Реферат на тему:

«ВИЧ - инфекция (антиретровирусная терапия, лечение оппортунистических инфекций)»

Волгоград 2016 год

Лечение ВИЧ-инфекции - это сложный процесс, требующий серьезного и ответственного подхода, как со стороны врача, так и со стороны пациента. Эффективность лечения зависит от соблюдения многих условий, знание которых необходимо как специалистам, так и людям, получающим лечение.

На сегодняшний день в мире, в том числе, и в России накоплен большой опыт успешного лечения ВИЧ-инфекции.

## Общая информация

Антиретровирусная терапия (АРВТ) - лечение ВИЧ-инфекции, благодаря которому это заболевание перешло из разряда смертельных в разряд хронических. АРВТ подавляет размножение ВИЧ, но не удаляет его из организма. Способов удалить ВИЧ из организма на сегодня не существует, но, возможно, они появятся в будущем.

### Цели АРВТ

· Вирусологическая. Заключается в том, чтоб остановить размножение вируса в организме. Это основная цель АРВТ. Показателем вирусологической эффективности служит снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня.

· Иммунологическая - восстановление иммунной системы. Когда вирусная нагрузка снижается, организм получает возможность постепенно восстановить количество CD4 лимфоцитов и, соответственно, адекватный иммунный ответ. Следует понимать, что напрямую АРВТ не влияет на уровень CD4 клеток.

· Клиническая - увеличение продолжительности и качества жизни ВИЧ-положительного. Прием терапии в большинстве случаев предотвращает развитие СПИДа, а, значит, заболеваний, которые могли бы ухудшить его жизнь и даже привести к гибели.

· Противоэпидемическая. Данные исследования HPTN 052 <http://arvt.ru/news/2011-07-21-early-ART.html> продемонстрировало высокую эффективность концепции «лечение как профилактика». В настоящее время считается доказанным, что неопределяемая вирусная нагрузка на фоне приема АРВТ означает близкий к нулю риск передачи ВИЧ-инфекции. Результаты этого исследования и других, подобных, легли в основу обновленных в рекомендаций ВОЗ <http://arvt.ru/news/2013-07-01-WHO-guidelines-2013.html> и DHHS <http://arvt.ru/news/2012-03-29-DHHS-adult-update.html>.

### Принципы АРВТ

· Своевременное начало лечения (при уровне CD4 клеток не ниже 350 в мкл)\*

· Постоянный прием комплекса препаратов (минимум три препарата из двух разных классов)

· Приверженность лечению

Вовремя начав прием антиретровирусной терапии и следуя всем указаниям врача, люди, живущие с ВИЧ, могут прожить долгую и полноценную жизнь. Качество жизни ВИЧ-положительных людей благодаря этому лечению почти ничем не отличается от качества жизни ВИЧ-отрицательных людей.

## Антиретровирусная терапия: показания

Антиретровирусная терапия должна начинаться на основании лабораторных показаниях, а ее изменения должны основываться на мониторинге таких параметров, как уровень РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка) и количество СD4+Т-клеток в периферической крови. Эти тесты являются важнейшими в оценке вирусной репликации, иммунного статуса пациента и риска прогрессирования болезни. Изначально вирусная нагрузка определялась лишь с целью прогноза заболевания, в настоящее время она также служит тестом для оценки результатов лечения пациентов. Многочисленные наблюдения указывают на улучшение клинических результатов (уменьшение смертности и случаев продвижения к СПИДу) при снижении вирусной нагрузки.

Международное сообщество по СПИДу провело в США специальное совещание по антиретровирусной терапии у взрослых с учетом консенсуса от декабря 1999 года. Это совещание по сравнению с принятыми в 1995 году рекомендациями дало более расширенные сведения относительно мониторинга в процессе лечения с учетом определения резистентности.

Кроме того, было учтено появление новых антиретровирусных препаратов, в частности, эфавиренца, абакавира и ампренавира, что дало основание пересмотреть имевшиеся ранее рекомендации. В соответствии с пересмотренными рекомендациями антиретровирусная терапия показана больным:

· с уровнем ВИЧ РНК выше 30 000 копий/мл,

· уровнем CD4 лимфоцитов 350/mL,

· лечение также можно рекомендовать больным с ВИЧ РНК от 5000 до 30000 копий/мл и уровнем CD4 лимфоцитов между 350 и 500 х 106/л,

· терапию можно также считать показанной, если CD4 лимфоциты выше 500 х10'7л, а ВИЧ РНК от 5000 до 30000 копий/мл с учетом возможной прогрессии заболевания у больных с высокой вирусной нагрузкой.

Антиретровирусная терапия должна начинаться только после лечения серьезных оппортунистических заболеваний.

В 2002 году антиретровирусная терапия (APT) больным с ВИЧ инфекцией назначалась более жестко (Antiretroviral therapy quidelines, International AIDS society JAMA, 2002, V. 288). В соотвествии с этими рекомендациями начало APT у ранее нелеченных больных рекомендуется при:

· симптоматичной ВИЧ инфекции,

· бессимптомной ВИЧ инфекции при CD4 клетках ниже 200 в мл крови,

· бессимптомной ВИЧ инфекции с CD4 выше 200 в случаях их быстрого снижения или высокого уровня вирусной нагрузки, выше чем 50000-100000 РНК копий/мл.

При этом учитывается риск индивидуальной токсичности, взаимодействия лекарств, их фармакокинетика. Большое значение придается заинтересованности больного влечении и способности быть приверженным к терапии.

Показаниями к началу APT являются острая ВИЧ инфекция и стадии III А-Б и В, лабораторными показаниями являются: снижение CD4 лимфоцитов ниже 0,3x109 при повышении концентрации РНК ВИЧ в крови более 60000 коп/мл. Если эти показатели выявлены впервые, то для решения вопроса об APT необходимы повторные исследования с интервалом не менее 4-х недель, при этом в стадию 3 А (2В по классификации 1999 года) назначается антиретровирусная терапия в виде моно- или дитерапии. Антиретровирусная терапия рекомендуется при CD4 ниже 0,2x107л (ниже 200 в мл). В IV (V стадия по классификации 1999 года) APT не назначается.

Количественное измерение уровня РНК ВИЧ в плазме рекомендуется выполнять непосредственно перед тем, как будет назначена антиретровирусная терапия и через 4-8 недель лечения, что позволяет оценить начальную эффективность. У большинства пациентов за это время происходит быстрое снижение вирусной нагрузки (0,5 - 0,7 log,0, или приблизительно в З -5 раз), а через 12-16 недель она становится ниже уровня определения (< 500 копий РНК/мл плазмы). Скорость снижения вирусной нагрузки индивидуальна и зависит от многих факторов: начального уровня вирусной нагрузки и количества СВ4ГГ-клеток. наличия предшествующей терапии нее продолжительности, а также присутствия оппортунистических инфекций и приверженности пациента выбранному режим}.

Последующие измерения вирусной нагрузки должны выполняться каждые3-4 месяца. Если через 6 месяцев лечения дважды измеренная вирусная нагрузка остается более 500 копий РНК/мл плазмы, антиретровирусная терапия должна быть изменена.

В настоящее время разработаны более чувствительные методы определения вирусной нагрузки (до 50 копий РНК/мл). Клинические данные подтверждают, что снижение уровня РЫК ВИЧ ниже 50 копий/мл ассоциируется с более полной и длительной вирусной супрессией, нежели при снижении РНК ВИЧ до 50 - 500 копий/мл плазмы.

Не рекомендуется измерять вирусную нагрузку в течение 4 недель после завершения лечения любой интеркуррентной инфекции, симптоматического заболевания или после иммунизации.

С целью получения более достоверных результатов определение вирусной нагрузки должно выполняться в одних и тех же условиях ввиду существующих различий среди коммерческих тестов.

Антиретровирусная терапия первой линии: терапия должна проводиться комбинацией препаратов с высокой противовирусной активностью и хорошей переносимостью. Первая схема должна оставлять стратегические варианты на будущее, т.е. включать препараты, дающие наименьшую перекрестную резистентность.

Рекомендуемые схемы: AZT+3TC+IDV, AZT+3TC+EFV. Нелсон рекомендует вместо AZT+3TC-DDKD4T.

