ ганцикловир (внутриглазной имплант)			
	или			
	ганцикловир	5 мг/кг внутривенно 5 раз в неделю	AI	Ганцикловир (внутриглазной имплант) следует заменять каждые 6-8 недель, до устойчивого иммунного восстановления
	или			
	фоскарнет	100 мг/кг внутривенно 5 раз в неделю	AI	
	или			
	цидофовир + NaCl + пробенецид	5 мг/кг внутривенно каждые 2 недели	BI	
Небольшие периферийные поражения сетчатки глаза	валганцикловир	1 x 900 мг/день перорально (с едой)	AI	
<i>Mycobacterium avium</i> (MAC) инфекция				
	кларитромицин	2 x 500 мг/день перорально	AI	Прекратить , если CD4 > 100 кл/мкл в течение 6 месяцев и после лечения MAC в течение 12 месяцев
	+ этамбутол	1 x 15 мг/кг/день перорально		
	или			
	азитромицин	1 x 500 мг/день перорально	AII	
	+ этамбутол	1 x 15 мг/кг/день перорально		

Лечение оппортунистических инфекций

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii) <i>Pneumonia</i> (PcP)				
Первоочередная терапия	ко-тримоксазол (TMP-SMX)	3 x 5 мг/кг/день TMP внутривенно/перорально + 3 x 25 мг/кг/день SMX внутривенно/перорально	AI	21 день, затем вторичная профилактика до тех пор, когда уровень CD4 станет > 200 кл/мкл в течение > 3 месяцев
	+ преднизон (если PaO ₂ < 10 кПа или < 70 мм рт. ст. за 15-30 минут перед приемом TMP-SMX)	2 x 40 мг/день перорально в течение 5 дней 1 x 40 мг/день перорально в течение 5 дней 1 x 20 мг/день перорально в течение 10 дней	AI	
Альтернативная терапия для <i>от умеренной до тяжелой</i> PcP	пентамидин	1 x 4 мг/кг/день внутривенно (вводить в течение 60 минут)	AI	Контроль недостаточности G6PD
	или примахин	1 x 30 мг (осн.)/день перорально	AI	
	+ клиндамицин	3 x 600-900 мг внутривенно		
Альтернативная терапия для <i>от легкой до умеренной</i> PcP	примахин	1 x 30 мг (осн.)/день перорально	BI	Контроль недостаточности G6PD
	+ клиндамицин	3 x 600 мг/день перорально		
	или атоваквон (суспензия)	2 x 750 мг/день перорально (с едой)	BI	Контроль недостаточности G6PD В случае сыпи: уменьшить дозу TMP (50%), применить антигистаминные препараты
	или дапсон	1 x 100 мг/день перорально	BI	
	+ триметоприм	3 x 5 мг/кг/день перорально		
<i>Toxoplasma gondii</i> Encephalitis				
Первоочередная терапия	пириметамин	День 1: 200 мг перорально, затем • Если вес ≥ 60 кг: 1 x 75 мг перорально • Если вес < 60 кг: 1 x 50 мг перорально	AI	6 недель, затем вторичная профилактика до тех пор, когда уровень CD4 станет > 200 кл/мкл в течение > 3 месяцев
	+ сульфадиазин	• Если вес ≥ 60 кг: 2x 3000 мг/день перорально/внутривенно • Если вес < 60 кг: 2 x 2000 мг/день перорально/внутривенно		
	+ лейковорин	1 x 10-25 мг/день перорально		

