

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

Начало антиретровирусной терапии

Глава из учебника HIV InSite Knowledge Base на сайте HIV InSite, январь 2006 г.

<http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-03-02-05>

Э. Кожич (Университет Брауна), Ч. Карпентер (Университет Брауна)

Содержание

Введение	2
Когда назначать антиретровирусную терапию пациентам с подтвержденной ВИЧ-инфекцией?	3
Пациенты с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции	3
Пациенты с бессимптомной ВИЧ-инфекцией	3
Начальные схемы антиретровирусной терапии	5
Обзор	5
Схемы на основе ННИОТ	6
Схемы на основе ИП	7
НИОТ в сочетании с ННИОТ или усиленными ИП	8
Схемы из трех НИОТ	9
Другие схемы антиретровирусной терапии	9
Схемы с приемом препаратов 1 раз в день	9
Лечение острой фазы ВИЧ-инфекции	10
Заражение штаммами ВИЧ, устойчивыми к антиретровирусным препаратам	10
Литература	11
Таблицы	16

Введение

Комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) коренным образом изменила лечение ВИЧ-инфекции, привела к резкому снижению частоты осложнений, летальности и необходимости в уходе (1, 2). Эффективная АРТ обычно приводит к стойкому подавлению репликации РНК ВИЧ-1, которое сопровождается постепенным повышением числа лимфоцитов CD4, иногда до нормального уровня (3, 4). Антиретровирусная терапия не искореняет ВИЧ, так как репликация вируса в лимфоидной ткани продолжается несмотря на лечение (5, 6), но стойкое подавление репликации ВИЧ и наблюдающееся при этом увеличение числа лимфоцитов CD4 приостанавливают прогрессирование болезни даже на поздней стадии ВИЧ-инфекции (7). В настоящее время можно добиться по крайней мере временного приостановления прогрессирования ВИЧ-инфекции почти у всех больных, которые ранее не получали АРТ и у которых штаммы ВИЧ чувствительны к антиретровирусным препаратам (8).

Несмотря на отмеченные достоинства АРТ имеет ряд недостатков. Многие схемы лечения сложны, и больные не всегда строго их придерживаются, в ряде случаев наблюдаются побочные эффекты и, наконец, со временем часто развивается устойчивость к антиретровирусным препаратам (9). Эти недостатки АРТ снижают ее эффективность и значительно затрудняют лечение ВИЧ-инфекции. Кроме того, высокая стоимость лечения и защита прав интеллектуальной собственности существенно ограничивают доступ к антиретровирусным препаратам в странах, где ВИЧ-инфекция особенно распространена.

В настоящей главе рассматриваются сроки назначения АРТ лицам с подтвержденной ВИЧ-инфекцией и оптимальные схемы терапии.

Когда назначать антиретровирусную терапию пациентам с подтвержденной ВИЧ-инфекцией?

Имеются веские основания в качестве основного критерия для назначения АРТ использовать число лимфоцитов CD4 (7, 10). Концентрация РНК ВИЧ в плазме крови остается независимым фактором для прогнозирования исхода заболевания у больных, которые не получают АРТ, и является лучшим ориентиром при мониторинге эффективности терапии (10, 11).

Пациенты с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции

Согласно методическим рекомендациям Международного общества борьбы со СПИДом (США) (10), Министерства здравоохранения и социальных служб США (12) и Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (13), АРТ рекомендуется назначать всем пациентам с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. К этой группе пациентов относятся лица со СПИД-индикаторными заболеваниями и пациенты с симптомами ВИЧ-инфекции без СПИДа (кандидозным стоматитом и необъяснимым повышением температуры тела).

Однако, если у пациента имеются острые заболевания и симптомы серьезной оппортунистической инфекции, АРТ можно отложить и сначала провести лечение оппортунистической инфекции. Это может быть сделано с целью избежать нежелательных лекарственных взаимодействий (например, между рифампицином и ингибиторами протеазы при лечении туберкулеза) (10, 12), плохого соблюдения схемы АРТ (например, из-за рвоты или затруднения глотания) и развития синдрома восстановления иммунитета.

Синдром восстановления иммунитета чаще всего развивается у пациентов с выраженным иммунодефицитом, когда улучшение функции иммунной системы приводит к усилению воспалительной или иммунной реакции на существующую оппортунистическую инфекцию (например, инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare*, цитомегаловирусную и другую инфекцию) и появлению новых симптомов (таких как лихорадка, увеличение и болезненность лимфатических узлов) или местных воспалительных синдромов. Клинические проявления оппортунистической инфекции при синдроме восстановления иммунитета могут отличаться от клинической картины той же инфекции в отсутствие АРТ. В большинстве случаев прекращать АРТ не приходится, иногда требуется назначить противовоспалительные средства (14, 15).

Пациенты с бессимптомной ВИЧ-инфекцией

Несмотря на то, что скорость прогрессирования заболевания у ВИЧ-инфицированных подвержена значительным колебаниям (11), АРТ, там где это возможно, следует назначать до того, как число лимфоцитов CD4 снизится до 200 мкл^{-1} (1, 7, 8, 16). У больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} повышен риск опасных для жизни оппортунистических инфекций (17), кроме того у них чаще развивается синдром восстановления иммунитета (14). В отличие от этой группы больных, у пациентов с числом лимфоцитов CD4 более 350 мкл^{-1} риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в ближайшие три года сравнительно низкий (11), и возможное ухудшение качества жизни, необходимость строгого соблюдения схемы лечения, опасность тяжелых побочных эффектов и появления устойчивых штаммов ВИЧ перевешивают ожидаемую пользу от назначения антиретровирусных препаратов для подавления репликации вируса (12, 18). Решение о начале АРТ у больных с числом лимфоцитов CD4 от 200 до 350 мкл^{-1} принимают индивидуально. Строгих клинических критериев для определения сроков начала АРТ нет. Тем не менее, как следует из дальнейшего изложения, некоторые наблюдения позволяют установить зависимость между уровнем лимфоцитов CD4 к моменту начала АРТ, скоростью прогрессирования заболевания, вирусной нагрузкой и частотой серьезных инфекционных осложнений.