В настоящее время намечается переход к новой концепции APT, на основе разнообразия препаратов создавать более простые схемы лечения, включая такие, когда можно принимать препараты 1 раз в сутки. Рекомендуемые схемы: EFV-DDH3TC, F.FV+D4T+3TC. Использование для терапии первой линии простых и эффективных схем может продлить срок ее эффективности, т.е. снизить необходимость ВААРТ второй линии.

## Антиретровирусная терапия у пациентов с асимптомной ВИЧ-инфекцией

К настоящему времени получены убедительные данные о том, что антиретровирусная терапия обеспечивает успех и показана всем пациентам с симптоматической ВИЧ-инфекцией, независимо от показателей вирусной нагрузки и CD4+T-клеток, однако для лиц с асимптомной ВИЧ-инфекцией с количеством CD4 +-T-клеток > 500/мл можно говорить только о теоретически предполагаемом успехе использования антиретровирусных средств ввиду отсутствия данных о достаточно длительных наблюдениях.

Используемые в настоящее время комбинации антиретровирусных агентов обладают выраженным противовирусным эффектом, однако, все они способны вызывать побочные явления, осложнения и взаимодействовать с другими лекарственными средствами, поэтому решение о назначении лечения пациентам с хронической асимптомной ВИЧ-инфекцией должно основываться на сопоставлении ряда факторов, определяющих риск и пользу лечения.

Серьезными аргументами, влияющими на решение начать терапию, являются: реальная или потенциальная возможность достигнуть максимального подавления вирусной репликации; сохранение иммунных функций; улучшение качества и продление жизни; снижение риска возникновения лекарственной резистентности из-за ранней супрессии вирусной репликации; минимальные токсические эффекты и лекарственные взаимодействия.

Негативными факторами раннего назначения такого лечения, как антиретровирусная терапия могут служить: потенциальные неблагоприятные лекарственные эффекты; потенциальный риск развития ранней лекарственной резистентности; потенциальное ограничение выбора терапии в будущем и др.

При принятии решения о назначении терапии асимптомным больным должны учитываться желание пациента начать терапию, степень существующего иммунодефицита, определяемого количеством СD4+Т-клеток, риск прогрессии ВИЧ-инфекции, определяемый уровнем РНК ВИЧ в плазме, потенциальная польза и риск начальной терапии, вероятность приверженности пациента предписанному режиму.

В случае назначения терапии необходимо использовать мощные комбинации с целью добиться снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. В целом антиретровирусная терапия показана всем пациентам с количеством С04+Т-клеток <500/мм3 или уровнем вирусной нагрузки > 10000 KonHU(bDNA), или > 20000 копий PНK (RT-PCR) в 1 мл плазмы.

Однако для пациентов с асимптомной ВИЧ-инфекцией в настоящее время антиретровирусная терапия имеет два подхода к назначению: первый - терапевтически более агрессивный, когда большинство пациентов должно лечиться на ранних стадиях болезни, учитывая, что ВИЧ-инфекция практически всегда являегся прогрессирующей; второй - терапевтически более осторожный подход, допускающий более позднее начало антиретровирусной терапии с учетом степени предполагаемого риска и пользы.

Первый подход основан на принципе раннего начала терапии до развития значительной иммуносупрессии и достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Так, все пациенты с количеством С04+Т-клеток меньше 500/мл, а также те, у кого количество CD4 Т-клеток больше 500/мл, но уровень вирусной нагрузки более 10000 копий (bDNA) или 20000 копий (RT-PCR) в 1 мл плазмы, должны начать антиретровирусную терапию. Ранняя антиретровирусная терапия может способствовать сохранению иммунокомпетентных клеток и выработке должного иммунного ответа, поэтому рекомендуется всем больным с первичной инфекцией при наличии возможностей назначать антиретровирусную терапию.

При более консервативном подходе пациентам с низким уровнем вирусной нагрузки и небольшим риском профессии ВИЧ-болезни с количеством CD4+T-клеток менее 500/мл,антиретровирусная терапия не назначается. В таких случаях продолжается мониторинг и наблюдение пациентов.

Если антиретровирусная терапия начата у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, то она должна начинаться с режимов, предполагающих снижение вирусной нагрузки до неопределяемой.

Основываясь на опыте использования антиретровирусных агентов, рекомендуется антиретровирусная терапия с двух нуклеозидных ингибиторов ОТ и одного сильного ингибитора протеазы (ИП). Возможны и другие альтернативные режимы. Они включают два ИП, например, ритонавир и саквинавир (с одним или двумя НИОТ) или невирапин вместо ИП. Двойная ИП-антиретровирусная терапия ритонавиром и саквинавиром без НИОТ подавляет виремию ниже предела определения и удобна для приема дважды в день, однако надежность этой комбинации не вполне установлена, поэтому рекомендуется добавлять по крайней мере один НИОТ, если антиретровирусная терапия начинается с двух ИП.

Замена ИП на невирапин или использование только двух НИОТ не снижает вирусную нагрузку ниже порога определения, как при сочетании двух НИОТ + ИП, поэтому данные комбинации должны применяться только в тех случаях, когда более жесткое лечение невозможно. Однако, некоторые эксперты обсуждают выбор тритерапии, включающей либо ИП, либо невирапин для пациентов, ранее не принимавших аниретровирусные агенты.

Другие режимы, использующие два ИП или ИП + ННИОТ в качестве начальной терапии, сейчас проходят клинические испытания. Клинические изучения двух утвержденных ННИОТ, подтвержденные результатами измерения вирусной нагрузки, выявили преимущество невирапина надделавирдином.

Необходимо учесть, что, хотя ЗТС является сильным НИОТ в комбинации с другими НИОТ, могут возникать ситуации, при которых не достигается полной вирусной супрессии, и тогда к ЗТС быстро развивается вирусная резистентность. Поэтому рекомендуется оптимальное использование этого препарата в комбинации из трех или более антиретровирусных агентов. В подобных режимах должны использоваться и другие антиретровирусные агенты, такие как ННИОТ - невирапин и делавирдин, к которым быстро развивается резистентность.

В последние годы была предложена антиретровирусная терапия в новых вариантах. Она включает эфавиренц (сустива), зидовудин и ламивудин (возможно, комбивир), другой вариант: индинавир, зидовудин и ламивудин, а также эфавиренц, d4T, ЗТС).

Использование антиретровирусных агентов в качестве монотерапии не показано, за исключением случаев, когда нет другого выбора, или у беременных женщин для профилактики перинатальной инфекции.

С началом терапии все препараты должны приниматься синхронно, в полной дозе, но при использовании ритонавира, невирапина и сочетания ритонавира ссаквинавиром дозы препаратов следует изменить. Особое внимание должно быть уделено лекарственным взаимодействиям ИПс другими лекарственными средствами.

## Антиретровирусная терапия у пациентов с продвинутой ВИЧ-инфекцией

Стадия ВИЧ-инфекции у пациентов с оппортунистическими инфекциями, вастинг-синдромом или злокачественными опухолями расценивается как продвинутая. Все пациенты с продвинутой ВИЧ-инфекцией должны получать антиретровируспую терапию, однако при этом необходимо учитывать некоторые особенности. Если у пациента имеется острая оппортунистическая инфекция или другое осложнение ВИЧ-инфекции, при решении начать терапию необходимо тщательно подбирать антивирусные режимы с учетом лекарственной токсичности, приемлемости выбранной терапии, лекарственных взаимодействий и лабораторных изменений. Начальная антиретровирусная терапия должна включать максимально интенсивные режимы (два НИОТ : один ИП). Начатая антиретровирусная терапия не должна прерываться во время острой оппортунистической инфекции или злокачественного процесса, если это не связано с токсичностью препаратов, их непереносимостью или лекарственными взаимодействиями.

У пациентов с прогрессирующей к СПИДу ВИЧ-инфекцией, получающих усложненные комбинации антиретровирусных агентов, возможны множественные лекарственные взаимодействия, поэтому выбор должен быть сделан с учетом всех потенциальных взаимодействий и перекрестной токсичности препаратов. Например, использование рифампина для лечения активных форм туберкулеза является проблематичным у пациентов, принимающих ингибиторы протеазы. которые отрицательно действуют на метаболизм рифампина, но, в то же время, являются необходимыми для эффективной супрессии вирусной репликации у пациентов с продвинутой ВИЧ-инфекцией. Наоборот, рифампин снижает концентрацию ИП в крови, что может сделать выбранный режим субоптимальным. Однако, несмотря на то, что рифампин противопоказан или не рекомендуется для совместного использования со всеми ингибиторами протеаз, обсуждается вопрос о возможности его применения в уменьшенных дозах.

