EACS
European
AIDS
Clinical
Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

Версия 9.0
Октябрь 2017

Русский

Оглавление

Введение в Рекомендации Европейского клинического общества СПИДа 2017	2
Изменения в версии 9.0 по сравнению с версией 8.2	3
Экспертные группы	4
Правление	4
Сокращения	5

Строки зеленого цвета, - это материалы, доступные только он-лайн, http://www.eacsociety.org и через приложение EACS Guidelines App.
Номера страниц в скобках обозначают соответствующую страницу в он-лайн версии Рекомендаций.

Часть I

Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов при первичном и последующих посещениях	6

Часть II

АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов	9
Оценка готовности ВИЧ-инфицированных пациентов начать и продолжать АРТ	9
Рекомендации по началу АРТ у пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией, ранее ее не получавших лечение	11
Стартовые схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ	12
Первичная ВИЧ-инфекция	13
Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией	14
Вирусологическая неудача	15
Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин	16
АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ	17
Постконтактная профилактика (ПКП)	18
Доконтактная профилактика (ДКП)	19
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам)	20
Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами	22
Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами	(23)
Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами	(24)
Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками	(25)
Взаимодействие АРВ-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами	(26)
Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)	(27)
Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами и препаратами гормонозаместительной терапии	(28)
Взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами	(29)
Взаимодействие АРВ- и противомалярийных препаратов	(30)
Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии	(31)
Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)	(32)
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени	33
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек	34
Назначение АРВ-препаратов пациентам с затрудненным глотанием	35

Часть III

Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов	37
Наркомания и наркозависимость	(38)
Рак: методы скрининга	39
Изменение образа жизни	40
Профилактика ССЗ	41
Гипертензия: диагностика, определение степени и лечение	42
Гипертензия: алгоритм назначения препаратов	43
Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами	(44)
Диабет 2-го типа: диагностика	45
Диабет 2-го типа: лечение	46
Дислипидемия	47
Заболевания костей: выявление и диагностика	48
Дефицит витамина D: диагностика и лечение	49
Концепция уменьшения числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов	50
Заболевания почек: диагностика и лечение	51
Токсические поражения почек, вызванные АРВ-препаратами	52
Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)	(53)
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек	54
Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенными АЛТ/АСТ	55
Цирроз печени: классификация и наблюдение	56
Цирроз печени: лечение	57
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	58
Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)	(59)
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени	60
Липодистрофия: профилактика и лечение	(61)
Гиперлактатемия и лактатацидоз: диагностика, профилактика и лечение	(62)
Поездки	63
Взаимодействие АРВ- с противомалярийными препаратами	(64)
Вакцинация	65
Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией	66
Нарушения половой функции	(67)
Лечение нарушений половой функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией	(68)
Депрессия: выявление и диагностика	69
Депрессия: лечение	70
Классификация, дозировки, безопасность и нежелательные явления антидепрессантов	71
Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами	(72)
Методика диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациентов без явных отягощающих факторов	73
Хронические заболевания легких у ВИЧ-инфицированных пациентов	74
Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)	(75)
Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии	(76)
Назначение препаратов пожилым людям	77
Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов	(78)
Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)	(79)

Часть IV

Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов В и С, сочетанных с ВИЧ-инфекцией	80
Общие рекомендации для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусного гепатита	80
Лечение ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией	82
Диагностика ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией	83
Лечение ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией	84
Варианты лечения ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией	85
Взаимодействие между АППД и АРВ-препаратами	86
Алгоритм лечения острого ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией	87

Часть V

Оппортунистические инфекции	88
Профилактика и лечение оппортунистических инфекций (ОИ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией	88
Диагностика и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	97

Список литературы

Список литературы для всех разделов	(100)
Ссылки на видео-материалы	(103)

Введение в Рекомендации Европейского клинического общества СПИДа 2017 года

Приветствуем вас на страницах Рекомендаций EACS!

Эти Рекомендации (руководящие принципы) разработаны Европейским клиническим обществом СПИДа (EACS), некоммерческой организацией, миссия которой – способствовать разработке и распространению высоких стандартов лечебной, исследовательской и преподавательской деятельности в области ВИЧ и сопутствующих инфекций и активно участвовать в разработке концепции здравоохранения для уменьшения бремени ВИЧ в Европе.

Рекомендации EACS впервые были опубликованы в 2005 году и в настоящее время доступны в печатном виде, а также он-лайн и через бесплатное приложение для устройств на базе iOS и Android.

Рекомендации переведены на несколько языков и официально пересматриваются по меньшей мере один раз в год (электронная версия) и раз в два года (печатная версия). Однако, если экспертные группы посчитают это целесообразным, электронная версия может быть обновлена в любой момент.

Цель Рекомендаций EACS - обеспечить легкий доступ к комплексным и всеобъемлющим рекомендациям по лечению практикующим врачам, принимающим непосредственное участие в уходе за людьми с ВИЧ-инфекцией.

Рекомендации EACS охватывают относительно большую и разнообразную с точки зрения географии территорию с различными уровнями доступа к медицинской помощи на уровне стран. В этой связи данные руководящие принципы EACS направлены на охват относительно широкого круга рекомендаций в отличие от зачастую более унифицированных национальных руководящих принципов.

Рекомендации состоят из пяти основных разделов, включая общую обзорную таблицу по всем основным вопросам лечения ВИЧ-инфекции, а также содержат подробные рекомендации по применению антиретровирусной терапии, диагностики, мониторинга и лечения сопутствующих заболеваний, ко-инфекций и оппортунистических заболеваний.

Каждый соответствующий раздел Рекомендаций подготовлен группой опытных европейских специалистов по ВИЧ-инфекции с привлечением дополнительных специалистов там, где это было необходимо. Все рекомендации разработаны, опираясь на данные, основанные на доказательствах, или экспертные заключения (в тех редких случаях, когда достаточные доказательства отсутствуют). Группой экспертов было принято решение не указывать степень обоснованности доказательств в данных Рекомендациях. Экспертные группы принимали решения путем достижения консенсуса или, при необходимости, голосования. Однако было принято решение не публиковать результаты голосования или противоречия, если таковые возникали.

Список основных ссылок и литературы, которые использовались при подготовке Рекомендаций, представлены в отдельном разделе. Формат для цитирования Рекомендаций EACS следующий: Рекомендации EACS, версия 9.0, октябрь 2017. Ссылки на видео-материалы он-лайн курса EACS по лечению ВИЧ-инфекции приведены в тексте Рекомендаций, см. Ссылки на видео-материалы.

Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции и связанных с нею заболеваний, сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций по-прежнему требуют мультидисциплинарного подхода, и мы надеемся, что с Рекомендациями EACS 2017 года вы легко сможете найти наиболее актуальную информацию.

Мы будем рады получить комментарии по данным Рекомендациям по адресу guidelines@eacsociety.org.

Выражаем огромную благодарность всем членам экспертных групп, привлеченным экспертам, лингвистам, переводчикам, секретариату EACS, персоналу компании Сэнфорд и всем, кто принимал участие в составлении и публикации Рекомендаций EACS, за вашу неоценимую помощь.

Желаем вам приятного чтения!

Мануэль Баттегай и Лене Риом

Октябрь 2017

Изменения в версии 9.0 по сравнению с версией 8.2

Раздел АРТ

- **С чего начинать:** Исключены старые АРВ-препараты (LPV/r). На основании имеющихся данных порядок схем в таблице был изменен, чтобы отразить, какой схеме следует отдавать предпочтение. Структура таблицы изменена для облегчения восприятия необходимой информации. Были добавлены сноски: когда следует отдавать предпочтение TAF, а не TDF; информация о потенциальном токсическом влиянии DRV на СС3; сноска об ATV и почечной токсичности, стр. 12
- **Первичная ВИЧ-инфекция**: Добавлена рекомендация о необходимости проводить тест на беременность всем ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста, стр. 13
- **Стратегии смены схем**: Добавлены показания для смены схем (лечение ВГС, токсическое влияния на почки/костни). Схема DTG + RPV добавлена в качестве опции при смене схемы. DTG в качестве моно-терапии был добавлен в стратегии, которые не рекомендованы к использованию Для большей ясности были изменены формулировки и структура главы «Щадящие стратегии», стр. 14
- **Вирусологическая неудача**: Внесены изменения в определения «неполной супрессии» и «возобновление вирусной нагрузки». Добавлена информация о том, что при подборе схемы для пациента с вирусологической неудачей следует принимать во внимание результаты всех имеющихся тестов на резистентность, стр. 15
- **АРТ во время беременности**: Добавлена рекомендация по использованию ИИ в схемах для беременных женщин, которые начинают АРТ в конце второго или в третьем триместре. Удалено предупреждение по использованию EFV для лечения беременных женщин. Терапия с EFV, RAL, EVG/c, RPV или DRV/r может быть продолжена во время беременности. Была добавлена информация о том, что не следует назначать в схемах начала терапии TAF и кобицистат. Добавлена рекомендация против грудного вскармливания, стр. 16
- **Постконтактная профилактика (ПКП)**: Добавлено примечание о предоставлении консультирования по экстренной контрацепции после возможного инфицирования во время полового акта, стр. 18

Сопутствующие заболевания и соответствующие разделы

- Добавлены четыре полностью новых разделов:
  - Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), стр. 58
  - Хроническое заболевание легких, стр. 74
  - Назначения препаратов пожилым людям, стр. 77
  - Пересадка паренхимальных органов (ППО), стр. 78
- Новые таблицы по лекарственному взаимодействию препаратов: добавлены бронхорасширяющие средства, препараты для лечения легочной гипертензиии и иммунодепрессанты, стр. 27, 31 и 32
- Таблица лекарственного взаимодействия противомалярийных препаратов приведена в формате всех остальных таблиц по лекарственному взаимодействию препаратов, стр. 30
- Во все таблицы по лекарственному взаимодействию добавлена информация по ATV/c
- Добавлена информация о том, что в качестве потенциального неблагоприятного воздействия DRV/r может развиваться ишемическая болезнь сердца, стр. 20
- Расширены рекомендации по скринингу анального рака: рекомендовано проводить скрининг у всех пациентов с дисплазиями, связанными с ВПЧ. Скрининг на рак шейки матки рекомендован для всех ВИЧ-инфицированных женщин старше 21 года или в течение одного года после начала половой жизни, стр. 7 и 39
- Показатели нормы по артериальному давлению были снижены для пациентов с высоким риском и в условиях, где ресурсы это позволяют: САД < 130 мм.рт.ст. и ДАД < 80 мм.рт.ст., стр. 41-42
- Пересмотрено лечение диабета. Препарат сульфонилмочевина в настоящее время рекомендуется применять только в сочетании с метформином. Все еще имеются ограниченные данные по всем пероральным средствам для лечения диабета с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в ВИЧ-позитивной популяции, стр. 46
- Добавлен новый класс препаратов, снижающих уровень липидов (ингибиторы PCSK9). Следует рассматривать их назначение пациентам с высоким риском и недостаточным воздействием максимальных доз статинов или с непереносимостью статинов, стр. 47
- Рекомендации по клиническим ситуациям, когда TAF (а не TDF) может быть предпочтительным препаратом, добавлены в раздел по костям и почкам, стр. 48 и 51
- Добавлена информация по более динамичным мерам при снижении функции почек, стр. 51
- Вакцинация против ВПЧ рекомендована всем пациентам с ВИЧ-инфекцией до 26 лет и до 40 лет, если МСМ, стр. 6 и 65
- Добавлена рекомендация по скринингу ИППП не только для пациентов с высоким риском, но и во время беременности, стр. 66
- Как часть промежуточного обновления в январе 2017 года мы также включили видео-ссылки на онлайн-курс EACS по лечению ВИЧ, стр. 103
- Во введении в Рекомендации мы также подчеркнули, что руководящие принципы EACS направлены на то, чтобы охватить широкий диапазон рекомендации в отличие от более унифицированных национальных руководящих принципов, так как Рекомендации EACS географически охватывают относительно большую и разнообразную область с различными уровнями доступа к медицинской помощи на уровне стран, стр. 2

Раздел Ко-инфекции

- Добавлено тестирование на ядерный антиген ВГС, стр. 80
- Обновлены рекомендации по скринингу на ГЦК, стр. 57 и 80
- Удалены показатели лечения ВГВ. Сноски были преобразованы в полный текст с новой рекомендацией для пациентов с ВГВ и иммуносупрессией
- В таблицу диагностических процедур добавлена оценка сопутствующих причин заболеваний печени, стр. 83
- Сокращен текст по лечению ВГС, акцент сделан на таблицы с АППД
- Обновлены рекомендации по лечению пациентов с вирусологической неудачей лечения с помощью АППД, стр. 84
- Обновлены рекомендации по лечению пациентов с острым ВГС, стр. 84
- Удалена схема лечения ВГС
- Обновлена таблица по лекарственному взаимодействию: добавлены GLE/PIB и SOF/VEL/VOX, удалены боцепревир и телапревир, стр. 86
- Изменена схема лечения острого ВГС, стр. 87
- Удалены все таблицы и рисунки в отношении схем с интерфероном. Информация о лечении с помощью интерферонов содержится в предыдущей он-лайн версии Рекомендаций, стр. 84

Раздел Оппортунистические инфекции

- Добавлен комментарий о том, что TMP-SMX является предпочтительной терапией для лечения церебрального токсоплазмоза, если невозможен пероральный прием препаратов, стр. 90
- В главу Криптококковый менингит добавлены предварительные результаты исследования REALITY, стр. 91. Расширение профилактики инфекции среди пациентов с тяжелым иммунодефицитом (CD4 < 50 кл/мкл) с применением изониазида в течение 12 недель, флуконазола 100 мг/сут 12 недель, азитромицина 500 мг/сут 5 дней и однократной дозы альбендазола 400 мг может в целом уменьшить оппортунистические инфекции (включая криптококковый менингит) и смертность
- Добавлен комментарий о возможности добавления флуконазола к липосомальному амфотерицину В во время индукционной фазы лечения криптококкового менингита в странах, где отсутствует флюцитозин, стр. 91
- Прерывистый режим приема препаратов для лечения ТБ (2-3 раза в неделю) противопоказан ВИЧ-инфицированным пациентам, стр. 97
- Добавлен комментарий о возможности добавления стероидной терапии в схемы лечения пациентов с ТБ для того, чтобы избежать ВСВИ, стр. 97
- В главу по лечению устойчивого ТБ (МЛУ- и ШЛУ-ТБ) добавлены предварительные результаты исследования Nix-TB, стр. 98
- Подчеркнута необходимость лечения латентного ТБ в течение 9 месяцев, особенно в странах с высокой распространенностью ТБ, стр. 99
- Добавлен комментарий, объясняющий, что необходимы другие профилактические схемы для лечения латентной инфекции с МЛУ-/ШЛУ-ТБ в странах с высокой распространенностью устойчивостью туберкулеза, стр. 99

Рекомендации EACS доступны он-лайн по ссылке http://www.eacsociety.org и через приложение EACS Guidelines App

Печать	
Издатель	Европейское клиническое общество СПИДа (EACS)
Члены экспертных групп	Георг Беренс, Антон Позняк, Массимо Пуоти, Хосе М. Миро
Координатор и ассистент координатора	Мануэль Баттегай и Лене Риом
Графический дизайн	Notice Kommunikation & Design, Цюрих
Верстка и перевод	SEVT Ltd., Лондон
Версия, дата	9.0, октябрь 2017
Авторские права	EACS, 2017

Экспертные группы

Медицинский секретариат

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

Председатель и координатор по рекомендациям:
Мануэль Баттегай **Базель, Швейцария**
Ассистент координатора:
Лене Риом **Копенгаген, Дания**

Лечение ВИЧ-инфекции

Председатель: Антон Позняк **Лондон, Великобритания**
Вице-председатель: Хосе Аррибас **Мадрид, Испания**
Молодой ученый: Маргерита Бракки **Лондон, Великобритания**
Антонелла д'Арминио-Монфорте Милан, Италия
Мануэль Баттегай Базель, Швейцария
Нейтан Клюмек Брюссель, Бельгия
Никос Дедес Афины, Греция
Андржей Хорбан Варшава, Польша
Кристин Катлама Париж, Франция
Йенс Д. Лундгрен Копенгаген, Дания
Хосе М. Гатель Барселона, Испания
Шийна Макормак Лондон, Великобритания
Жан-Мишель Молина Париж, Франция
Кристина Муссини Модена, Италия
Франсуа Раффи Нант, Франция
Питер Райсс Амстердам, Нидерланды
Ханс Юрген Стеллбринк Гамбург, Германия

Сопутствующие заболевания

Председатель: Георг Беренс **Ганновер, Германия**
Вице-председатель: Патрик Маллон **Дублин, Ирландия**
Молодой ученый: Лене Риом **Копенгаген, Дания**
Мануэль Баттегай Базель, Швейцария
Марк Бауэр Лондон, Великобритания
Паола Синке Милан, Италия
Саймон Коллинз Лондон, Великобритания
Джульет Компстон Кембридж, Великобритания
Стефан Де Вит Брюссель, Бельгия
Кристоф А. Фукс Арау, Швейцария
Леонардо М. Фаббри Модена, Италия
Джованни Гуаральди Модена, Италия
Йенс Д. Лундгрен Копенгаген, Дания
Эстебан Мартинес Барселона, Испания
Катия Марзолини Базель, Швейцария
Сократ Папапоулос Лейден, Нидерланды
Рено дю Паскье Лозанна, Швейцария
Нейл Поултер Лондон, Великобритания
Петер Райсс Амстердам, Нидерланды
Иан Уильямс Лондон, Великобритания
Алан Уинстон Лондон, Великобритания

Ко-инфекции

Председатель: Массимо Пуоти **Милан, Италия**
Вице-председатель: Андри Раух **Берн, Швейцария**
Молодой ученый: Кристоф Бёзекке **Бонн, Германия**
Хуан Беренгер Мадрид, Испания
Санджей Багани Лондон, Великобритания
Раффаэле Бруно Павиа, Италия
Свилен Конов Лондон, Великобритания
Карин Лакомб Париж, Франция
Штефан Маусс Дюссельдорф, Германия
Луиш Мендао Лисабон, Португалия
Ларс Петерс Копенгаген, Дания
Юрген Рокштро Бонн, Германия