Во-первых, частота прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД и смертельных исходов меньше, если АРТ начинают при числе лимфоцитов CD4 не менее 200 мкл⁻¹ (в этом случае 3-летняя выживаемость достигает 97%), но она значительно возрастает, если начало АРТ затягивают до снижения числа лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ (7). Оценка результатов 13 проспективных исследований показала, что у пациентов, у которых АРТ была начата при числе лимфоцитов CD4 более 350 мкл⁻¹, кумулятивный риск перехода ВИЧ-инфекции в СПИД в течение 3 лет составил 3,4%, при числе лимфоцитов CD4 200–349 мкл⁻¹ — 4,7%, а при числе менее 50 мкл⁻¹ — 16%. Авторы пришли к заключению, что АРТ желательно начинать до того, как число лимфоцитов CD4 снизится до 200 мкл⁻¹ (19). В исследовании MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), которое охватило более 5 тыс ВИЧ-инфицированных мужчин, изучалась связь между числом лимфоцитов CD4, вирусной нагрузкой и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции в СПИД. Анализ результатов показал, что у больных с числом лимфоцитов CD4, равным 200–350 мкл⁻¹, откладывание АРТ безопасно, если вирусная нагрузка не превышает 20 000 мл⁻¹ (20). После начала АРТ успех профилактики прогрессирования ВИЧ-инфекции зависит от эффективности снижения вирусной нагрузки.

Во-вторых, первичный ответ на АРТ более эффективен, если АРТ начинают до выраженного подавления иммунитета (число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹). Слабый ответ на АРТ значительно чаще наблюдается при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹, но существенной разницы в иммунном ответе на АРТ при числе лимфоцитов CD4 более 350 мкл⁻¹ и 200–350 мкл⁻¹, по-видимому, нет (8, 16). Кроме того, у больных с высокой исходной вирусной нагрузкой (более 100 000 мл⁻¹) снижение ее в результате АРТ до уровня менее 500 мл⁻¹ достигается медленнее (8).

В-третьих, некоторые серьезные оппортунистические инфекции чаще наблюдаются у ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4, равным 200–350 мкл⁻¹, чем у пациентов, у которых это число превышает 350 мкл⁻¹. Это свидетельствует о целесообразности считать пороговым значением для начала АРТ число лимфоцитов CD4 несколько более 200 мкл⁻¹. Речь идет прежде всего о бактериальной пневмонии, особенно вызываемой инкапсулированными микроорганизмами *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (21), и туберкулезе легких (17, 22). Пневмококковая инфекция у ВИЧ-инфицированных наблюдается в 50–100 раз чаще, чем у лиц с нормальным иммунитетом, при этом часты рецидивы инфекции (23, 24). Частота пневмококковой инфекции растет по мере уменьшения числа лимфоцитов CD4 в крови и даже при умеренном иммунодефиците бывает значительной (25). Аналогично, туберкулез гораздо чаще встречается при числе лимфоцитов CD4 менее 350 мкл⁻¹, при этом частота его неуклонно растет по мере уменьшения числа лимфоцитов CD4 (26).

Все принятые на сегодня клинические рекомендации едины в том, что АРТ нужно начинать до того, как число лимфоцитов CD4 станет меньше 200 мкл⁻¹, но в отношении больных с числом лимфоцитов 200–350 мкл⁻¹ и с бессимптомной инфекцией рекомендации различаются. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения и социальных служб США от 2005 г. АРТ предлагается начинать при числе лимфоцитов CD4 < 350 мкл⁻¹ или вирусной нагрузке >100 000 мл⁻¹, при этом указывается, что у всех больных АРТ нужно начинать до того, как число лимфоцитов CD4 снизится до 200 мкл⁻¹ (12).

Согласно рекомендациям Международного общества борьбы со СПИДом (США) (2004) и Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (2005) АРТ следует начинать до того, как число лимфоцитов CD4 достигнет порогового уровня (200 мкл⁻¹), а у пациентов, у которых число лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹, вопрос о назначении АРТ решать индивидуально. К факторам, которые необходимо учитывать при назначении АРТ ВИЧ-инфицированным с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹, относятся скорость снижения числа лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, понимание пациентом серьезности лечения и его готовность следовать схеме АРТ в течение многих лет. Пациентов с числом лимфоцитов CD4 более 350 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой более 100 000 мл⁻¹ необходимо обследовать каждые 2 ме-

сяца, учитывая реальную возможность быстрого снижения числа лимфоцитов CD4 в ближайшие 3 года (10, 13).

Быстрое снижение числа лимфоцитов CD4 (более 100 мкл⁻¹/год) или очень высокая вирусная нагрузка (более 100 000 мл⁻¹) являются аргументами в пользу начала АРТ уже при числе лимфоцитов CD4, близком к 350 мкл⁻¹.

Решение начать АРТ очень важно и должно приниматься при тесном взаимодействии врача и подробно информированного больного. Вообще такое решение следует принимать после неторопливого обсуждения (в идеале — после нескольких посещений больного), в ходе которого необходимо убедиться в том, что больной полностью понимает возможный риск и ожидаемую пользу от лечения, и что он будет строго следовать схеме АРТ.