Другими факторами, осложняющими течение продвинутой ВИЧ-инфекции, являются синдром истощения и анорексия, наличие которых у пациента может нарушить абсорбцию определенных ИП и снизить эффективность такого лечения, как антиретровирусная терапия.

Костномозговая супрессия, ассоциируемая с АЗТ, а также нейтропении, вызываемые ddC, d4T и ddl, могут усугублять прямые эффекты ВИЧ, что может привести к их лекарственной непереносимости.

Гепатотоксичность, ассоциируемая с некоторыми ИП, может ограничивать использование этих лекарственных веществ, особенно у пациентов с дисфункцией печени.

Абсорбция и период полужизни некоторых лекарственных веществ могут быть изменены при одновременном использовании антиретровирусных агентов, особенно ИП и ННИОТ, чей метаболизм вовлекает ферменты системы цитохрома Р450: ритонавир, индипавир, саквинавир, нелфинавир и делавирдин - ингибируютее, невирапин - индуцирует. Ингибиторы системы Р450 цитохрома обладают потенциальным свойством повышать концентрацию некоторых лекарственных препаратов, имеющих аналогичные пути метаболизма. Добавляя ингибитор системы Р450 цитохрома, иногда можно улучшить фармакокинетический профиль выбранных агентов (например, добавляя ритонавир к саквинавиру) и их противовирусный эффект, однако эти взаимодействия могут привести к угрожающим жизни последствиям, поэтому пациенты должны быть информированы о всех возможных последствиях, и решение о назначении таких комбинаций должно быть согласовано с пациентом.

Мощная антиретровирусная терапия часто ассоциируется с некоторой степенью восстановления иммунных функций. В этой связи у пациентов с продвинутой ВИЧ-инфекцией и субклиническим течением оппортунистических инфекций (атипичные микобактериозы или ЦМВИ) могут развиться новые иммунные реакции в ответ на патоген и, соответственно, могут появиться новые симптомы, связанные с изменением иммунного и/или воспалительного ответа. Эти явления не должны расцениваться как неудачи антиретровирусной терапии. В таких случаях необходимо проводить лечение оппортунистических инфекций параллельно с антиретровирусной терапией и одновременно контролировать уровень вирусной нагрузки.

## Антиретровирусная терапия при острой ВИЧ-инфекции

По имеющимся сведениям, не менее 50%, а возможно и до 90% лиц в стадии острой ВИЧ-инфекции имеют хотя бы некоторые симптомы так называемого «острого ретровирусного синдрома», следовательно, они являются кандидатами для проведения ранней терапии. Получены данные о ближайшем эффекте лечения на величину вирусной нагрузки и число С04+Т-клеток, однако отдаленные клинические результаты противоретровирусной терапии первичной ВИЧ-инфекции неизвестны. Завершенные к настоящему времени клинические исследования ограничивались малым размером выборки, короткой продолжительностью наблюдения и нередко такими схемами терапии, которые, по современным представлениям, обладают недостаточно оптимальной противовирусной активностью. Тем не менее, эти исследования в целом поддерживают точку зрения о необходимости противоретровирусной терапии на стадии острой ВИЧ-инфекции. Проводимые в настоящее время клинические исследования изучают отдаленную клиническую эффективность более мощных терапевтических схем.

Теоретическое обоснование для раннего вмешательства аргументируется следующим образом:

· необходимо подавить начальный «взрыв» вирусной репликации и снизить степень диссеминации вируса в организме;

· необходимо уменьшить степень тяжести острой фазы заболевания;

· возможно, антиретровирусная терапия повлияет на первоначальную локализацию вируса, что, в конечном итоге, может снизить скорость прогрессирования заболевания;

· возможно, лечение снизит скорость мутации вирусов благодаря подавлению их репликации.

Многие специалисты согласны с лечением острой ВИЧ-инфекции, исходя из теоретических обоснований и ограниченных данных клинических исследований, говорящих в его пользу, а также опыта, накопленного клиницистами, занимающимися ВИЧ-инфекцией. Однако, врач и больной должны четко осознавать, что лечение первичной ВИЧ-инфекции основано на теоретических соображениях и потенциальные преимущества, описанные выше, нужно сопоставлять с возможным риском, который включает:

· побочные эффекты в отношении качества жизни, связанные с токсическим действием лекарственных препаратов и особенностями их приема;

· вероятность развития лекарственной резистентности в том случае, если начальная антиретровирусная терапия не приведет к эффективному подавлению репликации вируса, что ограничит возможность выбора терапии в будущем;

· необходимость проводить лечение с неопределенной длительностью.

Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с лабораторными признаками острой ВИЧ-инфекции, которые включают наличие РНК ВИЧ в плазме, определенной чувствительным методом ПЦР, или bDNA, в сочетании с результатами серологической диагностики ВИЧ-инфекции (антитела к ВИЧ). Несмотря на то, что определение РНК ВИЧ в плазме является предпочтительным методом диагностики, в случае, если такой возможности нет, может быть целесообразным тест на антиген р24.

Как только врач и больной приняли решение о проведении противоретровирусной терапии по поводу первичной ВИЧ-инфекции, они должны ставить целью подавление концентрации РНК ВИЧ в плазме до уровня ниже порога определения. Накопленный опыт позволяет предполагать, что антиретровирусная терапия острой ВИЧ-инфекции должна включать комбинацию двух НИОТ и один мощный ИП. Возможно применение тех же препаратов, что используются для лечения уже развившейся ВИЧ-инфекции.

Поскольку:

· конечной целью терапии является подавление репликации вируса ниже порога определения,

· преимущества терапии основываются, главным образом, на теоретических соображениях и

· отдаленный клинический эффект пока не доказан, любая схема, которая, как ожидается, не приведет к максимальному угнетению вирусной репликации, не приемлема для лиц с острой ВИЧ-инфекцией. Для дальнейшего изучения роли противоретровирусной терапии при первичной инфекции требуются дополнительные клинические исследования.

Определение РНК ВИЧ в плазме и количества CD4+ клеток, а также мониторинг токсических явлений в острой фазе ВИЧ-инфекции следует проводить по обычным правилам, то есть в начале лечения, через 4 недели, а затем каждые 3-4 месяца. Некоторые специалисты считают, что не обязагельно определять РНК ВИЧ на четвертой неделе для оценки эффективности терапии по поводу острой инфекции, потому что вирусная нагрузка может снижаться (по сравнению с пиковой) даже в отсутствие лечения.

Многие эксперты считают также, что, помимо пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. лечение необходимо и лицам с подтвержденной сероконверсией в предыдущие 6 месяцев. Хотя начальный «взрыв» виремии у инфицированных взрослых обычно исчезает в пределах двух месяцев, лечение в это время обосновывается тем, что репликация вируса в лимфоидной ткани в первые 6 месяцев после инфицирования все еще не максимально подавлена иммунной системой.

## Антиретровирусная терапия и перерывы

Иногда по тем или иным причинам (непереносимые нежелательные эффекты, взаимодействие лекарственных веществ, отсутствие препарата и т.д.) антиретровирусная терапия перерывается. Достоверных сведений о том, на сколько дней, недель или месяцев можно без последствий отменить один препарат или всю комбинацию, нет. Если возникает необходимость в прерывании антиретровирусной терапии на длительный срок, то теоретически лучше отменить все препараты, чем продолжать терапию одним или двумя антиретровирусными средствами. Такой подход позволяет свести к минимуму риск появления устойчивых штаммов вируса.

Перерыв в противовирусной терапии рекомендуют также отечественные авторы. Однако, перерыв возможен только при контроле за уровнем СD4-клеток и вирусной нагрузкой.

По поводу перерывов в лечении идет большая дискуссия. Одни авторы предлагают перемежающуюся терапию, другие считают целесообразным делать перерывы в лечении. Интермиттирующая антиретровирусная терапия рекомендуется тем больным, у которых РНК ВИЧ снижается ниже 500 копий в мл, перерывы считают возможными от З до 6 месяцев. Наиболее перспективно эти перерыв проводить тем больным, у которых вирусная нагрузка ниже 50 копий в мл, а CD4 выше 300 в мм3. Dybul M и соавт., 2001 рекомендуют следующую схему перемежающейся терапии: зерит и ламивудин, индинавир в течение 7 дней, 7 дней перерыва и это лечение продолжается в течение года. Авторы сообщили положительный результат использования этой схемы. По данным Faussi, 2001, у больных на перемежающейся терапии был меньше выражен синдром липодистрофии, и наблюдалось снижение общих триглицеридов и холестерина.