Лечение оппортунистических инфекций

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
Альтернативные варианты:	пириметамин	День 1: 200 мг перорально, затем • Если вес ≥ 60 кг: 1 x 75 мг перорально • Если вес < 60 кг: 1 x 50 мг перорально	AI	При необходимости, дополнительная профилактика PCP
	+ клиндамицин	4 x 600-900 мг/день перорально/внутривенно		
	+ лейковорин	2 x 5-10 мг/день перорально		
	или ко-тримоксазол (TMP-SMX)	2 x 5 мг TMP /кг перорально 2 x 25 мг SMX /кг перорально	BI	
	или пириметамин	День 1: 200 мг перорально, затем Если вес ≥ 60 кг; 1 x 75 мг перорально Если вес < 60 кг: 1 x 50 мг перорально	BII	
	+ атоваквон	2 x 1500 мг (с едой)		
	+ лейковорин	2 x 5-10 мг/день перорально		
	или сульфадиазин	• Если вес ≥ 60 кг: 4 x 1500 мг/день перорально/внутривенно • Если вес < 60 кг: 4 x 1000 мг/день перорально/внутривенно	BII	
	+ атоваквон	2 x 1500 мг (с едой)		
	или пириметамин	День 1: 200 мг перорально, затем • Если вес ≥ 60 кг; 1 x 75 мг перорально • Если вес < 60 кг: 1 x 50 мг перорально	BII	
+ азитромицин	1 x 900-1200 мг/день			
+ лейковорин	3 x 5-10 мг/день перорально			
Криптококковый менингит				
Индукционная терапия	липосомальный амфотерицин В	4 мг/кг/день внутривенно	AI	14 дней Затем люмбальная пункция: если культура СМЖ стерильна → переход на пероральную схему. Корректировать дозировку флюцитозина, ориентируясь на функцию почек, чтобы снизить миелотоксичность
	флюцитозин	4 x 25 мг/кг перорально		
Консолидационная терапия	флуконазол	1 x 400 мг/день перорально (ударная доза 800 мг в первый день)	AI	8 недель (или до тех пор, когда культура СМЖ станет стерильной), затем вторичная профилактика Повторная люмбальная пункция до тех пор, когда давление открытия станет < 20 см H ₂ O или 50% начального значения
Кандидоз				
отофарингеальный	флуконазол	150-200 мг перорально	AI	Однократно или до улучшения (5-7 дней)
	или итраконазол	О взаимодействии с 1-2 x 100-200 мг/день перорально (раствор перорально, нато-щак)	AI	7-14 дней О взаимодействиях с антиВИЧ препаратами см. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами
	или амфотерицин В	3-6 таблеток по 10 мг/день		7-14 дней

Лечение оппортунистических инфекций

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
Эзофагит	флуконазол	400 мг перорально	AI	3 дня
		или 400 мг ударная доза, затем 200 мг/день перорально		
	или итраконазол	1-2 x 200 мг/день перорально (раствор перорально, натошак)	AI	10-14 дней
Герпетические инфекции				
Первичный генитальный вирусный герпес	валацикловир	2 x 1000 мг/день перорально	AI	7-10 дней
	или фамцикловир	2 x 500 мг/день перорально	AI	7-10 дней
	или ацикловир	3 x 400 мг/день перорально	AI	7-10 дней
Повторный генитальный вирусный герпес (> 6 эпизодов в год)	валацикловир	2 x 500 мг/день перорально	AI	Хроническая супрессивная терапия
Тяжелые поражения кожи и слизистых оболочек	ацикловир	3 x 5 мг/кг/день внутривенно	AIII	3-4 недели; после того как поражения начнут уменьшаться, перейти на пероральное лечение
Энцефалит	ацикловир	3 x 10 мг/кг/день внутривенно	AI	14-21 дней
Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы				
Первичное заражение вирусом ветряной оспы (ветрянка)	валацикловир	3 x 1000 мг/день перорально	AII	5-7 дней
Герпес зостер (опоясывающий лишай) Не диссеминированный	валацикловир	3 x 1000 мг/день перорально	AII	10 дней
	или фамцикловир	3 x 500 мг/день перорально	AII	10 дней
	или ацикловир	3 x 5 мг/кг/день внутривенно	AIII	10 дней
Герпес зостер: Диссеминированный	ацикловир	3 x 10 мг/кг/день внутривенно	AII	10-14 дней
Цитомегаловирусная инфекция				
Ретинит	ганцикловир	2 x 5 мг/кг/день внутривенно	AI	3 недели, затем вторичная профилактика
В поражений, грозящих немедленной потерей зрения	или ганцикловир (внутриглазной имплант)		AII	
	+ валганцикловир	2 x 900 мг перорально		
для небольших периферийных поражений сетчатки глаза	или валганцикловир	2 x 900 мг перорально	AI	
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг ivнутривенно	AI	
	или цидофовир + пробенецид + гидратация 1 раз в неделю	5 мг/кг внутривенно	BI	
Эзофагит/колит	ганцикловир	2 x 5 мг/кг/день внутривенно	BI	3 недели.
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг ivнутривенно	BI	3 недели.
	или валганцикловир	2 x 900 мг перорально	BII	При легкой форме заболевания, в случае переносимости перорального лечения
Энцефалит/миелит	ганцикловир	2x 5 мг/кг/день внутривенно	BII	3-6 недель
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг ivнутривенно	CIII	
Bacillary angiomatosis (<i>Bartonella henselae</i>, <i>Bartonella quintana</i>)				
	доксициклин	2 x 100 мг/день перорально	AII	До улучшения (до 2 месяцев)
	или кларитромицин	2 x 500 мг/день перорально	BIII	