У лиц молодого возраста после начала АРТ отмечается более быстрое увеличение числа лимфоцитов CD4 в крови (27). Возраст старше 50 лет является независимым прогностическим фактором более быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у нелеченных больных (19); однако при удачно подобранной АРТ разницы в выживаемости больных в зависимости от возраста не выявлено.

Хотя по данным некоторых исследований исходный уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных женщин был ниже, чем у мужчин (28, 29), пол больных, по-видимому, не оказывает влияния на скорость прогрессирования заболевания (29, 30) и его прогноз (19). Данных, подтверждающих наличие связанных с полом различий в числе лимфоцитов CD4, а также риске оппортунистических инфекций и прогрессировании заболевания в зависимости от числа лимфоцитов CD4, нет. Поэтому рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных женщин и мужчин одни и те же.

Начальные схемы антиретровирусной терапии

Обзор

Цель АРТ — добиться стойкого подавления репликации ВИЧ, чтобы поддержать эффективный иммунитет против большинства патогенных микроорганизмов (10, 31), улучшить качество жизни больного, уменьшить частоту и тяжесть осложнений и снизить летальность (12). Для достижения этой цели нужно индивидуально подбирать АРТ и следить за ее эффективностью и побочными эффектами (сведения об антиретровирусных препаратах, применяемых в настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции, приведены в табл. 1 и в главе «Обзор антиретровирусных препаратов», <http://www.hivinsite.com/InSite?page=ar-drugs>).

Через 2–4 недели лечения нужно определить концентрацию РНК ВИЧ в крови. Если АРТ эффективна, то обычно уже в первые 2 недели вирусная нагрузка снижается более чем на 90% (1 log₁₀). Отсутствие такого эффекта обычно бывает обусловлено плохой соблюдаемостью назначений, лекарственной устойчивостью вируса или неправильно подобранной схемой АРТ. Снижение вирусной нагрузки обычно сопровождается увеличением числа лимфоцитов CD4 в крови. Скорость такого увеличения зависит от исходного уровня лимфоцитов CD4 и является менее информативным показателем эффективности АРТ. После успешного начального подавления репликации ВИЧ в дальнейшем несмотря на четкое следование больным схеме лечения может произойти незначительное повышение вирусной нагрузки в пределах 50–200 мл⁻¹ (32). Однако это легкое повышение вирусной нагрузки не является признаком того, что лечение в дальнейшем будет неэффективным. Некоторые начальные схемы АРТ были эффективны в течение 3 лет и более (33, 34). Основными факторами, определяющими эффективность начатого лечения, являются противовирусная активность препаратов, их переносимость, приверженность схеме лечения и ее удобство, а также исходный иммунологический статус и особенности ВИЧ (10).

Соблюдаемость назначений (по оценке со слов больного) — важный прогностический фактор, определяющий иммунологическую и вирусологическую эффективность лечения (35). Разработано много подходов и приемов для улучшения соблюдаемости назначений

(12). Препараты с длительным периодом полувыведения, которые не налагают какие-либо ограничения на прием пищи и ее характер, более предпочтительны, так как вызывают более стойкое подавление репликации вируса и связанное с этим увеличение числа лимфоцитов CD4 (36). Даже незначительные побочные эффекты со временем могут стать причиной нарушения схемы лечения. Схемы с приемом препаратов 2 раза в день больные нарушают реже, чем схемы с более частым приемом препаратов. При приеме препаратов 1 раз в день контроль за АРТ существенно облегчается, особенно у больных, за которыми трудно наблюдать (37).

Недостаточная приверженность лечению обычно приводит к неполному подавлению активности вируса. Это способствует появлению штаммов, устойчивых к одному или нескольким принимаемым препаратам, а иногда и другим препаратам того же класса в силу развития перекрестной устойчивости. Устойчивость сразу ко всем трем классам антиретровирусных препаратов, назначаемых для лечения ВИЧ-инфекции, не наблюдается, но возможны случаи широкой перекрестной устойчивости в пределах одного класса препаратов. Особенно часты такие случаи среди нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), но они наблюдаются также среди нуклеотидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), а также ингибиторов протеазы (ИП). Поэтому очень важно с самого начала тщательно подобрать схему АРТ, чтобы добиться длительного подавления репликации ВИЧ.

В настоящее время рекомендуются две начальные схемы АРТ (12): 1) ННИОТ с двумя НИОТ; согласно клиническим рекомендациям Государственной службы здравоохранения США (середина 2005 г.) предпочтительна схема, включающая эфавиренз в сочетании с ламивудином (или эмтрицитабином) и зидовудином (или тенофовиром) и 2) ИП в сочетании с малыми дозами ритонавира и двумя НИОТ; согласно клиническим рекомендациям Государственной службы здравоохранения США (середина 2005 г.) предпочтительна схема, включающая лопинавир/ритонавир в сочетании с ламивудином (или эмтрицитабином) и зидовудином.

В особых случаях можно назначать комбинацию из ИП (с малыми дозами ритонавира), ННИОТ и одного или двух НИОТ, но начинать АРТ с этой комбинации не рекомендуется (10).

Схемы на основе ННИОТ

Одна из предпочтительных комбинаций, с которых можно начинать АРТ, включает ННИОТ и два НИОТ. Эта комбинация эффективна и, в отличие от схем на основе ИП не обременительна для больных обилием таблеток и лишена присущих этой схеме побочных эффектов. Недостаток схем на основе ННИОТ заключается в том, что одиночная мутация в гене, кодирующем обратную транскриптазу, вызывает устойчивость ко всем ННИОТ. С другой стороны, ННИОТ обычно хорошо переносятся и имеют благоприятные фармакокинетические характеристики. В настоящее время для начала АРТ используются два ННИОТ: эфавиренз и невирапин.