Оппортунистические инфекции

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

Правление

Фиона Малкаи (председатель) Дублин, Ирландия
Юрген Рокштро (вице-председатель) Бонн, Германия
Стефан Де Вит (секретарь) Брюссель, Бельгия
Нейтан Клюмек (казначей) Брюссель, Бельгия
Мануэль Баттегай (прежний председатель) Базель, Швейцария
Антонелла д'Арминио-Монфорте Милан, Италия
Хосе Аррибас Мадрид, Испания
Хосе М. Гатель Барселона, Испания
Кристин Катлама Париж, Франция
Йенс Д. Лундгрен Копенгаген, Дания
Кристина Муссини Модена, Италия
Кристиана Опреа Бухарест, Румыния
Антон Позняк Лондон, Великобритания
Питер Райс Амстердам, Нидерланды
Майк Юл Лондон, Великобритания

Сокращения

Аббревиатуры антиретровирусных (АРВ-) препаратов

3TC	ламивудин
ABC	абакавир
ATV	атазанавир
COBI	кобицистат (если используется как бустер, то: =/c)
d4T	ставудин
ddI	диданозин
DRV	дарунавир
DTG	долутегравир
EFV	эфавиренз
EVG	элвитегравир
ENF	энфувиртид
ETV	этравирин
FI	ингибитор слияния
FPV	фосампренавир
FTC	эмтрицитабин
IDV	индинавир
LPV	лопинавир
MVC	маравирок
NVP	невирапин
RAL	ралтегравир
RPV	рилпивирин
RTV	ритонавир (если используется как бустер, то: =/r)
SQV	саквинавир
TAF	тенофовира алафенамид
TDF	тенофовира дизопроксил фумарат
TPV	типранавир
ZDV	зидовудин
ИИ	ингибитор интегразы
ИП	ингибитор протеазы
ИП/к, IP/c	ингибитор протеазы, фармакологически бустированный кобицистатом
ИП/р, IP/r	ингибитор протеазы, фармакологически бустированный ритонавиром
НИОТ	нуклеоз(т)идный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

Другие сокращения

DXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FDC	комбинированный препарат с фиксированной дозировкой
FRAX	FRAX (методика и инструментарий для оценки риска перелома)
IGRA	анализ продукции гамма-интерферона
LABA	В2-агонист длительного действия
LAMA	антагонист мускаринового рецептора длительного действия
Mg	магний
PEG-IFN	пегилированный интерферон
PPD	туберкулиновая проба (проба Манту)
RAS	мутации, связанные с резистентностью
RBV	рибавирин
SABA	В2-агонист кратковременного действия
SAMA	антагонист мускаринового рецептора кратковременного действия
TMP-SMX	триметоприм сульфаметоксазол
WB	вестерн-блоттинг
Zn	цинк
АД	артериальное давление
АЛТ	аланин-аминотрансфераза
АМ/К	соотношение альбумин мочи/креатинин
АППД	антивирусные препараты прямого действия
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартат-аминотрансфераза
БМ/К	соотношение белок мочи/креатинин
В/В	внутривенно
В/М	внутримышечно
ВГА	вирус гепатита А
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧАН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ВЛГ	венерическая лимфогранулема
ВН	вирусная нагрузка (РНК ВИЧ)
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета
ГТ	генотип
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	ингаляционные кортикостероиды
ИМТ	индекс массы тела
ИПП	ингибитор протонной помпы
ИППП	инфекция, передаваемая половым путем
кАРТ	комбинированная АРТ
ЛПВП-х	ЛПВП-холестерин
ЛПНП-х	ЛПНП-холестерин
МПК	минеральная плотность костей
МСМ	мужчины, имеющие половые связи с мужчинами
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
ОАК	общий (клинический) анализ крови
оСКФ	оценочная скорость клубочковой фильтрации
ОХ	общий холестерин
П/К	подкожно
П/О	перорально
ПАП	мазок по Папаниколау
ПВИ	первичная ВИЧ-инфекция
ПИН	потребление инъекционных наркотиков
ПТГ	паратиреоидный гормон
ОВИ	острая ВИЧ-инфекция
ППО	пересадка паренхимальных органов
ППТ	проксимальная почечная тубулопатия
РГЧ	реакция гиперчувствительности
РОГК	рентгенография органов грудной клетки
САП	специфический антиген простаты
сМДП3	сокращенная формула модификации диеты при почечных заболеваниях
СМЖ	спинномозговая жидкость
ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
CKD-EPI	формула CKD-EPI
ТГ	триглицериды
ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ХЗП	хроническое заболевание почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиограмма
1 р/сут	один раз в сутки
2 р/сут	два раз в сутки
3 р/сут	три раза в сутки

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

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
АНАМНЕЗ						
Медицинский	Полный медицинский анамнез, в том числе:	+	+	Первое посещение	При переводе пациента к другому врачу, повторить обследование	
	• Семейный анамнез (в т.ч. ранние ССЗ, диабет, гипертензия, хронические заболевания почек)	+		Первое посещение	Ранние ССЗ: сердечно-сосудистые нарушения у родственников первой степени родства (мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет)	41-43, 45, 51
	• Сопутствующая лекарственная терапия[i]	+	+	Каждое посещение		
	• Прошлые и текущие сопутствующие заболевания	+	+	Каждое посещение		
	• Прививочный анамнез	+		Ежегодно	Определить титр антител и провести вакцинацию, в случае показаний, см. Вакцинация	
Психосоциальный	Образ жизни (употребление алкоголя, курение, питание, физические нагрузки, употребление наркотиков)	+	+	Каждые 6-12 месяцев	При неблагоприятном образе жизни и наличии вредных привычек требуется более частое наблюдение	40
	Трудовая деятельность	+	+	Каждое посещение	Проконсультировать и оказать поддержку, если необходимо	
	Социальное и бытовое обеспечение	+	+		Проконсультировать, если необходимо	
	Психологические заболевания	+	+			
	Партнер и дети	+			Провести тестирование партнера и детей, если они подвержены риску	
Сексуальное и репродуктивное здоровье	Анамнез половой жизни	+		Каждые 6-12 месяцев	Принять меры для решения проблем, связанных с нарушением половой функции	66-68
	Безопасный секс	+			Если имеется риск передачи половым путем, то его следует устранить	
	Статус партнера и раскрытие статуса	+			Рассмотреть вопрос начала АРТ у ВИЧ-дискордантных пар	
	Проблемы зачатия	+	+			
	Гипогонадизм (включая климакс)	+	+	Согласно показаниям	Пациенты с жалобами на нарушение половой функции	67
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ						
Вирусология	Подтверждение положительного результата теста на антитела к ВИЧ	+		Каждые 3-6 месяцев В случае вирусологической неудачи	Более частое наблюдение ВН ВИЧ в начале АРТ Провести тест на генотипическую резистентность перед началом АРТ, если он прежде не проводился либо если имеется риск суперинфекции	11-15
	ВН ВИЧ в плазме крови	+	+			
	Тест на генотипическую резистентность и подтип	+	+/-			
	R5-тропизм (при наличии)		+/-		Провести скрининг, если в схеме лечения предусмотрен антагонист R5-тропного вируса	
Иммунология	CD4: абсолютное количество, соотношение CD4/CD8 и % (можно также: CD8 и %)	+	+	Каждые 3-6 месяцев	Ежегодно при стабильном состоянии на АРТ и если количество CD4 > 350 кл/мкл[ii] Соотношение CD4/CD8 является прогностическим фактором развития серьезных заболеваний	11-15
	HLA B*5701 (при наличии)	+	+/-		Перед началом АРТ с ABC провести скрининг, если он ранее не проводился	
КО-ИНФЕКЦИИ						
ИППП	Серологический тест на сифилис	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	Более часто проводить скрининг при наличии риска	66
	Скрининг на ИППП	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	Провести скрининг при наличии риска и во время беременности	
Вирусный гепатит	Серологический тест на ВГА	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	При наличии риска (напр., МСМ) провести скрининг, при отсутствии иммунитета провести вакцинацию	65, 80
	Скрининг на ВГС	+			Ежегодный скрининг, если риск остается (напр., МСМ, ПИН). Определить уровень РНК ВГС, если тест на антитела к ВГС положителен или есть подозрение на острую инфекцию.	
	Скрининг на ВГВ	+	+		Ежегодный скрининг для восприимчивых пациентов; при отсутствии иммунитета провести вакцинацию. Применять АРТ с TDF или TAF у пациентов-неответчиков на вакцинацию	

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
Туберкулез	РОГК	+		Повторить скрининг в случае контакта	Рассмотреть вопрос о регулярной РОГК для пациентов из групп населения с высокой распространенностью туберкулеза. Использование пробы Манту/IGRA в зависимости от доступности и местного стандарта лечения. Однако, тестирование IGRA должно проводиться до пробы Манту, если планируется использование обоих методов, из-за риска ложноположительного результата на тест IGRA после пробы Манту. См. Диагностика и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	97-99, 17
	Проба Манту, если CD4 > 400 кл/мкл	+				
	IGRA для отдельных групп населения с высоким риском (при наличии)	+				
Другие	Серологический тест на вирус ветряной оспы	+			Провести вакцинацию, в случае показаний	65
	Серологический тест на корь/краснуху	+			Провести вакцинацию, в случае показаний	
	Серологический тест на токсоплазмоз	+				91
	Серологический тест на ЦМВ	+				
	Серологический тест на лейшманию	+/-			Скрининг с учетом стран пребывания / страны происхождения	
	Скрининг на антиген криптококка	+/-			Провести скрининг на антиген криптококка в сыворотке крови, если количество CD4 < 100 кл/мкл	
	Обследование на тропических паразитов (в т.ч. серологический тест на шистосомоз)	+/-			Скрининг с учетом стран пребывания / страны происхождения	
	Вирус гриппа	+		Ежегодно	Для всех ВИЧ-позитивных, см. Вакцинация	65
	Стрептококковая пневмония	+			Нет рекомендаций по необходимости повторной иммунизации, см. Вакцинация	65
	Вирус папилломы человека	+		Согласно показаниям	Провести вакцинацию всех ВИЧ-позитивных пациентов в возрасте до 26 лет (до 40 лет, если МСМ). Если установлено инфицирование ВПЧ, эффективность вакцины сомнительна, см. Вакцинация	65
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ						
Гематология	ОАК	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Гемоглобинопатии	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
	G6PD (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа)	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
Композиционный состав тела	Индекс массы тела	+	+	Ежегодно		40
Сердечно-сосудистые заболевания	Оценка риска (по Фремингемской шкале[iii])	+	+	Каждые 2 года	Требуется проводить для всех мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет, не имеющих ССЗ	41
	ЭКГ	+	+/-	Согласно показаниям	Предусмотреть проведение исходной ЭКГ, прежде начать применять антиретровирусные препараты, в связи с которыми могут возникнуть проблемы проводимости	
Гипертензия	Артериальное давление	+	+	Ежегодно		42-44
Липиды	TC, HDL-c, LDL-c, TG[iv]	+	+	Ежегодно	Повторить натощак (т.е. не потребляя калории в течение 8 часов или более), если нужно для медицинского вмешательства	47
Глюкоза	Глюкоза в сыворотке крови	+	+	Ежегодно	Рассмотреть вопрос об оральном тесте на толерантность к глюкозе/HbA1c, если уровни глюкозы натощак равны 5,7-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)	45-46
Заболевания легких	Респираторные симптомы и факторы риска[xii]	+	+	Ежегодно	При жалобах на сильную одышку при сохраненном объеме легких может быть выполнена эхокардиография - для исключения сердечной недостаточности и/или легочной гипертензии	74
	Спирометрия			Согласно показаниям	Спирометрию необходимо проводить всем пациентам с симптомами[xii]	
Заболевания печени	Оценка риска[v]	+	+	Ежегодно		55-60
	АЛТ/АСТ, ЩФ, билирубин	+	+	Каждые 3-12 месяцев	Более частое наблюдение перед назначением гепатотоксичных препаратов и во время их применения.	
	Определение стадии фиброза печени			Каждые 12 месяцев	У пациентов с коинфекцией ВГС и/или ВГВ (например, ФиброСкан, сывороточные маркеры фиброза)	56-57, 84
	УЗИ печени			Каждые 6 месяцев	У пациентов с циррозом печени и у пациентов с коинфекцией ВГВ с высоким риском развития ГЦК[xiii]	57, 80, 84
Заболевания почек	Оценка риска[vi]	+	+	Ежегодно	Более частое наблюдение при факторах риска ХЗП[vi] и/или перед назначением и во время приема нефротоксичных препаратов[ix]	51-54
	оСКФ (CKD-EPI)[vii]	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Полосковый анализ мочи[viii]	+	+	Ежегодно	Каждые 6 месяцев, если оСКФ <60 мл/мин или при резком снижении оСКФ[xiv]. Если протеинурия ≥1+ и/или оСКФ <60 мл/мин, измерить БМ/К или АМ/К[viii]	

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
Заболевания костей	Биохимия крови на выявление заболеваний костей: кальций, фосфаты (PO4), щелочная фосфатаза	+	+	Каждые 6-12 месяцев		48, 50
	Оценка риска[x] (FRAX®[xi] для пациентов старше 40 лет)	+	+	Раз в 2 года	Рассмотреть вопрос о проведении DXA для отдельных пациентов (для детальной информации см. стр. 48)	
Витамин D	25(OH) витамин D	+		Согласно показаниям	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	49
Нейрокогнитивные расстройства	Опросник для скрининга	+	+	Раз в 2 года	Скрининг всех пациентов без отягощающих факторов. В случае выявления патологии или симптомов, см. методику на стр. 72 для дальнейшего обследования.	73
Депрессия	Опросник	+	+	Согласно показаниям	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	69-71
Рак	Маммография			Раз в 1-3 года	Женщины в возрасте 50-70 лет	39, 57
	ПАП-мазок			Раз в 1-3 года	ВИЧ-положительные женщины старше 21 года или в течение 1 года после начала половой жизни	
	Ректальное исследование и аноскопия			Раз в 1-3 года	МСМ и пациенты с дисплазией, ассоциированной с ВПЧ. Доказательства пользы неизвестны	
	УЗИ и тест на альфа-фетопротеин			Каждые 6 месяцев	В спорных случаях / Для пациентов с циррозом печени и пациентов с коинфекцией ВГВ с высоким риском развития ГЦК[xiii]	
	Другие				Спорно	

i Пересмотреть все лекарства, совместно применяемые с АРТ, которые могут взаимодействовать с ними или способствовать росту сопутствующих заболеваний; см. Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами
Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными средствами
Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками
Взаимодействие АРВ-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами
Взаимодействие АРВ-препаратов с противомалярийными препаратами
Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)
Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)
Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии
Взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами
Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами
Взаимодействие АРВ-препаратов с антивирусными препаратами прямого действия
и www.hiv-druginteractions.org

ii При стабильном состоянии на АРТ, неопределяемой ВН ВИЧ и количестве клеток CD4 > 350 кл/мкл, проводить анализ на CD4 один раз в год.

iii Имеется формула оценки риска, разработанная на основании данных групп ВИЧ-инфицированных пациентов (см: http://www.chip.dk/Tools). Примечание: если пациент принимает препараты для контроля дислипидемии и/или гипертензии, то оценка риска должна интерпретироваться с осторожностью.

iv Расчет ЛНП-холестерина для случаев, когда уровень триглицеридов не является высоким, можно найти на http://www.hivpv.org/.

v В числе факторов риска хронического заболевания печени: алкоголь, вирусные гепатиты, ожирение, диабет, резистентность к инсулину, гиперлипидемия, прием гепатотоксичных препаратов.

vi Факторы риска ХЗП: гипертензия, диабет, ССЗ, семейный анамнез, принадлежность к негроидной расе, вирусные гепатиты, низкое количество клеток CD4, курение, возраст (старше среднего), сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами.

vii оСКФ: использовать формулу CKD-EPI на основании уровеня креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и этнической принадлежности, т.к. количественный анализ оСКФ действителен при >60 мл/мин. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу модификации диеты при почечных заболеваниях (сМДПЗ) или формулу Кокрофта-Голта; см. http://www.chip.dk/Tools

viii Некоторые эксперты рекомендуют соотношения АМ/К (альбумин мочи/креатинин) или БМ/К (белок мочи/креатинин) в качестве скринингового теста на протеинурию у всех пациентов. АМ/К, главным образом, выявляет заболевание почечных клубочков. Применяется для пациентов с диабетом. БМ/К определяет общий белок мочи на фоне заболеваний почечных клубочков и канальцев.

ix Разработаны различные модели для определения 5-летней шкалы риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных препаратов АРТ, с учетом как связанных, так и не связанных с ВИЧ факторов риска. [6], [7]

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

xi Разработанный ВОЗ инструментарий для оценки риска переломов (FRAX®): www.shef.ac.uk/FRAX

xii Респираторные симптомы: одышка, хронический кашель и мокрота. Факторы риска: курение, род занятий, загрязнение воздуха и факторы защиты организма, включая предыдущие ПХФ или ТБ, рецидивирующую пневмонию и дефицит альфа-1-антитрипсина. Диагностику ХОБЛ следует предусмотреть для пациентов старше 35 лет, у которых имеется фактор риска (курение в прошлом или в настоящем) и наблюдается одышка при физической нагрузке, хронический кашель, постоянное выделение мокроты, частые "зимние" бронхиты или сухие свистящие хрипы.

xiii Скрининг на ГЦК рекоменован всем пациентам с циррозом независимо от причин. У пациентов с ВГВ без цирроза скрининг на ГЦК должен проводиться среди тех, у кого когда-либо был хронический гепатит (повышенная трансаминаза) или с факторами риска в отношении ГЦК, включая наличие ГЦК в семейной истории, принадлежность к монголоидной или негроидной расе, см. http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines. В индивидуальном порядке скрининг на ГЦК можно не проводить у пациентов без факторов риска и нормальным уровнем трансаминаз до начала лечения ВГВ.

xiv Определяется как снижение оСКФ на 5 мл/мин в год в течение 3 лет подряд или подтвержденное снижение оСКФ на 25% по сравнению с исходным уровнем.

