



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

Версия 7.1

Ноябрь 2014

Русский

Оглавление

Правление	2
Экспертные группы	2
Сокращения	3

Часть I

Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном и последующих посещениях	4
--	---

Часть II

Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов	7
Оценка готовности ВИЧ-инфицированных пациентов начать и продолжать АРТ	7
Рекомендации по началу АРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее ее не получавших	9
Стартовые схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ	10
Острая ВИЧ-инфекция	11
Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией	12
Вирусологическая неудача	13
Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин	14
АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ	15
Постконтактная профилактика	16
Нежелательное действие антиретровирусных препаратов (по классам)	17
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами	19
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами	20
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными препаратами	21
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками	22
Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов	23
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени	25
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек	26
Назначение антиретровирусных препаратов пациентам с затрудненным глотанием	27

Часть III

Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов	29
Наркомания и наркозависимость	30
Рак: методы скрининга	31
Изменения образа жизни	32
Профилактика ССЗ	33
Гипертензия: диагностика и определение степени	34
Гипертензия: лечение	35
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами	36
Диабет 2-го типа: диагностика	37
Диабет 2-го типа: лечение	38
Дислипидемия	39
Заболевания костей: выявление и диагностика	40
Дефицит витамина D: диагностика и лечение	41
Концепция уменьшения числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов	42
Заболевания почек: диагностика и лечение	43
Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами	44

Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ):	45
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек	46
Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенными АЛТ/АСТ	47
Цирроз печени: классификация и наблюдение	48
Цирроз печени: лечение	49
Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)	50
Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции печени	51
Липодистрофия: профилактика и лечение	52
Гиперлактатемия и лактатацидоз: диагностика, профилактика, наблюдение и лечение	53
Поездки	54
Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов	55
Вакцинация	57
Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией	58
Нарушения половой функции	59
Лечение нарушений половой функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией	60
Депрессия: выявление и диагностика	61
Депрессия: лечение	62
Классификация, дозы, безопасность и нежелательные явления антидепрессантов	63
Взаимодействие антиретровирусных препаратов с антидепрессантами	64
Методика диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациентов без явных отягощающих факторов	65

Часть IV

Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов В и С, сочетанных с ВИЧ-инфекцией	66
Общие рекомендации для пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусного гепатита	66
Оценка показаний к лечению вирусного гепатита В (ВГВ) у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	67
Лечение вирусного гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	68
Диагностика вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	69
Лечение вирусного гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	70
Лечение пациентов с хронической коинфекцией ВГС/ВИЧ	72
Варианты лечения ВГС у лиц с коинфекцией ВГС/ВИЧ	73
Взаимодействие между АППД и АРВ-препаратами	74
Предлагаемая оптимальная продолжительность двухкомпонентного лечения ВГС у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, имеющих противопоказания к трехкомпонентной терапии, включающей антиретровирусные препараты прямого действия против ВГС	75
Использование боцепревира, телапревира, симепревира или софосбувира с PEG-IFN + RBV у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС	76
Определение эффектов лечения пегинтерфероном + рибавирином	77

Часть V

Опportunистические инфекции	78
Профилактика и лечение опportunистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов	79
Диагностика и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	84

Литература

Литература для всех разделов	87
------------------------------	----

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.

Члены экспертных групп

Медицинский секретариат

Медицинский секретариат EACS отвечает за согласование и обновление руководств EACS на основе рекомендаций, полученных от четырех экспертных групп EACS.

Председатель и координатор по рекомендациям:

Йенс Д. Лундгрэн Копенгаген, Дания

Ассистент координатора: Лене Риом Копенгаген, Дания

Лечение ВИЧ-инфекции

Председатель: Хосе М. Гателл Барселона, Испания
Вице-председатель: Антон Позняк Лондон, Великобритания

Молодой ученый:
Кристиан Мансардо Барселона, Испания
Антонелла д'Арминио-Монфорте Милан, Италия
Хосе Аррибас Мадрид, Испания
Мануэль Баттегай Базель, Швейцария
Нейтан Ключек Брюссель, Бельгия
Никос Дедес Афины, Греция
Анна Мария Геретти Ливерпуль, Великобритания
Андерс Хорбан Варшава, Польша
Кристин Катлама Париж, Франция
Йенс Д. Лундгрэн Копенгаген, Дания
Кристина Муссини Модена, Италия
Франсуа Раффи Нант, Франция
Питер Райсс Амстердам, Нидерланды
Ханс Юрген Стеллбринк Гамбург, Германия

Сопутствующие заболевания

Председатель: Йенс Д. Лундгрэн Копенгаген, Дания
Вице-председатель: Георг Беренс Ганновер, Германия
Молодой ученый: Лене Риом Копенгаген, Дания
Мануэль Баттегай Базель, Швейцария
Марк Бауэр Лондон, Великобритания
Паола Синке Милан, Италия
Саймон Коллинз Лондон, Великобритания
Джульет Компстон Кембридж, Великобритания
Жильбер Деро Париж, Франция
Стефан Де Вит Брюссель, Бельгия
Кристоф А. Фукс Арау, Швейцария
Джованни Гуаральди Модена, Италия
Патрик Маллон Дублин, Ирландия
Эстебан Мартинес Барселона, Испания
Катия Марзолини Базель, Швейцария
Сократ Папапопулос Лейден, Нидерланды
Рено дю Паскье Лозанна, Швейцария

Нейл Поултер
Петер Райсс
Алессандра Вигано
Иан Уильямс
Алан Уинстон

Лондон, Великобритания
Амстердам, Нидерланды
Милан, Италия
Лондон, Великобритания
Лондон, Великобритания

Коинфекции

Председатель: Юрген Рокштро Бонн, Германия
Вице-председатель:
Массимо Пуоти Милан, Италия
Молодой ученый:
Кристоф Бёзекке Бонн, Германия
Санджей Багани Лондон, Великобритания
Раффаэле Бруно Павиа, Италия
Диего Гарсиа Севилья, Испания
Максим Журниак Париж, Франция
Карин Лакомб Париж, Франция
Штефан Маусс Дюссельдорф, Германия
Ларс Петерс Копенгаген, Дания
Андри Раух Берн, Швейцария
Кристина Турал Барселона, Испания
Крис Уорд Кардифф, Уэльс

Опportunистические инфекции

Председатель: Гансякоб Фуррер Берн, Швейцария
Вице-председатель: Хосе М. Миро Барселона, Испания
Молодой ученый:
Валентин Гислер Берн, Швейцария
Луиджия Элци Базель, Швейцария
Паола Синке Милан, Италия
Герд Феткенюйер Кельн, Германия
Оле Кирк Копенгаген, Дания
Аманда Мокрофт Лондон, Великобритания
Филипп Морлат Бордо, Франция
Антон Позняк Лондон, Великобритания
Ален Вольни-Ан Париж, Франция

Правление

Мануэль Баттегай (председатель) Базель, Швейцария
Фиона Малкаи (вице-председатель) Дублин, Ирландия
Анна Мария Геретти (секретарь) Ливерпуль, Великобритания
Нейтан Ключек, (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 Д. Лундгрэн Копенгаген, Дания
Антон Позняк Лондон, Великобритания
Юрген Рокштро Бонн, Германия
Майк Юл Лондон, Великобритания

Рекомендации EACS можно найти в Интернете на сайте www.eac-society.org и в "EACS Guidelines App"

Выходные данные
Издание Европейского клинического общества СПИДа (EACS)
Председатели экспертных групп: Йенс Д. Лундгрэн (Координатор по рекомендациям), Хосе М. Гателл, Гансякоб Фуррер, Юрген Рокштро
Ассистент координатора по рекомендациям: Лене Риом
Графический дизайн: "Notice Kommunikation & Design", г. Цюрих
Перевод: SEVT Ltd., г. Лондон
Версия 7.1, ноябрь 2014 г.

© EACS, 2014

Сокращения

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

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	33-35
	• Семейный анамнез (в т.ч. ранние ССЗ, диабет, гипертония, хронические заболевания почек)	+		Первое посещение	Ранние ССЗ: сердечно-сосудистые нарушения у родственников первой степени родства (мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет)	
	• Сопутствующая лекарственная терапия ⁽¹⁾	+	+	Первое посещение		
	• Прошлые и текущие сопутствующие заболевания	+	+	Первое посещение		
	• Прививочный анамнез	+		Первое посещение	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	32
	Трудовая деятельность	+	+	Согласно показаниям При каждом посещении	Проконсультировать и оказать поддержку, если необходимо Проконсультировать, если необходимо	
	Социальное и бытовое обеспечение	+	+			
	Психологические заболевания	+	+			
Партнер и дети	+			Провести тестирование партнера и детей, если они подвержены риску		
Сексуальное и репродуктивное здоровье	Анамнез половой жизни	+		Каждые 6-12 месяцев	Принять меры для решения проблем, связанных с нарушением половой функции	58-60
	Безопасный секс	+		Согласно показаниям	Если имеется риск передачи половым путем, то его следует устранить	
	Статус партнера и раскрытие статуса	+		Согласно показаниям	Рассмотреть вопрос начала АРТ у ВИЧ-дискордантных пар	
	Проблемы зачатия	+	+	Согласно показаниям		
ВИЧ-инфекция						
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	9-13
	ВН ВИЧ в плазме крови	+	+			
	Тест на генотипическую резистентность и подтип	+	+/-			
	R5-тропизм (по возможности)		+/-	В случае вирусологической неудачи	Провести скрининг, если в схеме лечения предусмотрен антагонист R5-тропного вируса	
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	9-13
	HLA B5701 (по возможности)	+	+/-		Перед началом АВС, в состав которой входит АРТ, провести скрининг, если ранее исследование не проводилось	
Коинфекции						
ИППП	Серологический тест на сифилис	+		Ежегодно / Согласно показаниям	Более часто проводить скрининг, если имеется риск	58
	Скрининг ИППП	+		Ежегодно / Согласно показаниям	Провести скрининг, если имеется риск	

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	Стр.
Вирусный гепатит	Серологический тест на ВГА	+		Ежегодно / Согласно показаниям	При наличии риска провести скрининг, при отсутствии иммунитета провести вакцинацию	57-59,66
	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.	
	Скрининг на ВГВ	+	+		Ежегодный скрининг для восприимчивых пациентов; при отсутствии иммунитета провести вакцинацию	
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 туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	84
	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	57
	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		32
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	33
	ЭКГ	+	+/-	Ежегодно	Предусмотреть проведение исходной ЭКГ, прежде чем начать применять антиретровирусные препараты, в связи с которыми могут возникнуть проблемы проводимости	
Гипертензия	Артериальное давление	+	+	Ежегодно		34-35
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	39
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)	37-38
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 ^(xii)	
Заболевания печени	Оценка риска ^(v)	+	+	Ежегодно		47-49
	АЛТ/АСТ, ЩФ, билирубин	+	+	Каждые 3-12 месяцев	Более частое наблюдение перед назначением гепатотоксичных препаратов и во время их применения.	
Заболевания почек	Оценка риска ^(vi)	+	+	Ежегодно	Более частое наблюдение при факторах риска ХЗП и/или перед назначением и во время приема нефротоксичных препаратов ^(ix)	43-45
	оСКФ (сМДПЗ ^(vii))	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Полосковый анализ мочи ^(viii)	+	+	Ежегодно	Каждые 6 месяцев, если оСКФ <60 мл/мин. Если протеинурия ≥1+ и/или оСКФ <60 мл/мин, измерить БМ/К или АМ/К ^(vii)	

Заболевания костей	Биохимия крови на выявление заболеваний костей: кальций, фосфаты (PO4), щелочная фосфатаза	+	+	Каждые 6-12 месяцев		40, 42
	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	41
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. 65 для дальнейшего обследования.	65
Депрессия	Опросник	+	+	Раз в 1-2 года	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	61-63
Рак	Маммография			Раз в 1-3 года	Для женщин 50-70 лет	31, 49
	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 антидепрессантами](#), [Взаимодействие антиретровирусных препаратов с гипотензивными средствами](#), [Взаимодействие антиретровирусных препаратов с анальгетиками](#), [Взаимодействие антиретровирусных и противомаларийных препаратов и \[www.hiv-druginteractions.org\]\(http://www.hiv-druginteractions.org\)](#)
- 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 групп 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 гепатотоксичных препаратов.
- vi** Факторы риска ХЗП: гипертензия, диабет, ССЗ, семейный анамнез, принадлежность к негроидной расе, вирусные гепатиты, низкое количество клеток CD4, курение, возраст (старше среднего), сопутствующая терапия нефротоксичными 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^(x)

Цель: помочь пациентам начать и/или продолжать АРТ	
<p>Для того, чтобы АРТ была успешной, необходима готовность пациента ее начать и его приверженность выбранной схеме лечения в течение продолжительного периода времени. От осознания проблемы до применения АРТ пациент проходит путь, состоящий из 5 стадий. Понимание стадии 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 есть затруднения, которые продолжаются в течение длительного времени” 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) Оцените приверженность: Пациентам с хорошей приверженностью: покажите, что вы цените их успехи. Оцените: Мнение самого пациента о том, может ли он продолжать лечение и соблюдать схему лечения. 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 в отношении неспособности пациента соблюдать схему лечения задавайте вопросы, допускающие несколько ответов Оцените: Стадию готовности и соответствующим образом поддержите пациента Оцените: Препятствия и облегчающие факторы^(vi) Назначьте дату следующего посещения и еще раз поддержите пациента</p>

НАЧАТЬ АРТ

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

Рекомендации классифицированы по степени прогрессии ВИЧ-инфекции, 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
ВИЧ-инфекция с симптомами (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 или 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 ^(iv)	C
• Вирусный гепатит С, лечение которого неосуществимо	R	C