В последующем Dybul и соавт. проанализировали результаты лечения 70 больных, которые получали лечение в течение 8 недель и 4 недели без лечения (интермиттирующая антиретровирусная терапия). В течение каждой отмены препаратов примерно на 20% увеличивался уровень вирусной нагрузки. Несущественно, но снижалось количество CD4 клеток. Уровень липидов в крови снижался также. Согласно последним рекомендациям при вирусной нагрузке выше 30-50 копий РНК в мл и CD4 клеток ниже 400 антиретровирусная терапия рекомендуется длительная, однако возможны перерывы, но только в ситуации, когда наблюдается стойкая супрессия вирусной репликации и существенное улучшение иммунологических показателей. Больные, у которых в анамнезе было CD4 ниже 200 и зарегистрированы оппортунистические инфекции, должны находиться систематически на медикаментозной терапии без каких-либо перерывов.

Специальными швейцарско-испанскими исследованиями показано, что перемежающаяся антиретровирусная терапия у больных с уровнем ВИЧ РНК ниже 400 копий в мл и CD4 выше 300 в мм3, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию четырьмя циклами из 8 недель лечения и 2 недель перерывов, была успешной. Лечение останавливалось спустя 40 недель и больные не получали терапию до 52 недели включительно, однако, антиретровирусная терапия назначалась, если в плазме уровень РНК ВИЧ повышался свыше 5000 копий в мл.

В мультицентровых исследованиях, проведенных C.Fagard (2000), Lori и соавт. (2000-2002 гг.) в городах Италии и США, была показана возможность и перспективность перерывов в антиретровирусной терапии. Использование комплекса из 3-4-х противовирусных средств может при ВААРТ у хронических больных с ВИЧ инфекцией дать временный эффект, но может сопровождаться рикошетным повышением вирусной нагрузки и снижением CD4 лимфоцитов. Ввиду этого, предлагается использовать в период перерывов в лечении препараты, повышающие клеточный иммунный ВИЧ специфический Th1 Т-клеток и уровень гамма-интерферона.

Следовательно, антиретровирусная терапия с перерывами оправдана, целесообразна. Вместе с тем, они требуют контрольных определений CD4 и вирусной нагрузки, по меньшей мере, ежемесячно или лучше спустя 2 недели после отмены ВААРТ.

Классы АРВ-препаратов

Антиретровирусные препараты разделены на классы в зависимости от механизма их действия. К настоящему моменту (последнее обновление: см. внизу страницы) в РФ доступны 6 классов антиретровирусных препаратов:

# Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

К классу НИОТ относился самый первый антиретровирусный препарат, одобренный для лечения ВИЧ-инфекции. Механизм действия этого класса препаратов основан на конкурентном подавлении обратной транскриптазы - фермента ВИЧ, который обеспечивает создание ДНК, на основе РНК вируса. Большинство этих препаратов являются аналогами нуклеозидов, отличаясь от них лишь небольшим изменением в молекуле рибозы. Встраивание их в синтезирующуюся цепь ДНК приводит к прекращению её синтеза из-за неспособности этого соединения образовывать фосфодиэфирную связь.

Зидовудин и ставудин представляют собой аналоги тимидина, эмтрицитабин и ламивудин - аналоги цитидина, диданозин - аналог инозина, абакавир - аналог гуанозина. Тенофовир и фосфазид представляют собой аналоги нуклеотидов. Нецелесообразно комбинировать препараты, являющиеся аналогами одного и того же нуклеозида, т.к. они конкурируют за один и тот же участок связывания.

В целом НИОТ хорошо переносятся, однако способны вызывать отдаленные побочные эффекты (угнетение костного мозга, лактацидоз, полинейропатию, панкреатит, липоатрофию). Эти эффекты НИОТ обусловлены токсическим действием на митохондрии. Встраивание «дефектных» нуклеозидов нарушает метаболизм митохондрий и они разрушаются. НИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии. Например, абакавир и ламивудин менее токсичны, чем ставудин или диданозин, а зальцитабин по этой причине вовсе исчез из арсенала антиретровирусных средств.

НИОТ большей частью выводятся почками, поэтому в лекарственные взаимодействия вступают относительно редко.

Абакавир

МНН: Абакавир (Abacavir, ABC)

Торговая марка / производитель:

Зиаген (GlaxoSmithKline)

Абакавир-АВС (Технология лекарств, Россия)

Олитид (Фармасинтез, Россия)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 300 мг; раствор для приема внутрь 20 мг в мл, 240мл во флаконе

Стандартные дозы и режим приема: 600 мг/сут. Можно применять по две таблетки по 300 мг в один прием или два раза в день по одной таблетке.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: вне зависимости от приема пищи. Алкоголь повышает концентрацию абакавира в крови и увеличивает период полувыведения, что увеличивает риск развития побочных эффектов абакавира. Например, доза алкоголя 0,7 г/кг (в пересчете на чистый спирт) увеличит концентрацию на 41% и снизит скорость выведения на 26%.

Наиболее значимые побочные эффекты: примерно у 5% пациентов в первые 6 недель возникает реакция гиперчувствительности, требующая немедленной отмены препарата. Отмену препарата следует производить ТОЛЬКО после консультации с врачом! Признаки реакции гиперчувствительности легко перепутать с проявлениями простудных заболеваний. Признаки реакции гиперчувствительности (вместе или по отдельности): кожные реакции (зуд, сыпь, ок. 60%), повышение температуры (80%), насморк, кашель, одышка, и другие респираторные явления (ок. 20%), нарастающее недомогание, расстройства со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, боли).

Противопоказания: ранее выявленная гиперчувствительность. В случае повторного назначения абакавира (после развития реакции гиперчувствительности) риск смерти - до 5%.

Диданозин

МНН: Диданозин (Didanosine, ddI)

Торговая марка / производитель:

Видекс (Bristol-Myers Squibb)

Диданозин (Aurobindo Pharma, Индия)

Дозировки и формы выпуска:

капсулы 125, 200, 250, 400 мг; жевательные таблетки 100 мг; порошок растворимый для приема внутрь 2 и 4гр

Стандартные дозы и режим приема: при массе тела более 60 кг 400 мг/сутки однократно; при массе тела менее - 60 кг один раз в день 250 мг.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: Принимать на пустой желудок, минимум за 30 мин до еды, или через 2 часа после еды - пища значительно влияет на всасывание. В комбинации с тенофовиром доза снижается до 250 мг/сутки, рибавирин, повышает концентрацию диданозина в крови (совместно препараты не применяются). Препараты, требующие кислой среды в желудке (ингибиторы протеазы, кетоконазол и некоторые другие противогрибковые заканчивающиеся на «азол», антибиотики тетрациклинового ряда и др.), принимать за 2 часа до приема диданозина. Потенциально нейротоксичные препараты, такие как ставудин, этамбутол, этионамид, изониазид, винкристин, дисульфирам, циспластин - увеличивают риск развития периферической невропатии. Метадон снижает концентрацию диданозина.

Наиболее значимые побочные эффекты: диарея, тошнота, головная боль, сыпь. Существует риск развития нейропатии - при болях или неприятных ощущениях в руках или ногах следует сообщить врачу.

Противопоказания: острый и хронический панкреатит, алкоголизм, полинейропатии, беременность (высокий риск лактоацидоза, особенно в сочетании со ставудином).

Источник: инструкция по медицинскому применению препарата Видекс

Зидовудин

МНН: Зидовудин (Zidovudine, AZT, ZDV)

Торговая марка / производитель:

Азидотимидин (Биофарма, Россия)

Азимитем (Фармасинтез, Россия)

Виро-Зет (Ranbaxy, Индия)

Зидовирин (Верофарм, Россия)

Зидовудин (Aurobindo Pharma, Индия)

Зидовудин (ФП Оболенское, Россия)

Зидовудин-АЗТ (Технология лекарств, Россия)

Зидовудин-Ферейн (Брынцалов-А, Россия)

Зидо-Эйч (Макиз-Фарма, Россия, производство - Hetero Drugs, Индия)

Ретровир (GlaxoSmithKline)

Тимазид (АЗТ Фарма К.Б., Россия)

Дозировки и формы выпуска:

капсулы 100 мг, 300 мг; раствор для приема внутрь (50 мг в 5 мл, флаконы по 200 мл.); раствор для инфузий (200 мг, флаконы по 20мл)

Стандартные дозы и режим приема: 600 мг/сутки, разделенные на два или три приема: три раза в день по две капсулы 100 мг, или два раза в день по 300 мг.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: вне зависимости от приема пищи, но жирная пища может замедлять всасывание. Не совместим со ставудином, комбинация с рибавирином может быть неэффективной. Усиление токсичности в отношении костного мозга в комбинациях с ганцикловиром, винкристином, амфотерицином «B», цитостатиками и другими препаратами, угнетающими костный мозг. Парацетамол увеличивает риск развития нейтропении. Метадон значимо повышает концентрацию в плазме (30-40%), что может увеличивать риск развития побочных эффектов азидотимидина.