Часть II АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов

В этом разделе представлен обзор важных аспектов лечения ВИЧ-позитивных пациентов, начинающих или продолжающих АРТ. Рекомендации основаны на ряде доказательств, в частности, на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований. Были учтены и другие данные, в том числе когортные исследования. При ограниченном количестве доказательств лучшая клиническая практика выбиралась достижением консенсуса участников экспертной группы. Глава АРТ достаточно обширная и, учитывая практику начала терапии независимо от количества CD4, в нее включен важный раздел о готовности пациента к началу АРТ. Рекомендации по лечению основаны на зарегистрированных в Европе лекарствах и варьируются от схем начала терапии до схем переключения для пациентов с вирусологической супрессией или вирусологической неудачей. Мы выделили две важные области АРТ: беременность и туберкулез. Также в главу включены сведения об использовании ДКП, которая сейчас распространяется в Европе. Наконец, с увеличением сложности сопутствующих заболеваний и сопутствующего лечения значительная часть раздела посвящена побочным эффектам, взаимодействию лекарственных средств и корректировке доз при заболеваниях почек и печени.

Оценка готовности ВИЧ-инфицированных пациентов начинать и продолжать АРТ[x]

Цель: помочь пациентам начать и/или продолжать АРТ	
Стратегии начала АРТ изменились с появлением результатов исследования START [1]. Доказано, что начало АРТ в день установле-ния диагноза "ВИЧ-инфекция" возможно и приемлемо для людей с ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, оценка готовности к началу АРТ имеет важное значение для того, чтобы ВИЧ-позитивный человек мог выразить свое предпочтение и не испытывал давления по незамедлительному началу АРТ, если только у него нет клинических показаний для этого. Для того, чтобы АРТ была успешной, необходима готовность пациента ее начать, а также правильный прием выбранной схемы лечения в течение продолжительного времени. От осознания проблемы до применения АРТ пациент проходит путь из 5 стадий. Понимая стадию готовности пациента, врач, используя специальные методы, помогает ему начать и продолжать АРТ.	Определите стадию готовности пациента, используя технику WEMS[i], и проведите с ним беседу, стимулируя его к разговору и задавая вопросы, допускающие несколько ответов: “Я бы хотел поговорить с вами о лечении ВИЧ,” <пауза> “что вы об этом думаете?” На основании ответов пациента, определите стадию его готовности и дальше действуйте соответствующе[ii] Незамедлительное (тот же день) начало АРТ следует серьезно рассматривать в следующих ситуациях: - В условиях первичной ВИЧ-инфекции, особенно если есть клинические признаков и симптомы менингоэнцефалита (в течение нескольких часов). В этой ситуации врач может начать АРТ сразу после положительного первичного теста на ВИЧ до получения подтверждающих результатов тестирования на ВИЧ, таких как ВН ВИЧ. - При желании ВИЧ-положительного человека немедленно начать АРТ - Когда есть риск того, что пациент «потеряется» из наблюдения, если АРТ не будет назначена в тот же день.
Стадии готовности к началу АРТ	
Неосознанность: *“Мне это не нужно, я хорошо себя чувствую”.* *“Я не хочу об этом думать”.*	Поддержка: покажите, что вы уважаете позицию пациента / постарайтесь понять его убеждения в отношении здоровья и лечения / установите доверие / предоставьте краткую информацию в соответствии с индивидуальными потребностями пациента / назначьте дату следующего посещения.
Обдумывание: *“Я взвешиваю "за" и "против" и не знаю, что с этим делать”.*	Поддержка: покажите, что сомневаться - это нормально / поддержите пациента в оценке "за" и "против" / оцените, в какой информации нуждается пациент и помогите ему ее найти / назначьте дату следующего посещения.
Подготовка: *“Я хочу начать; я думаю, что лекарства позволят мне жить нормальной жизнью”.*	Поддержка: поддержите решение пациента / вместе с пациентом выберите наиболее подходящую схему лечения / расскажите ему о приверженности лечению, резистентности, побочных эффектах и т.д. / обсудите включение лечения в обычный распорядок дня / оцените веру пациента в собственные силы / Оцените его самоэффективность. Спросите: Уверены ли вы, что, начав лечение, вы сможете и дальше принимать лекарства так, как мы с вами договорились (указать, как именно)? Используйте шкалу VAS 0-10[iii] Обдумайте наработку навыков: • Обучение приему препаратов, возможно, с применением Системы электронного мониторинга приема препарата (MEMS), например, с использованием электронных таблетниц; • Лечение под непосредственным наблюдением с дальнейшим обучением • Использование напоминаний на мобильном телефоне, таблетниц и т.д.; • Ипользование, по мере необходимости, вспомогательных средств и привлечение других людей.
Действие: **“Я начну АРТ сейчас”.**	**"Последняя проверка": После того, как план лечения разработан, готов ли пациент начать АРТ, и есть ли АРТ в наличии?**
Лечение: *“Я буду продолжать” или ”У меня есть затруднения, которые продолжаются в течение длительного времени”* Предостережение: Пациент может вернуться на одну из предыдущих стадий, даже со стадии "лечение" на стадию "неосознанность"	Оценка: Приверженность - каждые 3-6 месяцев[iv] Оцените приверженность: Пациентам с хорошей приверженностью: покажите, что вы цените их успехи. Оценка: Мнение самого пациента о том, может ли он продолжать лечение и соблюдать схему лечения. Спросите: Вы уверены, что в следующие 3-6 месяцев вы будете принимать эти лекарства? Используйте шкалу VAS 0-10[iii] Для пациентов с неудовлетворительной приверженностью: используйте метод "отражения"[v] при обсуждении проблем; задавайте вопросы, допускающие несколько ответов, для выявления неправильных убеждений. Оценка: Стадии готовности; в зависимсти от нее поддержите пациента Оценка: Препятствий и облегчающие факторы[vi]. Назначьте дату следующего посещения и еще раз поддержите пациента

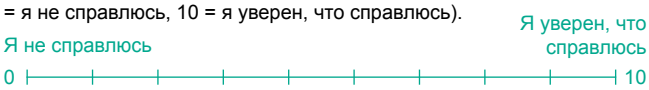
НАЧАТЬ АРТ

Существует несколько барьеров, способных влиять на принятие решений по поводу начала АРТ и на приверженность	
Выявление и обсуждение препятствий и облегчающих факторов	
Систематической оценке должны подлежать: • Депрессия[vii], см. стр. 69-70 • Когнитивные проблемы[viii], см. стр. 73 • Злоупотребление алкоголем или рекреационными наркотиками[ix], см. стр. 38, 40	Темы для обсуждения: • Социальная поддержка и раскрытие статуса • Медицинское страхование, непрерывность поставок препаратов • Факторы, связанные с лечением
Выявляйте, обсуждайте и устраняйте проблемы, с привлечением, по мере возможности, врачей-специалистов различных профилей.	

i WEMS: Ожидание (> 3 сек.), отклик, отражение, резюме [2]

ii Пациенты, приходящие к врачу, могут находиться на разных стадиях готовности: неосознанность, осознание или подготовка. Прежде всего, нужно определить ту стадию, на которой находится пациент, а затем поддержать его и далее действовать соответственно. В случае позднего обращения за медицинской помощью (CD4 < 350 кл/мкл), следует начать АРТ незамедлительно. Пациент нуждается в пристальном наблюдении и оптимальной поддержке. Назначьте дату следующего посещения в ближайшее время, т.е. через 1-2 недели.

iii VAS – это визуальная аналоговая шкала с диапазоном от 0 до 10 (0 = я не справлюсь, 10 = я уверен, что справлюсь).



iv Рекомендуемые вопросы по приверженности: “Как часто в последние 4 недели вы пропускали прием препаратов для лечения ВИЧ: каждый день, более 1 раза в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц, никогда?” / "Случалось ли вам пропускать два или более приемов подряд?” [3].

v Отзеркаливание: повторение того, что пациент сказал или выразил невербальным образом (например, гнев или разочарование) БЕЗ введения новых элементов путем новых вопросов или сообщений.

vi Приверженность долгосрочному лечению [4].

vii Опросник PHQ-2 или PHQ-9 [5]. Метаанализ показывает постоянную связь между депрессией и неприверженностью к АРТ не только у пациентов с клинической депрессией. Таким образом, оценка и интервенция, направленная на снижение тяжести депрессивных симптомов, важны даже при субклинической форме. Задайте вопросы: "Беспокоили ли Вас следующие проблемы в течение последних 2 недель? 1. Вам не хотелось ничего делать; 2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности." Ответы: Ни разу (0) / Несколько дней (1) / Более половины дней (2) / Почти каждый день (3). Если у пациента 2 или более баллов, задайте семь дополнительных вопросов, см. [6]

viii Задайте вопросы: “Чувствуете ли вы, что в повседневной жизни вам бывает трудно сосредоточиться?” / “Чувствуете ли вы, что медленно думаете?” / “Вам не кажется, что у вас проблемы с памятью?” / “Ваши друзья или родственники когда-нибудь замечали, что у вас проблемы с концентрацией внимания или с памятью?” [7].

ix Опросник FAST для выявления злоупотребления алкоголем, вопросы: Как часто в прошлом году Вы выпивали 6 или более доз (если женщина) или 8 или более доз (если мужчина) за один раз? Никогда=0, Реже раза в месяц=1, Раз в месяц=2, Раз в неделю=3, Каждый или почти каждый день=4. Остановитесь, если ответ 0 (Никогда). Задайте дополнительные вопросы, если ответ 1, 2, 3 или 4. См. [8].

x Алгоритм адаптирован из [9].

Рекомендации по началу АРТ у пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение[i]

В рекомендациях учтены степень обоснованности доказательств, степень прогрессирования ВИЧ-инфекции, а также наличие (или высокий риск развития) различных типов сопутствующих заболеваний.

АРТ рекомендована всем взрослым пациентам с хронической ВИЧ-инфекцией независимо от количества клеток CD4[i]

i Начало АРТ следует рекомендовать всегда, независимо от количества CD4, однако чем ниже количество CD4, тем больше необходимость начинать АРТ безотлагательно. АРТ также рекомендовано при любых уровнях CD4 для предотвращения передачи ВИЧ половым путем и снижения передачи ВИЧ от матери к ребенку (до третьего триместра беременности).

- Рекомендации, когда лучше начинать АРТ пациентам с туберкулезом и криптококковым менингитом, см. стр. 17 и 91.
- Исключение может быть сделано для пациентов с высоким количеством CD4 и ВН < 1000 копий/мкл, хотя даже у таких пациентов начало АРТ уменьшает воспаление и снижает риск инфекций, возникающих при высокой ВН ВИЧ.
- До начала АРТ рекомендуется провести анализ на генотипическую резистентность, желательно сразу после постановки диагноза ВИЧ; в противном случае - до начала АРТ.
- Если необходимо начать АРТ до того, как будут получены результаты теста на генотипическую резистентность, в схему лечения первого ряда рекомендуется включить препарат с высоким генетическим барьером к резистентности (например, ИП/р, ИП/к или DTG). Оптимально повторить анализы на CD4 и ВН ВИЧ перед началом лечения для более четкой оценки статуса инфекции и последующего ответа на АРТ.

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

А) Рекомендуемые схемы лечения (необходимо выбрать одну из представленных схем)[*,]**

Схема лечения	Дозировка	Меры предосторожности	Требования к питанию
2 НИОТ + ИИ			
ABC/3TC/DTG[i, ii]	ABC/3TC/DTG 600/300/50 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Антациды, содержащие Al/Ca/Mg, или мультивитамины следует принимать через некоторое время (минимум через 2 часа после или за 6 часов до). DTG 50 мг с рифампицином принимать 2 р/сут.	Нет
TAF/FTC[iii] или TDF/FTC[iii] + DTG	TAF/FTC 25/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут TDF/FTC 300/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут + DTG 50 мг, 1 таблетка 1 р/сут		Нет
TAF/FTC/EVG/c[iii] или TDF/FTC/EVG/c[iii, iv]	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Антациды, содержащие Al/Ca/Mг, или мультивитамины следует принимать через некоторое время (минимум через 2 часа после или за 6 часов до).	Во время еды
TAF/FTC[iii] или TDF/FTC[iii] + RAL	TAF/FTC 25/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут или TDF/FTC 300/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RAL 400 мг, 1 таблетка 2 р/сут	Не рекомендовано назначение совместно с антацидами, содержащими Al или Mg. RAL 400 или 800 мг в сочетании с рифампицином принимать 2 р/сут.	Нет
2 НИОТ + ННИОТ			
TAF/FTC/RPV[iii] или TDF/FTC/RPV[iii]	TAF/FTC/RPV 25/200/25 мг, 1 таблетка 1 р/сут или TDF/FTC/RPV 300/200/25 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Только если количество CD4 > 200 клеток/мкл и ВН ВИЧ <100 000 копий/мл. ИПП противопоказаны; Н2-блокаторы принимать за 12 часов до приема RPV или через 4 часа после него.	Во время еды
2 НИОТ + ИП/р или ИП/к			
TAF/FTC[iii] или TDF/FTC[iii] + DRV/c[v] или + DRV/r[v]	TAF/FTC 10/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут или TDF/FTC 300/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут DRV/c 800/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или + DRV 800 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RTV 100 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Следить за пациентами с аллергией на сульфаниламиды.	Во время еды

В) Альтернативные схемы лечения (использовать, если ни одна из предпочитаемых схем недоступна или неосуществима по какой-либо причине)

Схема лечения	Дозировка	Меры предосторожности	Требования к питанию
2 НИОТ + ИИ			
ABC/3TC[i, ii] + RAL	ABC/3TC 600/300 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RAL 400 мг, 1 таблетка 2 р/сут	Не рекомендовано назначение вместе с антацидами, содержащими Al или Mg. RAL 400 или 800 мг в сочетании с рифампицином принимать 2 р/сут.	Нет
2 НИОТ + ННИОТ			
ABC/3TC[i, ii] + EFV[vi]	ABC/3TC 600/300 мг, 1 таблетка 1 р/сут + EFV 600 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Только если ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл	Перед сном или за 2 часа до ужина
TDF/FTC/EFV[iii, vi]	TDF/FTC/EFV 300/200/600 мг, 1 таблетка 1 р/сут		
2 НИОТ + ИП/р или ИП/к			
TAF/FTC[iii] или TDF/FTC[iii] + ATV/c[vii,viii] или + ATV/r[vii,viii]	TAF/FTC 10/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут или TDF/FTC 300/200 мг, 1 таблетка 1 р/сут + ATV/c 300/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или + ATV 300 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RTV 1 таблетка 100 мг 1 р/сут		Во время еды
ABC/3TC[i, ii] + ATV/c[vii,viii] или + ATV/r[vii,viii]	ABC/3TC 600/300 мг, 1 таблетка 1 р/сут + ATV/c 300/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или + ATV 300 мг + RTV 1 таблетка 1 р/сут + 100 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Только если ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл	Во время еды
ABC/3TC[i, ii] + DRV/c[v] или + DRV/r[v]	ABC/3TC 600/300 мг, 1 таблетка 1 р/сут + DRV/c 800/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или + DRV 800 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RTV 1 таблетка 100 мг 1 р/сут	Следить за пациентами с аллергией на сульфаниламиды	Во время еды
Другие схемы			
RAL[ii] + DRV/c[v] или + DRV/r[v]	RAL 400 мг, 1 таблетка 2 р/сут + DRV/c 800/150 мг, 1 таблетка 1 р/сут или + DRV 800 мг, 1 таблетка 1 р/сут + RTV 100 мг, 1 таблетка 1 р/сут	Только если количество CD4 >200 кл/мкл и ВН ВИЧ <100 000 копий/мл. Совместное назначение с антацидами, содержащими Al или Mg, не рекомендуется.	Во время еды

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

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

i ABC противопоказан, если тест на HLA B*5701 дал положительный результат. Даже если результат теста на HLA B*5701 отрицателен, необходимо проконсультировать пациента на случай реакции гиперчувствительности. ABC следует использовать с осторожностью у пациентов с высоким риском ССЗ (>20%).

ii Используйте эту комбинацию, только если анализ на HBs Ag отрицателен.

iii В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил). При возможности следует заменить комбинированные препараты, содержащие TDF, на комбинированные препараты, содержащие TAF. При совместном применении с препаратами, которые ингибируют P-гликопротеин, TAF назначают в дозировке 10 мг; с препаратами, которые не ингибируют P-гликопротеин, TAF назначают в дозировке 25 мг. Решение, использовать TDF или TAF зависит от индивидуальных характеристик и доступности препарата. Существует ограниченное количество данные долгосрочных исследований TAF. Необходимо отдавать предпочтение**** TAF***, а не TDF у пациентов с:
- установленный или высокий риск ХЗП, см. стр. 51;
- совместный прием с нефротоксическими препаратами или предшествующей токсичностью TDF, см. стр. 52;
- остеопороз/прогрессирующая остеопения или факторы риска, см. стр. 48;
- переломы в анамнезе, см.стр. 50.

*** Имеются ограниченные данные об использовании TAF с оСКФ <30 мл/мин; **** Экспертное мнение в ожидании клинических данных.

iv TDF/FTC/EVG/c использовать, только если оСКФ ≥ 70 мл/мин. Не рекомендуется назначать TDF/FTC/EVG/c пациентам с оСКФ <90 мл/мин, если это не является предпочтительной схемой.

v Одно исследование показало увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний с кумулятивным использованием DRV [13].

vi EFV: не назначать, если в анамнезе есть попытки суицида или психическое заболевание; не активны в отношении штаммов группы ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы O.

vii Совместное применение ИПП противопоказано. Если совместное применение с ИПП неизбежно, рассмотрите альтернативный режим; можно увеличить дозу ATV до 400 мг 1 р/сут, рекомендуется тщательный клинический мониторинг. Не рекомендовано превышать дозы ИПП, сравнимые с омепразолом 20 мг. Их следует принимать приблизительно за 12 часов до ATV/r. Антагонисты H2 необходимо принять за 12 часов до или через 4 часа после ATV.

viii Потенциальная почечная токсичность с ATV/r и ATV/c.