Эфавиренз в сочетании с двумя НИОТ по крайней мере не уступает комбинации ИП с двумя НИОТ в снижении вирусной нагрузки до подпорогового уровня у нелеченных больных, включая тех, у кого исходная вирусная нагрузка превышала $100\,000\text{ мл}^{-1}$ (38). Эфавиренз обычно хорошо переносится и назначается 1 раз в сутки. К побочным эффектам относятся яркие сновидения обычно устрашающего характера, раздражительность, галлюцинации. Эти эффекты обычно проходят через 2–5 недель приема препарата. Однако иногда расстройства настроения и нарушения личности сохраняются подолгу (см. «Побочные эффекты антиретровирусных препаратов», <http://www.hivinsite.com/InSite?page=kbr-03-02-02>). Эфавиренз противопоказан беременным, его следует с осторожностью назначать женщинам репродуктивного возраста. Подобно невирапину, эфавиренз редко вызывает значительные изменения в содержании липидов в сыворотке крови и перераспределение жировой ткани. Рандомизированное иссле-

дование, в котором сравнивалось действие эфавиренза и нелфинавира, назначаемых в комбинации с зидовудином и ламивудином или диданозином и ставудином, показало, что комбинация эфавиренз + зидовудин + ламивудин сильнее подавляет репликацию ВИЧ, чем комбинация нелфинавир + зидовудин + ламивудин (39, 40). Начинать лечение следует с комбинации эфавиренз + зидовудин + ламивудин. Она эффективна, хорошо переносится и не очень обременительна для больного, так как ему необходимо принимать лишь три таблетки в сутки. Таким образом предпочтительным препаратом из ННИОТ является эфавиренз (за исключением случаев, когда речь идет о лечении ВИЧ-инфекции у беременных и женщин, которые могут забеременеть).

Невирапин обычно хорошо переносится, слабо взаимодействует с другими препаратами и не вызывает нарушений липидного профиля сыворотки крови. Кроме того, невирапин безопасен для беременных и рожениц, поэтому его можно назначать для профилактики перинатальной передачи ВИЧ. По своей противовирусной активности он подобен индинавиру и нелфинавиру (при назначении в комбинации с двумя НИОТ) (10). По данным крупного открытого рандомизированного исследования начальная терапия невирапином (с приемом 1 или 2 раза в сутки) и эфавирензом в комбинации со ставудином и ламивудином дает сопоставимые результаты (41). Невирапин часто вызывал сыпь, изредка — синдром Стивенса–Джонсона, и иногда оказывал гепатотоксическое действие. При этом у женщин с числом лимфоцитов CD4 более 250 мкл^{-1} гепатит с клиническими проявлениями наблюдался чаще, чем когда этот показатель не превышал 250 мкл^{-1} (11% против 0,9%). Аналогично, у мужчин с числом лимфоцитов CD4 более 400 мкл^{-1} симптомы гепатита также наблюдались чаще, чем когда это число не превышало 400 мкл^{-1} (42). Делавирдин необходимо принимать 3 раза в сутки, поэтому применяется редко.

Схемы на основе ИП

В настоящее время применяются девять ИП. Ингибиторы протеазы стали использовать шире с конца 1990-х гг., когда исследования показали значительное снижение летальности и частоты осложнений у ВИЧ-инфицированных, принимающих ИП (2). Показано стойкое подавление репликации ВИЧ у нелеченных больных при назначении комбинации ИП и двух НИОТ.

Недостатками схем на основе ИП являются повышение уровня липидов в сыворотке крови и перераспределение жировой ткани (43). Эти отклонения отмечены у 6–80% больных, принимавших ИП. Такие колебания в частоте объясняются различиями в критериях, принятых в различных исследованиях (12). Повышение уровня липидов в сыворотке крови может произойти в течение нескольких дней после начала приема ИП. Перераспределение жировой ткани иногда может быть выявлено через несколько недель, но обычно становится заметным через 12–24 месяца лечения. В какой степени ИП и НИОТ виновны в отложении жира или его атрофии, остается неясным. Однако нарушение нормального распределения жировой ткани плохо поддается коррекции и восстановить прежнюю форму тела удается редко.

При назначении ИП больным трудно придерживаться схемы лечения, так как препараты приходится принимать 3 раза в сутки (нелфинавир, ампренавир), и они требуют определенных ограничений в еде (индинавир, нелфинавир) (36). Эти трудности можно отчасти преодолеть, назначив малые дозы ритонавира, который повышает уровень некоторых ИП в плазме. Этот эффект ритонавира обусловлен тем, что он ингибирует в стенке кишечника и в печени фермент цитохром P450, который участвует в разрушении этих препаратов. При назначении ритонавира в комбинации с саквинавиром или лопинавиром его ингибирующий эффект, по-видимому, проявляется как в печени, так и в кишечнике. При назначении с другими ИП ритонавир ингибирует цитохром P450 в основном печени. Нелфинавир единственный из ИП, действие которого ритонавир существенно не усиливает (44). Усиленная ритонавиром терапия ИП более удобна, так как позволяет назначать эти препараты 2 или даже 1 раз в сутки и тем самым уменьшить число принимаемых таблеток и

связанные с этим ограничения в еде (12). Таким образом, усиленная терапия ИП в начале лечения более предпочтительна, чем обычная.

Лопинавир выпускается в таблетках только в комбинации с ритонавиром. Комбинированный препарат лопинавир/ритонавир (Калетра) обладает стойкой противовирусной активностью, риск развития устойчивости к нему минимальный (по крайней мере при приеме в течение 108 недель), и при строгом соблюдении схемы лечения он, как правило, эффективно подавляет репликацию ВИЧ (45).