- i,ii АРТ всегда рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным пациентам, 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. До начала использования ресурсов на превентивное лечение, в первую очередь следует его назначить пациентам с CD4 < 350 кл/мкл, а также пациентам, 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 первой линии 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. Некоторые эксперты обычно рекомендуют начать АРТ пациентам с такими заболеваниями, другие эксперты рекомендуют отложить АРТ. Такая двойственность подхода отражает тот факт, что даже если имеются некоторые основания (например, предполагается физиологическая патология или хроническая активация иммунной системы) для начала 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 применения АРТ при таких заболеваниях остается до настоящего времени не определенным.
- iv** См. на стр. 67 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
НИИОТ	НИИОТ	
EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	ABC/3TC ^(vii) или TDF/FTC	ABC/3TC 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/3TC ^(vii) или TDF/FTC	ATV/r: 300/100 мг один раз в день DRV/r: 800/100 мг один раз в день
ИИ		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI комбинированный препарат ^(ix)
DTG	ABC/3TC или TDF/FTC	DTG 50 мг один раз в день TDF/FTC комбинированный препарат ABC/3TC/DTG комбинированный препарат
RAL	ABC/3TC или TDF/FTC	RAL: 400 мг два раза в день

Альтернативные компоненты для схем лечения

НИИОТ	Примечания
NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
ИП/р	
LPV/r ^(v)	
НРТИ	
TDF/3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC комбинированный препарат
Ингибитор CCR5	
MVC ^(vi)	Только при наличии CCR5-тропного ВИЧ ^(viii) Не лицензирован в Европе для лечения пациентов, впервые начинающих АРТ
Альтернативные комбинации	
DRV/r + RAL	Только если CD4 < 200 кл/мкл и вирусная нагрузка < 100000 к/мл
LPV/r + 3TC	Доступно только одно рандомизированное исследование

- * Рассматриваются (в алфавитном порядке) только те препараты, которые в настоящее время лицензированы Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для начала терапии.
- ** Непатентованные препараты против ВИЧ 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, не использующим постоянно надежные средства контрацепции; 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 CD4 > 200 кл/мкл и вирусная нагрузка < 100000 к/мл; ингибиторы протонной помпы (ИПП) противопоказаны, H2-блокаторы принимать за 12 часов до RPV или через 4 часа после него.
- iii 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 НИИОТ. 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, ранее не получающих АРТ.
- vii ABC противопоказан, если тест на HLA B*5701 дал положительный результат. Даже если результат теста на HLA B*5701 отрицателен, необходимо посоветовать пациента 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 НИИОТ.
- 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 p24 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 антитела к ВИЧ (ИБ) через 2 недели.

Лечение

- Следует рассмотреть начало лечения у всех пациентов (см. стр. 9).
- Если лечение показано, ВИЧ-инфицированного пациента желательно включить в клиническое исследование.
- Некоторые эксперты рекомендуют лечение в качестве инструмента профилактики передачи ВИЧ.

Тестирование на резистентность

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

Предотвращение распространения инфекций

- Выявление инфекций, передающихся половым путем (ИППП), включая сифилис, гонорею, хламидиоз (уретрит и венерическая лимфогранулема), папиллома-вирусную инфекцию (ВПЧ), гепатиты В и С (см. стр. 58).
- Консультирование пациентов, которым недавно поставлен диагноз, о риске передачи вируса и мерах предохранения (презервативы), включая сообщение партнерам и их тестирование.

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, ННИОТ, RAL или EVG + COBI – только если можно быть уверенным, что в схеме лечения сохраняются два активных НИОТ.
2. Упрощение комплексной многопрепаратной схемы лечения пациентов, ранее получающих АРТ: 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 приема НИОТ 2 раза в день на прием 1 раз в день для упрощения, предотвращения долгосрочной токсичности.
4. Переход на препарат(ы) того же класса при развитии специфических нежелательных явлений, связанных с применением ранее получаемого препарата.
5. Рассмотреть историю АРВ терапии, а также имеющиеся результаты теста на резистентность.
6. 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 с непереносимостью 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. LPV/r + 3ТС или ATV/r + 3ТС могут быть лучшими вариантами.

Вирусологическая неудача

Определение	Подтвержденная ВН ВИЧ > 50 к/мл через 6 месяцев после начала терапии (первичной или измененной) у пациентов, которые продолжают принимать АРТ. В зависимости от результатов анализа на ВН, этот предел может быть выше или ниже.	В случае наличия мутаций резистентности	Общие рекомендации:
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>Выполнить тест на резистентность к препаратам неэффективной схемы лечения (обычно выполняется 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 исходных зарегистрированных 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>		В новой схеме использовать, по меньшей мере, 2 или лучше 3 активных препарата (включая активные препараты из ранее использовавшихся классов).
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, исходя из ранее проводимого 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 в максимально короткий срок. Какие именно препараты менять – будет зависеть от результатов теста на резистентность:</p> <p>Если мутаций резистентности не обнаружено, перепроверить приверженность пациента,</p> <p>Если мутации резистентности обнаружены, то сменить схему лечения на супрессивную с учетом 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>		Любая схема должна включать в себя как минимум 1 полностью активный ИГП/р (например, DRV/r) плюс 1 препарат из класса, который раньше не использовался, например, фузеон, ИИ или антагонист ССR5 (если тест на тропизм показывает наличие только R5-тропного вируса), или 1 ННИОТ (например, ETV), выбранный по результатам генотипического теста.
			Если, на основании данных о резистентности, осталось < 2 активных препаратов, то отложить изменения, за исключением случаев с низким уровнем CD4 (< 100 кл/мкл) или случаев с высоким риском клинического ухудшения, когда целью является сохранение иммунной функции посредством частичного снижения вирусной нагрузки (снижение > 1*log10) при повторном использовании АРВ-препаратов;
			Если варианты ограничены, необходимо рассмотреть экспериментальные препараты или новые препараты, отдавая предпочтение участию в клинических исследованиях (но при этом следует избегать функциональной монотерапии).
			Прерывание лечения не рекомендуется.
			В отдельных случаях, возможно, продолжить применение ЗТС или FTC даже при доказанной мутации резистентности (M184V/I).
			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.

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 у беременных женщин (см. различные сценарии)	Такие же, как для небеременных
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 небеременных, 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 ИП/р), если срок не превышает 8 недель (в связи с высоким риском дефектов закладки нервной трубки).
3. Женщины, забеременевшие во время АРТ, которую 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 ралтегравира для быстрого снижения ВН.
5. Женщины, у которых можно определить ВН ВИЧ в третьем триместре беременности.	5. Провести тест на резистентность и рассмотреть вопрос о добавлении ралтегравира для быстрого снижения ВН.
Схемы АРТ во время беременности	Такие же, как для небеременных
	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/р, 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 ННИОТ.
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 [12-14]

АРТ при коинфекции ТБ/ВИЧ

Принципы

У 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](#).

У всех пациентов с коинфекцией 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.

Хотя одно исследование показало, что раннее начало АРТ (в течение 2х недель) не снижает смертность при туберкулезном менингите, рекомендации по назначению АРТ должны основываться на уровне CD4 у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

* 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 первой линии для пациентов, получающих противотуберкулезное лечение

TDF/FTC/EFV, ABC/3TC/EFV или TDF/FTC/RAL

Альтернативные варианты

1. Если ВН ВИЧ < 100000 кл/мл, то комбинация фиксированных доз ABC/3TC/ZDV, 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	ATV/r, DRV/r, LPV/r или SQV/r	Рифампицин: не рекомендуется
	Регулярно проверять печеночные ферменты и, по возможности, проводить терапевтический мониторинг ИП/р.	Рифабутин: дозировка 150 мг 3 раза в неделю ⁽ⁱ⁾ . ИП/р в стандартной дозировке.
ННИОТ	EFV	Рифампицин: Коррекция дозировки не требуется. EFV: стандартная дозировка (некоторые авторы рекомендуют 800 мг для лиц, не принадлежащих к 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)
	ETV	Рифампицин: не рекомендуется. Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов (мало данных – применять с осторожностью)
ИИ	EVG	Рифампицин: не рекомендуется. Рифабутин: 150 мг 3 раза в неделю EVG: стандартная дозировка
	RAL	Рифампицин: стандартная дозировка. RAL 800 мг 2 раза в день (стандартная дозировка тоже может быть применена) Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов

ⁱ Первоначальные исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев показали, что концентрации рифабутина и его активного метаболита были значительно увеличены при сочетании с ИП/р. Поэтому было рекомендовано снижение дозировки рифабутина до 150 мг х3/неделю с целью сокращения риска связанной с рифабутином токсичности. Однако более поздние данные фармакокинетики, полученные от пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, показали, что совместное применение LPV/r или ATV/r с рифабутином (150 мг х3/неделя) давало концентрации рифабутина, которые были ниже наблюдаемых при введении рифабутина 300 мг х1/день без ИП/р, показывая, что доза рифабутина может быть недостаточной. У пациентов с коинфекцией, получавших рифабутин 150 мг х3/неделю и LPV/r или ATV/r, были описаны случаи рецидивов с приобретенным рифампицин-устойчивым ТБ. Рекомендации США для лечения ВИЧ предписывают применение рифабутина в дозе 150 мг х1/день с ИП/р. Из-за ограниченности данных о безопасности при этой дозе и комбинации, пациентов, получающих рифабутин 150 мг х 1/день с ИП/р, следует тщательно контролировать на предмет связанной с рифабутином токсичности (например, увеит или нейтропения).

Постконтактная профилактика

Постконтактная профилактика (ПКП), рекомендуемая в случае

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 выполнение экспресс-тестирования пациентов-источников контактного материала на ВГС и ВИЧ (если ВИЧ-статус неизвестен).
- Если пациент-источник является ВИЧ-инфицированным 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.
- Последующее наблюдение:
 - Серологическое обследование на ВИЧ + ВГВ и ВГС, тест на беременность (женщины) в течение 48 часов после контакта;
 - Повторная оценка 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-положительным;
 - 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⁽¹⁾

	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*B5701-зависимый)
ZDV	Пигментация ногтей	Тошнота*	Стеатоз		Миопатия, Рабдомиолиз			Липоатрофия	Дислипидемия Гиперлактатемия	Анемия
d4T			Стеатоз				Периферическая нейропатия		Дислипидемия, Гиперлактатемия	
ddI		Панкреатит	Стеатоз, фиброз печени	ИБС					Гиперлактатемия	
ЗТС										
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			↓ СКФ	Депрессия, расстройства сна, головная боль			

ИП											
ATV			Желтуха Холелитиаз			↓ СКФ, нефролитиаз			Дислипидемия		
DRV	Сыпь					Нефролитиаз			Дислипидемия		
FPV	Сыпь			ИБС					Дислипидемия		
IDV	Сухость кожи, ногти в состоянии дистрофии	Тошнота Диарея ⁽ⁱⁱ⁾	Желтуха	ИБС		Нефролитиаз		↑ висцеральный жир	Дислипидемия Сахарный диабет		
LPV				ИБС		↓ оСКФ			Дислипидемия		
SQV									Дислипидемия		
TPV				Гепатит				Внутричерепные кровоизлияния		Дислипидемия	
Ингибитор фузии											
ENF	Постинъекционные инфильтраты									Гиперчувствительность	
ИИ											
RAL		Тошнота			Миопатия, Рабдомиолиз		Перепады Настроения				
DTG	Сыпь		Тошнота			↓ оСКФ ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Головная боль			*Синдром системной гиперчувствительности (<1%)	
EVG/ COBI		Тошнота, диарея	Гипербилирубинемия			↓ оСКФ ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Головная боль				
Ингибиторы CCR5											
MVC			Гепатит	ИБС						↑ Риск заражения	

- i "Частые побочные эффекты" (осложнения, которые могут проявиться не менее чем у 10% ВИЧ-инфицированных 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.** Нечастые и нетяжелые побочные эффекты представлены обычным шрифтом черного цвета.
- ii** Частота и тяжесть различны для различных антиретровирусных препаратов.
- iii** Из-за ингибции почечной секреции креатинина, не оказывая влияние на клубочковую фильтрацию.
- * Звездочкой отмечены эффекты, связанные с реакцией гиперчувствительности.

Примечание: совокупность побочных эффектов, представленных в вышеприведенной таблице, не является исчерпывающей, но в ней представлены все наиболее значимые эффекты с указанием возможной причинной связи с применением препарата. 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 АРВ с другими лекарственными средствами⁽ⁱ⁾

Лекарственные средства, не являющиеся АРВ-препаратами	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
препараты для сердечно-сосудистых заболеваний	аторвастатин	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флувастатин	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	правастатин	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	розувастатин	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔
	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 ↓	↔	↔	↔	↑ или ↓	↔	↔	↔	↔	↔
препараты для 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	D	D	↑	↔	↔	↔
ламотриджин	↓39% ⁱⁱ	↓ ⁱⁱ	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
фенитоин	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	
против инфекций	klarитромицин	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	D
	флуконазол	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E74%
	итраконазол	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
	рифабутин	↑	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	↔
	рифампицин	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ^x	D	D40%	D	↔	↔	↔
другие препараты	вориконазол	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
	антациды	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	↔	↔	↔	↔	↔
	ИПП	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔
	H2-блокаторы	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔
	альфузозин	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	беклометазон (для ингаляций)	↑? ^v	↓11%	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔
	бупренорфин	↑67%	↑ ^{vi}	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид (для ингаляций)	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	производные алкалоидов	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	этинилэстрадиол	↓ ^{vii}	↓	↓	↔ ^{viii}	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказол (для ингаляций)	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	метадон	↓ ^{ii, iii}	↓16%	↓53% ⁱⁱⁱ	↓52%	16%	≈50%	↓16%	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	E29-43%
	салметерол (для ингаляций)	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	силденафил (эрект.дисф.)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	зверобой	D	D	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

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; исключение 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 не-АРВ препарата
 - ↓ возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
 - ↔ без значимых взаимодействий
 - E возможно увеличение воздействия АРВ
 - D возможно снижение воздействия АРВ
- Числами обозначено снижение/увеличение AUC АРВ/не-АРВ препаратов, полученные в исследованиях межлекарственных 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 применении в комбинации 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 метаболита увеличивается
 - ^{vii} увеличение этинилэстрадиола при применении не бустированного ATV
 - ^{viii} этинилэстрадиол без изменений, но ↓ прогестин
 - ^{ix} возможна гематологическая токсичность
 - * без измененной дозы MVC в отсутствие ИП; если с ИП (кроме TPV/r, FPV/r), то назначать MVC 150 мг 2 раза в день



Взаимодействие антидепрессантов с АРТ препаратами

антидепрессанты		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	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}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ТеСА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
другие	бупропион	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	ламотриджин	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	↔
	тразодон	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
 ↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
 ↔ без значимых взаимодействий
 D возможно снижение воздействия АРТ препарата
 E возможно увеличение воздействия АРТ препарата
 a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
 b В стандартной Европейской клинко-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 и нореpineфрина

ТСА трициклические антидепрессанты
ТеСА тетрациклические антидепрессанты

Цветовые обозначения

↔ клинически значимых взаимодействий не ожидается.
 D 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

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 гипотензивных препаратов с АРТ препаратами

Гипотензивные средства		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
иАПФ	цилазаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	эналаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лизиноприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	периндоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	квинаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	рамиприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трандолаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
антагонисты ангиотензина	кандесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ирбесартан	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	лозартан	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	олмесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	телмисартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	валсартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β 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	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	торасемид	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
другие	доксазозин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Условные обозначения

- ↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
- ↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
- ↔ без значимых взаимодействий
- D возможно снижение воздействия АРВ
- E возможно увеличение воздействия АРВ
- 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 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 анальгетиков с АРТ препаратами

анальгетики	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV				
неопиоидные анальгетики	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔			
	целекоксиб	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔		
	диклофенак	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ибупрофен	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	мефенамовая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	напроксен	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нимесулид	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	парацетамол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пироксикам	↔	↔	↔	c	↔	↔	↔ ^a	↔ ^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	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	морфин	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	оксикодон	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	петидин	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^{c,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 АРВ
- E возможно увеличение воздействия АРВ
- 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
- d [исходный препарат] не изменяется, а [метаболит] увеличивается
- e оба препарата могут удлинить интервал QT; рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- f В стандартной Европейской клинко-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 [более 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 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.