Первичная ВИЧ-инфекция (ПВИ)

Определение первичной ВИЧ-инфекции[i-iv]

- Контакт, при котором имел место высокий риск инфицирования, в предшествующие 6 месяцев и
- Определяемая ВН ВИЧ в плазме (антиген p24 и/или ВН ВИЧ) и/или
- Прогрессирующая реактивность антител к ВИЧ (отрицательная или от неопределяемой до положительной).
- Присутствие (23-92%) или отсутствие клинических симптомов.

Классификация ПВИ[i-iv]

- Острая инфекция: обнаружение ВИЧ (антиген p24 и/или РНК ВИЧ) при отсутствии антител к ВИЧ.
- Недавняя инфекция: выявление антител к ВИЧ; в течение периода до 6 месяцев после инфицирования.

Начало лечения[v-vi]

Лечение ПВИ рекомендовано для всех пациентов с ВИЧ-инфекцией. При некоторых обстоятельствах рекомендовано безотлагательное начало лечения.

Обстоятельства, при которых следует начать лечение безотлагательно

Острая инфекция
Тяжелые или длительно сохраняющиеся симптомы
Неврологическое заболевание
Возраст ≥ 50 лет
Количество CD4 < 350 кл/мкл

Основания для рекомендации начала АРТ:

- Подтвержденные вирусологические и иммунологические преимущества и ожидаемые клинические преимущества раннего начала терапии[v].
- Сниженный риск передачи.
- Как правило, короткий интервал между обнаружением ПВИ и количеством CD4 <500 кл/мкл.
- Сниженный уровень тревожности пациента и поддержка раскрытия статуса его контактам.

Пациент с ВИЧ-инфекцией должен хотеть принимать терапию, и консультирование должно быть направлено на обсуждение преимуществ раннего начала лечения. Также пациента с ВИЧ-инфекцией необходимо проинформировать о потенциальных недостатках раннего начала лечения[vi].

Пациенты с бессимптомным протеканием ПВИ с недавним инфицированием и сохранившимися CD4, которые решили отложить терапию, должны наблюдаться в соответствии с рекомендациями, разработанными для установленной (хронической) ВИЧ-инфекции. Если лечение начато, его следует продолжать. Последующее прерывание лечения не рекомендуется.

Выбор лечения

- Пациента с ВИЧ-инфекцией желательно привлечь к клиническим исследованиям стратегий излечения ВИЧ.
- Необходимо получить любые сведения об использовании пациентом до- или пост-контактной профилактики и принять это во внимание при выборе начальной схемы лечения.
- Тест на резистентность рекомендован для всех пациентов сразу после установления диагноза. Рекомендуется провести тест на генотипирование (а не на фенотипирование) вследствие его повышенной чувствительности и более широкой доступности.
- Если есть показания к незамедлительному началу лечения (см. табл.), лечение может быть начато до получения результатов теста на резистентность. Хотя появляются новые доказательства, согласно текущим рекомендациям, в таких случаях для начала лечения следует отдавать предпочтение схеме, основанной на ИП/р или ИП/к для того, чтобы увеличить барьер к развитию резистентности ко всей схеме лечения. Также необходимо включить в схему ИИ, чтобы вызвать быстрое подавление вирусной нагрузки. Следует рассмотреть возможность назначения комбинации TDF или TAF, FTC и бустированного DRV или ИИ, и, при необходимости, скорректировать схему после получения результатов теста на резистентность и подавления вирусной нагрузки. Если такая схема недоступна, при выборе лечения следует руководствоваться национальными эпидемиологическими данными о распространенности и формах передаваемой резистентности к лекарствам (если таковая существует и является достаточно репрезентативной).

Другие рекомендации

- Всем ВИЧ-инфицированным пациентам следует пройти диагностику заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз), ВГВ и ВГС. Выявление сероконверсии антител может быть отложено, но необходимо провести анализ на вирусную РНК для выявления недавнего инфицирования ВГС.
- Всем ВИЧ-позитивным женщинам репродуктивного возраста необходимо сдать тест на беременность.
- Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией необходимо провести консультирование относительно высокого риска передачи, профилактических мер и важности информирования партнеров.

i РНК ВИЧ-1 начинает выявляться в плазме примерно через 11 дней после контакта, приблизительно за 7 дней до p24 Ag и за 12 дней до появления антител к ВИЧ.

ii При возможности использовать Вестерн-блот (WB) или Иммуноблот для определения стадии инфекции, согласно следующим показаниям [12];

- Стадия I: Только положительный результат теста на РНК ВИЧ (средняя продолжительность 5 дней). Медиана ВН ВИЧ 2 000 копий/мл (IQR 300-20 000 копий/мл), и <100 копий/мл у приблизительно 10% пациентов с ВИЧ-инфекцией. Низкие уровни ВН ВИЧ должны быть интерпретированы с осторожностью из-за риска ложноположительного результата (например, в результате наличия посторонних веществ);
- Стадия II: Только положительный результат на РНК ВИЧ и p24 Ag (в среднем 5,3 суток). Примечание: ВН ВИЧ обычно >10 000 копий/мл.
- Стадия III: Положительный результат на РНК ВИЧ, антиген p24 и антитела к ВИЧ посредством иммуноанализа, отсутствие специфических бэндов при вестерн-блоттинге (в среднем 3,2 дней);
- Стадия IV: как Стадия III, но полосы неопределенной принадлежности на вестерн-блоте (в среднем 5,6 дней);
- Стадия V: как и Стадия III, но на реактивных полосах вестерн-блота не обнаруживается p31 (в среднем 69,5 дней);
- Стадия VI: как и Стадия III, но вестерн-блот показывает полную реактивность, включая бэнд p31 (неопределенный).

iii Все пациенты с определяемой ВН ВИЧ и отрицательной или неопределяемой серологической реакцией должны получить подтверждение сероконверсии антител к ВИЧ при последующем тестировании. Интервал тестирования (вплоть до стадии V) – одна неделя.

iv Некоторые центры могут иметь доступ к серологическим маркерам уровня заболеваемости (например, тест на авидность антител), которые могут определить инфекцию, приобретенную в течение прошедших 3-6 месяцев. Надежность метода варьируется, и результаты следует интерпретировать с осторожностью, если они являются единственными индикаторами недавней инфекции.

v Потенциальные преимущества начала терапии при острой инфекции – снижение тяжести острых симптомов; понижение уровня ВН ВИЧ и размера резервуара ВИЧ; снижение скорости генетической эволюции вируса; понижение уровней иммунной активации и воспаления; сохранение иммунной функции и целостности лимфоидной ткани; возможная защита нервной системы и кишечника, возможное улучшение системы послелечебного контроля и ответа на стратегии искоренения инфекции в бущущем. Данные эффекты наиболее вероятны, если начало лечения приходится на острую фазу первичной ВИЧ-инфекции.

vi Потенциальные недостатки начала терапии: в настоящее время отсутствуют убедительные контролируемые доказательства того, что лечение первичной стадии ВИЧ-инфекции имеет клинические преимущества в долгосрочной перспективе (по сравнению с началом терапии после первичной стадии ВИЧ-инфекции). Данные в пользу немедленного начала лечения главным образом получены на основе результатов лечения пациентов с симптоматической первичной ВИЧ-инфекцией. Низкая вероятность последующего контроля; перерыв в лечении приводит к росту ВН ВИЧ и маркеров воспаления; возможные неблагоприятные последствия долгосрочного применения АРТ (токсичность, резистентность к препаратам). Небольшое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией могут спонтанно контролировать инфекцию без лечения (элитные контроллеры).

Доступны видео-лекции он-лайн Когда начинать АРТ-Часть 1, Когда начинать АРТ-Часть 2, Схемы для начала АРТ-Часть 1 и Схемы для начала АРТ-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией

Определение вирусологической супрессии

В клинических испытаниях, исследующих стратегии смены схем, супрессия определяется количеством ВН ВИЧ < 50 копий/мл по крайней мере в течение 6 месяцев.

Показания

1. **Документально подтвержденная токсичность,** вызванная одним или более АРВ-препаратом, включенным в схему. Примеры такой токсичности: липодистрофия (d4T, AZT), побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (EFV), диарея (PI/r) и желтуха (ATV), проксимальная почечная тубулопатия и низкая минеральная плотность костной ткани (TDF), см. Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам).
2. **Предотвращение долгосрочной токсичности.** Пример подобной смены схемы: профилактика липодистрофии у пациентов, принимающих d4T или AZT и профилактика проксимальной почечной тубулопатии с TDF, см. Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам).
3. **Упреждение тяжелых лекарственных взаимодействий**
4. **Запланированная беременность**
5. **Старение и/или сопутствующее заболевание** с возможным негативным влиянием препаратов в текущей схеме, например, риск ССЗ, метаболические показатели.
6. **Упрощение схемы:** Снизить количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов, скорректировать ограничения в пище и улучшить приверженность.
7. **Начало лечения ВГС в случае лекарственного взаимодействия,** см. Взаимодействие между АППД и АРВ-препаратами.

Принципы

Клиницистам всегда следует рассматривать возможные побочные эффекты или проблемы переносимости с текущими антиретровирусными схемами. Не следует полагать, что пациент с ВИЧ-инфекцией адаптировался и хорошо переносит текущую схему, опираясь только на супрессию ВН ВИЧ.

1. Целями изменения схемы лечения должны являться устранение или улучшение нежелательных явлений, содействие адекватному лечению сопутствующих заболеваний и повышение качества жизни.
2. Особо важно при смене схемы не подвергать риску вирусологическую супрессию. У пациентов с отсутствием вирусологических неудач и резистентности в анамнезе, смена схемы лечения влечет низкий риск последующей неудачи, если клиницисты выберут одну из рекомендованных комбинаций терапии первой линии. Большинство клинических испытаний, показывающих не меньшую эффективность нового режима после смены, активно исключали пациентов с выявленными ранее вирусологическими неудачами.
3. Перед любой сменой схемы лечения необходимо проанализировать полную историю приема АРВ-препаратов пациентом с его показателями ВН ВИЧ, вопросами переносимости и накопительного генотипического исследования резистентности к препаратам.
4. ИП/р или ИП/к может быть заменен на небустированный ATV, ННИОТ или ИИ только если может быть гарантирована полная активность двух НИОТ, оставшихся в схеме лечения. Смену схемы следует планировать особенно тщательно, если это может привести к снижению генетического барьера схемы в случае предшествующих вирусологических неудач. До того, как менять схему, следует пересмотреть полную историю АРТ и доступные результаты тестов на резистентность и ВН ВИЧ и убедиться, что нет лекарственного взаимодействия, которое может привести к субоптимальной концентрации препаратов в крови (например, небустированный ATV и TDF).
5. До смены препаратов необходимо учесть варианты других схем лечения в случае потенциальной вирусологической неудачи при применении новой схемы. Например, развитие мутации M184V RT у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые потерпели вирусологическую неудачу при приеме схемы, содержащей 3TC, может исключать применение всех доступных на сегодня комбинированных препаратов "вся схема в одной таблетке".
6. Смена одного препарата на другой с одинаковым генетическим барьером (например, EFV на RAL) обычно считается безопасной в вирусологическом плане при отсутствии резистентности к новому компоненту схемы.
7. Следует внимательно рассматривать возможность лекарственных взаимодействий с новой схемой.
8. Если смена схемы предполагает прекращение приема TDF и исключение начала приема TAF, следует проверить у пациента статус ВГВ (избегайте прекращение приема TDF у пациентов с хроническим ВГВ, определите статус вакцинации от ВГВ).
9. Следует провести осмотр пациентов с ВИЧ-инфекцией вскоре после смены схемы лечения (например, через 4 недели), чтобы убедиться, что поддерживается уровень супрессии, и проверить схему на возможную токсичность.
10. Если пациент с ВИЧ-инфекцией принимает терапию и хорошо переносит схему, которая больше не является предпочтительным вариантом, в изменении схемы нет необходимости. Например: пациент хорошо переносит схему, содержащую EFV.
11. Доступны видео-лекции он-лайн - Изменение схем АРТ веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Щадящие стратегии

Двойная терапия:
DTG + RPV
3TC + (DRV/r или DRV/c) или
3TC + (ATV/r или ATV/c)
Клинические исследования не показали, что эти стратегии связаны с более частыми случаями возвратной виремии по сравнению с тройной терапией.

Монотерапия с DRV/r:
В клинических исследованиях эта стратегия была связана с более частыми случаями возвратной виремии по сравнению с тройной терапией. В качестве исключения монотерапия с DRV/r может быть подходящим вариантом лечения пациентов, которым не показана двойная терапия.

Двойная терапия с 3TC + ИП/р или монотерапия с DRV/r могут быть назначены только лицам a) у которых отсутствует резистентность к ИП, b) при супрессии ВН ВИЧ до < 50 копий/мл по крайней мере в течение последних 6 месяцев и c) при отсутствии ко-инфекции с хроническим ВГВ.

Нерекомендуемые стратегии

a. Монотерапия с ATV/r
b. Монотерапия с DTG
c. Тройная комбинация НИОТ
d. Комбинация 2-х препаратов, например, 1 НИОТ + 1 ННИОТ, или 1 НИОТ + 1 небустированный ИП, или 1 НИОТ + RAL, или 2 НИОТ, MVC + RAL, ИП/р или ИП/к + MVC, ATV/r или ATV/c + RAL.
e. Прерывистая терапия, последовательные или длительные перерывы в лечении.

Вирусологическая неудача

Определение	**НЕПОЛНАЯ СУПРЕССИЯ**: ВН ВИЧ > 200 копий/мл через 6 месяцев[i] после начала терапии у пациентов, ранее не принимавших АРТ. **ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ВН**: подтвержденная ВН ВИЧ > 50 копий/мл у пациентов с ранее неопределяемой ВН ВИЧ.
Общие меры	Пересмотреть ожидаемую эффективность схемы лечения
	Оценить приверженность пациента, его готовность, переносимость, лекарственные взаимодействия и взаимодействия препаратов с продуктами питания, психосоциальное состояние пациента
	Выполнить тест на резистентность к препаратам неэффективной схемы лечения (обычно выполняется при ВН ВИЧ > 350-500 копий/мл и в специализированных лабораториях при более низких уровнях виремии) и получить результаты теста на резистентность из анамнеза, для определения исходных зарегистрированных мутаций
	Выполнить тест на тропизм
	По возможности, провести терапевтический мониторинг лекарств
	Просмотреть историю АРВ-лечения в анамнезе
	Определить возможные варианты лечения: активные и потенциально активные препараты/комбинации
Как поступать в случае вирусологической неудачи	**Если ВН ВИЧ > 50 и < 500 копий/мл, то:**
	Проверить приверженность
	Проверить уровень ВН ВИЧ в плазме крови через 1-2 месяца
	Если генотип определить невозможно, то рассмотреть возможность смены схемы, исходя из ранее проводимого лечения и данных о резистентности в анамнезе
	Если подтверждается уровень ВН ВИЧ > 500 копий/мл, то:
	Изменить схему лечения в максимально короткий срок. Какие именно препараты менять – будет зависеть от результатов теста на резистентность:
	Если мутаций резистентности не обнаружено, перепроверить приверженность пациента,
	Если мутации резистентности обнаружены, то сменить схему лечения на супрессивную с учетом истории лечения; рекомендуются консультации со специалистами различного профиля
	Цель новой схемы лечения: ВН ВИЧ < 50 копий/мл через 6 месяцев

В случае наличия мутаций резистентности	**Общие рекомендации:**
	В новой схеме использовать, по меньшей мере, 2 или лучше 3 активных препарата (включая активные препараты из ранее использовавшихся классов), исходя из предыдущих мутаций резистентности, которые присутствуют в текущем или предыдущем генотипическом тесте
	Любая схема должна включать в себя как минимум 1 полностью активный ИП/р (например, DRV/r) плюс 1 препарат из класса, который раньше не использовался, например, ингибитор слияния, ИИ или антагонист CCR5 (если тест на тропизм показывает наличие только R5-тропного вируса), или 1 ННИОТ (например, ETV), выбранный по результатам генотипического теста
	Если на основании данных о резистентности осталось < 2 активных препаратов, то отложить изменения, за исключением случаев с низким уровнем CD4 (< 100 кл/мкл) или случаев с высоким риском клинического ухудшения, когда целью является сохранение иммунной функции посредством частичного снижения вирусной нагрузки (снижение > $1*\log_{10}$) при повторном использовании АРВ-препаратов
	Если варианты ограничены, необходимо рассмотреть экспериментальные препараты или новые препараты, отдавая предпочтение участию в клинических исследованиях (но при этом следует избегать функциональной монотерапии)
	Прерывание лечения не рекомендуется.
	В отдельных случаях, возможно, продолжить применение 3TC или FTC даже при доказанной мутации резистентности (M184V/I)
	При наличии нескольких вариантов схем критерии предпочтительного выбора схем включают в себя: упрощение схемы, оценку риска токсичности, лекарственное взаимодействие, потенциальную терапию спасения

i У пациентов с очень высоким базовым уровнем ВН ВИЧ (> 100 000 - 500 000 копий/мл) подавление вирусной нагрузки может занять более 6 месяцев.