Атазанавир назначают 1 раз в сутки, и его побочное действие на липидный обмен менее выражено, чем у других ИП. По своей эффективности атазанавир сравним с нелфинавиром, но реже вызывает диарею (46). Самый частый побочный эффект атазанавира — дозозависимая гипербилирубинемия (47).

Фосампренавир является пролекарством ампренавира и в комбинации с ритонавиром назначается 2 или 1 раз в сутки. Больным, которые ранее получали АРТ, фосампренавир рекомендуется назначать 2 раза в сутки в комбинации с ритонавиром.

Накопленный опыт свидетельствует о высокой эффективности схемы АРТ, включающей лопинавир/ритонавир + ламивудин (или эмтрицитабин) в сочетании с зидовудином, ставудином или тенофовиром. Нелеченым ВИЧ-инфицированным лопинавир/ритонавир можно назначать 1 раз в сутки. Хотя некоторые врачи рекомендуют эту схему для начальной терапии нелеченных больных, большинство специалистов предпочитают начинать лечение с ННИОТ, мотивируя это отсутствием у ННИОТ побочного действия на липидный обмен, которое присуще усиленным ИП.

Типранавир — новый ИП, в 2005 г. одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для лечения больных с устойчивыми к ИП штаммами ВИЧ. Для достижения достаточной концентрации препарата в плазме типранавир назначают в комбинации с ритонавиром.

НИОТ в сочетании с ННИОТ или усиленными ИП

В США в настоящее время применяются восемь НИОТ. Выбор препарата должен основываться на сведениях о его эффективности и особенностях течения заболевания у конкретного больного, спектре побочных эффектов и особенностях взаимодействия с другими препаратами, а также возможности развития аддитивной токсичности. Начинать лечение с комбинации диданозин + ставудин не рекомендуется, так как она более токсична, чем комбинация зидовудин + ламивудин (39, 48). Тенофовир + диданозин в сочетании с ННИОТ часто не оказывает достаточного противовирусного действия, особенно у больных с высокой исходной вирусной нагрузкой, превышающей $100\,000\text{ мл}^{-1}$, и низким уровнем лимфоцитов CD4, в связи с чем начинать лечение с этой комбинации не рекомендуется.

Ламивудин широко изучен в различных комбинациях, которые оказались эффективными и хорошо переносятся. Выпускаются таблетки, содержащие два препарата [ламивудин/зидовудин (Комбивир), ламивудин/абакавир (Эпзиком)] и три препарата [ламивудин/зидовудин/абакавир (Тризивир)]. Эмтрицитабин по своей эффективности сравним с ламивудином и назначается 1 раз в день. Исследование двойным слепым методом, в котором сравнивалась эффективность эмтрицитабина и ставудина, назначаемых в сочетании с диданозином и эфавирензом, показало, что эмтрицитабин оказывал более выраженное противовирусное действие, чем ставудин (49). Выпускается также комбинированный препарат Трувада, содержащий эмтрицитабин и тенофовир и назначаемый 1 раз в сутки. Устойчивость к эмтрицитабину почти такая же, как к ламивудину.

Тенофовир относится к НИОТ и является аналогом аденозина. При назначении нелеченым больным тенофовир в сочетании с ламивудином и эфавирензом проявляет такую же противовирусную активность, как ставудин (48). Он хорошо переносится, а побочные эффекты его ограничиваются в основном желудочно-кишечными расстройствами, хотя может наблюдаться и головная боль, а также нарушение функции почек (49).

Схемы из трех НИОТ

К преимуществам лечения тремя НИОТ относятся простота приема этих препаратов, хорошая переносимость и слабо выраженное взаимодействие между собой (см. табл. 1). Однако из-за слабого противовирусного действия по сравнению с другими комбинациями антиретровирусных препаратов начинать лечение с трех НИОТ в настоящее время не рекомендуют. Рандомизированное исследование двойным слепым методом, контролируемое плацебо и проводившееся в 2003 г., было досрочно завершено, так как оказалось, что комбинированное лечение абакавиром, ламивудином и зидовудином уступает по эффективности двум схемам, включавшим эфавиренз (50). Назначение трех НИОТ оправдано у больных с непереносимостью ИП и ННИОТ. Комбинация абакавира, зидовудина и ламивудина (Тризивир) к концу 48-недельного лечения вызывала такое же снижение вирусной нагрузки, как и комбинация индинавира, зидовудина и ламивудина, но у больных с исходной вирусной нагрузкой более $100\,000\text{ мл}^{-1}$ полное подавление репликации ВИЧ отмечалось реже (51). Основным недостатком этой схемы лечения является частое (до 5%) развитие аллергической реакции на абакавир, из-за которой препарат приходится отменять.

Другие схемы антиретровирусной терапии

В исключительных случаях можно воспользоваться еще двумя схемами АРТ, но начинать лечение с них не рекомендуется.

У больных, у которых при приеме НИОТ развился умеренный или выраженный лактацидоз, успешно применялись ИП и ННИОТ, усиленные ритонавиром (52), однако данных об эффективности длительного лечения такой схемой нет.

Схема, включающая препараты всех трех классов (ИП, ННИОТ и НИОТ), применялась у больных с критически высоким риском, обусловленным очень низким числом лимфоцитов CD4 (10), но данных, подтверждающих эффективность этой схемы при длительном лечении нет. Назначения схем, включающих препараты всех трех классов, обычно избегают из-за опасности развития устойчивости ко всем трем классам препаратов (особенно у больных, плохо соблюдающих назначения). Ингибитор слияния энфувиртид является представителем четвертого класса антиретровирусных препаратов, однако АРТ с этого препарата не начинают.