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 противомалерийных препаратов с АРТ препаратами

Влияние АРВ препаратов на противомалерийные препараты и ключевые метаболиты

Обозначения:

Стрелки показывают влияние АРВ на противомалерийный препарат/ключевой метаболит

Зеленый клинически значимого взаимодействия не ожидается

Оранжевый потенциальное взаимодействие (рассмотреть лечение перед путешествием и мониторинг терапевтического препарата)

Красный клинически значимое взаимодействие, не применять или применять с осторожностью

Мефлохин (М)		
Ключевой метаболит Показание	СУР 3А4 Профилактика Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓ →	Нет Нет
ИП, COBI	↑ М может уменьшить ИП/С (RTV около 35%)	Потенциальная

Артемизинины (А)		
Артемизинины и его ключевой метаболит, дигидроартемизинин, являются активными соединениями		
Ключевой метаболит Показание	СУР 2В6, 3А4, 2С19 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓ А и дигидроартемизинин; А и метаболиты уменьшают NVP, но не EFV/ ETR	не применять или применять с осторожностью
RPV, RAL, MVC, DTG	→ А может уменьшить RPV, MVC	Потенциальная
ИП, COBI	↑ Уменьшают А: контролировать токсичность (печень)	Потенциальная

Люмефантрин (L)		
Ключевой метаболит Показание	СУР 3А4 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	↑ LPV увеличивает L 2-3х	не применять или применять с осторожностью

Атоваквон (А), Прогуанил		
<ul style="list-style-type: none"> Атоваквон повышает уровень зидовудина на 35% Взаимодействие с атоваквонном связано с прогуанилом, а не его активным метаболитом; поэтому, вероятно, итогового воздействия на индукцию/ингибирование не будет 		
Ключевой метаболит Показание	СУР 2С19 Профилактика Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV увеличен	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	↓ At и P Принимать с жирной пищей, рассмотреть увеличение дозы	Потенциальная

Доксициклин		
Ключевой метаболит Показание	Н/А Профилактика	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	возможно ↓	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
PI, COBI	→	Нет

Хлорохин		
Ключевой метаболит Показание	СУР 3А4, 2D6 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	→	Нет
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	→	Нет

Хинин (Q)		
Ключевой метаболит Показание	CYP 3A4, 2D6 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓ Рассмотреть увеличение дозы	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	↑ RTV увеличивает Q 4x: рассмотреть снижение дозы, контролировать токсичность (тиннитус). CAVE: ИП & Q удлиняют QT	Потенциальная

Примахин		
Ключевой метаболит Показание	CYP 1A2, 2D6, 3A4 (Профилактика) Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	N/A	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	N/A	

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
TDF/FTC	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.
TDF/FTC/EFV	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
INSTI	
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 12 ч	20 мг каждые 12 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						
ABC/3TC/ZDV						
TDF/FTC		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 ^(vi))				
TDF/FTC/EVG/COBI	Не начинать, если oСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если oСКФ <50 мл/мин.				
Маравирик: принимаемый одновременно, без ингибиторов СУР3А4^(viii)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				
Маравирик: принимаемый одновременно с ингибиторами СУР3А4^(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 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
TDF/FTC	таблетки (200/245 мг)	да		лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ABC/3TC	таблетки (300/600 мг)	нет		использовать раствор отдельных компонентов
ZDV/3TC	таблетки (150/300 мг)	да		разболтать в воде (≥ 15 мл); другой вариант: использовать раствор отдельных компонентов
ABC/3TC/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)	нет	да	
	раствор 30 мг/мл			
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
TDF/FTC/EFV	таблетки (200/245/600 мг)	нет		
TDF/FTC/RPV	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)	нет		
	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
TDF/FTC EVG/COBI	таблетки (200/245/150/150 мг)	нет		
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

Препарат	Состав	Измель- чать таблетки	Откры- вать капсулы	Примечания
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.

Часть 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 АРТ и других противоинфекционных 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 эффекты 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 АРВ препаратами должна учитываться и внимательно анализироваться всегда, когда пациентам, принимающим АРТ, назначается какое-либо другое лечение (см. стр. 19, www.hiv-druginteractions.org и приведенные в тексте ссылки на интернет-документы).

Настоящие Рекомендации предназначены для того, чтобы наилучшим образом подготовить 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 АРВ	<ul style="list-style-type: none"> • Если применяется вместе с ННИОТ или ИП, то концентрация метадона в плазме крови снижается: • NVP и EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ < 10% • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ < 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • EFV: ↓ не более 50 % (B) и 70 % (N) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B и N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: "B" снижает ATV, не использовать без бустирования ритонавиром или кобисистатом.
	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: симптомы абстиненции при совместном приеме с АРВ, которые понижают концентрацию в плазме крови, а прерывание приема таких препаратов чревато риском лекарственной токсичности; для АРВ-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 АРВ 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, amitриптилин, астемизол, хлорохин, кломипрамин и моксифлоксацин).

Рак: Методы скрининга⁽ⁱ⁾

Проблема	Пациенты	Процедуры	Подтверждение эффективности	Интервал скрининга	Дополнительные примечания
Рак анального канала	MCM	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 в рамках 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.

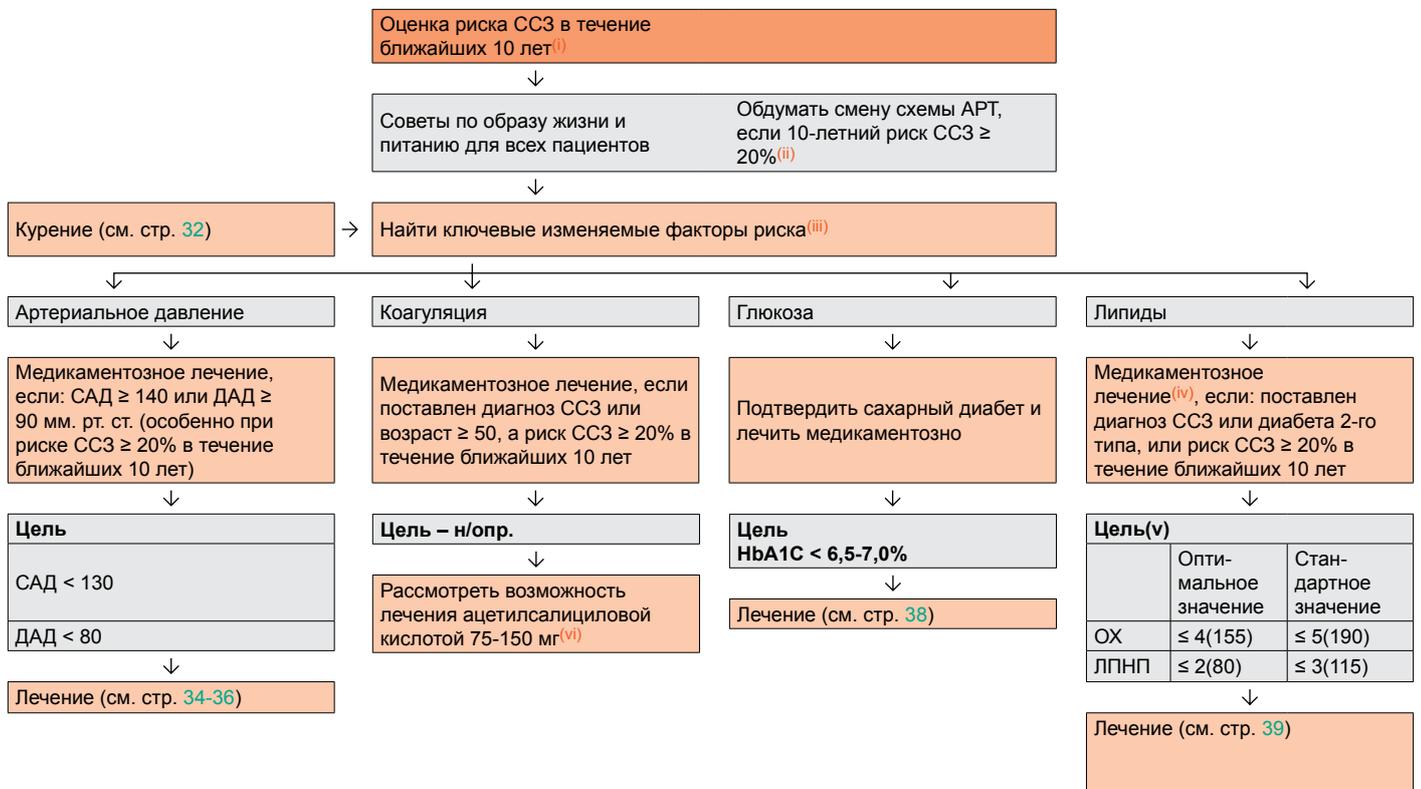
Изменение образа жизни⁽ⁱ⁾

<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 быстропроявляющиеся 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 - иварениклин, и бупропион - могут оказывать побочное воздействие на ЦНС, в том числе привести к самоубийству; бупропион может взаимодействовать с ИП и ННИОТ, см. стр. 19. • Подумайте о том необходимости направления 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: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 напитков 3. Как часто вам случается выпивать 6 или больше напитков 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 напитка в день для женщин и 2 напитка 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. • Сократите 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 (хождение 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. 4-5), 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. 17-19 (2) Заменить d4Т и обдумать возможность замены ZDV или ABC тенофовиром 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 холестерина не-ЛПВП (ОХ минус холестерин ЛПВП), который на 0,8 ммоль/л (30мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень холестерина ЛПНП. 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. 39.
- 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

Другие факторы риска, бессимптомное повреждение органов или болезнь	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)
	Повышенное нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	Гипертензия 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	Гипертензия 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	Гипертензия 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Никаких других факторов риска	• Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни на несколько месяцев ⁽ⁱ⁾ • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни на несколько недель ⁽ⁱ⁾ • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
1-2 факторов риска	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ на несколько недель • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ на несколько недель • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
≥ 3 факторов риска	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни на несколько недель ⁽ⁱ⁾ • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
Повреждение органов, ХБП 3 стадии или диабет	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
Симптоматическое ССЗ, ХБП стадии ≥ 4 или сахарный диабет с поражением органов / факторами риска	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Никаких вмешательств по поводу АД	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни ⁽ⁱ⁾ • Немедленно препараты для АД с целью <140/90

АД артериальное давление
 ДАД диастолическое артериальное давление:
 САД систолическое артериальное давление

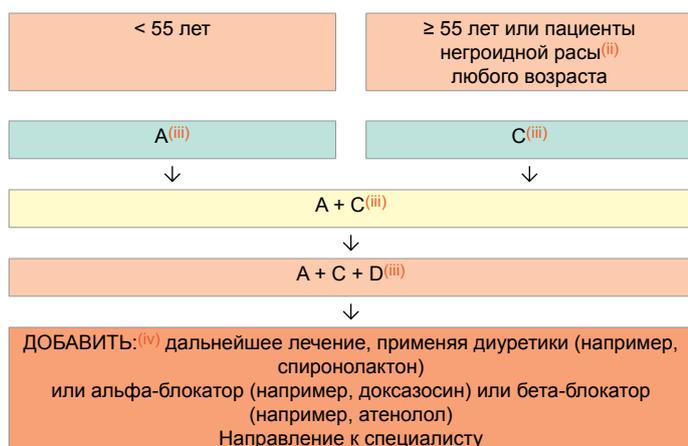
Для стратификации должны использоваться повторные измерения артериального давления

ⁱ Рекомендуемые вмешательства в отношении образа жизни, см. 31

Таблица адаптирована из [1].

Гипертензия: лечение

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



Расшифровка сокращений, пояснения:

- A 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 выбирать 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 незначительно влияют на фармакокинетику АРВ; 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. 33, – 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 гипотензивных препаратов с АРВ препаратами

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

Условные обозначения

- ↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
- ↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
- ↔ без значимых взаимодействий
- D возможно снижение воздействия АРВ
- E возможно увеличение воздействия АРВ
- 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 гипотензивного препарата, наблюдаемое в исследованиях межлекарственного взаимодействия.

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 их пути метаболизма; однако клинический опыт может помочь установить, что при совместном применении некоторого конкретного гипотензивного препарата и некоторого конкретного АРВ препарата коррекция дозировок, априори, не требуется.

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.