Доступны видео-лекции он-лайн Приверженность и профилактика лекарственной устойчивости веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин

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

Критерии начала АРТ у беременных женщин (см. различные сценарии)	**Такие же, как для небеременных**
Цель лечения беременных женщин	Полная супрессия ВН ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и, особенно, к моменту родов. В некоторых случаях риск передачи составляет от 0 до < 0,5%
Тестирование на резистентность	Так же, как для небеременных, то есть перед началом АРТ и в случае вирусологической неудачи
СЦЕНАРИИ	
1. Женщины, которые во время АРТ собираются забеременеть	1. Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности (ddI + d4T, тройные комбинации НИОТ)
2. Женщины, забеременевшие во время приема АРТ	2. Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности (ddI + d4T, тройные комбинации НИОТ)
3. Женщины, забеременевшие, и которые все еще не принимают АРТ	3. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ как можно раньше и не позднее начала 2-го триместра беременности
4. Женщины, которые начинают наблюдаться в конце второго или в третьем триместре	4. Начать АРТ незамедлительно, и, в случае высокой ВН, рассмотреть возможность добавления ИИ в качестве препарата предпочтительного выбора для быстрого снижения ВН и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов
5. Женщины, у которых можно определить ВН ВИЧ в третьем триместре беременности	5. Провести тест на резистентность и рассмотреть вопрос о смене схемы или о добавлении ИИ (если его нет в схеме) для быстрого снижения ВН
Схемы АРТ во время беременности	Такие же, как для небеременных
	Если в схему входит RAL, EVG/c, DTG, RPV или DRV/r: можно продолжать
	Из ИП/р предпочтительным препаратом является ATV/r
	EFV является подходящей альтернативой для беременных женщин, которым необходимо начать лечение. Возможно продолжение использования EFV, если применение было начато до беременности
	NVP не назначается, если он не входил в схему ранее, но если лечение этим препаратом было начато перед беременностью, то его можно продолжать
	Ограниченное количество данных по использованию TAF и COBI у беременных: не назначать в схемах начала терапии
Препараты, противопоказанные во время беременности	ddI + d4T, тройные комбинации НИОТ
Внутривенное введение зидовудина в родах	Только если ВН ВИЧ > 50 копий/мл на 34-36 неделе
Однократная доза NVP в родах	Не рекомендуется
Кесарево сечение	Только если ВН ВИЧ > 50 копий/мл на 34-36 неделе
Грудное вскармливание	Грудное вскармливание не рекомендовано. В случае, если женщина настаивает на грудном вскармливании, рекомендовано усиленное наблюдение за клиническими и вирусологическими показателями как матери, так и младенца

АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ

Принципы

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

У всех пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ следует начинать АРТ независимо от уровня CD4. Наблюдение за лечением и оценка приверженности имеют важное значение.

Рекомендуемое время начала АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ, в зависимости от CD4

Если CD4 < 50 кл/мкл*,**: Как только установлена переносимость противотуберкулезного лечения, и, по мере возможности, в течение 2 недель.

Если CD4 ≥ 50 кл/мкл: Можно отложить до 8-12 недели после начала противотуберкулезного лечения, особенно если имеются затруднения, связанные с взаимодействием препаратов, приверженностью или токсическими эффектами.

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

* Помните о том, что ответом на АРТ, начатую слишком рано и при низком количестве CD4 может быть воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ). Следует рассмотреть вопрос о применении кортикостероидов для лечения симптоматического ВСВИ, определяя дозировку и продолжительность в зависимости от реакции на лечение.
Доступны видео-лекции он-лайн ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 1 и ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

** Несмотря на то, что, по имеющимся данным, пороговое значение определяется равным 50 кл/мкл, ввиду суточных изменений количества CD4, пороговое значение, равное 100 кл/мкл, может быть более подходящим.

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

TDF/FTC + RAL или TDF/FTC/EFV (см. таблицу для коррекции дозировки с рифамицинами).

Альтернативные схемы

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

- TDF/FTC + ИП/р, с использованием рифабутина вместо рифампицина (См. таблицу для коррекции дозировки рифабутина). Применять с осторожностью.
- TDF/FTC + DTG 2 р/сут*** с рифампицином.

В странах, где недоступны ни DTG, ни рифабутин, следующие комбинации также могут использоваться в качестве краткосрочной альтернативы до завершения лечения туберкулеза:

- Рифампицин плюс фиксированная комбинация ABC/3TC/ZDV 2 р/сут + TDF 1р/сут (если ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл).
- Рифампицин плюс двойная дозировка LPV/r или с супербустированным RTV (400 мг 2 р/сут) + LPV.
- Для других схем, основывающихся на применении 2 НИОТ плюс NVP, RPV, ETV или MVC, следует проконсультироваться со специалистом по лечению ВИЧ.

*** Доступны только фармакокинетические, а не клинические данные, применять с осторожностью.

Значительные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и рифампицином/рифабутином

Класс АРВ-препаратов	Конкретные АРВ-препараты	Взаимодействия препаратов и рекомендуемая коррекция дозировки для одного или обоих препаратов
НИОТ[i]		Рифампицин: стандартная дозировка всех препаратов
		Рифабутин: стандартная дозировка всех препаратов
ИП/р и ИП/к		Рифампицин: не рекомендуется
ИП/р	Регулярно проверять печеночные ферменты и, по возможности, проводить терапевтический мониторинг ИП	Рифабутин: дозировка 150 мг 1р/сут[ii]. ИП/р в стандартной дозировке
ИП/к		Рифабутин: не рекомендуется. При необходимости, рекомендуемая дозировка рифабутина: 150 мг 1р/сут[iii]
ННИОТ	EFV	Рифампицин: Коррекция дозировки не требуется. Рекомендуется стандартная дозировка АРТ TDM после 2 недель
		Рифабутин: 450 мг в день EFV: стандартная дозировка
	NVP	Не рекомендуется ни рифампицин, ни рифабутин.
	RPV	Рифампицин: не рекомендуется.
		Рифабутин: стандартная дозировка Доза RPV должна быть увеличена (применять с осторожностью)
	ETV	Рифампицин: не рекомендуется.
		Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов (мало данных – применять с осторожностью)
ИИ	EVG/c	Рифампицин: не рекомендуется.
		Рифабутин: 150 мг 1р/сут. EVG: стандартная дозировка. Применять с осторожностью.
	RAL	Рифампицин: стандартная дозировка. RAL 800 мг 2 раза в день (стандартная дозировка тоже может быть применена)
		Рифампицин: стандартная дозировка. RAL 800 мг 2 раза в день (стандартная дозировка тоже может быть применена)
	DTG	Рифампицин: стандартная дозировка. DTG 50 мг 2 р/сут (применять только при отсутствии резистентности к ИИ)
		Рифабутин: стандартная дозировка обоих препаратов
Другая АРТ	MVC	Рифампицин: MVC 600 мг 2 р/сут
		Рифабутин: Стандартная дозировка MVC (300 мг 2 р/сут при отсутствии ИП, 150 мг 2 р/сут при применении ИП)

i Взаимодействие между TAF и рифампицином пока не может быть тщательно оценено. Так как TAF может быть восприимчив к индукции ферментов, следует избегать его использования во время лечения ТБ с применением рифампицина.

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

iii Доступно слишком мало данных. Применять с осторожностью и всегда консультироваться со специалистом по лечению ВИЧ. Некоторые эксперты советуют применять рифабутин в дозировке 150 мг х3/ в неделю в присутствии COBI, чтобы снизить риск токсичности. При применении 150 мг 1р/сут, проводить тщательный мониторинг токсичности рифабутина.

Постконтактная профилактика (ПКП)

Постконтактная профилактика (ПКП) рекомендуется в случае:

Риск	Характер контакта	Статус пациента-источника ВИЧ
Кровь	Подкожное или внутримышечное проникновение иглой для внутривенных или внутримышечных инъекций, либо с помощью внутрисосудистого устройства.	ВИЧ-инфицированный, или же человек, текущий серостатус которого неизвестен, но есть факторы риска инфицирования ВИЧ
	Повреждение кожного покрова острым инструментом (ланцетом и т.п.), иглой для внутримышечных или для подкожных инъекций, либо хирургической иглой Контакт > 15 мин с участием слизистых оболочек или поврежденной кожи	ВИЧ-инфицированный
Генитальные выделения	Анальный или вагинальный секс	ВИЧ-инфицированный с положительным результатом на виремию или же серостатус неизвестен, но есть факторы риска инфицирования ВИЧ. Если ВИЧ-инфицированный пациент-источник принимает АРТ, необходимо начать ПКП, повторить анализ на ВН ВИЧ и, если она неопределяемая, прием ПКП можно прекратить
	Рецептивный оральный секс с эякуляцией	ВИЧ-инфицированный. с положительным результатом на виремию
Потребление инъекционных наркотиков	Обмен шприцами, иглами, материалом для приготовления или любым другим материалом	ВИЧ-инфицированный

- Рекомендуется выполнение экспресс-тестирования пациентов-источников на ВГС и ВИЧ (если ВИЧ-статус неизвестен).
- Если пациент-источник является ВИЧ-инфицированным и получает АРТ, то следует провести тест на резистентность (если ВН определяемая).
- Подобрать индивидуальную схему ПКП, в соответствии с историей болезни пациента-источника и результатами предыдущих тестов на резистентность.
- В случае полового контакта, если ВИЧ-инфицированный пациент-источник имеет документально подтвержденную неопределяемую ВН ВИЧ, применять ПКП больше не рекомендуется.
- Лучше всего начать ПКП в течение менее чем 4 часов после контакта, и обязательно не позднее, чем через 48/72 часа
- Продолжительность ПКП: 4 недели (если нет показаний к его прекращению).
- Схемы ПКП: TDF/FTC (альтернатива: ZDV/3TC) + RAL 2 р/сут, или + DRV/r 1р/сут или + LPV/r 2 р/сут. TDF/FTC + DTG 1р/сут также можно рассматривать в качестве альтернативы.
- Следует избегать использования TAF в качестве ПКП по причине недостаточного количества данных по его использованию в клинической практике.

В случае полового контакта провести полный скрининг заболеваний, передающихся половым путем.

В случае полового контакта провести консультацию по экстренной контрацепции.

- Последующее наблюдение:
  - Серологическое обследование на ВИЧ + ВГВ и ВГС, тест на беременность (женщины) в течение 48 часов после контакта;
  - Повторная оценка показаний к ПКП специалистами по ВИЧ-инфекции в течение 48-72 часов;
  - Оценка переносимости схемы ПКП;
  - Анализ на трансаминазы, ПЦР ВГС, серологический анализ на ВГС через месяц, если источник (по данным наблюдения или предположительно) был ВГС-позитивным.

Доконтактная профилактика (ДКП)

1. ДКП должна применяться у взрослых с высоким риском инфицирования ВИЧ, если презерватив используется не при каждом половом акте. Перед тем, как начинать ДКП, необходимо подтвердить серологический статус на ВГВ.

- Рекомендовано для мужчин без ВИЧ-инфекции, имеющих секс с мужчинами (МСМ), а также для трансгендеров, использующих презерватив не при каждом половом акте со случайными партнерами или с ВИЧ-инфицированными партнерами, которые не принимают терапию. Недавняя ИППП, использование пост-контактной профилактики или "химсекс" могут являться маркерами повышенного риска инфицирования ВИЧ.
- Может быть предложена ВИЧ-отрицательным гетеросексуальным мужчинам и женщинам, которые непоследовательны в использовании презервативов и имеют нескольких половых партнеров, среди которых с высокой вероятностью есть люди с ВИЧ-инфекцией, не принимающие терапию.

2. ДКП является медицинским вмешательством, которое предоставляет высокий уровень защиты от инфицирования ВИЧ, но не защищает от других ИППП, и должно использоваться в сочетании с другими методами профилактики, включая использование презервативов.
Использование ДКП должно контролироваться врачом, имеющим опыт в области сексуального здоровья и применения АРТ, по возможности в рамках совместного наблюдения за пациентом.

   Рекомендуется применение следующих процедур:

- Документально подтвержденный отрицательный результат тест-системы четвертого поколения на ВИЧ до начала ДКП. Во время применения ДКП такой тест должен проводиться каждые три месяца, и применение ДКП должно быть сразу же остановлено в случае ранних клинических признаков сероконверсии или положительного результата диагностического теста на ВИЧ, а пациента необходимо перевести для обследования в Центр СПИДа.
- До начала ДКП необходимо определить серологический статус ВГВ. Если результат анализа на HBs Ag положительный, см. Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов B и C, сочетанных с ВИЧ-инфекцией.
- Объяснить, что ДКП не предохраняет от других типов ИППП; проводить анализы на ИППП (включая ВГС) в начале ДКП и регулярно во время использования ДКП.
- Объяснить, что ДКП может повлиять на состояние здоровья почек и костей (см. стр. 52 и 48). Перед началом ДКП необходимо проверить почечную функцию и проверять почечную функцию и плотность костного минерала во время приема ДКП в соответствии с руководством по применению TDF.
- Объяснить, что ДКП, как и любой другой метод профилактики, действует только в случае приема препаратов. Рекомендуется провести консультацию по приверженности.
- Объяснить, что ДКП может назначаться на длительный срок, но каждое последующее использование ДКП должно быть назначено на максимальный период в 3 месяца (90 таблеток), чтобы гарантировать соответствующий мониторинг.
- Доступны видео-лекции он-лайн ДКП-Часть 1 и ДКП-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

3. Схема ДКП

- TDF/FTC 300*/200 мг 1 таблетка 1р/сут. Для МСМ с рискованным сексуальным поведением дозировка ДКП может быть изменена "по запросу" (двойная дозировка препарата за 2-24 часа до каждого полового сношения, затем две единичные дозировки препарата, через 24 и 48 часов после первого приема препарата). Если дозировка менялась "по запросу", суммарное количество препарата за неделю не должно превышать 7 таблеток.
- Использование генериков TDF/FTC, при их наличии, может уменьшить стоимость ДКП, что является ключевым для использования ДКП в программах общественного здравоохранения.
- На данный момент нет данных по использованию 3TC или TAF в клинической практике в качестве ДКП.

* В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат).

Побочные эффекты АРВ-препаратов (по классам)

Жирный шрифт: Частые эффекты
Красный цвет: Тяжелые эффекты
Черный цвет: Не частые и не тяжелые[i]

	Кожа	ЖКТ	Печень	ССС	Локо моторная система	Моче половая система	Нервная система	Жировые отложения	Метабо-лизм	Прочее
НИОТ										
ABC	Сыпь*	Тошнота* Диарея*		ИБС						*Синдром системной гиперчувстви-тельности (HLA*B5701-зависимый)
ZDV[ii]	Пигмента-ция ногтей	Тошнота	Стеатоз		Миопатия, Рабдо-миолиз			**Липоатро-фия**	Дислипи-демия Гиперлак-татемия	Анемия
d4T[ii]		Панкреатит	**Стеатоз**				**Перифе-рическая нейропа- тия нейропатия**		**Дислипи-демия,** Гиперлак-татемия	
ddI[ii]			Стеатоз, фиброз печени	ИБС					Гиперлак-татемия	
3TC										
FTC										
TDF[iii]			Гепатит		↓ МПК, остеомаля-ция ↑ Риск пере-ломов	↓ оСКФ, Синдром Фанкони				
TAF[iii]										
ННИОТ										
EFV	Сыпь		Гепатит				**Депрессия, расстрой-ства сна, головная боль** Суицидаль-ные мысли		**Дислипи-демия** Гинекома-стия	**↓ 25(OH) витамин D**
ETV	Сыпь									
NVP	Сыпь*		Гепатит*							*Системная гиперчувстви-тельность (в зависимости от CD4 и пола)
RPV	Сыпь		Гепатит			↓ оСКФ[iv]	Депрессия, расстрой-ства сна, головная боль			
PIs										
ATV[v]		**Тошнота Диарея**[vii]	**Гипер-билируби-немия** Желтуха Холелитиаз			↓ оСКФ, неф-ролитиаз			Дислипи-демия	
DRV[v]	Сыпь			ИБС		Нефроли-тиаз			Дислипи-демия	
FPV[vi]	Сыпь			ИБС					**Дислипи-демия**	
IDV[vi]	**Сухость кожи,** дистрофия ногтей		Желтуха	ИБС		**Нефроли-тиаз**		**↑ Висце-ральный жир**	**Дислипи-демия** Сахарный диабет	
LPV				ИБС		↓ оСКФ			**Дислипи-демия**	
SQV[vi]									Дислипи-демия	
TPV[vi]			Гепатит				Внутри-черепные кровоизли-яния		Дислипи-демия	

Бустинг										
RTV						↓ **оСКФ**[iv]				
COBI						↓ **оСКФ**[iv]				
Ингибитор фузии										
ENF	Постинъ-екционные инфиль-траты									Гиперчувстви-тельность
ИИ										
RAL		Тошнота			Миопатия, Рабдоми-олиз		Расстройст-ва сна, головная боль			Синдром системной гиперчувстви-тельности[viii]
DTG	Сыпь		Тошнота			↓ оСКФ[iv]	**Расстрой-ства сна, головная боль**			Синдром системной гиперчувстви-тельности (<1%)
EVG/c		**Тошнота,** диарея	**Гипербили-рубинемия**			↓ **оСКФ**[iv]	Расстройст-ва сна, головная боль			
Ингибиторы CCR5										
MVC			Гепатит							

i **"Частые побочные эффекты" (осложнения, которые могут проявиться не менее чем у 10% ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ) выделены жирным шрифтом.** "Тяжелые побочные эффекты" (осложнения, которые могут представлять опасность для жизни пациента и требуют немедленной медицинской помощи) выделены красным цветом.
"Нечастые и нетяжелые побочные эффекты" представлены обычным шрифтом черного цвета.

ii В настоящее время доступен, но в целом не рекомендован из-за своей токсичности

iii Тенофовира дизопроксил фумарат (TDF) является классической неактивной формой тенофовира. У TAF более низкий уровень нежелательных реакций со стороны почек и костей, связанных с применением тенофовира, но имеется недостаток долгосрочных опытных данных, см. стр. 51-52 и стр. 48.

iv Вследствие угнетения канальцевой секреции креатинина почками без воздействия на саму клубочковую фильтрацию.

v ATV может применяться как бустированный, так и небустрированный посредством RTV или COBI в низких дозах. Связанные с ATV нежелательные реакции чаще встречаются при бустировании. DRV может применяться в бустированной форме при помощи RTV или COBI в низких дозах. Как RTV, так и COBI, применяемые в низких дозах в качестве бустеров, могут вызвать похожие незначительные проблемы с пищеварением.

vi В настоящее время доступен, но редко используется. Требует бустирования RTV.

vii Частота и тяжесть отличаются в зависимости от АРВ-препарата.

viii Зафиксированы случаи синдрома лекарственной гиперчувствительности (всего 6 случаев).

* Эффекты, связанные с реакцией гиперчувствительности.

Примечание: Совокупность побочных эффектов, представленных в вышеприведенной таблице, не является исчерпывающей, но в ней представлены все наиболее значимые эффекты с указанием возможной причинной связи с применением препарата. У пациентов, получающих АРТ, часто наблюдается тошнота, диарея и сыпь, и эти симптомы приводятся в таблице по лекарственным препаратам, где указаны возможные причинные связи, установленные на основе клинических наблюдений.