Наиболее значимые побочные эффекты: в начале терапии (6-8 недель) - головокружение, слабость, сниженный аппетит, тошнота, рвота. При длительном применении - анемия, кожный зуд, боли в мышцах.

Противопоказания: гиперчувствительность, лейкопения (число нейтрофилов менее 750x109/л), анемия (гемоглобин ниже 70 г/л)

# Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Класс ННИОТ также как НИОТ воздействует на обратную транскриптазу ВИЧ. Однако ННИОТ напрямую соединяются с обратной транскриптазой вблизи участка связывания нуклеозидов. В результате образования комплекса с препаратами этот участок перекрывается и фермент связывается с меньшим числом нуклеозидов, что существенно замедляет репликацию вируса.

Типичным побочным эффектом этого класса препаратов является сыпь, чаще возникающая при приеме невирапина.

Существенным недостатком ННИОТ является высокий риск формирования резистентности, при этом возникает перекрестная резистентность ко всем препаратам класса, кроме этравирина. Для этого достаточно одной точечной мутации K103N. Возможно, условия для формирования резистентности вируса создаются благодаря длительному периоду полувыведения ННИОТ. Поэтому, если планируется прекращение или прерывание АРВТ, то прием ННИОТ следует прекращать за несколько дней до прекращения приема остальных антиретровирусных препаратов1.

ННИОТ не уступают ИП по способности подавлять вирусную нагрузку у пациентов, ранее не получавших АРВТ.

Метаболизм препаратов осуществляется в печени (изоферментами цитохрома P450). Это нередко приводит к клинически значимым лекарственным взаимодействиям.

Делавирдин (делавиридин)

МНН: Делавердин (Delavirdine, DLV) - не зарегистрирован в РФ\*

Торговая марка / производитель:(Pfizer)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 200 мг

Стандартные дозы и режим приема: 1200 мг/сутки: по две таблетки (200мг) три раза в день, вне зависимости от приема пищи. Таблетки можно растворять в воде.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: не совместим с рифабутином, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, алпразоламом, астемизолом, фенобарбиталом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазоламом.

Наиболее значимые побочные эффекты: кожные высыпания, в первые шесть недель приема. Редко сыпь носит тяжелый характер, с повышением температуры, болью в мышцах и суставах, конъюнктивитом и требует госпитализации или отмены препарата.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату.

Эфавиренз

МНН: Эфавиренз (Efavirenz, EFV)

Торговая марка / производитель:

Стокрин (Merck Sharp & Dohme)

Эфавиренз (Макиз-Фарма, Россия; производство - Hetero Drugs, Индия)

Регаст (Фармасинтез, Россия)

Дозировки и формы выпуска:

капсулы , 50, 100, 200 мг Таблетки 600 мг.

Стандартные дозы и режим приема: один раз в день 600 мг (3 капсулы по 200 мг, 1 таблетка 600 мг), перед сном.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: прием на пустой желудок. Жирная пища повышает концентрацию эфавиренза и может усиливать проявления побочных эффектов. Эфавиренз является ингибитором цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, комбинации с препаратами метаболизирующимися при участии CYP3A4 опасны, например: астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, терфенадин, препараты зверобоя (негрустин, геллариум, деприм), производные алкалоидов спорыньи и др.

Наиболее значимые побочные эффекты: в первые несколько недель приема препарата (особенно в случае приема днем и/или с пищей) возможны расстройства деятельности центральной нервной системы - нарушение концентрации внимания, головокружение, головная боль, нарушения сна, яркие сновидения. У пациентов, принимающих эфавиренз, может отмечаться сыпь (чаще в педиатрической практике), , тошнота, утомляемость, рвота, нарушение функции печени (повышение активности печеночных ферментов). Вероятность этих побочных эффектов невелика, чаще всего они встречаются в первые четыре недели приема препарата и проходят со временем, не требуя отмены лечения. При появлении сыпи, сопровождающейся повышением температуры тела или другими симптомами обращение к врачу должно быть незамедлительным, поскольку таким образом могут проявляться опасные для жизни реакции организма на прием эфавиренза (бывают крайне редко).

В случае если отмечаются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, категорически не рекомендуется вождение транспортных средств и занятие деятельностью, требующей быстрой психической и двигательной реакции. Эфавиренз может вызывать ложно-положительную реакцию в экспресс-тесте на каннабиноиды (марихуана)\*.

Противопоказания: повышенная чувствительность.

\*тест по технологии CEDIA DAU Multi-Level THC

Невирапин

МНН: Невирапин (Nevirapine, NVP)

Торговая марка / производитель:

Вирамун (Boehringer Ingelheim)

Невирапин (Hetero Drugs, Индия)

Невирапин (Фармасинтез, Россия, субстанция - Shanghai Desano Chemical Pharmaceutical Co., Китай)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 200 мг; суспензия для приема внутрь 50 мг в 5 мл, 240мл во флаконе.

Таблетки длительного высвобождения 400 мг, 100 мг, 50 мг (не одобрены для применения в РФ)

Стандартные дозы и режим приема: 400 мг/сут - одна таблетка два раза в день. В первые две недели приема - одна таблетка 1 раз в сутки.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: вне зависимости от приема пищи, но жирная пища может ухудшать всасывание. В случае применения с варфарином необходим регулярный контроль свертываемости крови. Нельзя применять с рифампицином. Применение с препаратами зверобоя (негрустин, геллариум, деприм) может снижать эффективность невирапина. Возможна неэффективность оральных контрацептивов.

Наиболее значимые побочные эффекты: препарат гепатотоксичен, риски серьезных осложнений со стороны печени порядка 4%. Для предупреждения серьезных побочных реакций следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) в крови (не реже 1 раза в 2 недели в начале лечения). В пределах первых шести недель терапии до 17% пациентов отмечают легкие кожные реакции (сыпь), Вероятность выраженных кожных реакций 2%, а таких, как синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, менее 0,3%. Повышение температуры является частым предшественником выраженных кожных реакций.

При появлении сыпи, сопровождающейся повышением температуры тела или другими симптомами обращение к врачу должно быть незамедлительным, поскольку таким образом могут проявляться опасные для жизни реакции организма на прием невирапина (бывают редко).

Противопоказания: клинически значимая гиперчувствительность, с осторожностью применяется при поражениях печени, противопоказан при превышении уровня АЛТ или АСТ более чем в пять раз.

# Ингибиторы протеазы (ИП)

Ингибиторы протеазы (ИП) - это вещества, обладающие сродством к активному центру протеазы ВИЧ, которая должна расщеплять полипротеин вируса Gag-Pol на отдельные функциональные белки. В результате действия ингибиторов протеаза не выполняет свою функцию, и образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки.

ИП нередко оказывают побочное действие на ЖКТ. При длительном применении возможны нарушения липидного обмена разной степени тяжести и развитие липодистрофии.

ИП вступают в многочисленные лекарственные взаимодействия, подавляя активность изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4). Самым сильным ингибитором CYP3A4 является ритонавир. Такая особенность ритонавира используется для усиления действия других ИП, т.к. происходит значимое повышение их уровня в плазме крови. Это позволяет уменьшить частоту приема ИП, количество таблеток и иногда отменяет зависимость от приема пищи. Единственный ИП, для которого не отмечен подобный эффект - нелфинавир. Усиление ритонавиром обычно обозначается добавлением «/r» после названия или аббревиатуры препарата.

У ингибиторов протеазы высокая степень перекрестной резистентности, однако ИП второго поколения (дарунавир и типранавир) сохраняют свою эффективность даже при наличии у вируса нескольких мутаций резистентности к ИП.