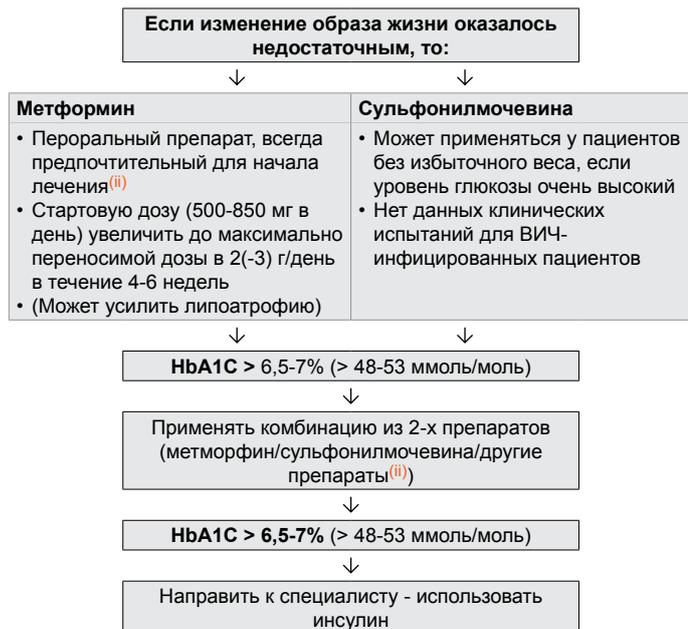
Диабет 2-го типа: диагностика

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) ИЛИ →	≥ 11.1 (200)	≥ 6.5% (≥ 48)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	< 7.0 (126) И →	7.8 – 11.0 (140-199)	Предиабет 5.7-6.4% (39-47)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	5.7– 6.9 И (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. 33), и артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст. (см. стр. 34).
- Возможно применение ацетилсалициловой кислоты (75-150мг/день) у диабетиков с повышенным исходным риском ССЗ (см. стр. 33).
- 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 препаратах для лечения диабета, назначаемых для профилактики ССЗ, и совсем нет данных об их применении у ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящее время в нескольких масштабных исследованиях заболеваемости и смертности (на данный момент нейтральные результаты) проводится оценка инкретинов (ингибиторов DDP4 [например, саксаглиптин, ситаглиптин] и агонистов GLP-1 [например, лираглутид и эксенатид]). Клинически значимых межлекарственных взаимодействий и нежелательных эффектов на показатели CD4 не ожидается; клиническое использование пиоглитазона находится под вопросом в связи с побочными эффектами. У 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 по этому показанию). Для холестерина ЛПВП, вероятно, имеет место обратная зависимость, но результаты исследований менее убедительны. Что касается зависимости риска ССЗ от увеличения 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 >90 мг/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. 33. Статины следует назначать всем пациентам, у которых диагностировано сосудистое заболевание, в том числе у пациентов с диабетом 2-го типа или высоким риском 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 первой линии предпочитают статины; различные статины имеют различную способность понижать уровень холестерина ЛПНП
- ii, iii, iv** Целевые уровни холестерина ЛПНП: см. стр. 33. Пациентов, у которых трудно снизить уровень холестерина ЛПНП до целевых уровней, следует направлять к специалисту.
- ii, iii, iv** Ожидаемые диапазоны снижения уровня холестерина ЛПНП: **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 $-1 \geq T$-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-балл $\leq -2,5$ Женщины в пременопаузе и мужчины в возрасте < 50 лет, имеющие Z-балл ≤ -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 остеопороза - до 10-15% Многофакторная этиология Уменьшение МПК, наблюдаемое в начале АРТ Значительное уменьшение МПК в начале приема некоторых АРВ⁽ⁱ⁾ 	<p>Классические факторы риска⁽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.) 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) <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^(v) остеопороза 	<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^(vii) через почки 	<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. 41</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 снижение 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 неинфицированных. 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 АРВ^(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, что связано с повышенным риском остеопороза, диабета 2-го типа, смертности и проявлений СПИДа. Необходимо учитывать сезонные различия (зимой примерно на 20% меньше, чем летом).

ⁱⁱⁱ Необходимо 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. 44. 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) витамина 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.

^v 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 риска 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; — если рекомендаций нет, то можно назначить бифосфонат всем женщинам^(iv) 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);<ul style="list-style-type: none">– применение бифосфоната и обеспечение надлежащего потребления кальция и витамина D;– отсутствие значимых взаимодействий между бифосфонатом и АРВ;– если пациент ранее не получал АРТ: назначение АРВ, 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 влияет^(vi);• в сложных случаях (например, у молодых пациентов, женщин в пременопаузе, при повторных переломах, несмотря на поддерживающую терапию костной ткани) - направление к специалисту;• при лечении бифосфонатами: повторение ДХА 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. 41 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с витамином D.iii На стр. 40 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 перорально 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

		oСКФ ⁽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 oСКФ 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 oСКФ 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); с. лечение дислипидемии ^(viii) и диабета ^(ix) д. При необходимости, изменение дозировки лекарств.	ХЗП и протеинурия являются независимыми факторами риска ССЗ.

- i** oСКФ: 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 oСКФ. Использование кобисистата, а также ИП, вызывает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение oСКФ, 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** БМ/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 oСКФ, согласно таблице скрининга; см. стр. 5
- v** См. Модификация доз АРВ 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. 39
- ix** См.стр. 37-38

Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами

Почечная патология*	АРВ	Лечение ^(vi)
Проксимальная тубулопатия в сочетании со всеми или некоторыми следующими симптомами: <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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 МДГЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта.
- iii См. [Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию \(ПТТ\)](#)
- 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.
- v В настоящее время разрабатываются инструменты для предсказания риска заболевания почек при использовании различных нефротоксичных АРВ.

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, $\alpha 1$ или $\beta 2$ – микроглобулинурию, цистатин С, аминокацидурию.
- vi** Рассчитывается как фракционная экскреция фосфата (ФЭфосф): (Мочевая кислота₄(мочи)/ Мочевая кислота₄(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 kg	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	> 60 кг: 100 мг в сутки	
	< 60 kg	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч	< 60 кг: 75 мг в сутки	
d4T	> 60 kg	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 kg	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						
TDF/FTC	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				

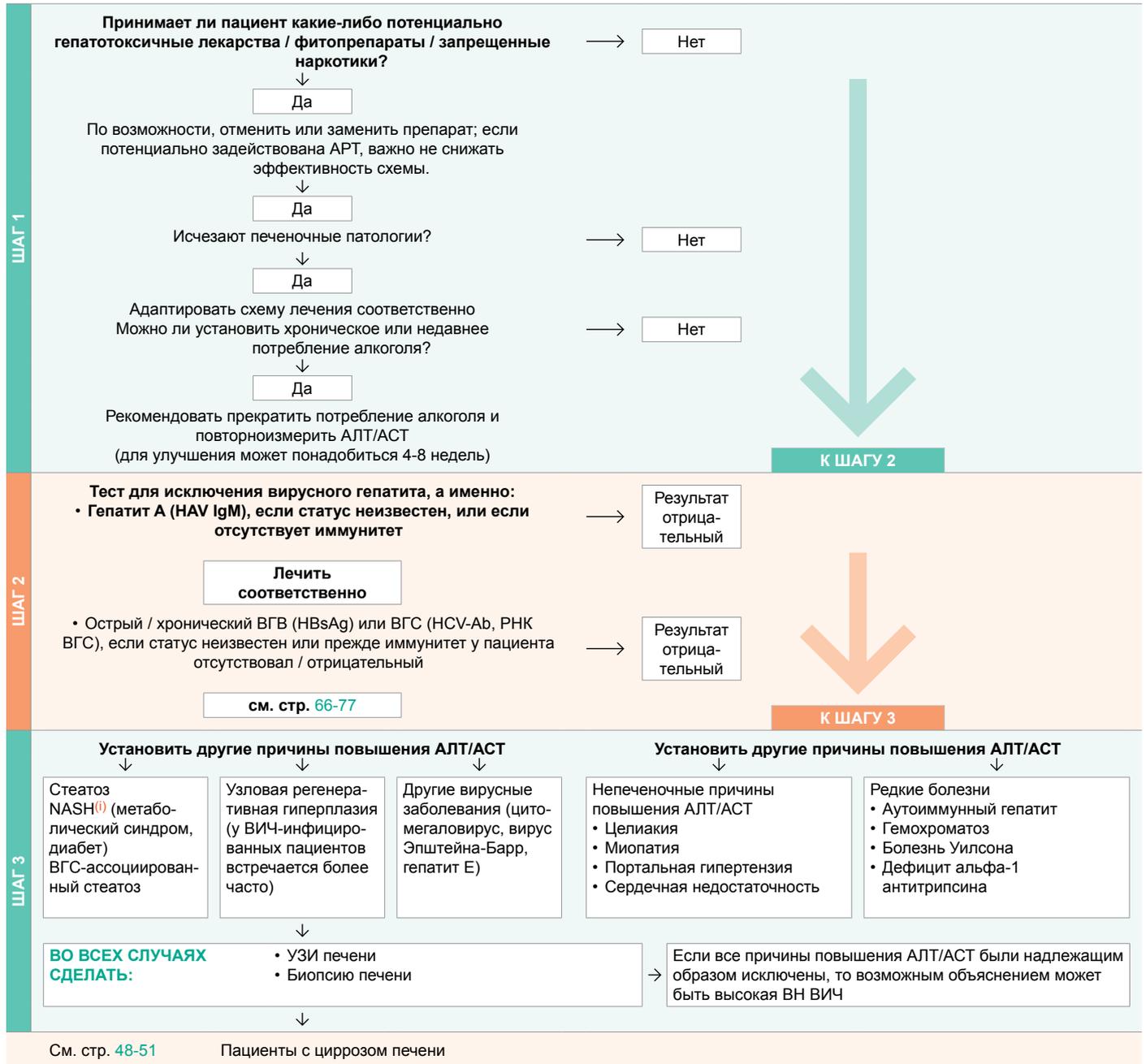
	oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ИП					
ATV/r	300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v,vi)			
DRV/r	800/100 мг каждые 24 ч 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
LPV/r	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 ^(vi))			
TDF/FTC/COBI/EVG	Не начинать, если oСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если oСКФ <50 мл/мин.			
Маравирик: принимаемый одновременно, без ингибиторов СУР3А4^(viii)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
Маравирик: принимаемый одновременно с ингибиторами СУР3А4^(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 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

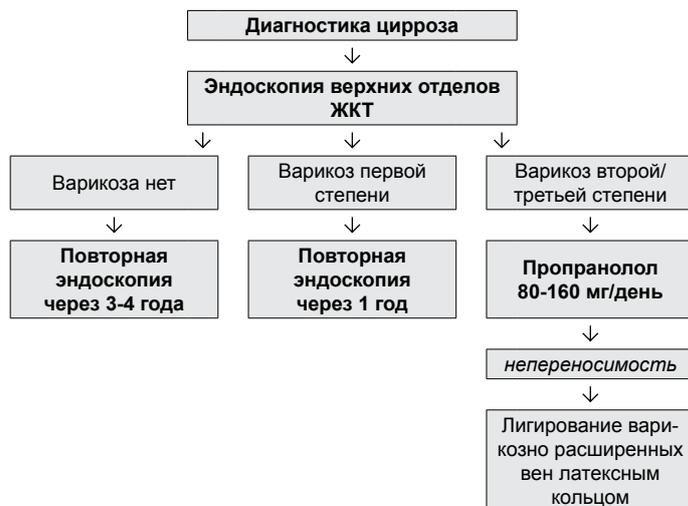
Цирроз печени: классификация и наблюдение

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 АРВ, см.

Модификация доз АРВ 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 ограниченный нет). Если ограничение потребления жидкости не эффективно, то рассмотреть вопрос о пероральном применении толпаптама <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>

Стратегии лечения 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 с 1) 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 цели	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	
Потребность в калориях	<ul style="list-style-type: none"> Тип: с высоким содержанием аминокислот (неароматических) с разветвленными цепями.
Потребность в белках	<ul style="list-style-type: none"> Некоторые исследования подтверждают, что парентеральные белки несут в себе меньше риска энцефалопатии, если они не преобразованы бактериями толстой кишки в NH₃.
Питательные микроэлементы	<ul style="list-style-type: none"> Mg и Zn

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

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

**Когда нужно делать трансплантацию печени
Лучше всего на ранней стадии, так как болезнь прогрессирует
быстро**

= 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)

- 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 = $10 \{0,957 \text{ Ln (креатинин в сыворотке (мг/дл))} + 0,378 \text{ Ln (общий билирубин (мг/дл))} + 1,12 \text{ Ln (MHO)} + 0,643\}$.
См. www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/

Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)

Диагностика	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: • сепсис (необходимо комплексное бактериологическое обследование различных сред организма); • дегидратация (кровотечение, диарея, чрезмерный диурез); • сосудорасширяющие факторы; • органическая почечная недостаточность (осадок мочи, УЗИ почек). Необходимо прервать прием диуретиков и увеличить интраваскулярный объем посредством внутривенного введения альбумина. Если, несмотря на все вышеперечисленное, дисфункция остается, то ставится диагноз "гепаторенальный синдром".		
Рекомендуемая терапия	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.		
Альтернатива ("шунтирующая терапия")	Вазоконстрикторы	Октреотид	100-200 мкг подкожно 3 раза в день → Цель: повысить среднее артериальное давление на 15 мм рт. ст.
		+ Мидодрин или терлипрессин ⁽ⁱ⁾	5-15 мг перорально 3 раза в день 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 тесаморелин (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
TDF/FTC	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.
TDF/FTC/EFV	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 НИИОТ. • Схемы лечения, не включающие НИИОТ, приводят к большему увеличению жировых отложений, чем схемы лечения, которые их содержат. • В наблюдательных 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. Нежелательное действие АРВ (по классам) – Переход на схему без НИИОТ: <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 избежание набора веса может уменьшить висцеральные жировые отложения. • Следует избегать применения флутиказона 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. • Тесаморелин⁽¹⁾ • 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 лактатацидоз: 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 уровень 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 лактатацидоза. • 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 Лактатацидоз – это редкое, но угрожающее жизни состояние, обычно сопровождающееся симптомами; высокий риск, если лактат сыворотки > 5 и особенно > 10 ммоль/л.