Лечение оппортунистических инфекций

Заболевание	Препарат	Доза	Признак	Примечания
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (см. АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ)				
	рифампицин: + изониазид + пиразинамид + этамбутол	из расчета по весу	AI	Начальный этап (рифампицин+изониазид+пиразинамид+этамбутол) в течение 2 месяцев , затем этап закрепления (рифампицин+изониазид) в течение 4 месяцев ; см. Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов
Альтернативные схемы	или рифабутин: + изониазид + пиразинамид + этамбутол	из расчета по весу	AI	
МАК-инфекция (MAC)				
	klarитромицин + этамбутол	2 x 500 мг/день перорально 1 x 15 мг/кг/день перорально	AI AI	12 месяцев, затем вторичная профилактика до тех пор, когда CD4 станет > 100 кл/мкл в течение 6 месяцев
	Возможно, + рифабутин	450 мг/день перорально	CI	Рифабутин, если предполагается резистентность, тяжелый иммунодефицит (CD4 < 50 кл/мкл), высокая бактериальная нагрузка (> 2 л КОЕ/мл крови), нет кАРТ
	Возможно, + левофлоксацин	1 x 500 мг/день перорально	CIII	для диссеминированного заболевания подумать о 4-м препарате
	или азитромицин + этамбутол	1 x 500 мг/день перорально 1 x 15 мг/кг/день перорально, 500-600 мг/день	All	
<i>Mycobacterium kansasii</i>				
	рифампицин + изониазид + этамбутол	600 мг/день перорально 1 x 300 мг/день перорально 20 мг/кг/день перорально	AI	15-18 месяцев
	или рифампицин + klarитромицин + этамбутол	600 мг/день перорально 2 x 500 мг перорально 15-20 мг/кг/день перорально	BI	15-18 месяцев

Диагностика и лечение резистентного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

О стандартном лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе о том, как правильно выбрать антиретровирусные препараты; см. [АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ](#)

Диагностика туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/МШУ)

Туберкулез с МЛУ/МШУ следует предполагать в следующих случаях:

- Лечение от туберкулеза в анамнезе
- Контакт с туберкулезом с МЛУ/МШУ
- Рождение, пребывание или работа в местности, где распространен ТБ с МЛУ
- Плохая приверженность в анамнезе
- Отсутствие клинического улучшения при обычном лечении и/или бактериоотделение в мокроте после 2 месяцев; противотуберкулезное лечение или положительная культура по прошествии 3 месяцев
- Бездомность/отсутствие постоянного места жительства. а в некоторых странах - тюремное заключение (недавно или в настоящий момент)

Быстрое определение

GeneXpert или другая подобная технология поможет быстро выявить резистентность в лекарственных препаратах. Тестирование на лекарственную устойчивость помогает повысить эффективность лечения. В некоторых странах/регионах, где ничего этого нет, лечение осуществляется эмпирически.

Лечение

Прием каждой дозы схемы лечения ТБ МЛУ/МШУ должен осуществляться под непосредственным наблюдением врача, на протяжении всего периода лечения.

Схемы лечения должны состоять из не менее чем 4-х активных препаратов, определяемых на основании следующей информации:

1. Результаты тестирования на чувствительность к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным препаратам.
2. История болезни.
3. Данные местного эпидемиологического надзора
4. Препараты, которые не входят в схемы лечения, назначаемые в вышеупомянутой местности.

Более четырех препаратов должны быть включены в схему лечения на начальном этапе, если нет данных о лекарственной чувствительности, или если эффективность одного или более препаратов находится под вопросом..

Выбор препаратов

В схемы лечения часто входит 5-7 препаратов.

Препараты из нижеперечисленных групп включаются в схему в иерархическом порядке, в зависимости от их потенциальных возможностей.

1. Включите в схему любой из пероральных препаратов первого ряда (группа 1), который, вероятно, будет эффективным.
2. Включите в схему активный аминогликозид или полипептид в инъекционной форме (группа 2).
3. Включите в схему фторхинолон (группа 3)
4. Включите в схему препарат из оставшейся группы (группа 4), чтобы схема состояла из 4-х препаратов.
5. Для пополнения схем, состоящих из менее четырех активных компонентов, можно взять два препарата из группы 5.

Когда будут получены результаты тестов на лекарственную чувствительность, схему можно пересмотреть и изменить.