Атазанавир

МНН: Атазанавир (Atazanavir, ATV)

Торговая марка / производитель:

Реатаз (Bristol-Myers Squibb)

Дозировки и формы выпуска:

капсулы 100, 150, 200 мг; порошок для приема внутрь 180 гр

Стандартные дозы и режим приема: 400 мг/сут - однократно 2 таблетки (200 мг). В усиленной ритонавиром схеме: однократно 300 мг атазанавира (две капсулы по 150 мг) +100 мг ритонавира. Последняя схема является предпочтительной.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: во время еды. Нельзя принимать со средствами, снижающими кислотность желудочного сока, например циметидин, омепразол, рабепразол и т.п. Не совместим с рифампицином, терфенадином, цизапридом, алкалоидами спорыньи (особенно эрготамин), препаратами зверобоя (негрустин, геллариум, деприм).

Наиболее значимые побочные эффекты: повышение уровня билирубина от 35 до 47% пациентов, что не следует рассматривать, как признак поражения печени. Гипербилирубинемия нередко проявляется умеренно выраженной желтухой. У части пациентов отмечается учащение стула.

Противопоказания: повышенная чувствительность к атазанавиру, непереносимость галактозы, дефицит лактазы и нарушение всасывания глюкозы и галактозы. Фенилкетонурия (содержит аспартам).

# Лопинавир

Лопинавир входит в состав препарата Калетра: Лопинавир (Lopinavir, LPV)

Торговая марка / производитель:

Калетра (Abbott Laboratories)

Производится только виде комбинированного препарата: Лопинавир + Ритонавир

Дарунавир

МНН: Дарунавир (Darunavir, DRV)

Торговая марка / производитель:

Презиста (Janssen-Cilag)

Кемерувир (Фармасинтез, Россия)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 300, 400, 600, 800 мг.

Стандартные дозы и режим приема: принимается усиленный ритонавиром. Для ранее получавших противовирусную терапию: 1200 мг/сут, разделенные на два приема: по одной таблетке 600 мг 2 раза в сутки + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки. Так же допускается, при некоторых условиях, режим 800 мг/сут, однократно (усиленный ритонавиром 100 мг).

Для впервые принимающих противовирусную терапию: 800 мг/сут, однократно: по две таблетки 400 мг 1 раз в сутки + ритонавир 100 мг в сутки.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: принимать во время еды. Не рекомендуется комбинация с калетрой (лопинавир + ритонавир) из-за снижения концентрации дарунавира в плазме более чем на 50%. Не следует комбинировать с рифампицином, карбамазепином, дифенином и фенобарбиталом, амиодароном, лидокаином, Не совместим с рифампицином, терфенадином, цизапридом, алкалоидами спорыньи (особенно эрготамин), препаратами зверобоя (негрустин, геллариум, деприм). Может потребовать уменьшение дозы кетоконазола и увеличение доз рифабутина. Не назначается совместно со статинами (симвастатин и т.п.)

Наиболее значимые побочные эффекты: диарея, головная боль и боль в животе - менее чем в 5% случаев, редко - сыпь. Осторожно назначать пациентам с аллергией к сульфаниламидам.

Противопоказания: гиперчувствительность к дарунавиру.

Фосампренавир

МНН: Фосампренавир (Fosamprenavir, FPV)

Торговая марка / производитель:

Телзир (GlaxoSmithKline)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 700 мг; суспензия для приема внутрь 50 мг в мл, 225мл во флаконе

Стандартные дозы и режим приема: 2800 мг/сут - два приема по две таблетки 700 мг. Усиленный ритонавиром, используется в двух схемах приема:

один раз в день по 1400 мг фосампренавира + 100 или 200 мг ритонавира;

дважды в день по 700 мг фосампренавира +100 мг ритонавира (так же 2 раза в день). Эта схема является предпочтительной.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: вне зависимости от приема пищи. Имеет много взаимодействий с различными препаратами. Не совместим с рифампицином, терфенадином, цизапридом, производными алкалоидов спорыньи (эрготамин и др.), препаратами зверобоя (негрустин, геллариум, деприм), не комбинировать со статинами (симвастатин и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, анафранил и др.), амиодароном, виагрой. Требует снижения доз кетоконазола, а в схемах усиленных ритонавиром, кетоконазол применять не рекомендуется. Применение фосампренавира требует снижения доз рифабутина. Может потребовать повышения доз пароксетина (паксил, рексетин), метадона. Осторожно назначать пациентам с аллергией к сульфаниламидам т.к. возможна перекрестная чувствительность. Снижает эффективность оральных контрацептивов. Может снижать противовирусную активность делавирдина, снижать сывороточную концентрацию лопинавира.

Наиболее значимые побочные эффекты: до 20% случаев может встречаться диарея, тошнота, рвота, головная боль, сыпь. Существует риск синдрома Стивенса-Джонсона - менее 1%.

Противопоказания: гиперчувствительность.

# Ингибиторы интегразы

инфекция антиретровирусная терапия оппортунистический

Ингибиторы интегразы блокируют фермент вируса, участвующий во встраивании провирусной ДНК в геном клетки-мишени. Ингибиторы интегразы влияют на один из этапов процесса встраивания провирусной ДНК - перенос цепи ДНК. После переноса из цитоплазмы в клеточное ядро прединтеграционного комплекса (провирусная ДНК в связи с интегразой) интеграза присоединяется к ДНК клетки, что приводит к необратимому связыванию провирусной ДНК и ДНК инфицированной клетки.

Разрабатываются препараты, действующие и на другие этапы этого процесса.

Теоретически этот класс считается весьма перспективным в плане переносимости, т.к. в клетках человека интегразы нет. Уже отмечена очень хорошая переносимость этих препаратов в первые два года терапии, однако пока крайне мало данных об отсроченных токсических эффектах.

Однако, вероятно, барьер к формированию резистентности у этих препаратов достаточно низкий, и уже получены доказательства перекрестной резистентности между ралтегравиром и другими ингибиторами интегразы1.

# Долутегравир

МНН: Долутегравир (Dolutegravir, DTG)

Торговая марка / производитель:

Тивикай (Tivicay, ViiV) .

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 50 мг.

Стандартные дозы и режим приема: одна таблетка один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: вне зависимости от приема пищи. Долутегравир может значимо повышать концентрации лекарственных средств, выведение которых зависит от OCT2 (дофедитил, метфлормин), совмещать с анатцидами и препаратами железа следует разнося прием не менее чем на 2 часа до или 6 часов после прима долутегравира, прием с рифампицином требует коррекции доз.

Наиболее значимые побочные эффекты: нарушения сна, головные боли, тошнота, диарея, спь, кожный зуд. Реакции гиперчувствительности, нарушения функции печени у ко-инфицированных вирусными гепатитами В и С.

Противопоказания: повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту препарата, одновременный прием с дофетилидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг.

# Элвитегравир

МНН: Элвитегравир (Elvitegravir, EVG)

Торговая марка / производитель:(Gilead).

Входит в состав комбинированного препарата Stribild (Gilead) - препарат не зарегистрирован в РФ.

Дозировки и формы выпуска: самостоятельно выпускается в дозировках 85 и 150 мг под торговым наименованием Vitekta, и в дозе 150 мг в составе комбинированного препарата Stribild.

Стандартные дозы и режим приема: в составе Stribild - одна таблетка один раз в сутки во время еды.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: данные в стадии подготовки к публикации.

Наиболее значимые побочные эффекты: данные в стадии подготовки к публикации.

Противопоказания: данные в стадии подготовки к публикации.

Ралтегравир

МНН: Ралтегравир (Raltegravir, RAL)

Торговая марка / производитель:

Исентресс (Merck Sharp & Dohme)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки 400 мг

Стандартные дозы и режим приема: 800 мг/сутки - два раза в сутки по одной таблетке 400 мг.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: независимо от приема пищи, но жирная пища улучшает всасывание препарата. Прием вместе с рифампином требует значительного увеличения дозы ралтегравира (проконсультируйтесь с врачом).

Наиболее значимые побочные эффекты: побочные эффекты отмечаются крайней редко. Возможны - диарея, тошнота, утомляемость, головная боль и зуд.

Обновление FDA за ноябрь 2011 <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm278378.htm> года содержит предупреждение о рисках развития реакции гиперчувствительности и синдрома Стивенса - Джонсона.

Противопоказания: гиперчувствительность к ралтегравиру.