Ведение пациентов с лактатацидозом (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 АРА, 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. 57• 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 АРВ и противомаларийных препаратов](#)

Взаимодействие противомаларийных и АРТ препаратов

Влияние АРВ препаратов на противомаларийные препараты и ключевые метаболиты

Обозначения:

- Стрелки показывают влияние АРВ на противомаларийный препарат / основной метаболит
- Зеленый** клинически значимого взаимодействия не ожидается
- Оранжевый** потенциальное взаимодействие (рассмотреть лечение перед путешествием и мониторинг терапевтического препарата)
- Красный** клинически значимое взаимодействие, не применять или применять с осторожностью

Мефлохин (М)		
Ключевой метаболит Показания	СУР 3А4 Профилактика Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓	Нет
ИП, СОБИ	↑ М может уменьшить ИП/СОБИ (RTV около 35%)	Потенциальная

Артемизинины (А)		
Артемизинины и его ключевой метаболит, дигидроартемизинин, являются активными соединениями		
Ключевой метаболит Показания	СУР 2В6, 3А4, 2С19 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓↓ А и дигидроартемизинин; А и метаболиты уменьшают NVP, но не EFV/ ETR	Не применять или применять с осторожностью
RPV, RAL, MVC, DTG	→ А может уменьшить RPV, MVC	Потенциальная
ИП, СОБИ	↑ Уменьшают А: контролировать токсичность (печень)	Потенциальная

Люмефантрин (L)		
Ключевой метаболит Показания	СУР 3А4 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, СОБИ	↑ LPV увеличивает L 2-3x	Не применять или променять с осторожностью

Атоваквон (А), Прогуанил		
<ul style="list-style-type: none"> • Атоваквон повышает уровень зидовудина на 35% • Взаимодействие с атоваквонном связано с прогуанилом, а не его активным метаболитом; поэтому, вероятно, итогового воздействия на индукцию/ингибирование не будет 		

Ключевой метаболит Показания	СУР 2С19 Профилактика Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV увеличен	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, СОБИ	↓ At & P Принимать с жирной пищей, рассмотреть увеличение дозы	Потенциальная

Доксициклин		
Ключевой метаболит Показания	Н/Д Профилактика	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	возможно ↓	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, СОБИ	→	Нет

Хлорохин		
Ключевой метаболит Показания	СУР 3А4, 2D6 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	→	Нет
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, СОБИ	→	Нет

Хинин (Q)		
Ключевой метаболит Показания	CYP 3A4, 2D6 Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	↓ Рассмотреть увеличение дозы	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	↑ увеличивает Q 4x: рассмотреть снижение дозы, контролировать токсичность (тиннитус). CAVE: ИП & Q удлинляют QT	Потенциальная

Примахин		
Ключевой метаболит Показания	CYP 1A2, 2D6, 3A4 (Профилактика) Лечение	Значимость
ННИОТ (EFV, NVP, ETV)	Н/Д	Потенциальная
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Нет
ИП, COBI	Н/Д	

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 внутривенной вакцинации пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ, особенно в случае низкого уровня CD4 и высокой вирусемии. Повторять дозы то 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. 66
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. 66
<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⁽¹⁾

i См. стр. 9

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:

	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 коинфекции с <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Гонорея	Лечение, рекомендованное согласно географическим особенностям по резистентности. Цефтриаксон (500 мг внутримышечно один раз) вместе с азитромицином (2 г перорально один раз)	<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. 66, 68-77	<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 антигел интракратального 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.

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 ИГ/р предпочитать LPV/r, SQV/r или ATV/r; если лечение с применением NVP, RAL или DRV/r уже начато, то его можно продолжить; см. стр. 14; (2) предусмотреть лечение ВИЧ-инфицированного 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 надобности. См. [Нарушения половой функции и Лечение нарушений половой функции у ВИЧ-инфицированных мужчин](#)

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 (M), т.е. эректильная дисфункция; отсутствие или нарушения ночной эрекции (M); 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.	
	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).	
	Соответствующее лечение, прием лекарств, факторы образа жизни?	<p>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 АРВ является спорным, а эффективность замены препаратов не доказана клиническими исследованиями.</p>	
	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).	

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. 63 	<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: – 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. 61: 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 АРВ с антидепрессантами

Если у пациента диагностируется депрессия, рекомендуется перейти с EFV на другой третий АРВ-препарат в соответствии с правилами перехода на новую схему.

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)⁽¹⁾								
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 явления от применения 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 антидепрессантов с АРТ препаратами

антидепрессанты		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	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	↑ ^{a,b}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ТеСА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Другие	бупропион	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	ламотриджин	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	↔
	тразодон	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
 ↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
 ↔ без значимых взаимодействий
 D возможно снижение воздействия АРТ препарата
 E возможно увеличение воздействия АРТ препарата
 a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
 b В стандартной Европейской клинко-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 и норадренина
ТСА трициклические антидепрессанты
ТеСА 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.
 ↑ вероятно взаимодействие небольшой интенсивности (< 2 раз-а↑AUC или < 50% ↓AUC). Изменение дозировки, априори, не рекомендуется.

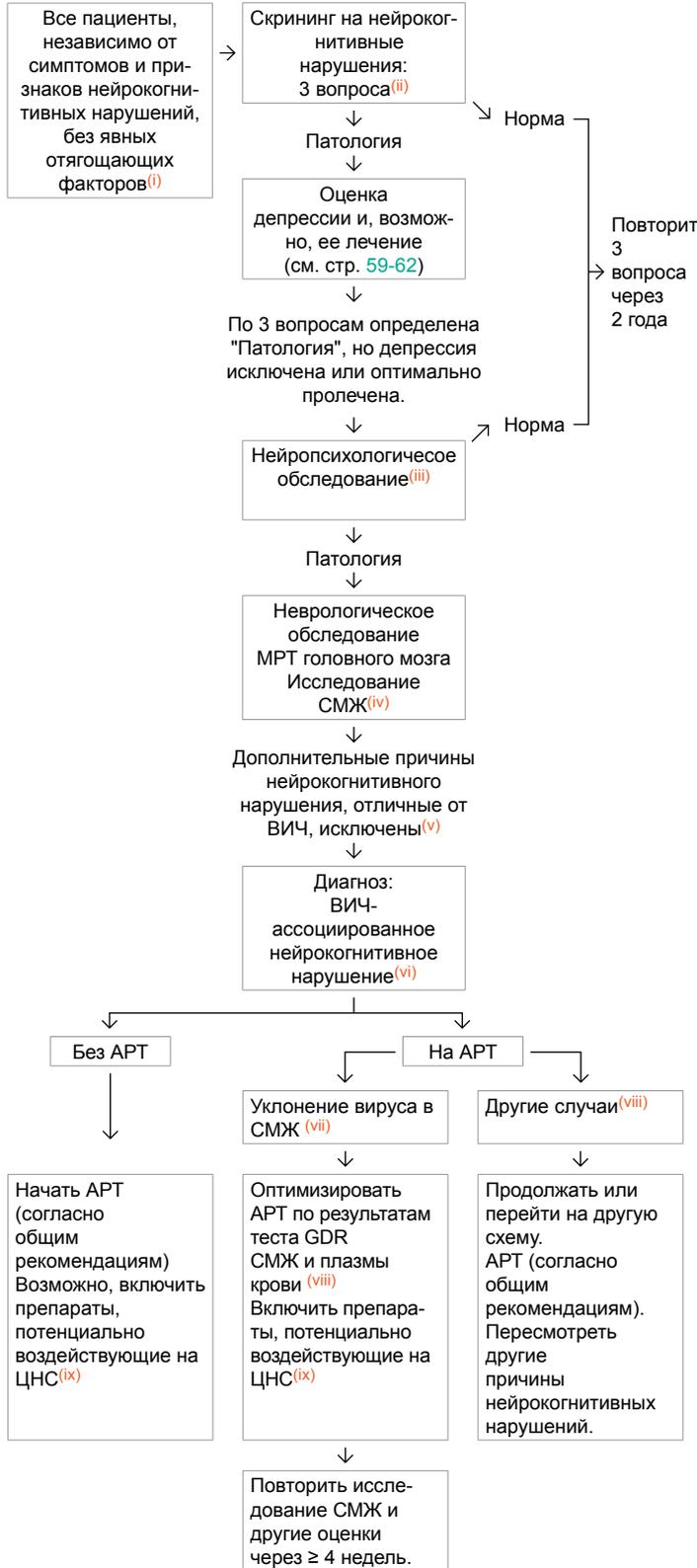
Примечание

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 нейропсихологическое



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: а) никогда, б) редко, или с) 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*
- ННИОТ: 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 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 необъясненным 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-фетопrotein тоже можно использовать, но единого мнения относительно значения нет). Также рекомендуется провести стандартный скрининг на варикоз вен пищевода в момент постановки диагноза, а затем, в случае необнаружения, повторять такое обследование через каждые 3-4 года; см. стр. 46. О скрининге на гепатоцеллюлярную карциному, см. стр. 47.
При обнаружении узлов или масс в печени, руководствоваться специальными указаниями, 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. 55

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 у изолированно anti-HBc IgG позитивных 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. У этих лиц кАРТ на основе TDF была ассоциирована с профилактикой 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-инфицированных пациентов требуются такие же меры, как для ВИЧ-отрицательных пациентов; см. стр. 47-49 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 функций 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. 48 и Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)
12. Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, либо с оценкой > 15 по шкале MELD* (модель 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 (OLTХ). 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 реинфекцией ВГС после трансплантации.
* Об оценке по шкале MELD см. стр. 48.

Профилактика/Поддержка

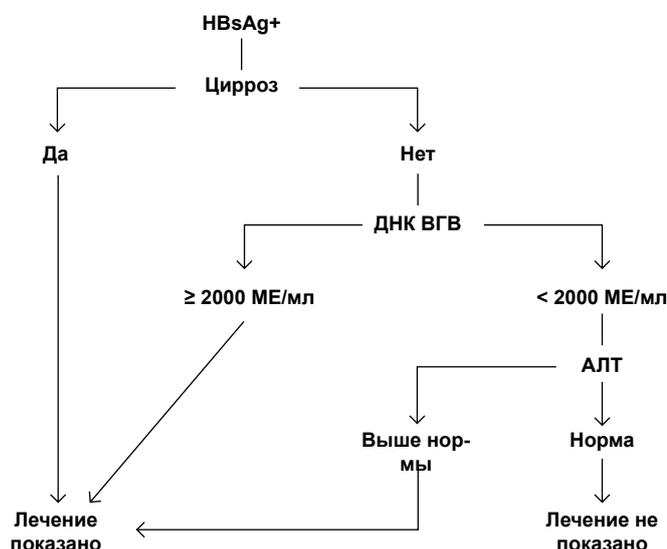
13. Пациентам, употребляющим алкоголь, должна быть предоставлена психиатрическая, психологическая, социальная и медицинская помощь, направленная на прекращение потребления алкоголя.
14. Для пациентов, активно потребляющих наркотики, следует поощрять заместительную терапию (опиоидную заместительную терапию) 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

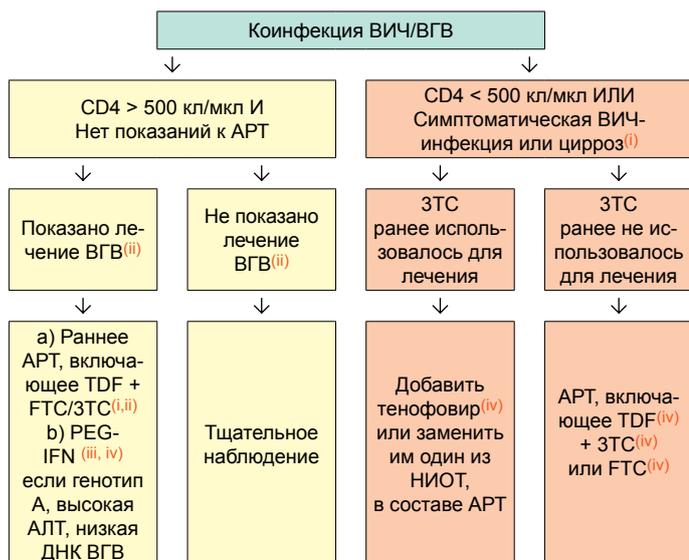
16. Для пациентов, коинфицированных дельта-вирусом и имеющих выраженный фиброз печени (степени F2 или выше) в течение длительного (> 18 месяцев) периода времени, следует рассмотреть возможность лечения пегилированным интерфероном совместно с АРТ на основе тенофовира. Поскольку тенофовир активен против 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 циррозом, см. стр. 47-50. 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. 63 об определении показаний к лечению ВГВ Rx. Некоторые эксперты твердо убеждены, что любой ВГВ-инфицированный пациент, которому требуется 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). Введение тенофовира при необходимости должно быть адаптировано к рСКФ. У пациентов, ранее не получавших ЗТС и не имеющих строгих противопоказаний к применению TDF в анамнезе, может быть использован энтекавир в дополнение к полностью подавляющей кАРТ без FTC или ЗТС.
- 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. 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 +/-адефовиrom, или тех, кто получает АРТ, но ее нуклеозидная основа требует изменения, терапия ВГВ может быть осторожно прекращена: у HBeAg-позитивных 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. 43), можно порекомендовать тенофовир в дозе, скорректированной в соответствии с почечным клиренсом, в комбинации с эффективной АРТ (стр. 46). Если TDF строго противопоказан, можно попробовать лечение энтекавиром + адефовиrom. 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 IFN)

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 (гастроскопия при диагностировании цирроза и затем раз в 1-2 года); см. стр.48

Перед лечением ВГС

Генотип ВГС и уровень РНК ВГС

Аутоантитела (ANA, LKM1)⁽ⁱⁱⁱ⁾

ТТГ, тиреоидные аутоантитела (риск гипертиреоза при терапии на основе IFN)

Мониторинг лечения ВГС

Лейкоцитарная формула крови и ферменты печени каждые 2-4 недели
РНК ВГС через 4 недели (для оценки быстрого вирусологического ответа (RVR) при схемах ВГС на основе IFN и для обеспечения соблюдения режима), в конце курса лечения и через 12 и 24 недели после прекращения лечения (для оценки SVR (стойкого вирусологического ответа)).