Группа 1: Пероральные препараты 1-го ряда	<ul style="list-style-type: none">• Пиразинамид (Z)• Этамбутол (E)• Рифабутин (RFB)
Группа 2: Инъекционные препараты	<ul style="list-style-type: none">• Канамицин (Km)• Амикацин (Am)• Капреомицин (CM)• Стрептомицин (S)
Группа 3: Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none">• Левофлоксацин (LFX)• Моксифлоксацин (MFX)• Офлоксацин (OFX)• Гатифлоксацин (G)
Группа 4: Пероральные бактериостатические препараты второго ряда	<ul style="list-style-type: none">• Парааминосалициловая кислота (PAS)• Циклосерин (CS)• Теризидон (TRD)• Этионамид (ETO)• Протионамид (PTO)
Группа 5: Препараты, роль которых в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза не ясна	<ul style="list-style-type: none">• Клофазимин (CFZ)• Линезолид (LZD)• Амоксиллин/клавуланат (Amx/CLV)• Тиацетазон (THZ)• Имипенем/циластатин (IPM/CLN)• Высокодозный изониазид (дозировка Н-16–20 мг/кг/день)• Кларитромицин (CLR)

Продолжительность лечения ТБ с МЛУ/МШУ

8-месячная интенсивная фаза с использованием 5 или более препаратов, а затем в течение 12 месяцев - прием 3 препаратов, в зависимости от реакции на лечение, например: 8 месяцев Z, Km, OFX, PTO и CS, а затем OFX, PTO и CS в течение 12 месяцев.

Взаимодействие схем лечения ТБ с МЛУ/МШУ с антиретровирусными препаратами

За исключением случаев, когда применяется рифабутин, используйте обычные дозы, но с осторожностью, поскольку имеется мало данных о взаимодействиях препаратов, см. [АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ](#)

Лечение латентного туберкулеза

Пациенты, с априорно высоким риском латентного туберкулеза (определенным по месту происхождения, по факту получения или неполучения АРТ, а также по уровню CD4) и положительным результатом пробы Манту (или IGRAs) получают наибольшую пользу от химио-профилактики.

Состав схем лечения латентного туберкулеза	
Препарат	Продолжительность
Рифинаг	Ежедневно 3 месяца
Изониазид	Ежедневно 6 месяцев
Рифампицин	Ежедневно 4 месяца
Рифапентин с изониазидом	Еженедельно 3 месяца
Рифампин с изониазидом	2 раза в неделю 3 месяца
О взаимодействиях с антиВИЧ препаратами см. АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ	

Литература

Зеленым цветом обозначены специфические ссылки, используемые в каждом разделе.

Черным цветом обозначены общие ссылки, используемые в каждом разделе.

Часть I Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном и последующих посещениях

См. ссылки к Части III

Часть II Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов

- 1 Langewitz W et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325: 682-683.
- 2 Glass TR et al. *Antiviral Therapy* 13(1):77-85. 2008.
- 3 WHO 2003 p.95-107.
- 4 Arroll B et al. *BMJ* 327:1144-1146. 2003.
- 5 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 6 The Fast Alcohol Screening Test, *Alcohol and Alcoholism* (2002) 37 (1): 61-66.7. Castle, *Lancet* 2008;372:646-55.
- 8 Artemis, *AIDS* 2008, Vol 22 No 12: 1389 – 1397.
- 9 ACTG 5142 study, *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
- 10 Brogly S. *Pediatrics Inf Dis journal* 2010.
- 11 French Perinatal Cohort, 20th CROI2013, Atlanta, abstract 81.

Часть III Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов

- 1 Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 Oct;21(10):1779-86.
- 2 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
- 3 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault AA, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 4 Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic comorbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med*. 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-45.

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32.

De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9.

Tien PC, Schneider MF, Cox C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):334-40.

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-22.

Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.

Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512.

Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68.

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9

Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Oct;17(5):491-501

Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: pathophysiology, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Dec;10(4):270-7.

Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-positive Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May;207(9):1359-1369.

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704.

Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.

Bonjoch A, Bayes B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354.

Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158-2159.

Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352.

Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585.

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287.

Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635.

Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-1641.

Qurishi N, Kreutzberg C, Lüchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.

Часть IV Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов В и С, сочетанных с ВИЧ-инфекцией

- 1 Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409.
- 2 Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8):1194-9.
- 3 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Aug;55(2):245-64.

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23:89-93.

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.

Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:972-82.

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.

Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013;abstract 36.

Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug; 50(2):407-13.

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013 May 10. doi:pii: S0168-8278(13)00290-0. 10.1016/j.jhep.2013.04.035. [Epub ahead of print]

Miro JM, Montejó M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12:1866-76.

Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18:716-26.

Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-1257.

Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfecting patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol*. 2012;56:788-794.

Часть V Оппортунистические инфекции

DHHS: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. July 2013. www.aidsinfo.nih.gov