# Ингибиторы слияния

Ингибиторы слияния блокируют последний этап проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Механизм слияния вируса и клетки весьма сложен. Упрощенная последовательность событий выглядит таким образом: связывание с рецептором CD4 и корецептором вызывает конформационные изменения в молекуле gp41 (трансмембранной субъединице белка наружной оболочки). В результате обнажается гидрофобный N-концевой домен молекулы gp41 (пептид слияния), который внедряется в мембрану клетки-мишени. Этот момент называется «промежуточная конформация прешпильки» и является мишенью для разных ингибиторов слияния, включая энфувиртид.

Значительным недостатком энфувиртида является инъекционный способ введения, что обуславливает частые местные побочные эффекты (инфильтраты и пр.).

Мутации резистентности к энфувиртиду появляются относительно быстро, но они значительно снижают жизнеспособность ВИЧ, что позволяет продолжить его использование в большинстве случаев.

# Энфувиртид

Фузеон

МНН: Энфувиртид (Enfuvirtide, ENF или T20)

Торговая марка / производитель:

Фузеон (Roche)

Дозировки и формы выпуска: лиофилизированный порошок для раствора для подкожного введения 90 мг/мл

Стандартные дозы и режим приема: 180 мг в сутки - две подкожные инъекции по 90 мг в день.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: не выявлены.

Наиболее значимые побочные эффекты: реакции в местах инъекций в 98% случаев. Чаще всего в местах инъекций наблюдается покраснение, припухлость, болезненность. Абсцессы в месте инъекции встречаются с частотой 1,7%, как правило, в результате ошибок в технике введения препарата.

Противопоказания: гиперчувствительность к энфувиртиду.

Источник: инструкция по медицинскому применению препарата Фузеон

# Блокаторы корецепторов

Блокаторы (ингибиторы) корецепторов препятствуют проникновению ВИЧ в клетку-мишень, воздействуя на корецепторы. Два наиболее важных известных корецептора - CXCR4 и CCR5. По сродству к корецептору штаммы ВИЧ делятся на R5-тропные (использующие в качестве корецептора CCR5) и X4-тропные (использующие в качестве корецептора CXCR4). Вирусы с двойным тропизмом способны использовать оба корецептора.

Препарат этого класса, доступный для лечения - маравирок, вызывает изменения конформации CCR5, что приводит к невозможности присоединения gp120 к активному центру CCR5. Таким образом, он достаточно эффективен у пациентов с преобладанием R5-тропных штаммов ВИЧ.

Переносимость маровирока по данным, полученным к настоящему моменту, превосходная.

Данных о формировании резистентности к этому препарату недостаточно.

Маравирок

МНН: Маравирок (Maraviroc, MVC)

Торговая марка / производитель:

Целзентри (Pfizer)

Дозировки и формы выпуска:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150, 300 мг

Стандартные дозы и режим приема: 300 мг два раза в день вне зависимости от приема пищи.

Взаимодействия с пищей и лекарствами: в комбинациях с делавиридином и некоторыми ингибиторами протеазы доза снижается до 150 мг два раза сутки. Эфавиренз и этравирин снижают концентрацию маравирока, что требует увеличение дозы маравирока до 600 мг два раза в день. Примем с жирной пищей не запрещен, но является нежелательным.

Наиболее значимые побочные эффекты: увеличивает риски инфекций верхних дыхательных путей и риски сердечнососудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, в высоких дозах может снижать артериальное давление. Осторожно применяется при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда в анамнезе.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Ограничения по показаниям к назначению

Следует обратить внимание на различные группы показаний к назначению антиретровирусных препаратов. К примеру, некоторые препараты категорически недопустимы для первичной терапии. Сюда относятся оба ингибитора проникновения, ИП типранавир и ННИОТ этравирин, а также комбинированный препарат Атрипла®. ННИОТ рилпивирин не предназначен для назначения пациентам с высокой виремией. Для назначения абакавира или маравирока обязательно выполнение дополнительных анализов (HLA-тест и тест на оценку тропизма соответственно). Для детей и беременных женщин существуют дополнительные ограничения (см. соответствующую главу). Следует обращать внимание на многочисленные указания по коррекции дозировки с учетом лекарственных взаимодействий, а также нарушения функции почек. Ввиду ощутимых расходов на медицину ВИЧ-инфекции,врачи проконсультированы о необходимости придерживаться специальных показаний к назначению определенных препаратов. На фоне широкого выбора препаратов это чаще всего возможно, но не всегда. В каждом случае применения препарата вне установленных показаний необходимо обосновать причину этого. Она должна быть подробно описана в документации, чтобы последующие требования больничных страховых компаний не препятствовали данной тактике лечения. При назначении генерических препаратов со стороны страховых компаний также возникнут вопросы.

Выбор базовой комбинации НИОТ

Все классические режимы АРТ,существующие на настоящий момент, содержат «основу», которая включает в себя два нуклеозидных/нуклеотидных аналога (базовая комбинация нуклеозидов). Данный феномен исторически имеет две причины: НИОТ были первым классом препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, поэтому, когда появились ИП, прием двух НИОТ уже считался стандартом терапии. С учетом знаний о токсичности некоторых НИОТ эта концепция все больше ставится под вопрос. Однако данные о применении комбинаций, не содержащих НИОТ (см. раздел Нуклеозид-сберегающая терапия), являются недостаточными для того, чтобы рекомендовать проведение контролируемых исследований.

Более ранние базовые комбинации НИОТ на основе AZT или D4T чаще всего содержали один тимидиновый аналог (TA). Однако в настоящее время, с учетом проблемы токсичности обоих лекарственных средств, а также проблемы резистентности при неудаче в лечении,в большинстве случаев ставка делается на базовые комбинации, не содержащие TA. В настоящее время основными комбинациями являются TDF+FTC и ABC+3TC. Преимуществом обеих комбинаций является то, что они допускают прием лекарственных препаратов 1 р/сутки,в случае TDF+FTC и ABC+3TCэто даже может быть 1 таблетка в сутки. По указанным причинам они потеснили базовую комбинацию AZT+3TC, которая являлась стандартом терапии в течение долгих лет.

В настоящее время также признано превосходство TDF+FTC над ABC+3TC. Таким образом, базовая комбинация TDF+FTCбудет продолжать играть важную роль и в будущем, предполагается, что при этом не будет наблюдаться неприятных неожиданностей, связанных с нефротоксичностью препаратов.

ABC+3TC

Одной из наиболее стабильных базовых комбинаций является ABC+3TC, содержащаяся, к примеру, в препарате Кивекса®, который также часто применяется. В двойном слепом, рандомизированном исследовании CNA30024 было установлено, что комбинация ABC+3TC по эффективности аналогична AZT+3TC (DeJesus 2004), а в исследовании ABCDE было установлено, что по эффективности она аналогична D4T+3TC, при этом комбинация ABC+3TC характеризовалась менее выраженной токсичностью (Podzamczer2006). В последние годы проводилось большое количество рандомизированных исследований по сравнительной оценке ABC+3TC и TDF+FTC как у наивных (ASSERT, ACTG5202, HEAT), так и у ранее леченных пациентов(BICOMBO, STEAL),

Оппортунистические инфекции

Для собственно СПИДа характерны широкий спектр и частота угрожающих жизни инфекционных заболеваний, которые вызываются условно-патогенными микроорганизмами, и практически не встречаются у здоровых лиц без признаков иммунодефицита, т.н. оппортунистических инфекций (ОИ), и развитие злокачественных опухолей на фоне недостаточности клеточного иммунитета.

Тяжелые прогрессирующие заболевания, развивающиеся у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне нарастающей иммуносупрессии, ВОЗ определила как СПИД-индикаторные болезни.

ОИ - это характерные для СПИДа инфекции, которые редко встречаются у людей с нормальным иммунным статусом, а если и встречаются, то протекают, как правило, более доброкачественно, чем у больных СПИДом. Менее тяжелым их течение бывает и у лиц с другими нарушениями иммунитета, не связанными с ВИЧ. Это объясняется чрезвычайно ограниченными возможностями иммунных реакций у больных СПИДом и их неспособностью в связи с этим локализовать инфекцию.

Этиология ОИ может быть самой различной и во многом определяется бытовыми, климатическими, природными условиями, в которых проживает больной с ВИЧ-инфекцией. Наиболее частыми этиологическими факторами являются кокковая флора, пневмоциста, вирус опоясывающего герпеса и вирус простого герпеса, цитомегаловирус, микобактерии, кандиды, сальмонеллы, легионеллы, микоплазмы, токсоплазмоз, криптоспораидоз, стронгилоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз.