Доступны видео-лекции он-лайн Побочные эффекты и наблюдение за приемом АРТ веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами[i]

Другие препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
препараты для ССЗ	аторвастатин	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флувастатин	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	правастатин	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	розувастатин	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	симвастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	амлодипин	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	варфарин	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
препараты для ЦНС	диазепам	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мидазолам (П/О)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	триазолам	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	циталопрам	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓	↓	↓	↔[iv]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пимозид	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↑	↓	↓	↔[iv]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	карбамазепин	↑D	↑D	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	D	↔	↑[ix]
	ламотриджин	↔	↓32%[ii]	↔	↓[ii]	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фенитоин	D	↓D	D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	D	↔	↓
против инфекций	кларитромицин	↑E[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	D
	флуконазол	↑?	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔	E74%
	итраконазол	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	рифабутин	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔
	рифампицин	D	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54%[x]	D	D40%	D	↔	↔	D	↔	D47%
	вориконазол	↑E	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
другие препараты	антациды	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ИПП	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Н2-блокаторы	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	альфузозин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	беклометазон (для ингаляций)	↑[v]	↑[v]	↑?[v]	↓11%	↑[v]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[v]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бупренорфин	↑	↑67%	↑	↑[vi]	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид (ингал.)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	производные алкалоидов	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этинилэстрадиол	↔	↓19%[vii]	↑30%	↓44%	↓ 2%	↔[viii]	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказол (ингал.)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метадон	↑?[iii]	↓[ii, iii]	↑?	↓16%	↓53%[iii]	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	E29-43%
	салметерол (ингал.)	↑[iii]	↑[iii]	↑	↑	↑[iii]	↓	↓	↓	↔[iv]	↔	↔	↑[iii]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	силденафил (эрект. дисф.)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D?	↔	↔	↔	D	↔	↔
	варениклин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечания:

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

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
↓ возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
↔ без значимых взаимодействий
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата

Числами обозначено снижение/увеличение AUC АРВ/не-АРВ препаратов, полученные в исследованиях межлекарственных взаимодействий.

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);

DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)

ii без изменений фармакокинетики при применении не бустированного ИП
iii рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
iv компания-производитель рилпивирина рекомендует соблюдать особую осторожность при его применении в комбинации с другими препаратами, о которых известно, что они удлиняют интервал QT
v увеличение концентрации активного метаболита, при лечении только RTV 100 мг 2 р/сут, но без значимых воздействий на функцию надпочечников. Предупреждение по-прежнему оправдано, используйте самую низкую из возможных дозировок кортикостероидов и отслеживайте побочные эффекты при применении кортикостероидов.
vi концентрация исходного препарата не изменяется, а метаболита увеличивается
vii увеличение этинилэкстрадиола при применении небустированного ATV
viii этинилэкстрадиол без изменений, но ↓ прогестин
ix возможна гематологическая токсичность
x применяйте DTG в дозировке 50 мг 2 р/сут для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не принимавших АРТ, или пациентов, ранее не принимавших ИИ. Следует использовать альтернативы рифампицину, где это возможно, для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией с опытом приема ИИ, с определенной резистентностью, связанной с ИИ, или с клинически ожидаемой резистентностью к ИИ.
* без изменений дозы MVC в отсутствие ИП; если с ИП (кроме TPV/r; FPV/r), то назначить MVC 150 мг 2 р/сут

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:

Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами

Антидепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
СИОЗС	циталопрам	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	эсциталопрам	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	E	↔	↔	↔	↑	↔
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔
СИОЗСиН	дулоксетин	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
ТСА	амитриптилин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	кломипрамин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑[a]	↔
	дезипрамин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑5%[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	доксепин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	имипрамин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑[a]	↔
	нортриптилин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ТеСА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Другие	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	ламотриджин	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↑	↓E	↓E	↓E	E	E	↔	↑	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D[c]	D	D?
	тразодон	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
b применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
c инструкции США по медицинскому применению препаратов рекомендуют избегать совместного назначения, т.к. недостаточно данных для вынесения рекомендаций по дозировке

Числами обозначено снижение AUC антидепрессантов, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСиН селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норепинефрина
ТСА трициклические антидепрессанты
ТеСА тетрациклические антидепрессанты

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами

Гипотензивные средства		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
иАПФ	каптоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	цилазаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эналаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лизиноприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	периндоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	квинаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	рамиприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трандолаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Антагонисты ангиотензина	кандесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эпросартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ирбесартан	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лозартан	↔	↓[a]	↔	↓[a]	↓[a]	↑[b]	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	олмесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	телмисартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	валсартан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β блокаторы	атенолол	↔[d]	↔[d]	↔	↔	↔[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бисопролол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	карведилол	↑[d]	↑↓[d]	↑	↑↓	↑↓[d]	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пропранолол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Блокаторы кальциевых каналов	амлодипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фелодипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лацидипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лерканидипин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	никардипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нифедипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нисолдипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
Диуретики	амилорид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бендрофлуметиазид	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	хлорталидон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фуросемид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	индапамид	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гидрохлоротиазид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	торасемид	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие	доксазозин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сакубитрил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a [исходный препарат] снижается, а [активный метаболит] увеличивается
b [исходный препарат] увеличивается, а [активный метаболит] снижается
c рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
d риск удлинения интервала PR
e применять с осторожностью, поскольку как LPV, так и блокаторы кальциевых канальцев увеличивают интервал PR. Рекомендуется клиническое наблюдение.

Числами обозначено снижение AUC гипотензивного препарата, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.
- нет убедительных данных, фактических или теоретических, чтобы прогнозировать, произойдет ли взаимодействие

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

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками

анальгетики		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Неопиоидные анальгетики	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	[h]	↔
	целекоксиб	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	[h]	↔
	диклофенак	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E[h]	↔
	ибупрофен	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E[h]	↔[b]
	мефенамовая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E[h]	↔
	напроксен	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E[h]	↔[b]
	нимесулид	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	[h]	↔
	парацетамол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пироксикам	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	[h]	↔
Опиоидные анальгетики	альфентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бупренорфин	↑	↑67%	↑	↑[c]	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	кодеин	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↓[e]	↓[e]	↓[e]	↔	↔	↔	↑[e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дигидрокодеин	↑	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метадон	↑?[d]	↓[d]	↑?	↓16%	↓53%[d]	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%[d]	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	E
	морфин	↔[i]	↓[i]	↔[i]	↓[i]	↓[i]	↑	↔[i]	↔	↔	↔	↔	↔[i]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	оксикодон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	петидин	↑	↓[f]	↑	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	суфентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трамадол	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↑[e]	↓[g]	↔	↔	↔	↔	↔	↑[e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия анальгетика
↓ возможно снижение воздействия анальгетика
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)

a клиническая значимость неизвестна. Пациентам с факторами риска ССЗ, предпосылками развития желудочно-кишечных расстройств, нарушениями функции печени или почек, а также пациентам пожилого возраста следует назначать самую низкую рекомендуемую дозировку.
b возможна дополнительная гематологическая токсичность
c [исходный препарат] не изменяется, а [метаболит] увеличивается
d оба препарата могут удлинить интервал QT; рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
e возможно ослабление обезболивающего эффекта, по причине снижения преобразования в активный метаболит
f [исходный препарат] снижается, и увеличивается [нейротоксический метаболит];
g [исходный препарат] снижается, но никаких изменений не происходит в [более активном метаболите].
h возрастает риск токсического поражения почек, если нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) применяется в течение длительного периода, пациент имеет нарушения функции почек в анамнезе, мало весит, или если он принимает другие препараты, которые могут увеличить воздействие TDF. При использовании НПВС одновременно с TDF необходимо постоянно контролировать функцию почек.
i RTV и COBI ингибируют P-gp, что может усилить влияние опиата на ЦНС

Числами обозначено увеличение/уменьшение AUC анальгетиков, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Антикоагулянты	аценокумарол	↔	↓	↔	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	апиксабан	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дабигатран	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	далтепарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эдоксабан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гепарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фенпрокумон	↑	↑или↓[a]	↑	↑или↓	↑или↓	↓	↑или↓	↓	↔	↔	↔	↑или↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ривароксабан	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	варфарин	↑	↑или↓[a]	↑	↓	↓	↑или↓	↑	↑или↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Антиагреганты	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	[b]	↔
	клопидогрел	↓[c]	↓[c]	↓[c]	↓[c]	↓[c]	↑[d]	↓[c]	↑[d]	↔	↔	↔	↓[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дипиридамол	↑	↓[e]	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	прасугрел	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↓[f]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓[f]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тикагрелор	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антикоагулянта/антиагреганта
↓ возможно снижение воздействия антикоагулянта/антиагреганта
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a небустированный ATV прогнозировано увеличивает воздействие антикоагулянта, поэтому необходимо отслеживать МКН и, соответственно, корректировать дозировку антикоагулянта
b потенциальный риск нефротоксичности, необходимо следить за функцией почек
c снижение конверсии в активный метаболит приводит к отсутствию реакции на клопидогрел. Необходимо рассмотреть альтернативу клопидогрелу.
d повышение количества активного метаболита через индукцию CYP3A4 и CYP2B6
e небустированный ATV прогнозировано увеличивает воздействие дипиридамола через ингибирование UGT1A1
f сниженый активный метаболит, но без значительного снижения активности прасугрела

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)

Бронхорасширяющие препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
LAMA	аклидиниума бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гликопиррония бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тиотропия бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	умеклидиния бромид	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	ипратропия бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	формотерол	↔[a]	↔[a]	↔	↔	↔[a]	↔	↔	↔	↔[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	индакатерол	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	олодатерол	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сальметерол	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↓	↓	↓	↔[a]	↔	↔	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	вилантерол	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	сальбутамол (альбутерол)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	аминофиллин	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	теофиллин	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	рофлумиласт	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ИК	беклометазон	↑[c]	↑[c]	↑?[c]	↓11%	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия бронхорасширяющего препарата
↓ возможно снижение воздействия бронхорасширяющего препарата
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
b рекомендуется отслеживать показатели ЭКГ
c увеличение концентрации активного метаболита, наблюдаемое только при использовании RTV 100 мг, но без значительного влияния на функцию надпочечников. Предостережение по-прежнему оправдано, используйте минимально возможную дозу кортикостероидов и мониторьте побочные эффекты кортикостероидов
d воздействие может быть увеличено до 2 раз, однако это увеличение не вызывает каких-либо проблем, основанных на данных о безопасности индакатерола

ИК ингаляционные кортикостероиды
LABA β2-агонист длительного действия
LAMA антагонист мускаринового рецептора длительного действия
MX метилксантины
PD4 ингибиторы фосфодиэстеразы-4
SABA β2-агонист кратковременного действия
SAMA антагонист мускаринового рецептора кратковременного действия

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами и препаратами гормонозаместительной терапии

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Эс	этинилэстрадиол (КОК, ТП, ВК)	↔	↓19%[a]	↓30%	↓44%[b]	↓42%[b]	↔[c]	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↓25%[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Прогестины	дезогестрел (КОК)	↑	↑[e,a]	↑	↑[f]	↑[f]	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дезогестрел (ТТП)	↑	↑	↑	↑	↑	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дроспиренон (КОК)	↑	↑[e,a]	↑[f]	↑[f]	↑[f]	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этоногестрел (ИП)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↓63%[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этоногестрел (ВК)	↑	↑[h]	↑	↑[h]	↑[h]	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑[h]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гестодин (КОК)	↑	↑[e,a]	↑	↑[f]	↑[f]	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (КОК)	↑	↑[e,a]	↑	↑[f]	↑[f]	↓[g]	↓	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ИП)	↑	↑	↑	↑	↑	↓47%[g]	↓	↑14%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ТТП)	↑	↑	↑	↑	↑	↓[g]	↓	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ВПС)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	медроксипрогестерон (ИТП)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норэлгестромин (ТП)	↑	↑[e,a]	↑	↑[f]	↑83%[f]	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (КОК)	↑	↑[e,a,i]	↑	↓14%[f]	↓17%[f]	↓[g]	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (ИТП)	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (ТТП)	↑	↑50%	↑	↑50%	↑50%	↓[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норгестимат (КОК)	↑	↑85%[e,a]	↑	↑[f]	↑[f]	↓64%[g]	↓	↓	↔	↔	↔	↑126%[d,e]	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норгестрел (КОК)	↑	↑[e,a]	↑	↑[f]	↑[f]	↓[g]	↓	↑	↔	↔	↔	↑[d,e]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие	левоноргестрел (ЭК)	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↓58%[k]	↔	↔	↔	↔	↔	↑[j]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мифепристон	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↓	↓	↓	E[j]	E[j]	↔	↑[j]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	улипристал	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↑[j]	↓[l]	↓[l]	↓[l]	↔	↔	↔	↑[j]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия гормона
↓ возможно снижение воздействия гормона
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)

a небустированный ATV увеличил AUC этинилэстрадиола на 48%. Использовать не более 30 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с небустированным ATV или по крайней мере 35 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с ATV/r
b рекомендуется применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции, или следить за возникновением признаков дефицита эстрогенов при применении для гормонозаместительной терапии
c нет взаимодействия с этинилэстрадиолом, однако уровни совместно вводимого прогестина заметно снижаются. Использование с EFV не рекомендуется, так как это может ухудшить эффективность контрацепции
d Согласно стандартной Европейской клинико-фармакологической карте (SPC), гормональный контрацептив должен содержать по крайней мере 30 мкг этинилэстрадиола
e при применении комбинированного препарата уровень эстрогена незначительно снижается
f при применении комбинированного препарата уровень эстрогена значительно снижается; рекомендуется соблюдать осторожность и использовать дополнительные меры контрацепции
g EFV может уменьшить воздействие прогестина и тем самым ухудшить эффективность метода контрацепции. В дополнение к гормональным контрацептивам следует использовать надежный метод барьерной контрацепции
h при применении в сочетании с этинилэстрадиолом (0,015 мг/сут), который, как прогнозируется, уменьшится. Поскольку нет возможности корректировать этинилэстрадиол, рекомендуется соблюдать осторожность и использовать дополнительные меры контрацепции
i небустированный ATV увеличил AUC норетистерона на 110%
j клинические последствия маловероятны, поскольку гормон вводится в виде разовой дозы
k используйте однократную дозу в 3 мг в качестве экстренной контрацепции. Примечания: удвоение стандартной дозы не входит в лицензию на препарат, а в отношении эффективности имеются только ограниченные данные.
l не рекомендуется, следует применять негормональную экстренную контрацепцию (Cu-ВПС)

Эс = эстрогены
Виды контрацептивов: **КОК** - комбинированный оральный контрацептив, **ЭК** - экстренная контрацепция, **ИП** - имплант, **ВПС** - внутриматочное противозачаточное средство, **ИТП** - инъекции, содержащие только прогестин, **ТТП** - таблетки, содержащие только прогестин, **ТП** - трансдермальный пластырь, **ВК** - вагинальное кольцо

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами

Кортикостероиды		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Кортикостероиды для ингаляционного, П/Ого, местного и/или инъекционного применения	беклометазон (ингаляция)	↑[a]	↑[a]	↑?[a]	↓[b]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бетаметазон	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	D	D	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид (ингаляция)	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клобетазол (местное применение)	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[c,d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дексаметазон	↑[c] D	↑[c] D	↑[c] D	↑[c] D	↑[c] D	↓ D	↓ D	↓ D	D	D	↔	↑[c] D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флюоцинолон (местное применение)	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↑[c,d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[c,d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказон (ингаляция)	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гидрокортизон (П/О)	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гидрокортизон (местное применение)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метилпредни-золон	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mometasone (ингаляция)	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	преднизолон (П/О)	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓ 40%	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	преднизон	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓ 40%	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	триамцинолон	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия кортикостероида
↓ возможно снижение воздействия кортикостероида
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)

a совместное применение RTV (100 мг 2р/сут) повысило концентрацию активного метаболита (беклометазона-17-монопропионат), но не было замечено сильного влияния на функцию надпочечников. Тем не менее, требуется применять кортикостероиды с осторожностью и в наименьших возможных дозах, а также вести наблюдение за побочными эффектами кортикостероидов.

b DRV/r понизил воздействие активного метаболита (беклометазона-17-монопропионат), не было замечено сильного влияния на функцию надпочечников.

c риск повышения уровня кортикостероидов, возникновения синдрома Кушинга и адренальной супрессии. Данный риск возникает при использовании кортикостероидов, применяющихся не только П/О и при помощи инъекций, но также и кортикостероидов в виде глазных капель, ингаляций и местного применения.

d степень чрезкожной абсорбции определяется многими факторами, такими как степень воспаления и изменения кожи, продолжительность, частота и поверхность применения, использование окклюзионных повязок

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема

Примечание:

Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ- и противомалярийных препаратов

Противомалярийные препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Препараты первого и второго ряда	амодиахин	↔	↑	↔	↑	↑	↑[c]	↓?	↓29%[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	артемизинин	↑	↑	↑	↑	↑	↓ ≈50%	↓D	↓D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	атоваквон	↔	↓46%[a]	↔	↓[a]	↓74%[a]	↓75%[a]	↓E55%[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	хлорохин	↔[b]	↔[b]	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↔	↔[f]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клиндамицин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксициклин	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	люмефантрин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓ ≈40%	↓	↓D46%	↔[f]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мефлохин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔[f]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	примахин	↔	↔	↔	↔	↔	↔[d]	↔[d]	↔[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	прогуанил	↔	↓41%[a]	↔	↓[a]	↓38%[a]	↓44%[a]	↓E55%[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пириметамин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔[e]
	хинин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔[f]	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сульфадоксин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔[e]

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия противомалярийного средства
↓ возможно снижение воздействия противомалярийного средства
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a принимать с пищей с высоким содержанием жиров; рассмотреть увеличение дозы
b рекомендуется мониторинг ЭКГ
c печеночная токсичность
d увеличение гематотоксических метаболитов
e накопительная гематотоксичность
f оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT (только при сверхтерапевтической дозе для RPV)

Цветовые обозначения

клинически значимых взаимодействий не ожидается
эти препараты не должны применяться одновременно
вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии

Препараты для лечения легочной гипертензии		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
АЭР	амбризентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бозентан	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓[b]	D	D	D	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мацитентан	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ФДЭ-5	силденафил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тадалафил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
рГЦ	риоцигуат	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АП	эпопростенол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	илопрост	↔	↔ ↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трепростинил	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АРП	селексипаг	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия препарата для лечения легочной гипертензии
↓ возможно снижение воздействия препарата для лечения легочной гипертензии
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a при начале терапии бозентаном у пациентов, которые уже принимают схемы с ИП/р, ИП/к или EVG/c, доза бозентана должна составлять 62,5 мг в день или через день. Следует прекратить прием бозентана по крайней мере за 36 часов до начала приема ИП/р, ИП/к или EVG/c или начать прием заново через как минимум 10 дней (62,5 мг в день или через день).
b потенциальная накопительная гепатотоксичность
c воздействие исходного препарата увеличилось, но воздействие активного метаболита не изменилось

АЭР антагонист эндотелинового рецептора
АРП агонист рецепторов простациклина (IP-рецептора)
АП аналоги простациклина
ФДЭ-5 ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа
рГЦ стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Цветовые обозначения

клинически значимых взаимодействий не ожидается
эти препараты не должны применяться одновременно
вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)

Иммунодепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
КС	преднизон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АМ	азатиоприн	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	микофенолат	↔	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↓E13%	↔	↔	↔	↓	↔	↓?	↔	↔	↔	E[b]	↓?
CNI	циклоспорин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	E	E	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	E	E[b]	↔
	такролимус*	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔[b]	↔
mTOR	эверолимус	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сиролимус	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔[b]	↔
Другие	анти-тимоцит глобулин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	базиликсимаб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	белатацепт	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия иммунодепрессанта
↓ возможно снижение воздействия иммунодепрессанта
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
* доступен как препарат длительного высвобождения

Цифры относятся к уменьшению/увеличению AUC иммунодепрессанта, как это наблюдается в исследованиях лекарственного взаимодействия

a рекомендовано терапевтическое наблюдение за приемом иммунодепрессанта
b наблюдение функции почек
c потенциальная накопительная гематотоксичность

АМ антиметаболиты
CNI ингибиторы кальциневрина
КС кортикостероиды
mTOR ингибиторы mTOR

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции печени

НИОТ	
ABC	Классификация по Чайлд-Пью А: 200 мг 2 р/сут (использовать раствор для П/Ого приема) Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
ddI	Противопоказано В случае применения: без коррекции дозировки
d4T	Противопоказано В случае применения: без коррекции дозировки
FTC	Без коррекции дозировки
3TC	Без коррекции дозировки
TAF	Без коррекции дозировки
TAF/FTC	Без коррекции дозировки
TDF	Без коррекции дозировки
TDF/FTC	Без коррекции дозировки
ZDV	Уменьшить дозу на 50%, или вдвое увеличить интервалы между приемами, если классификация по Чайлд-Пью С
ННИОТ	
EFV	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
TDF/FTC/EFV	
ETV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
NVP	Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TAF/FTC/RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью В: 300 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
	Бустинг с ритонавиром не рекомендуется для пациентов с нарушениями функции печени (Классификация по Чайлд-Пью В или С)
DRV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
FPV	**Пациенты без опыта приема ИП:**
	Классификация по Чайлд-Пью А или В: 700 мг 2 р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: 350 мг 2 р/сут
	Пациенты, ранее принимавшие ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью А: 700 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью В: 450 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: 300 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
IDV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: 600 мг каждые 8 ч
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
LPV/r	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
RTV	См. рекомендации для первичного ИП
SQV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью С: противопоказано
TPV	Классификация по Чайлд-Пью А: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
Ингибитор фузии	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации, вероятно, увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки
EVG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
DTG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TAF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
ABC/3TC/DTG	Использовать отдельные компоненты, см. соответствующие коррекции

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

Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции почек

		оСКФ[i] (мл/мин)				Гемодиализ
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
НИОТ						
ABC		300 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
ddI[ii]	≥ 60 кг	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 часа	150 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа[iv]
	< 60 кг	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа	75 мг каждые 24 часа	75 мг каждые 24 часа[iv]
d4T	≥ 60 кг	40 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 24 часа	20 мг каждые 24 часа	20 мг каждые 24 часа[iv]
	< 60 кг	30 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 24 часа	15 мг каждые 24 часа	15 мг каждые 24 часа[iv]
FTC		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 часов	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч[iv]
3TC		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа[iii]	50-25 мг каждые 24 часа[iii]	50-25 мг каждые 24 часа[iii], [iv]
TAF/FTC		25[ix]/200 мг каждые 24 часа	25[ix]/200 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется	
TDF[v]		300[viii] мг каждые 24 часа	300[viii] мг каждые 48 часов	Не рекомендуется (300[viii] мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	Не рекомендуется (300[viii] мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)	300[viii] мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч[iv]
ABC/3TC		600/300 мг каждые 24 часа	Использовать препараты по отдельности			
ZDV/3TC		300/150 мг каждые 12 часов				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 мг каждые 12 часов				
TDF/FTC		300[viii]/200 мг каждые 24 часа	300[viii]/200 мг каждые 48 часов	Использовать препараты по отдельности		
ННИОТ						
EFV		600 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется			
ETV		200 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
NVP		200 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
TDF/FTC/EVG/c		Не начинать, если оСКФ < 70 мл/мин.	Не использовать			
TAF/FTC/EVG/c		10/200/150/150 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется		
TAF/FTC/RPV		25/200/25 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется		
TDF/FTC/RPV		300[viii]/200/25 мг каждые 24 часа	Не использовать			

	оСКФ[i] (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ИП[v]					
ATV/r	300/100 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DRV/r	800/100 мг каждые 24 часа 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DRV/c	800/150 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
LPV/r	400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
SQV/r	1000/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
TPV/r	500/200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
Другие АРВ-препараты					
RAL	400 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DTG	50 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется			Нет клинических данных; данные фармакокинетики подсказывают безопасность
ABC/3TC/DTG	600/300/50 мг каждые 24 часа	Использовать препараты по отдельности			
MVC: принимаемый одновременно, без ингибиторов CYP3A4[vii]	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
MVC: принимаемый одновременно с ингибиторами CYP3A4[vii]	Если оСКФ < 80 мл/мин 150 мг каждые 24 часа[vii] исключение: 150 мг каждые 12 часов если в комбинации с FPV/r				

i оСКФ, в соответствии с формулой CKD-EPI. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта см. http://www.chip.dk/Tools

ii Снижение дозы, если комбинируется с TDF

iii Доза 150 мг

iv После диализа

v TDF и (бустированные) ИП связаны с нефротоксичностью; рассмотрите альтернативные препараты АРТ при ХЗП, факторах риска ХЗП и/или снижение рСКФ, см. Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами и Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение.

vi Недостаточно информации о пациентах с нарушениями функции почек; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется.

vii См. особые рекомендации в SPC; применять с осторожностью, если оСКФ ≤30 мл/мин

viii В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат).

ix 10 мг, если применяется с бустирующим агентом (ингибирование P-гликопротеина)

Назначение АРВ-препаратов пациентам с затрудненным глотанием

Препарат	Форма выпуска	Измель-чать таблетки	Откры-вать капсулы	Примечания
НИОТ				
ABC	таблетки (300 мг) раствор (20 мг/мл)	да		Горький вкус. Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
d4T	капсулы (20, 30, 40 мг) раствор П/О (1 мг/мл)	нет	да	Принимать натощак
FTC	капсулы (200 мг) раствор (10 мг/мл)	нет	да	Растворить в ≥ 30 воды; содержание Na: 460 мкмоль/мл Биодоступность: 240 мг раствора = капсула 200 мг, корректировать дозировку соответственно
3TC	капсулы (200 мг) раствор (10 мг/мл)[vii]	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
TDF	таблетки (300[i] мг)	да		Лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ZDV	капсулы (250 мг)	нет	нет	Вяжущий, горький вкус
	сироп (10 мг/мл)			Лучше: использовать сироп или вводить внутривенно по 6 мг/кг в день в 5%-м растворе глюкозы
TAF/FTC	таблетки (25/200 мг и 10/200 мг)[v]	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
TDF/FTC	таблетки (300[i]/200 мг)	да		Лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ABC/3TC	таблетки (600/300 мг)	нет		Использовать раствор отдельных компонентов
ZDV/3TC	таблетки (300/150 мг)	да		Разболтать в воде (≥ 15 мл); другой вариант: использовать раствор отдельных компонентов
ABC/3TC/ZDV	таблетки (300/150/300 мг)	нет		Использовать раствор отдельных компонентов
ННИОТ				
EFV	таблетки (600 мг)	да		Трудно растворяется; раствор обладает меньшей биодоступностью; если масса тела > 40 кг, использовать дозу 720 мг
	капсулы (50, 100, 200 мг)	нет	да	
	раствор (30 мг/мл)			
ETV	таблетки (200 мг)	нет		Разболтать в воде (≥ 5 мл). В стакан следует добавить воду по несколько раз, каждый раз раствор должен быть полностью выпит, чтобы гарантировать потребление целой дозы препарата.
NVP	таблетки (200, 400 мг[ii]) суспензия (10 мг/мл)	да[ii]		Растворить в воде
RPV	таблетки (25 мг)	нет		Измельчение таблеток и добавление в жидкость не рекомендуется. RPV нерастворим в воде в широком диапазоне pH.
TDF/FTC/EFV	таблетки (300[i]/200/600 мг)	нет		
TAF/FTC/RPV	таблетки (25/200/25 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, измельчать или дробить
TDF/FTC/RPV	таблетки (300[i]/200/25 мг)	нет		Измельчение таблеток и добавление в жидкость не рекомендуется. RPV нерастворим в воде в широком диапазоне pH.
ИП				
ATV	капсулы (150, 200, 300 мг)	нет	да	Трудно открывается; принимать во время еды
ATV/c	таблетки (300/150 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
DRV	таблетки (75,150, 400, 600, 800 мг) раствор (100 мг/мл)	да		Принимать во время еды. Измельченные таблетки можно добавить в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
DRV/c	таблетки (800/150 мг)	нет		
FPV	таблетки (700 мг) суспензия 50 мг/мл			Горький вкус; взрослые принимают суспензию натощак
LPV/r	таблетки (200/50 мг) раствор (80/20 мг/mL)	нет		Спирт 42%, не разводить в воде (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); принимать во время еды, горький вкус: развести в молочно-шоколадном напитке
RTV	таблетки (100 мг) раствор (80 мг/мл)	нет		Спирт 43%, не разбавлять раствор (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); горький вкус; принимать во время еды
SQV	таблетки (500 мг)	нет		
Другие				
DTG	таблетки (50 мг)	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно.
MVC	таблетки (150, 300 мг)	да		Хотя компания не обладает какой-либо специфической кинетической информацией, измельчение таблеток не предполагает негативного эффекта на биодоступность
RAL[iii]	таблетки (400 мг) жевательные таблетки (25, 100 мг)	да		Жевательные таблетки имеют более высокую биодоступность: 300 мг жевательной таблетки (= 400 мг таблетки в пленочной оболочке)
TAF/FTC/EVG/c	таблетки (10/200/150/150 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
TDF/FTC/EVG/c	таблетки (300[i]/200/150/150 мг)	нет		Измельчение таблеток практически не влияет на фармакокинетический профиль[iv]
ABC/3TC/DTG [vi]	таблетки (600/300/50 мг)	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно

Препарат	Форма выпуска	Измель-чать таблетки	Откры-вать капсулы	Примечания
Профилактика/лечение оппортунистических инфекций				
Азитромицин	таблетки (250 мг) суспензия (40 мг/мл)	нет		
Котримоксазол	таблетки (400/80, форте 800/160 мг) раствор (40/8 мг на мл)	да; форте трудно		Разбавить раствор водой в 3-5 раз (высокая осмоляльность)
Флуконазол	капсулы (50-200 мг) суспензия (40 мг/мл)	нет	да	
Пириметамин	таблетки (25 мг)	да		Принимать во время еды
Валганцикловир	таблетки (450 мг) раствор (50 мг/мл)	нет	нет	Трудно растворяется
Рифампицин	таблетки (450, 600 мг)	да		Принимать натощак
	капсулы (150, 300 мг)	нет	да	
	суспензия (20 мг/мл)			
Рифабутин	капсулы (150 мг)	нет	да	Смешайте с яблочным соусом, сиропом (нерастворим в воде)
Изониазид	таблетки (100, 150 мг)	да		Принимать натощак
Пиразинамид	таблетки (500 мг)	да		
Этамбутол	таблетки (100, 400 мг)	да		Трудно растворяется Лучше: использовать раствор внутривенно
Рифампицин/изо-ниазид	таблетки (150/100, 150/75 мг)	да		Принимать натощак
Рифатер (Рифампи-цин, Изониазид, Пиразинамид)	таблетки (120/50/300 мг)	да		Принимать натощак
Римстар (рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол)	таблетки (150/75/400/275 мг)	да		Принимать натощак
Рибавирин	капсулы (200 мг)	нет	да	Разболтать в апельсиновом соке, принимать во время еды

Для рекомендаций по профилактике/лечению оппортунистических инфекций см. Часть V Оппортунистические Инфекции

i В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, что показывает количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат).

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

iii Измельчение таблеток не рекомендуется в инструкции по применению препарата, тем не менее абсорбция RAL не изменилась при измельчении препарата, растворении в 60 мл теплой воды и введении через гастростомическую трубку [10]. Кроме того, абсорбция RAL при применении 400 мг RAL 2р/сут была выше у тех пациентов, которые разжевывали таблетки, а не глотали их целиком [11].

iv Измельчение таблеток не рекомендуется в инструкции по применению препарата, тем не менее фармакокинетический профиль TDF/FTC/EVG/c существенно не изменился после того, как комбинированный препарат (Stribild) был измельчен и принимался во время еды или в виде капельного вливания, по сравнению с приемом целой таблетки [12].

v TAF применяется в дозировке 10 мг, если принимается одновременно с препаратами, которые ингибируют P-гликопротеин, и в дозировке 25 мг, если принимается одновременно с препаратами, которые не оказывают ингибирующего влияния на P-гликопротеин.

vi Фармакокинетические профили DTG/ABC/3TC не изменились до клинически значимой степени, после того, как таблетка с фиксированной дозировкой (Triumeq) была измельчена и добавлена в воду или в энтеральное питание [14].

vii Было доказано, что биодоступность раствора 3TC значительно снижается зависимым от дозы образом от сорбитола, присутствующего в других жидких препаратах (например, ABC, NVP, котримоксазол) [15].

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

Надлежащее лечение сопутствующих заболеваний, включая болезни сердечно-сосудистой системы, легких, печени, обмена веществ, почек, костей, нарушения центральной нервной системы, лечение новообразований, а также нарушений половой функции все чаще становится неотъемлемой частью общей тактики ведения пациентов, живущих с ВИЧ.

Потенциальные благоприятствующие факторы патогенеза сопутствующих заболеваний включают более высокую распространенность признанных факторов риска, воздействие и токсичность АРТ, саму ВИЧ-инфекцию, а также нарушение функции/регуляции иммунной системы и хроническую имунную активацию/имунное воспаление, связанные с ВИЧ или другими коинфекциями (например, ЦМВ, ВГС).

Медики, работающие с ВИЧ-инфицированными пациентами и не обладающие знаниями о применении АРТ, должны консультироваться со специалистами по ВИЧ-инфекции перед началом или коррекцией любого вида лечения сопутствующего заболевания. Так как интервалы между посещениями медицинских учреждений, специализирующихся на ВИЧ-инфекции, увеличиваются, можно предполагать, что люди, живущие с ВИЧ, будут чаще обращаться за помощью к своим врачам-терапевтам. В таких случаях важно гарантировать некоторый уровень совместного ведения пациента.

С другой стороны, многие специалисты по ВИЧ-инфекции не являются специалистами в области сопутствующих заболеваний, поэтому при профилактике и лечении таких пациентов они, в случае необходимости, должны консультироваться с соответствующими специалистами. В данных Рекомендациях описаны ситуации, в которых в целом рекомендуется консультация специалиста.

По мере старения пациента с ВИЧ-инфекцией, находящегося на терапии, в одном человеке часто сосуществуют сложные множественные сопутствующие заболевания, которые могут вызывать немощность и нетрудоспособность. Такие обстоятельства могут потребовать всесторонней многомерной, мультидисциплинарной оценки “гериатрического” типа пациентов, направленной на надлежащим образом выполненный сбор данных относительно медицинских, психосоциальных и функциональных возможностей и ограничений пожилых людей, живущих с ВИЧ.

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

Наркомания и наркозависимость

Характеристики препаратов, используемых для опиоидной заместительной терапии (ОЗТ)[i]

Свойство	Метадон	Бупренорфин
Дозировка, необходимая для предотвращения абстиненции, в соответствии со степенью опиоидной зависимости	Линейная зависимость (от 10-300 мг в день)	Линейная зависимость, только для лиц с низкой опиоидной зависимостью – эффект насыщения (максимальная суточная доза – 24 мг).
Взаимодействие с АРВ-препаратами	Если применяется вместе с ННИОТ или ИП, то концентрация метадона в плазме крови снижается: • NVP и EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ < 10%[ii] • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ < 10%	Концентрации бупренорфина (B) и активного метаболита норбупренорфина (N) в плазме крови снижаются, если он применяется вместе с ННИОТ, и возрастают при его совместном применении с некоторыми ИП или ИИ. • EFV: ↓ не более 50 % (B) и 70 % (N) • ETV ↓25% (B) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B и N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • Внимание: B снижает концентрацию ATV; не использовать без бустирования RTV или COBI • EVG/c, ↑ 35-42% (B и N) • (DTG, RAL, RPV и LPV/r не влияют на метаболизм B и N)
	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: симптомы абстиненции при совместном приеме с АРВ-препаратами, которые понижают концентрацию в плазме крови, а прерывание приема таких препаратов чревато риском лекарственной токсичности; для АРВ-препаратов, повышающих концентрацию в плазме крови, имеет место обратный эффект.	
Риск передозировки	Да	Нет, если применяется в комбинации с налоксоном
Вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ	Да (зависимость "доза-ответ")[iii]	Нет
Риск запора	высокий	высокий
Лекарственная форма, способ применения	Жидкость или таблетки	Таблетки для сублингвального применения

i См. Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками

ii Обратите внимание, что, хотя ETV вызывает снижение концентрации метадона в плазме, активный энантиомер метадона фактически повышается на 6% из-за ETV.