Анализ CD4 и ВН ВИЧ каждые 12 недель

ТТГ каждые 12 недель при терапии на основе IFN

- i Низкий уровень РНК ВГС определяется как не превышающий 400000 – 600000 МЕ/л, при использовании Peg-IFN+RBV. Нет стандартной формулы пересчета количества РНК ВГС, определенной в к/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 вирус в течение определенного периода лечения, что означает излечение ВГС. 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 антивирусных препаратов прямого действия (АППД). Кроме того, достижение стойкого вирусологического ответа было также ассоциировано с улучшением выживаемости даже на низких стадиях фиброза (F2), указывая на пользу от терапии ВГС помимо излечения ВГС и профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Показатели излечения ВГС/ВИЧ-коинфицированных, сходные с показателями у пациентов с моноинфекцией ВГС, находящихся на АППД-терапии, дополнительно поставили под сомнение выделение ВИЧ-коинфицированных пациентов в отдельную группу пациентов и подтвердили, что показания и схемы лечения, должны быть такими же, как и при моноинфекции ВГС.
2. Если хронический ВГС выявлен на ранней стадии ВИЧ-инфекции (до начала АРТ), лечение хронического ВГС рекомендуется в присутствии непосредственного показания к лечению ВГС (> F2). Для пациентов с числом лимфоцитов CD4 <500 клеток/мкл, рекомендуется раннее начало АРТ для оптимизации результатов лечения ВГС.
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.
4. 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 может быть особенно важно в странах, где до сих пор не стали доступны или доступны только ограниченные АППД и где вопросы возмещения затрат до сих пор не прояснены. В этих случаях, следует периодически проводить оценку степени фиброза печени, чтобы не пропустить его прогрессирование (см. 70).

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

5. Так как первые пилотные исследования у ранее не получавших и получавших лечение ВГС пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, показавшие значительно более высокие показатели стойкого вирусологического ответа 12-24 при основанной на АППД терапии, не содержащие IFN комбинации АППД, следует рассматривать стандартом лечения для хронического гепатита, особенно при продвинутом фиброзе. Сочетание софосбувира 400 мг раз в сутки и адаптированной к весу дозы рибавирина 1000 (вес <75 кг) -1200 (вес > 75 кг) мг/сут (введение 2 раза в сутки) в течение 12 недель стала новым оптимальным стандартом терапии для всех пациентов с ВГС генотипа 2, обещающим излечение ВГС у > 90% лиц. Пациентов с циррозом можно лечить в течение дополнительных 16 недель. В странах, где софосбувир не доступен, альтернативным методом лечения для ВГС генотипа 2 является комбинированная терапия PEG-IFN и рибавирином в течение 24 недель (при RVR, т.е. отрицательном РНК ВГС на 4 неделе после начала терапии ВГС) или 48 недель. Стандартная доза для PEG-IFN 2a составляет 180 мкг один раз в неделю, а для PEG-IFN 2b - 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю.
6. Утверждение дальнейших АППД дало возможность применять комбинированные схемы АППД без IFN и RBV, которые в силу значительного улучшения переносимости и более высоких показателей излечения ВГС следует рассматривать в качестве предпочтительного варианта, при условии их доступности и возмещения. В особенности рекомендуется сочетание софосбувира

- (все генотипы 1-4) и симепревира (только генотип 1 или 4) или софосбувира и даклатавира (все генотипы 1-4), см "Варианты лечения ВГС без IFN". В случае ограниченного наличия или проблем с возмещением АППД, следующим лучшим вариантом лечения (для генотипов 1, 3-6) будет софосбувир в сочетании с PEG-IFN и RBV, см "Содержание IFN варианты лечения ВГС для стадий фиброза до CHILD A". Симепревир в комбинации с PEG-IFN и RBV также может быть альтернативой (для генотипа 1 или 4, но с большей длительностью лечения для IFN), но до начала лечения должно быть продемонстрировано отсутствие мутации Q80K. Использование старых ИП ВГС первого поколения (боцепревир и телапревир, показанные только при генотипе 1) рекомендуется только там, где другие АППД в настоящее время и какое-то время в будущем не доступны.
7. Использование ИП ВГС сопряжено с некоторыми токсическими проявлениями: боцепревир вызывает анемию, телапревир - кожную сыпь и симепревир гипербилирубинемия и кожные реакции / светочувствительность.
 8. Использование ИП ВГС быстро развивается с ожидаемым Европейским утверждением не содержащей IFN и RBV комбинации фиксированных доз софосбувира/ледипасвира в ноябре 2014 года, а также не содержащей IFN комбинации паритапревира/RTV/омбитасвира, 150 мг/100 мг/25 мг ежедневно и дасабувира в начале 2015 года, что добавит дополнительно варианты лечения в арсенале лечения ВГС. Очевидно, что эти не содержащие IFN варианты лечения вместе с теми, которые уже доступны, будут предпочтительным выбором лечения, и их следует поощрять вместо больше не используемой терапии ВГС на основе IFN.
 9. В связи с лекарственными взаимодействиями, в частности, препаратов ИП ВИЧ и ВГС, до начала терапии ВГС настоятельно рекомендуется тщательная проверка на взаимодействия, см. www.hep-druginteractions.org или "Взаимодействие АРВ-препаратов с АППД". Во время терапии PEG-IFN-RBV, ddI противопоказан лицам с циррозом печени и его следует избегать у пациентов с менее тяжелыми заболеваниями печени. D4T и ZDV также следует избегать, если это возможно.

Цели лечения

10. Основная цель лечения ВГС – достичь устойчивого вирусологического ответа (SVR), 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).

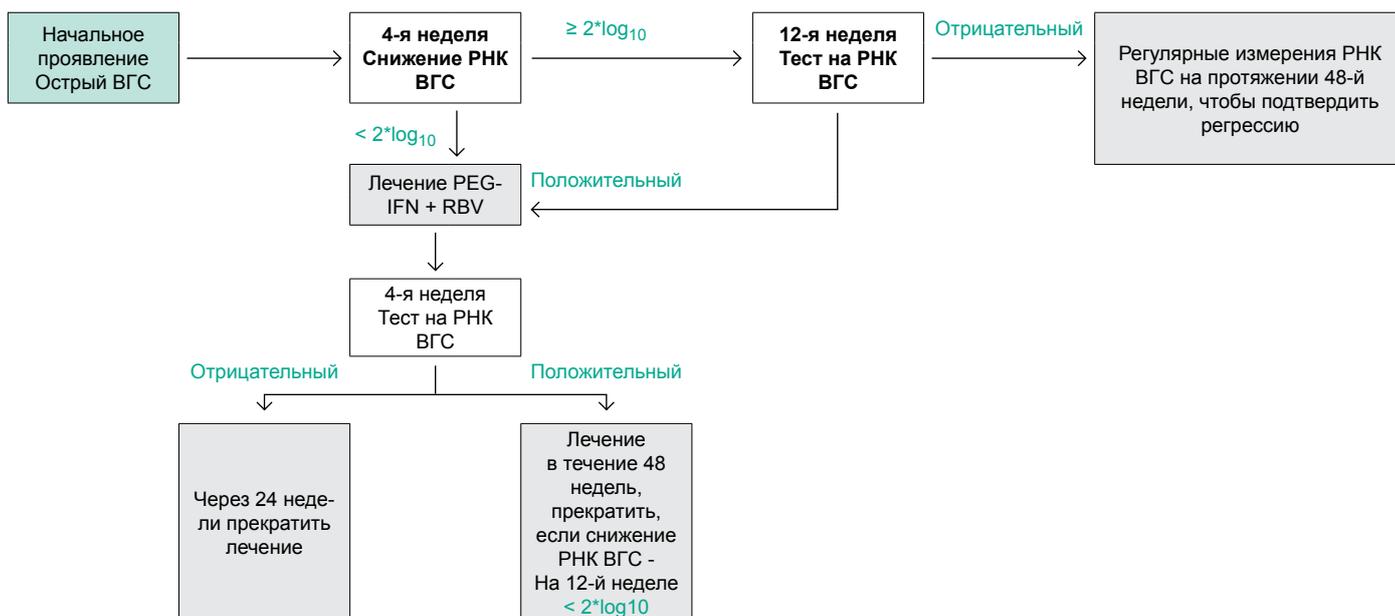
Правила прекращения

11. Если на лечение инфицированного ВГС пациента PEG-IFN и RBV, ранний вирусологический ответ (снижение РНК ВГС на 12-й неделе не менее чем на 2 log₁₀ по сравнению с исходным значением) не получен, то лечение следует прекратить; см. 75. Различные правила прекращения применяются, когда АППД используется в комбинации с PEG-IFN и RBV. Общая информация по ним приведена на стр. 76. Нецелесообразность лечения ВГС с использованием симепревира в комбинации с PEG-IFN и RBV определяется согласно следующему правилу: если на 4, 12 или 24-й неделе терапии ВГС РНК > 25 МЕ/мл, то следует прервать лечение ВГС. В случае успешного лечения ВГС телапревиром на 4 неделе (РНК ВГС <1000 МЕ/мл) телапревир следует продолжать принимать до 12-й недели, см. стр. 76. Если РНК ВГС на 12 неделе остается <1000 МЕ/мл, двухкомпонентное лечение PEG-IFN-RBV должно быть продолжено до 24 недели. Если РНК ВГС не определяется на 24 неделе, двухкомпонентное лечение PEG-IFN-RBV 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 на 24 неделе определяется РНК ВГС, лечение ВГС боцепревиrom отменяется, 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. При терапии PEG-IFN и софосбувиром или терапии, не содержащей IFN, причинами для прекращения лечения могут стать несоблюдение схемы лечения или токсичность в каждом конкретном случае.

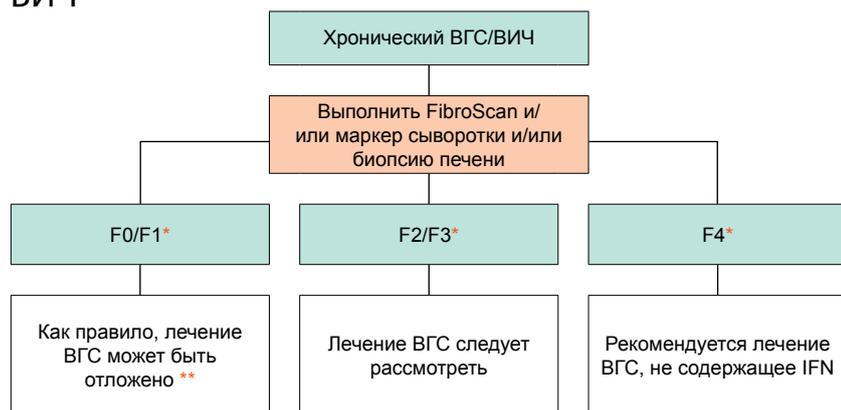
Лечение острого ВГС

12. Выявление пациентов с острым гепатитом С очень важно, так как при лечении гепатита С в острой фазе частота SVR 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 (RVO), 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⁽¹⁾



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



* Оценка по шкале фиброза METAVIR: F0 = нет фиброза; F1 = портальный фиброз, нет перегородок; F2 = портальный фиброз, несколько перегородок, F3 = мостовидный фиброз, F4 = цирроз.

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

Рассмотреть лечение в случае быстрого прогрессирования.

Варианты лечения ВГС у лиц с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Варианты лечения ВГС без IFN		
ВГС генотип	Лечение	Длительность лечения
1 и 4	SOF + RBV	24 недели*
	SOF + SMP	12 недель**
	SOF + DCV	12 недель при отсутствии цирроза 24 недели при компенсированном циррозе
2	SOF + RBV	12 недель***
3	SOF + RBV	24 недели
	SOF + DCV + RBV	24 недели при компенсированном циррозе и/или с опытом лечения
5 и 6	При отсутствии клинических данных о АППД при инфекции ВГС генотипа 5 и 6 пациентов следует лечить аналогично инфекции ВГС генотипа 1 и 4	

RBV Рибавирин

SOF Софосбувир

SMP Симепревир

DCV Даклатасвир

* Лицензировано только для пациентов, не удовлетворяющих критериям для IFN-содержащей терапии

** Возможно продление до 24 недель при циррозе с опытом лечения и/или добавление RBV

*** Возможно продление до 16 недель у наивных к лечению с циррозом или рецидивом; до 24 недель с опытом лечения

IFN-содержащие варианты лечения ВГС (для стадий фиброза до CHILD A)		
ВГС генотип	Лечение	Длительность лечения
1 и 4	SOF + PEG-IFN/RBV	12 недель (возможно продление до 24 недель при циррозе)
	SMP* + PEG-IFN/RBV	24 недели** (48 недель при циррозе и с опытом лечения)
	DCV + PEG-IFN/RBV***	24 недели при RVR, 48 недель при отсутствии RVR
2	PEG-IFN/RBV	Рекомендуется лечение не содержащее IFN. При недоступности SOF: PR 24 недели при RVR, 48 недель при отсутствии RVR
3	SOF + PEG-IFN/RBV	12 недель (возможно продление до 24 недель при циррозе)
5 и 6	При отсутствии клинических данных о АППД при инфекции ВГС генотипа 5 и 6 пациентов следует лечить аналогично инфекции ВГС генотипа 1 и 4	

PEG-IFN/RBV Пегилированный интерферон + Рибавирин

RBV Рибавирин

SOF Софосбувир

SMP Симепревир

DCV Даклатасвир

* SMP только в течение 12 недель

** также при рецидиве

*** только генотип 4, DCV только в течение 24 недель

Лекарственные взаимодействия между АППД и АРВ-препаратами

Препараты против ВГС	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
АППД	боцепревир	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	E	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ⁱ
	даклатасвир	↑110% ⁱⁱ	↑ ⁱⁱⁱ	↑ ⁱⁱⁱ	↓32% ^{iv}	↓ ^{iv}	↔	↔	↔	↔	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔
	симепревир	↑	↑	↑	↓71%D10%	↓	↓	↑6%E12%	↔	↔	↑	↓11%E8%	↔	↔	↔	↓14%E18%	↔
	софосбувир	↔	↑34%	↔	↓6%D4%	↔	↔	↑9%E6%	↔	↔	↔	↓13%D27%	↔	↓6%	↔	↓6%	↔
	телапревир	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25%	↑13%D16%	E31%	↔	↔	↔	E30%	↔