Схемы с приемом препаратов 1 раз в день

С появлением новых антиретровирусных препаратов и их комбинаций предпочтения отдаются более простым схемам лечения. Это связано с тем, что недостаточная приверженность лечению может отрицательно сказаться на результатах длительной АРТ и что даже незначительные неудобства, связанные с приемом препаратов, при длительном лечении могут стать обременительными для больных. Цель введения новых схем — улучшить соблюдение назначений и переносимость лечения и при этом сохранить его эффективность и безопасность. Исходя из этих соображений большое внимание уделяется схемам, при которых препарат принимают 1 раз в день. Помимо удобства в приеме препаратов и возможности более строгого соблюдения предписаний врача такие схемы позволяют проводить АРТ под медицинским контролем (DOT). Эффективность такой терапии выше.

Она особенно необходима труднодоступным категориям ВИЧ-инфицированных (37).

Антиретровирусные препараты, назначаемые 1 раз в день, могут быть представлены сочетанием одного препарата с большим периодом полувыведения и ИП, усиленными ритонавиром; в таком сочетании один препарат повышает терапевтическую концентрацию другого. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в настоящее время для приема 1 раз в сутки одобрено восемь препаратов: диданозин, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир, эфавиренз, атазанавир, усиленные ритонавиром фосампренавир и лопинавир, ставудин пролонгированного действия (см. табл. 2 в главе «Антиретровирусные препараты, назначаемые 1 раз в день»), в которой приведены также препараты, пока не одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и ле-

карственных средств, <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=md-rr-19>). Эффективность невирапина при приеме 1 раз в сутки и 2 раза в сутки примерно одинакова (41) и, хотя однократный прием в сутки еще не разрешен официально, уже широко применяется. Изучается возможность применения и других препаратов при назначении их 1 раз в день, в том числе несколько комбинаций ИП с усиливающим их действие ритонавиром, в частности индинавир + ритонавир и саквинавир + ритонавир.

Лечение острой фазы ВИЧ-инфекции

У большинства пациентов ВИЧ-инфекция в острой фазе проявляется клинически, что ставит вопрос о возможности ранней АРТ. Сведения об отдаленных последствиях лечения острой фазы ВИЧ-инфекции ограничены. К достоинствам такого лечения следует отнести более легкое течение, низкую вирусологическую контрольную точку, обуславливающую более медленное прогрессирование, сохранение функции иммунной системы и, возможно, уменьшение заразности больных (53). Кроме того, существует мнение, что вскоре после острой фазы ВИЧ-инфекции наблюдается выраженное усиление специфического иммунитета в виде повышения числа лимфоцитов CD4, который при хронической ВИЧ инфекции утрачивается (53, 54). Вместе с тем ранняя АРТ связана с риском токсического действия антиретровирусных препаратов, а в случае неполного подавления репликации ВИЧ может развиваться устойчивость к препаратам, которая ограничивает возможности лечения больных в дальнейшем. Основываясь на имеющихся немногочисленных данных, некоторые врачи предпочитают назначать раннюю АРТ в острой фазе ВИЧ-инфекции. В таких случаях рекомендуется начинать терапию в течение 6 недель после заражения и по возможности включать больных в клиническое исследование (12). Принципы выбора антиретровирусных препаратов и их комбинаций не отличаются от описанных выше.

Заражение штаммами ВИЧ, устойчивыми к антиретровирусным препаратам

Случаи заражения устойчивыми штаммами ВИЧ в некоторых странах встречаются все чаще. В Северной Америке ретроспективное исследование, в которое вошли 377 ВИЧ-инфицированных, показало, что за период с 1995 г. по 2000 г. частота случаев заражения высокорезистентными штаммами ВИЧ выросла с 3,4% до 12,4%, а частота случаев заражения полирезистентными штаммами ВИЧ — с 1,1% до 6,2% (55). Высокая частота заражения резистентными штаммами отмечается также в некоторых развивающихся странах (56). В Швейцарии, напротив, число случаев заражения резистентными штаммами ВИЧ снижается (57). Причин таких региональных различий много, и среди них не последнюю роль играют различия в доступности и соблюдении эффективных схем АРТ, так как устойчивость обычно развивается при неполном подавлении репликации вируса препаратами (58). Это особенно актуально в развивающихся странах, в которых оптимальные схемы АРТ не всегда доступны.

Ретроспективный анализ клинических данных показал, что заражение устойчивыми штаммами ВИЧ происходит реже, чем можно ожидать (59); тем не менее, на фоне увеличения распространенности устойчивых штаммов ВИЧ, растет и частота заражения ими. У больных, зараженных устойчивыми штаммами ВИЧ, начальные схемы АРТ бывают неэффективными чаще, чем у больных, у которых вирус чувствителен к антиретровирусным препаратам (55, 60). Поэтому некоторые специалисты прежде чем назначить АРТ проверяют вирус на чувствительность к препаратам. Согласно существующим рекомендациям, кровь пациента в острой фазе ВИЧ-инфекции перед лечением следует подвергнуть генотипическому исследованию, с тем чтобы при выявлении устойчивости скорректировать схему АРТ (9, 12). У нелеченных лиц с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, которая длится более 6 месяцев (хроническая фаза ВИЧ-инфекции), устойчивые штаммы могут не обнаруживаться из-за преобладания диких штаммов, которые еще не подверглись селекции препаратами. В таких случаях, согласно рекомендациям Министерства здраво-

охранения и социальных служб США, генотипический анализ можно не проводить (12); Международное общество борьбы со СПИДом (США) рекомендует выполнять генотипический анализ лишь в тех районах, где распространенность устойчивых штаммов ВИЧ высокая (9).