Спектр клинических проявлений, связанный с ОИ, у больных СПИДом весьма разнообразен. Это объясняется множеством возбудителей и возможностью поражения при ОИ у больных СПИДом практически всех органов и систем: кожи, лимфатических узлов, глаз, разных отделов ЖКТ, легких, ЦНС.

По этиологическому принципу ОИ можно подразделить на следующие группы:

Инфекции, вызываемые Pneumocystis carini. Пневмоциста широко распространена среди здорового населения и заселяет легкие с раннего детства. P. carini является внеклеточным паразитом и имеет тропизм к легочной ткани. Пневмоцистная пневмония относится к поздним СПИД-ассоциированым заболеваниям, развивается у больных с выраженным иммунодефицитом, когда количество клеток СД4-лимфоцитов снижается ниже 200 в 1 мкл. Пневмоцистная пневмония проявляется клиникой тяжелой дыхательной недостаточности. Плевральный выпот и увеличение периортальных лимфатических узлов не характерны для пневмоцистной пневмонии. Клинически пневмоцистоз диагносцировать трудно. Тяжесть этого заболевания не соответствует выраженности клинических проявлений.

Грибковые инфекции. Наиболее типичные возбудители - дрожжеподобные грибки Candida, Criptococcus. Различные виды Candida являются нормальными компонентами флоры человека, и если организм не ослаблен, грибы не проявляют своих патогенных свойств. К ранним проявлениям СПИДа относится оральный кандидоз, который встречается у 30% всех больных. Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит и поражения легких относятся к индикаторным болезням фазы СПИДа, так же как и генерализованные формы инфекции. Возможно развитие кандидозных эндофтальмита, пиелонефрита, поражений ЦНС и других органов и тканей. Установлено, что орофаренгиальный и вагинальный (у женщин) кандидоз диагносцируется у больных ВИЧ-инфекцией с количеством СД4-клеток в крови менее 200 в 1 мкл, кандидозный эзофагит - при сниженииСД4 ниже 100 в 1 мкл. По мере усугубления иммунодефицита кандидоз может прогрессировать по тяжести проявлений и приобрести рецедивирующее течение.

Криптококкоз вызывается дрожжеподобными грибами, из которых наиболее часто выявляется Criptococcus neoformans. При поражении нервной системы криптококками в большинстве случаев развивается менингит с торпидным течением и медленным прогрессированием. Клинически и по картине ликвора криптококковый менингит напоминает картину туберкулезного менингита. В ряде случаев возможно развитие криптококкового поражения легких, реже криптококковый эндофтальмит, кожный криптококкоз.

ЦМВ-инфекция - наиболее частая и тяжелая форма вирусной инфекции при СПИДе, которая в большинстве случаев приводит к летальному исходу. ЦМВ-инфекция может протекать с поражением разных органов, но в первую очередь развивается цитомегаловирусный ретинит. Часто встречаются легочная, желудочно-кишечная локализация, поражение печени и головного мозга.

Герпесвирусные инфекции. ВПГ (вирус простого герпеса) и ВОГ (вирус опоясывающего герпеса) широко распространены среди населения в латентной форме. Для СПИДа характерно генерализованное течение заболеваний с поражением не только слизистой ротовой полости, гениталий, кожи, но и слизистых желудочно-кишечного и респираторного трактов, нервной системы.

Микобактериальные инфекции, вызываемые Mycobacterium tuberculosis и атипичными микобактериями - Mycobacterium avium intracellulare, - Mycobacterium xenori, Mycobacterium kansasii. Они преимущественно поражают легкие, ЦНС и кишечник. Преобладают диссеминированные формы микобактериозов, которые возникают в финале СПИДа при низком уровне СД4-клеток на фоне других ОИ или опухолей, что значительно затрудняет их диагностику.

Криптоспоридиоз - заболевание вызываемое Criptosporidium parvum. В кишечнике криптоспоридии вызывают механическую деструкцию стенки, атрофию ворсин, удлинение крипт, инфильтрацию мононуклеарами собственной оболочки. Вследствие этого у больного человека развивается диарейный синдром, обусловленный мальабсорбцией и осмотической гиперсекрецией. Частота холероподобного стула может достигать 20 в сутки. Профузный понос с нарастающим снижением массы тела - обычные спутники этой инвазии.

Микроспоридиоз - заболевание, вызываемое внутриклеточными спорообразующими паразитами Microsporidia. Пути поступления в организм этих простейших не извесны точно. Предполагается оральный и ингаляционный пути инфицирования спорами. Органами-мишенями при микроспоридиозе могут быть кишечник, печень, почки, головной мозг и ткани глаз, что зависит от возбудителя.

Вторая отличительная особенность клинических проявлений СПИДа - наличие у многих больных гистологически подтвержденных злокачественных опухолей. Частота их составляет около 40% Точная причина связи злокачественных поражений и СПИДа пока не установлена. Вероятно, она состоит в нарушении иммунного контроля, возможно в сочетании с вирусной реактивацией. У больных СПИДом встречаются:

ь саркома Капоши,

ь первичная лимфома головного мозга,

ь лимфома Беркита,

ь лимфоретикулярные опухоли,

ь чешуйчатые карциномы полости рта, пищевода, легких,

ь болезнь Ходжкина.

Оппортунистические заболевания в эру высокоактивной антиретровирусной терапии

Высокоактивная антиретровирусная терапия оказывает огромное влияние на течение оппортунистических заболеваний, и клиницисты должны, по крайней мере, иметь общее представление об этих изменениях. Может наблюдаться выраженное восстановление иммунитета, так что даже у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции может восстановиться способность к развитию воспалительных реакций на внедрение оппортунистических возбудителей. Это может привести к атипичному развитию острой ОИ (оппортунистические инфекции) в течение первых двух месяцев после начала высокоактивной комбинированной терапии и повышения количества CD4+ лимфоцитов. В таких случаях может развиваться очаговая симптоматика, например, внезапное появление болезненных, увеличенных лимфатических узлов на фоне отрицательных результатов посева крови в случае МАК-лимфаденита, (Micobacterium avium-complex) в то время как до появления ВААРТ типичная картина МАК-инфекции представляла собой диффузное безболезненное увеличение лимфатических узлов и микобактериемию высокой степени. Такое, как может показаться, парадоксальное возникновение ОИ при повышении количества CD4+ лимфоцитов, вероятно, обусловлено развитием воспалительной реакции на ОИ, которая на момент начала ВААРТ клинически не проявлялась.

На фоне приема ВААРТ меняются не только первые проявления оппортунистических заболеваний, но и их клиническое течение. Пациентам, у которых на фоне ВААРТ произошло восстановление специфического иммунитета в дополнение к общему повышению количества CD4+ лимфоцитов, можно отменить поддерживающую терапию, предупреждающую рецидивы ОИ, поскольку иммунная система пациента способна самостоятельно справляться с инфекцией. На сегодняшний день это продемонстрировано на примере отмены поддерживающей терапии при цитомегаловирусном ретините. Однако нет причин полагать, что другие ОИ поведут себя по-другому, и в настоящее время проводится целый ряд клинических исследований. Наконец, у пациентов с оппортунистическими заболеваниями, которые ранее не поддавались лечению, такими как прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия или криптоспоридиоз, была зарегистрированы клинические ремиссии на фоне приема ВААРТ.

Ряд исследований показал, что у пациентов, которым проводится первичная профилактика ПП и МАК-инфекции, очень маленький риск развития этих ОИ после прекращения химиопрофилактики, если общее количество CD4+ лимфоцитов увеличилось, превысив критический уровень, характерный для появления таких ОИ, и удерживалось таким в течение 3-6 месяцев до отмены химиопрофилактики. Большинство этих исследований проводилось с участием пациентов с достаточно хорошо контролируемой вирусной нагрузкой, которая в большинстве случаев была на неопределяемом уровне или не превышала 10000 копий в мл.

Список используемой литературы

1. К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции 2009. - М.: Р.Валент, 2010. - стр. 648

2. Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV integrase inhibitor JTK-303/GS-9137. Abstract H-254, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

3. ВИЧ 2014/15 www.hivbuch.de Под редакцией Кристиана Хоффмана и Юргена К. Рокштро

. Руководство по медицинской помощи ВИЧ- инфицированным женщинам. Под редакцией Джин Р.Андерсон