Обозначения

- ↑ потенциальное повышение воздействия АППД
- ↓ потенциальное понижение воздействия АППД
- ↔ нет значимого влияния
- D потенциальное понижение воздействия АРТ
- E потенциальное повышение воздействия АРТ

Цифры относятся к снижению/повышению AUC препаратов АППД и АРТ, наблюдаемому в исследованиях лекарственного взаимодействия

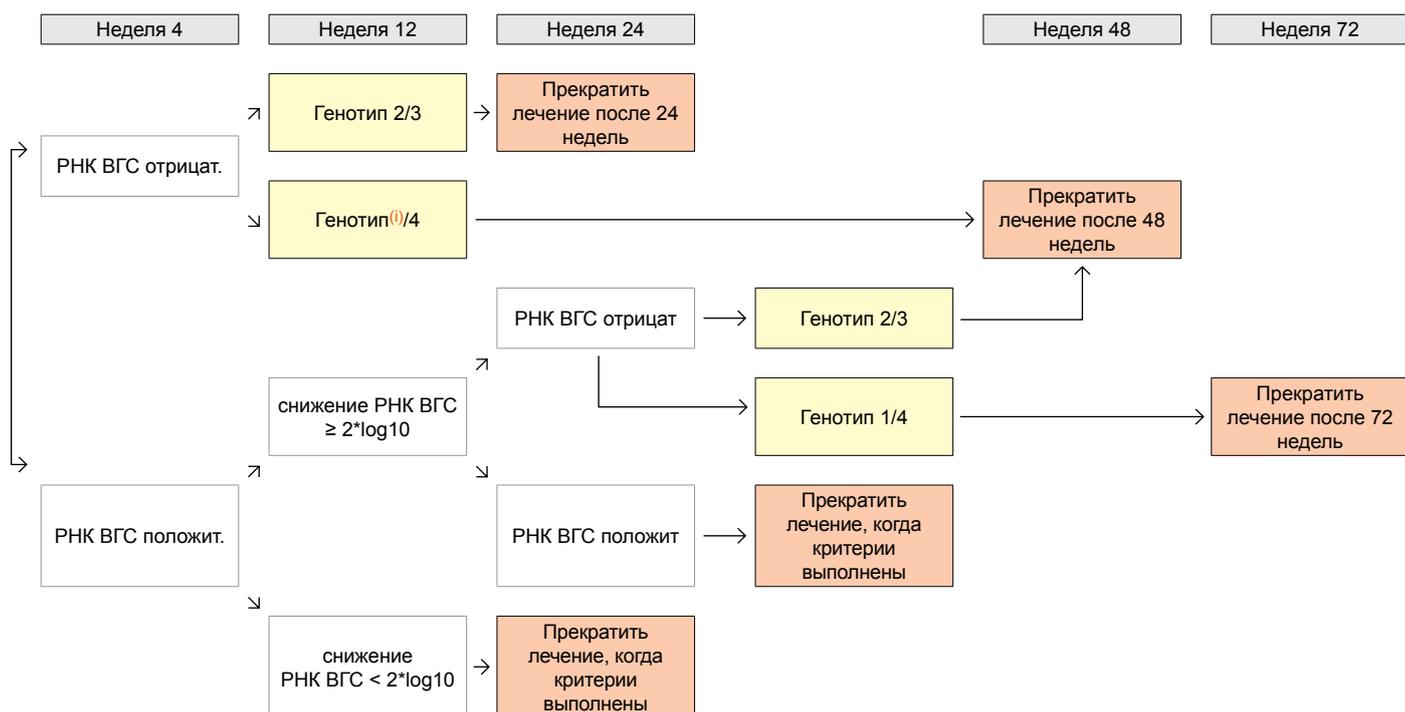
- ⁱ потенциальная гематологическая токсичность
- ⁱⁱ Даклатасвир следует уменьшить до 30 мг один раз в день при применении ATV/r. Для неусиленного ATV снижения дозы нет
- ⁱⁱⁱ Даклатасвир следует уменьшить до 30 мг один раз в день
- ^{iv} Даклатасвир следует уменьшить до 90 мг один раз в день.

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.

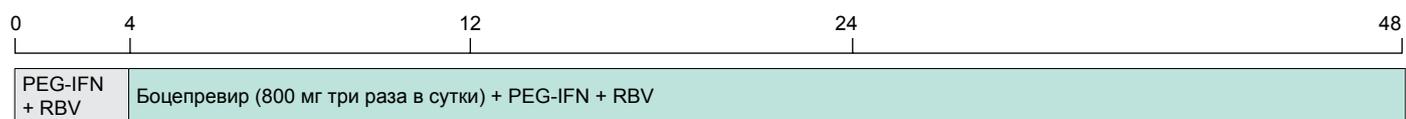
Примечание: символическое обозначение цветом (красный, желтый, зеленый), которое используется для ранжирования клинической значимости взаимодействий препаратов, производится в соответствии с www.hep-druginteractions.org.

Предлагаемая оптимальная продолжительность двухкомпонентного лечения ВГС у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, имеющих противопоказания к трехкомпонентной терапии, включающей антивирусные препараты прямого действия против ВГС



i В случае невозможности использовать АППД или в случае высокой вероятности излечения даже двухкомпонентной терапией (благоприятный генотип 1L28V, низкая вирусная нагрузка при гепатите С и отсутствие выраженного фиброза)

Использование боцепревира, телапревира, симепревира или софосбувира с PEG-IFN + RBV у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС



↓
Если ≥ 100 МЕ/мл, прекратить полностью лечение

↓
Если определяется, прекратить полностью лечение

РНК ВГС



↓
Если > 1000 МЕ/мл, прекратить полностью лечение

↓
Если определяется, прекратить PEG-IFN/RBV

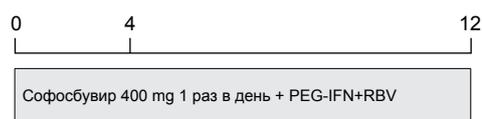
РНК ВГС



↓
Если > 25 МЕ/мл, прекратить полностью лечение

РНК ВГС

Терапия должна быть прекращена, если есть подтвержденное увеличение РНК ВГС на $1 * \log_{10}$ после снижения на любой стадии.



РНК ВГС

Правила прекращения не применяются: фиксированная длительность 12 недель, независимо от снижения РНК ВГС.

Определение эффектов лечения PEG-IFN и RBV

	Время	РНК ВГС
Быстрый вирусологический ответ (БВО) (RVR)	4-я неделя лечения	Не определяется (< 50 МЕ/мл)
Ранний вирусологический ответ (РВО) (EVO)	12-я неделя лечения	Не определяется (< 50 МЕ/мл)
Замедленный вирусологический ответ (ЗВО) (DVR)	12-я неделя лечения	Снижение > 2*log10, по сравнению с исходным значением, но все еще РНК ВГС определяется
Отсутствие ответа (NR)	12-я неделя лечения	Снижение < 2*log10, по сравнению с исходным значением
Частичный неудовлетворительный ответ (PR)	12-я неделя лечения и 24-я неделя лечения	Снижение > 2*log10 на 12-й неделе, но определяется на 12-й неделе и на 24-й неделе
Устойчивый вирусологический ответ (УВО) (SVR)	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.

Адаптировано из [3]

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

Часть V Оппортунистические инфекции

Профилактика и лечение оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов

Первичная профилактика

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
<i>Пневмоцисты и токсоплазмы Pneumocystis jirovecii (PcP) & Toxoplasma gondii</i>			Показания: если CD4 < 200 кл/мкл, CD4% < 14% или оральная кандидоз Остановить: если CD4 > 200 клеток/мкл более 3 месяцев или CD4 100-200 клеток/мкл и РНК ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	(TMP-SMX)	1 таблетка двойной концентрации (ds) (800/160 мг) 3 раза в неделю П/О или 1 таблетка одиночной концентрации (ss) (400/80 мг)/день П/О или 1 таблетка ds/день П/О	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	пентамидин	300 мг в 6 мл Aqua 1 х ингаляция/месяц	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	дапсон	1 х 100 мг/день П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия	1 х 1500 мг/день П/О (с пищей)	
Положительная серология на токсоплазмоз	дапсон + пириметамин + фолиновая кислота	200 мг 1х/неделю П/О 75 мг 1х/неделю П/О 25 мг 1х/неделю П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия + пириметамин + фолиновая кислота	1 х 1500 мг/день П/О (с пищей) 75 мг/нед П/О 25 мг/нед П/О	
<i>Нетуберкулезные микобактерии (M. avium complex, M. genavense, M. kansasii)</i>			Показания: CD4 < 50 клеток/мкл Остановить: если CD4 > 100 клеток/мкл более 3 месяцев
Схемы, рекомендованные в качестве альтернатив	азитромицин	1 х 1200-1250 мг/нед П/О	Проверить на взаимодействие с АРТ
	или кларитромицин	2 х 500 мг/день П/О	
	или рифабутин	300 мг/день П/О	

Вторичная профилактика, поддерживающая терапия

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
<i>Pneumocystis jirovecii (PcP)</i>			Остановить: если CD4 > 200 клеток/мкл более 3 месяцев
Отрицательная или положительная серология на токсоплазмоз	TMP-SMX	1 таблетка ds 800/160 мг 3 раза/неделю П/О или 1 таблетка ds 400/80 мг 1 раз/сут П/О или 1 таблетка ds 1х/день П/О	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	пентамидин	300 мг в 6 мл Aqua 1 х ингаляция/месяц	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	дапсон	1 х 100 мг/день П/О	Контроль недостаточности G6PD
Отрицательная или положительная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия	1 х 1500 мг/день П/О (с пищей)	
Положительная серология на токсоплазмоз	дапсон + пириметамин + фолиновая кислота	1 х 200 мг/нед П/О 75 мг/нед П/О 25 мг/нед П/О	Контроль недостаточности G6PD

Вторичная профилактика, поддерживающая терапия

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
Положительная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия	1 x 1500 мг/день П/О (с пищей)	
	+ пириметамин + фолиновая кислота	75 мг/нед П/О 25 мг/нед П/О	
<i>Toxoplasma gondii</i> Энцефалит			Остановить: если CD4 > 200 клеток/мкл более 6 месяцев
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	сульфадиазин + пириметамин + фолиновая кислота	2-3 г/день П/О (в 2-4 дозах) 1 x 25-50 мг/день П/О 1 x 10 мг/день П/О	Дополнительная профилактика РСР при необходимости
	или клиндамицин + пириметамин + фолиновая кислота	3 x 600 мг/день П/О 1 x 25-50 мг/день П/О 1 x 10 мг/день П/О	
	или атоваквон суспензия + пириметамин + фолиновая кислота	2 x 750-1500 мг/день П/О (с пищей) 1 x 25-50 мг/день П/О 1 x 10 мг/день П/О	
	или атоваквон суспензия	2 x 750-1500 мг/день П/О (с пищей)	
	или TMP-SMX	2 x 800/160мг/день П/О	
<i>Криптококковый менингит</i>			По меньшей мере, 12 месяцев. Рассмотрите возможность остановки, если число CD4 > 100 клеток/мкл в течение не менее 3 месяцев
	флуконазол	1 x 200 мг/день П/О	
<i>Цитомегаловирус (CMV) ретинит</i>			Остановить: если CD4 > 200 клеток/мкл более 3 месяцев
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	валганцикловир	1 x 900 мг/день П/О (с пищей)	Цидофовир может быть недоступен во всех европейских странах
	или ганцикловир	5 x 5 мг/кг/неделю В/В	
	или фоскарнет	5 x 100 мг/кг/неделю В/В В/В	
	или цидофовир + NaCl + пробенецид	5 мг/кг каждые 2 недели В/В	
<i>Инфекция Mycobacterium avium (MAC)</i>			Остановить: если CD4 > 100 клеток/мкл более 6 месяцев и после лечения MAC, по меньшей мере, 12 месяцев
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	кларитромицин + этамбутол	2 x 500 мг/день П/О 1 x 15 мг/кг/день П/О	
	или азитромицин + этамбутол	1 x 500 мг/день П/О 1 x 15 мг/кг/день П/О	
<i>Лейшманиоз</i>			Рассмотреть остановку: если CD4 > 200-350 клеток/мкл более 3 месяцев, нет рецидива в течение, по крайней мере, 6 месяцев и отрицательная ПЦР в крови или отрицательный мочевой антиген

Вторичная профилактика, поддерживающая терапия

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
	липосомальный амфотерицин В	4 мг/кг каждые 2-4 недели В/В	
	или липидный комплекс амфотерицин В	3 мг/кг каждые 3 недели В/В	
Альтернативы	пятивалентные соли сурьмы (Глюкантим®)	20 мг/кг каждые 4 недели В/В/В/М	
	или милтефозин	1 x 100 мг/день П/О	
	или пентамидин	300 мг каждые 3 - 4 недели В/В	