Литература

1. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *Jama* 1998; 279:450-4.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
3. Rizzardi GP, Tambussi G, Bart PA, Chapuis AG, Lazzarin A, Pantaleo G. Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naive HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count. *Aids* 2000; 14:2257-63.
4. Staszewski S, Miller V, Sabin C, Schlecht C, Gute P, Stamm S, Leder T, Berger A, Weidemann E, Hill A, Phillips A. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *Aids* 1999; 13:951-6.
5. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, Perelson AS, Wolinsky SM. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1614-22.
6. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, He Y, Vesanen M, Lewin S, Talal A, Racz P, Perelson AS, Korber BT, Markowitz M, Ho DD. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1605-13.
7. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama* 2001; 286:2568-77.
8. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, Vernazza P, Lundgren JD, Ledergerber B. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama* 2001; 286:2560-7.
9. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003 Jul 1;37(1):113-28.
10. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2004; 292:251-65.
11. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as

prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.

12. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov>. In: Services. DoHaH, ed.; 2005.
13. Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Med* 2005; 6 Suppl 2:1-61.
14. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133:447-54.
15. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC, Jr., Visnegarwala F, Trautner BW. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:213-27.
16. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, Pezzotti P, Alberici F, Cargnel A, Grima P, Piscopo R, Prestileo T, Scalise G, Vigevani M, Moroni M. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *Aids* 2001; 15:983-90.
17. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:770-6.
18. Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *Aids* 2002; 16:1617-26.
19. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-29.
20. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *Aids* 2002; 16:2455-9.
21. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, Markowitz N, Rosen MJ, Mangura BT, Hopewell PC. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:845-51.
22. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:570-4.
23. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992; 117:314-24.

24. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, Kool JL, Reingold AL, Vugia DJ. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000; 132:182-90.
25. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001; 32:794-800.
26. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:419-29; quiz 430.
27. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, Vetter N, Bruun JN, Johnson M, Lundgren JD. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001; 183:1290-4.
28. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC, Vlahov D. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352:1510-4.
29. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720-5.
30. Junghans C, Ledergerber B, Chan P, Weber R, Egger M. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999; 353:589; author reply 590-1.
31. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:1682-6.
32. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, Hirsch MS, Ignacio C, Condra J, Gunthard HF, Richman DD, Wong JK. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *Jama* 2001; 286:171-9.
33. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH, Valentine FT, McMahon D, Gonzalez C, Jonas L, Emini EA, Chodakewitz JA, Isaacs R, Richman DD. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000; 133:35-9.
34. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, Mellors J, Scerpella E, Hirschel B, Lange J, Squires K, Rawlins S, Meibohm A, Leavitt R. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180:659-65.
35. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1115-21.

36. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:124-31.
37. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis* 2002; 34:984-90.
38. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-73.
39. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dube MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2293-303.
40. Smeaton LM, DeGruttola V, Robbins GK, Shafer RW. ACTG (AIDS Clinical Trials Group) 384: a strategy trial comparing consecutive treatments for HIV-1. *Control Clin Trials* 2001; 22:142-59.
41. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboredo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363:1253-63.
42. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:538-9.
43. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-30.
44. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:123-32.
45. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, Gu K, Hsu A, Brun S, Sun E. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004; 189:51-60.
46. Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:186-93.
47. Piliero PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1295-301.
48. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, Johnson VA, Morse GD, Nokta MA, Martinez AI, Gripshover BM, Kaul P, Haubrich R, Swingle M, McCarty SD, Vella S, Hirsch MS, Merigan TC. Comparison of four-drug regimens and pairs of

sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2304-15.

49. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Moudou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 2004; 292:180-9.

50. Gulick RM, Ribaudou HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350:1850-61.

51. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, Hicks C, Hammer SM, Cooper D, Johnson M, Tortell S, Cutrell A, Thorborn D, Isaacs R, Hetherington S, Steel H, Spreen W. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001; 285:1155-63.

52. Chodock R, Mylonakis E, Shemin D, Runarsdottir V, Yodice P, Renzi R, Tashima K, Towe C, Rich JD. Survival of a human immunodeficiency patient with nucleoside-induced lactic acidosis--role of haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2484-6.

53. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, Cao Y, Binley JM, Talal A, Hurley A, Jin X, Chaudhry MR, Yaman M, Frankel S, Heath-Chiozzi M, Leonard JM, Moore JP, Racz P, Nixon DF, Ho DD. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999; 179:527-37.

54. Markowitz M. Acute HIV-1 infection: early identification and treatment. *Am Fam Physician* 1999; 60:413-4, 417.

55. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-94.

56. Adje C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, Hertogs K, Larder B, Monga B, Peeters M, Eholie S, Bissagene E, Coulibaly M, Respass R, Wiktor SZ, Chorba T, Nkengasong JN. High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:501-6.

57. Yerly S, Vora S, Rizzardì P, Chave JP, Vernazza PL, Flepp M, Telenti A, Battegay M, Veuthey AL, Bru JP, Rickenbach M, Hirschel B, Perrin L. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *Aids* 2001; 15:2287-92.

58. Petrella M, Brenner B, Loemba H, Wainberg MA. HIV drug resistance and implications for the introduction of antiretroviral therapy in resource-poor countries. *Drug Resist Updat* 2001; 4:339-46.

59. Leigh Brown AJ, Frost SD, Mathews WC, Dawson K, Hellmann NS, Daar ES, Richman DD, Little SJ. Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. J Infect Dis 2003; 187:683-6.

60. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, Baxter J, Clevenbergh P, Hammer S, Harrigan R, Katzenstein D, Lanier R, Miller M, Para M, Yerly S, Zolopa A, Murray J, Patick A, Miller V, Castillo S, Pedneault L, Mellors J. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. Antivir Ther 2000; 5:41-8.