Лечение оппортунистических инфекций

<i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмония (PcP)			
Предпочтительная терапия	TMP-SMX	3 x 5 мг/кг/день TMP В/В/П/О + 3 x 25 мг/кг/день SMX В/В/П/О	21 день, затем вторичная профилактика пока число клеток CD4 > 200 клеток/мкл в течение > 3 месяцев
	+ преднизон если PaO ₂ <0 кПа или <70 мм рт.ст. или альвеолярный/артериальный градиент O ₂ > 35 мм рт.ст. Начать преднизон за 15-30 мин до TMP/SMX	2 x 40 мг/день П/О 5 дней 1 x 40 мг/день П/О 5 дней 1 x 20 мг/день П/О 10 дней	Польза кортикостероидов, если начаты до истечения 72 часов
Альтернативная терапия для умеренной и тяжелой PcP	примахин + клиндамицин или	1 x 30 мг (основание)/день П/О 1 x 600-900 мг В/В/П/О	
	пентамидин или	1 x 4 мг/кг/день В/В (инфузия в течение 60 мин.)	Контроль недостаточности G6PD
	каспофунгин Для каждой схемы + Преднизон, если PaO ₂ <0 кПа или <70 мм рт.ст. или альвеолярный/артериальный градиент O ₂ > 35 мм рт.ст. Начать Преднизон за 15-30 мин до TMP/SMX	70 мг/1-й день, затем 50 мг/день В/В	Можно добавить к терапии в тяжелых случаях
Альтернативная терапия для легкой и умеренной PcP	примахин + клиндамицин	1 x 30 мг (основание)/день П/О 1 x 600-900 мг/день П/О	Контроль недостаточности G6PD
	или атоваквон суспензия	2 x 750 мг/день П/О (с пищей)	
	или дапсон + триметоприм	1 x 100 мг/день П/О 3 x 5 мг/кг/день П/О	Контроль недостаточности G6PD В случае сыпи: снизить дозу TMP (50%), антигистаминные препараты
<i>Toxoplasma gondii</i> Энцефалит			
Предпочтительная терапия	пириметамин	День 1: 200 мг П/О, затем • Если ≥ 60 кг: 1 x 75 мг/день П/О • Если < 60 кг: 1 x 50 мг/день П/О	6 недель, затем вторичная профилактика пока число клеток CD4 > 200 клеток/мкл в течение > 6 месяцев
	+ сульфадиазин	• Если ≥ 60 кг: 2x 3000 мг/день П/О/В/В • Если < 60 кг: 2 x 2000 мг/день П/О/В/В	
	+ фолиновая кислота	1 x 10 мг/день П/О	

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
Лечение оппортунистических инфекций			
Альтернативная терапия	пириметамин	День 1: 200 мг/день П/О, затем • Если ≥ 60 кг: 1 x 75 мг/день П/О • Если < 60 кг: 1 x 50 мг/день П/О	Необходима дополнительная профилактика PCP
	+ клиндамицин + фолиновая кислота	4 x 600-900 мг/день П/О/В/В 1x 10 мг/день П/О	
	или TMP-SMX	2 x 5 мг TMP/кг/день П/О/В/В 2 x 25 мг SMX/кг/день П/О	
	или пириметамин + атоваквон + фолиновая кислота	День 1: 200 мг П/О, затем Если ≥ 60 кг: 1 x 75 мг/день П/О Если < 60 кг: 1 x 50 мг/день П/О 2 x 1500 мг/день П/О (с пищей) 1 x 10 мг/день П/О	
	или сульфадиазин + атоваквон	• Если ≥ 60 кг: 4 x 1500 мг/день П/О/В/В • Если < 60 кг: 4 x 1000 мг/день П/О/В/В 2 x 1500 мг/день П/О (с пищей)	
или пириметамин + азитромицин + фолиновая кислота	День 1: 200 мг П/О, затем • Если ≥ 60 кг: 1 x 75 мг/день П/О • Если < 60 кг: 1 x 50 мг/день П/О 1 x 900-1200 мг/день П/О 1 x 10 мг/день П/О		
Криптококковый менингит			
Индукционная терапия	липосомальный амфотерицин В + флуцитозин	3 мг/кг/день В/В 4 x 25 мг/кг/день П/О	14 дней Затем выполнить LP: если культура CSF стерильна → перейти на режим перорального приема. • Липосомальный амфотерицин В сопровождается значительно меньшим количеством побочных эффектов. • при выполнении LP всегда должно измеряться давление открытия. Повторные LP или шунтирование CSF необходимы для эффективного контроля повышенного внутричерепного давления, ассоциированного с лучшей выживаемостью. • Дозировки флуцитозина должны быть адаптированы к функции почек. • Лечить по крайней мере 14 дней, а затем выполнить LP: если культура CSF стерильна → перейти на пероральную консолидирующую терапию. • Отложить начало АРТ по крайней мере на 4 недели.
	или амфотерицин В + флуцитозин	0,7 мг/кг/день В/В 4 x 25мг/кг/день П/О	
Консолидационная терапия	флуконазол	1 x 400 мг/день П/О (нагрузочная доза 1 x 800 мг 1-й день)	8 недель, затем вторичная профилактика. Повторные LP, пока давления открытия не станут <20 см H2O или 50% начального значения
Кандидоз			

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
Лечение оппортунистических инфекций			
Орофарингеальный кандидоз	флуконазол	1х 150-200 мг/день П/О	Один раз или до улучшения (5-7 дней)
	или итраконазол	1-2 х 100-200 мг/день П/О (оральный раствор натошак)	7-14 дней. Помните о взаимодействии с АРТ, см. "Взаимодействие между препаратами АРТ и не-АРТ"
	или амфотерицин В	3-6 пастилок в 10 мг/день или пероральная суспензия 1-2 г/сут (в 2-4 приема)	7-14 дней
Эзофагит	флуконазол	1 х 400 мг/день П/О или 400 мг нагрузочная доза, затем 200 мг/день П/О	3 дней 10-14 дней. Помните о взаимодействии с АРТ, см. "Лекарственные взаимодействия между препаратами АРТ и не-АРТ"
	или итраконазол	1-2 х 200 мг/день П/О (оральный раствор натошак)	10-14 дней
Тяжелые случаи/устойчивость к азолам	каспофунгин	1 х 70 мг 1-й день, затем 50 мг/день В/В	14 дней
Инфекции вируса простого герпеса (ВПГ)			
Начальный ВПГ генитальный/кожи и слизистых	валацикловир	2 х 1000 мг/день П/О	7-10 дней или до излечения поражений
	или фамцикловир	2 х 500 мг/день П/О	7-10 дней или до излечения поражений
	или ацикловир	3 х 400 мг/день П/О	7-10 дней или до излечения поражений
Рецидивирующий ВПГ генитальный/кожи и слизистых (> 6 эпизодов/год)	валацикловир	2 х 500 мг/день П/О	Хроническая супрессивная терапия. Альтернативно, начать раннее лечение рецидивов, как описано выше.
Тяжелые поражения кожи и слизистых	ацикловир	3 х 5 мг/кг/день В/В	После того, как поражения начнут регрессировать, переключить на пероральную терапию или до излечения поражений
Энцефалит	ацикловир	3 х 10 мг/кг/день В/В	14-21 дней
Инфекция ВПГ кожи и слизистых с устойчивостью к ацикловиру	фоскарнет	80-120 мг/кг/день В/В в 2-3 разделенных дозах	До клинического ответа
	или цидофовир + пробенецид + гидратация	1 х 5 мг/кг/неделю В/В	Цидофовир может не быть доступен во всех европейских странах
Инфекции вируса ветряной оспы (VZV)			
Первичная инфекция ветряной оспы (ветрянка)	валацикловир	3 х 1000 мг/день П/О	5-7 дней
Herpes Zoster (опоясывающий лишай): Не диссеминированный	валацикловир	3 х 1000 мг/день П/О	10 дней
	или фамцикловир	3 х 500 мг/день П/О	10 дней
	или ацикловир	3 х 5 мг/кг/день В/В	10 дней
Herpes Zoster: диссеминированный	ацикловир	3 х 10 мг/кг/день В/В	10-14 дней
Инфекции цитомегаловируса (ЦМВ)			
Ретинит, непосредственно угрожающие зрению поражения	ганцикловир	2 х 5 мг/кг/день В/В	3 недели, затем вторичная профилактика
	или фоскарнет	2 х 90 мг/день В/В	3 недели, затем вторичная профилактика

Лечение оппортунистических инфекций			
Ретинит, малые периферийные поражения сетчатки	валганцикловир	2 x 900 мг/день П/О (с пищей)	
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг/день В/В	
	или цидофовир + пробенецид + гидратация	1 x 5мг/кг/неделю В/В	Цидофовир может не быть доступен во всех европейских странах
Эзофагит/колит	ганцикловир	2 x 5 мг/кг/день В/В	
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг/день В/В	
	или валганцикловир	2 x 900 мг/день П/О (с пищей)	При более легких формах заболевания, если оральное лечение переносится
Энцефалит/миелит	ганцикловир	2 x 5 мг/кг/день В/В	Обдумать сочетание двух препаратов в серьезных случаях
	или фоскарнет	2 x 90 мг/кг/день В/В	
Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
<i>Bacillari angiomatosis (Bartonella henselae, Bartonella quintana)</i>			
	доксициклин	2 x 100 мг/день перорально	До улучшения (до 2 месяцев)
	или klarитромицин	2 x 500 мг/день перорально	До улучшения (до 2 месяцев)
<i>Mикобактериальный комплекс avium-intracellulare (MAC)</i>			
	klarитромицин + этамбутол Ev. + рифабутин	2 x 500 мг/день/перорально 1 x 15 мг/день/перорально 1 x 300 мг/день/перорально	12 месяцев, затем вторичная профилактика Рассмотреть рифабутин, если подозревается устойчивость к макролидам или этамбутолу, тяжелый иммунодефицит (количество CD4 <50 клеток/мкл), высокая бактериальная нагрузка (> 2 л КОЕ/мл крови) и пациент не на АРТ
	Ev. + левофлоксацин	1 x 500 мг/день/перорально	4 препарат для рассмотрения при диссеминированной инфекции
	Ev. + амикацин	1 x 10-15 мг/кг/день	
	или азитромицин + этамбутол	1 x 500 мг/день/перорально 1 x 15 мг/кг/день/перорально	Рассмотреть дополнительные препараты, как описано выше
<i>Micobacterium kansasii</i>			
	рифампицин	1 x 600 мг/день перорально (или рифабутин 300 мг/день перорально)	15-18 месяцев
	+ изониазид + этамбутол	1 x 300 мг/день перорально 1 x 20 мг/кг/день перорально	
	или рифампицин	1 x 600 мг/день перорально (или рифабутин 300 мг/день перорально)	15-18 месяцев
	+ klarитромицин + этамбутол	2 x 500 мг перорально 1 x 15-20 мг/день перорально	
<i>Лейшманиоз</i>			
Предпочтительная терапия	липосомальный амфотерицин В	1 x 2-4 мг/кг/день В/В в течение 10 дней	Потом вторичная профилактика
	или липосомальный амфотерицин В	1 x 4 мг/кг/день В/В в 1-5, 10, 17, 24, 31 и 38 дне	
Альтернативная терапия	липидный комплекс амфотерицин В	1 x 3 мг/кг/день В/В	10 дней
	или амфотерицин В деоксихолат	1 x 0.5-1 мг/кг/день В/В (вся доза 1.5-2 г)	Не доступен в некоторых странах
	или пятивалентные соли сурьмы (Глюкантим®)	1 x 20 мг/кг/день В/В или в мышце	4 недели
	или милтефосин	1 x 100 мг/кг/день перорально	4 недели

Диагностика и лечение 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](#)

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
Поддающаяся на лечение микобактерия туберкулёза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)			
Начальная фаза	рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол	Рассчитанная на вес	Начальная фаза (рифампицин+изониазид+пиразинамид+этамбутол) в течение 2 месяцев, после этого Продолжающаяся фаза (рифампицин+изониазид) согласно типу ТБ
Альтернативная	рифабутин + изониазид + пиразинамид + этамбутол	Рассчитанная на вес	Начальная фаза (рифабутин+изониазид+пиразинамид+этамбутол) в течение 2 месяцев, после этого Продолжающаяся фаза (рифабутин+изониазид) согласно типу ТБ
Продолжающаяся фаза	рифампицин/рифабутин + изониазид согласно типу ТБ		Общая продолжительность лечения: 1. Легочный, поддающийся лечению ТБ: 6 месяцев 2. Легочный ТБ и положительный результат посева культуры на 8 недели лечения ТБ: 9 месяцев 3. Внелегочный ТБ с поражением ЦНС или диссеминированный ТБ: 9-12 месяцев 4. Внелегочный ТБ с поражением костей/суставов: 9 месяцев 5. Внелегочный ТБ в других местах: 6-9 месяцев

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)
- Районы с очень высокой распространенностью МЛУ/МШУ

ТБ с МЛУ: Устойчивость к изониазиду и рифампицину.

ТБ с МШУ: Устойчивость к изониазиду и рифампицину и хинолонам, а также к одному из следующих инъекционных препаратов: канамицин, капреомицин или амикацин

Быстрое определение

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

Лечение резистентного ТБ

INH - резистентный ТБ

- RIF или RFB + EMB + PZA в течение 7 месяцев

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">• Левифлоксацин (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- резистентного туберкулеза не ясна	<ul style="list-style-type: none">• Клофазимин (CFZ)• Линезолид (LZD)• Амоксициллин/клавуланат (Amx/CLV)• Тиаоацетазон (THZ)• Имипенем/циластатин (IPM/CLN)• Высокодозный изониазид (дозировка Н-16–20 мг/кг/день)• Кларитромицин (CLR) <p>Рассмотрите возможность применения бедаквилина, деламанида и новых препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ/МШУ</p>

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](#)

Латентный туберкулез

Показания: TST > 5 мм или положительный IGRA или близкие контакты с открытой формой туберкулеза

Схема	Комментарии
Изониазид (INH) 5 мг/кг/день (макс. 300 мг) перорально + Пиридоксин (вит В6) 25 мг/сут перорально	6-9 месяцев
Рифампицин 600 мг/сут перорально или рифабутин перорально (дозы в соответствии с текущей кАРТ)	4 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ
Рифампицин 600 мг/сут перорально или рифабутин перорально (дозы в соответствии с текущей кАРТ) + Изониазид (INH) 5 мг/кг/день (макс 300 мг) перорально + Пиридоксин (вит В6) 25 мг/сут перорально	3 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ
Рифампицин 600 мг 2 раза/неделю РО + INH 900 мг 2 раза/неделю перорально + Пиридоксин (вит В6) 300 мг 1х/неделю перорально	3 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ

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.
- 7 J. Fehr, D. Nicca, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, revision 2013
- 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 EHS 2013 Guidelines, *J.Hypertens*; 2013;7:1281-1357
- 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