Таблицы

Таблица 1. Препараты для начальных схем АРТ

Препараты	Доза	Основные побочные эффекты	Примечания
ННИОТ			
Эфавиренз	600 мг 1 раз в сутки	- Неврологические расстройства: головокружение, бессонница, кошмарные сновидения, спутанность сознания - Сыпь	Препарат желатель-но принимать на ночь. Побочные эф-фекты со стороны ЦНС уменьшаются в течение месяца
Невирапин	200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки	- Сыпь (примерно у 37% больных) - Гепатит, печеночная недостаточность (чаще наблюдается при относительно высоком содержании лимфоцитов CD4 в крови, у женщин и у лиц с хроническими заболеваниями печени)	Прием препарата не требует ограничений в еде; женщинам с исходным числом лимфоцитов CD4 более 250 мкл ⁻¹ и мужчинам с исходным числом лимфоцитов CD4 более 400 мкл ⁻¹ АРТ назначают лишь в том случае, если ожидаемая польза от лечения перевешивает риск
ИП			
Атазанавир	400 мг 1 раз в сутки	- Непрямая гипербилирубинемия - Удлинение интервала PQ на ЭКГ	ИП могут вызвать дислипидемию (повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови), нарушают нормальное распределение жировой ткани [ожирение по центральному типу (липодистрофия)] и вызывают гипергликемию По-видимому, не вызывает повышения уровня липидов в крови. Для всасывания требует кислой среды (не назначать с ингибиторами H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы; интервал между приемом атазанавира и H ₂ -блокаторов должен составлять 12 ч). При комбинировании с тенофовиром, невирапином или эфавирензом следует назначать малые дозы ритонавира (см. далее)
Фосампrenaвир	1400 мг 2 раза в сутки	- Сыпь - Диарея	
Нелфинавир	1250 мг 2 раза в сутки	- Диарея (легкая или умеренная у 20% больных,	
			Прием препарата не требует ограничений в еде Принимают во время еды

		может быть тяжелой)		
ИП, усиленные ритонавиром				
Атазанавир/ритонавир	300 мг + 100 мг 1 раз в сутки	- Непрямая гипербилирубинемия - Удлинение интервала PQ на ЭКГ	ИП могут вызвать дислипидемию (повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови), нарушают нормальное распределение жировой ткани [ожирение по центральному типу (липодистрофия)] и вызывают гипергликемию	
Фосампренавир/ ритонавир	700 мг + 100 мг 2 раза в сутки или 1400 мг + 200 мг 1 раз в сутки	- Сыпь		Прием препарата не требует ограничений в еде
Индинавир/ритонавир	800 мг + 100 мг 2 раза в сутки	- Образование камней в почках - Кристаллурия - Интерстициальный нефрит - Сухость кожи, изменения ногтей, облысение - Непрямая гипербилирубинемия		Следует принимать не менее 1,5 л жидкости в сутки. При комбинации с эфавирензом или невирапином, дозу индинавира и ритонавира следует увеличить
Лопинавир/ритонавир (Калетра)	400 мг + 100 мг (3 капсулы) 2 раза в сутки или 800 мг + 200 мг (6 капсул 1 раз в сутки)	- Диарея, тошнота - Повышение уровня липидов в крови - Повышение активности аминотрансфераз		При комбинировании с эфавирензом или невирапином дозу увеличивают до 4 капсул 2 раза в сутки
Саквинавир/ритонавир	1000 мг + 100 мг 2 раза в сутки	- Тошнота, диарея - Боль в животе - Головная боль - Метеоризм		
Типранавир/ритонавир	500 мг + 200 мг 2 раза в сутки	- Тошнота, рвота, диарея - Сыпь (чаще у женщин) - Гепатит - Повышение уровня липидов в крови		Принимают во время еды Содержит сульфогруппу, поэтому лицам с аллергией на сульфаниламиды назначать с осторожностью
НИОТ				
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	- Гиперчувствительность к препарату у 5% больных	НИОТ могут вызывать лактацидоз и стеатоз печени. При длительном применении развивается липодистрофия	Повышенная чувствительность к препарату проявляется недомоганием, лихорадкой, сыпью, тошнотой, рвотой, диареей, болью в мышцах и суставах, иногда затруднением дыхания. Возобновление приема может угрожать жизни
Диданозин (таблетки для разжевывания)	200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки	- Панкреатит (6%) - Периферическая нейропатия - Диарея, тошнота - Головная боль		Принимать натощак. При комбинировании с тенофовиром дозу следует уменьшить
Диданозин (препарат пролонгированного действия)	400 мг 1 раз в сутки (более 60 кг)			

	250 мг 1 раз в сутки (менее 60 кг)			
Эмтрицитабин	200 мг 1 раз в сутки	- Диарея, тошнота - Головная боль - Изменение цвета кожи и ногтей (гиперпигментация ладоней, подошв, ногтей)		Прием препарата не требует ограничений в еде
Ламивудин	150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки	- Головная боль - Повышенная утомляемость		Прием препарата не требует ограничений в еде
Ставудин	40 мг 2 раза в сутки (>60 кг) 30 мг 2 раза в сутки (<60 кг)	- Периферическая нейропатия - Панкреатит - Тошнота, рвота, понос - Повышение активности aminотрансфераз		Повышенный риск липодистрофии
Тенофовир	300 мг 1 раз в сутки	- Тошнота, диарея, рвота - Почечная недостаточность		Взаимодействует с диданозином, что требует коррекции дозы последнего, и атазанавиром (необходимо усиление атазанавира ритонавиром)
Зидовудин	300 мг 2 раза в сутки	- Анемия, нейтропения - Тошнота - Ксеростомия - Окрашивание ногтей - Миопатия		

Постоянно обновляющиеся сведения об антиретровирусных препаратах можно найти в источниках HIV In-Site: ARV Drug Profiles, Charts and Tables of Antiretroviral Drugs.