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

Рак: методы скрининга[i]

Проблема	Пациенты	Процедуры	Подтверждение эффективности	Интервал скрининга	Дополнительные примечания
Рак анального канала	МСМ и пациенты с дисплазией, ассоциированной с ВПЧ	Ректальное исследование ± анальная цитология	Эффективность неизвестна; утверждается некоторыми экспертами	Раз в 1-3 года	При аномальной анальной цитологии, провести аноскопию
Рак груди	Для женщин 50-70 лет	Маммография	↓ смертность от рака груди	Раз в 1-3 года	
Рак шейки матки	ВИЧ-инфицированные женщины старше 21 года или в течение 1 года после начала половой жизни	Жидкостный цитологический анализ шейки матки	↓ смертность от рака шейки матки	Раз в 1-3 года	Тестирование на ВПЧ может способствовать проведению скрининга
Колоректальный рак	Пациенты 50-80 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	Анализ кала на скрытую кровь ежегодно или сигмоидоскопия каждые 5 лет или колоноскопия каждые 10 лет	↓ смертность от рака кишечника	Раз в 1-3 года	
Гепатоцеллюлярная карцинома	Пациенты с циррозом печени и пациенты с ко-инфекцией ВГВ с высоким риском развития ГЦК или пациенты, у которых был хронический гепатит[ii]	УЗИ и тест на альфа-фетопротеин	Ранняя диагностика, позволяющая повысить возможность удаления посредством хирургического вмешательства	Каждые 6 месяцев	См. стр. 57 и стр. 80
Рак простаты	Мужчины старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	Анализ на специфический антиген простаты (PSA)	Сведения о применении PSA противоречивы	Раз в 2-4 года	За: ↑ ранняя диагностика и умеренное ↓ смертности от рака простаты Против: избыточность лечения; влияние побочных эффектов лечения на качество жизни пациента

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

ii Включает анальную интраэпителиальную неоплазию, цервикальную интраэпителиальную неоплазию, цервикальную интраэпителиальную неоплазию, вагинальную интраэпителиальную неоплазию и вульвальную интраэпителиальную неоплазию.

iii Рекомендуется проведение скрининга на ГЦК среди всех пациентов с циррозом вне зависимости от причины. Скрининг на ГЦК также рекомендован тем пациентам с ВГВ без цирроза, у которых когда-либо был хронический гепатит (повышенные трансаминазы) или с факторами риска развития ГЦК (наличие ГЦК в семейной истории, принадлежность к монголоидной или негроидной рассе, см. http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines. В каждом конкретном случае отказ от скрининга на ГЦК может обсуждаться, если у пациентов нет факторов риска и нормальный уровень трансаминаз до начала активного лечения ВГВ.

iv Хотя скрининг рака простаты с помощью PSA может снизить смертность от рака простаты, абсолютное снижение риска очень мало. Учитывая ограничения в разработке и представлении отчетов о рандомизированных исследованиях, сохраняются опасения в отношении того, что преимущества скрининга нивелируются потенциальным риском снижения качества жизни, включая значительные риски для диагностики и осложнений при лечении.

Доступны видео-лекции он-лайн Эпидемиология рака и ВИЧ-Часть 1, Эпидемиология рака и ВИЧ-Часть 2, Лечение рака и ВИЧ-инфекция-Часть 1 и Лечение рака и ВИЧ-инфекция-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

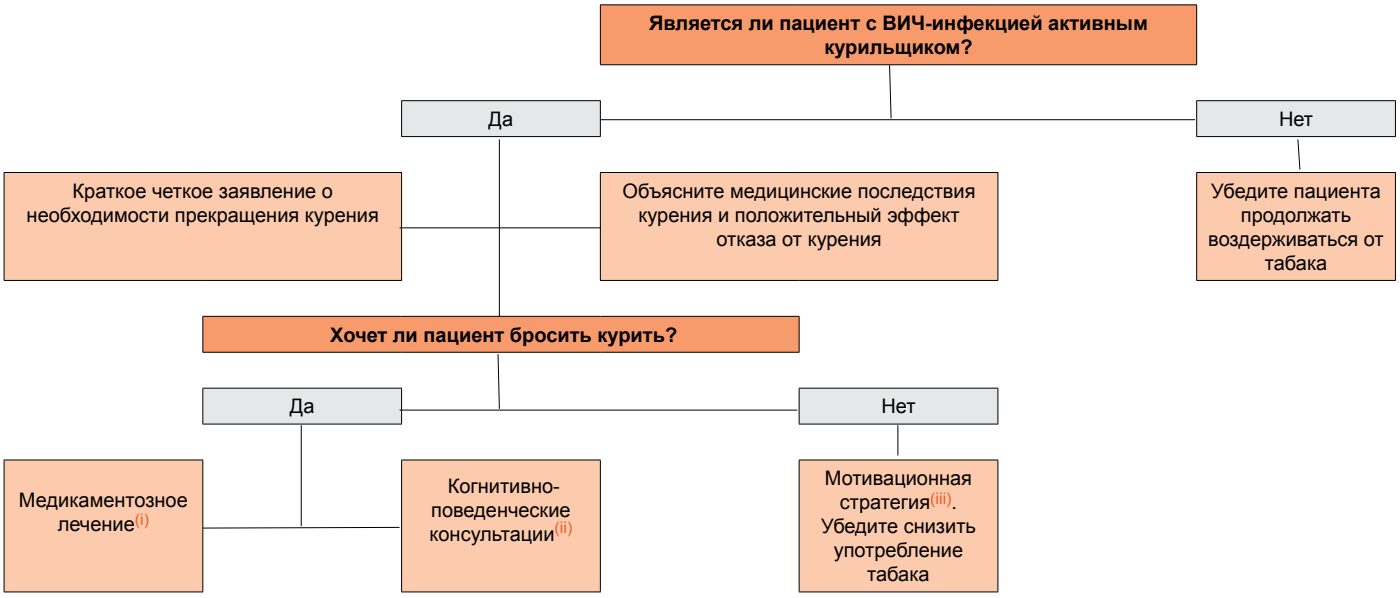
Изменение образа жизни[i]

Советы по режиму питания	• Изменения режима питания не должны противоречить требованиям к рациону, который необходим для надлежащего усвоения принимаемых препаратов АРТ. • Поддерживайте баланс между потреблением калорий и затратами энергии. • Ограничьте потребление насыщенных жиров, холестерина и рафинированных углеводов. • Следует снизить общее потребление жира до < 30% и пищевого холестерина до < 300 мг/сутки. • Подчеркните необходимость включения в рацион овощей, фруктов, зерновых продуктов с высоким содержанием клетчатки. • Сократите потребление напитков и пищи с добавлением сахара. • Выбирайте продукты и готовьте пищу с малым содержанием соли или вообще без соли. Старайтесь, чтобы в дневном рационе содержалось не более 1500 мг натрия. • Подчеркните необходимость потребления рыбы, птицы (без кожи) и постного мяса. • Предусмотреть консультацию диетолога, ведение дневника потребления пищи и напитков в течение недели, чтобы найти «скрытые» калории. • Избегайте компульсивного потребления пищи («диета йо-йо»). • Пациентов с ВИЧ-ассоциированным истощением и дислипидемией, нужно прежде всего лечить от истощения, а затем, при необходимости, направлять к диетологу. • Пациентов с явно избыточным весом следует стимулировать к снижению веса. Голодные диеты не рекомендуются (т.к. они могут ослабить механизмы иммунной защиты). При выявлении недостаточности питания, необходимо ее исправить. Нормальный диапазон ИМТ: 18,5 - 24,9; Избыточный вес: 25,0 -29,9; Ожирение: > 30,0 кг/м2
	• Ниже приводятся вопросы, с помощью которых можно определить, в среднем, потребление алкоголя: **1.** Как часто вы потребляете спиртные напитки: никогда, реже чем 1 раз в месяц, 2-4 раза в месяц, 2-3 раза в неделю, чаще чем 4 раза в неделю **2.** Если вы потребляете спиртные напитки, то обычно сколько за один раз: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 напитков **3.** Как часто вам случается выпивать 6 или больше напитков алкоголя за один раз: никогда, < 1 раза в месяц, 1 раз в месяц, 1 раз в неделю, более или менее ежедневно. • Потребление алкоголя следует сократить до не более чем 1 напитка в день для женщин и 2 напитка для мужчин (< 20-40 г/сутки). • В частности, пациентов, у которых имеется заболевание печени, проблемы с приверженностью к лечению, неадекватное увеличение количества клеток CD4, опухоли, туберкулез в анамнезе, диарея и другие патологии, связанные с высоким потреблением алкоголя, следует побуждать к снижению или прекращению потребления алкоголя.
Увеличение физических нагрузок и упражнений	• Пропаганда активного образа жизни для предупреждения и лечения ожирения, гипертензии диабета. • Поощрение самостоятельных регулярных физических упражнений средней тяжести (хождение пешком по лестнице, велосипедные или пешие прогулки, плавание, пеший туризм и т.п.). • Подчеркивание важности регулярных физических нагрузок средней тяжести, которые предпочтительнее интенсивных физических упражнений. • Достижение хорошей формы сердечно-сосудистой системы (например, 30 минут быстрой ходьбы > 5 дней в неделю). • Поддержание мышечной силы и гибкости суставов.

i На основании рекомендаций US Preventive Services Task Force

Отказ от курения

Пациенты с ВИЧ-инфекцией, курящие табак, должны быть осведомлены о существенной пользе отказа от курения для их здоровья, что включает снижение риска возникновения связанных с употреблением табака болезней, замедление их развития, а также увеличение вероятной продолжительности жизни в среднем на 10 лет.
Регулярно используйте следующий алгоритм с двумя главными вопросами:



Адаптировано из [1] и [2]

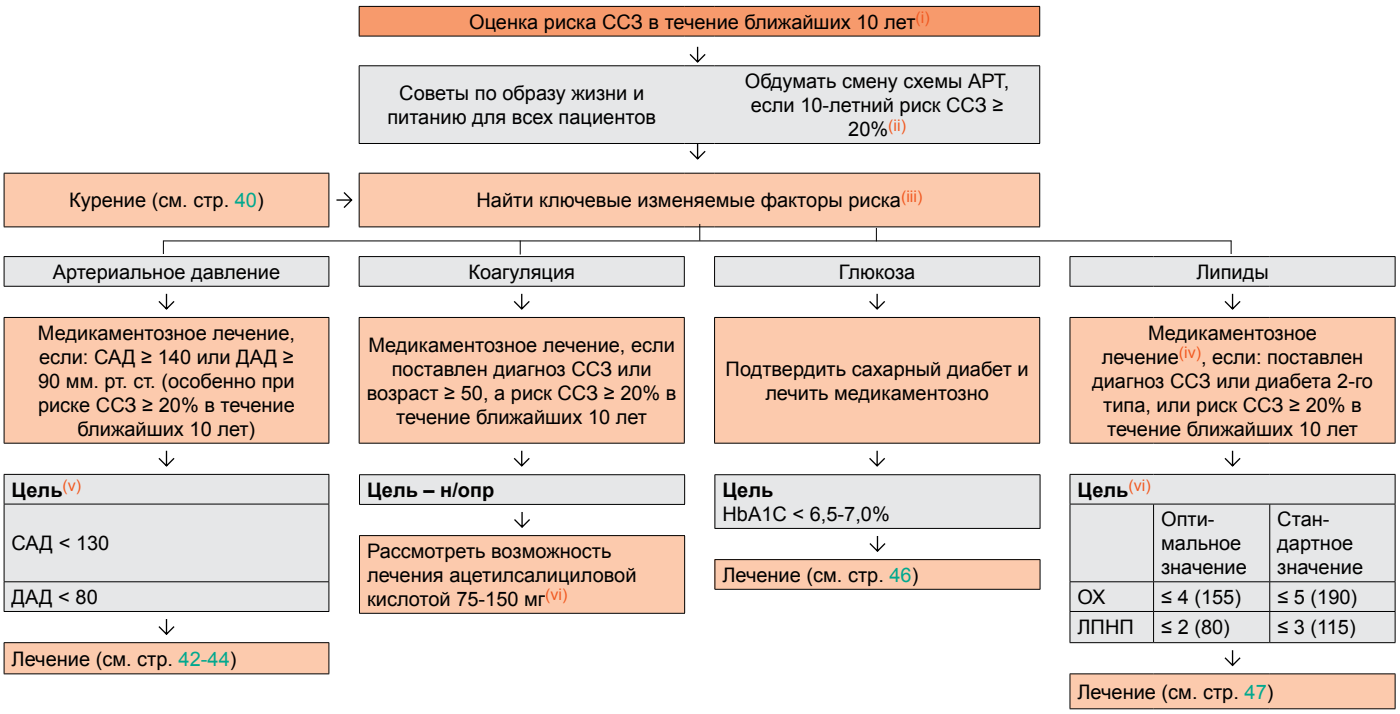
i Медикаментозное лечение: Никотинозамещающая терапия: заместители никотина (пластырь, жевательная резинка, спрей), варениклин и бупропион одобрены Европейским агентством лекарственных средств. Бупроприон противопоказанием при эпилепсии, а варениклин может вызвать депрессию. Бупропион может взаимодействовать с ИП и ННИОТ, см. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами

ii Когнитивно-поведенческие консультации: Используйте определенные доступные ресурсы. Используйте индивидуальные или групповые интервенции в зависимости от того, что лучше подойдет пациенту с ВИЧ-инфекцией и удовлетворит его потребности. Программа должна состоять из четырех или больше сессий длительностью 30 минут в течение 3-4 месяцев.

iii Мотивационная стратегия: Определите потенциальный риск для здоровья курильщика и сформулируйте уровни рисков возникновения как острых (например, обострение хронической обструктивной болезни легких), так и продолжительных заболеваний (например, бесплодие, рак). Расскажите пациенту с ВИЧ-инфекцией о личной выгоде отказа от курения. Определите барьеры или препятствия, которые могут препятствовать успеху попытки бросить курить. Интервенции для отказа от курения должны неоднократно повторяться, пока пациент с ВИЧ-инфекцией не хочет/не готов бросать курить.

Профилактика ССЗ

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



i Используйте формулу оценки по Фремингемской шкале или любую другую систему, рекомендованную государственными нормативными документами; имеется формула, специально разработанная для оценки рисков развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов: см. http://www.chip.dk/Tools. Эта оценка и соответствующие обследования, приведенные в этой диаграмме, должны проводиться ежегодно для всех пациентов, находящихся под наблюдением (см. стр. 6-7), с целью обеспечения своевременных вариантов вмешательства.

ii В число вариантов смены схемы АРТ входят следующие:
(1) Заменить ИП/р на ННИОТ, RAL или другой ИП/р, вызывающий меньше метаболических нарушений, и/или с меньшим риском развития ССЗ; см. стр. 20-21
(2) Рассмотрите замену ZDV или ABC на TDF или использование НИОТ-щадящей схемы

iii Для всех вышеприведенных изменяемых факторов риска, медикаментозное лечение показано только определенным подгруппам пациентов, для которых польза от лечения превышает возможный вред. Следует обратить внимание на то, что в выделенных целевых группах имеет место кумулятивный эффект от различных мероприятий. Снижение систолического давления крови на каждые 10 мм рт. ст., снижение общего холестерина на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл), применение ацетилсалициловой кислоты – каждый из этих факторов дает снижение риска ИБС на 20-25%; эффект имеет кумулятивный характер. Обсервационные исследования показывают, что отказ от курения дает снижение риска ИБС примерно на 50%, и это снижение складывается со снижениями, которые вызваны другими мероприятиями.

iv См. обсуждение медикаментозного лечения пациентов с более низким риском ССЗ на www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm

v Для пациентов с более высоким риском (например, с диабетом), в случаях, где это возможно, целью являются САД < 130 и ДАД < 80 мм рт.ст.

vi Целевые уровни предлагаются в качестве ориентира и не являются определяющими. Они выражены в ммоль/л, и при этом значение в мг/дл приводится в скобках. В случае, когда показатель ЛПНП не может быть рассчитан из-за высокого уровня триглицеридов, следует использовать целевой уровень холестерина не-ЛПВП (ОХ минус холестерин ЛПВП), который на 0,8 ммоль/л (30мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень холестерина ЛПНП. Целевые значения для триглицеридов не указаны, так как неизвестно, каково независимое влияние их уровня на риск ССЗ, и поэтому, чтобы решить, следует ли лечить это заболевание; см.стр. 47.

vii Данные, свидетельствующие об эффективности лечения пациентов без ССЗ в анамнезе (в т.ч. диабетиков), менее убедительны. В таких случаях, прежде чем назначить аспирин, следует надлежащим образом проверить артериальное давление.

Доступны видео-лекции он-лайн ССЗ, ХЗП, Эндокринология веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Гипертензия: диагностика, определение степени и лечение

Другие факторы риска, бессимптомное повреждение органов или заболевание	Артериальное давление (мм рт.ст.) Повышенное нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	Артериальное давление (мм рт.ст.) Гипертензия 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	Артериальное давление (мм рт.ст.) Гипертензия 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	Артериальное давление (мм рт.ст.) Гипертензия 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Никаких других факторов риска	• Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни на несколько месяцев[i] • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни на несколько недель[i] • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни[i] • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
1-2 факторов риска	• Изменения образа жизни[i] • Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни[i] на несколько недель • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни[i] на несколько недель • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни[i] • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
≥ 3 факторов риска	• Изменения образа жизни[i] • Никаких вмешательств для АД	• Изменения образа жизни на несколько недель[i] • Затем добавить препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни[i] • Препараты для АД с целью <140/90	• Изменения образа жизни[i] • Немедленно препараты для АД с целью <140/90
Повреждение органов, ХЗП 3 стадии или диабет	• Изменения образа жизни[i] • Рассмотреть возможность применения препаратов для АД с целью <130/80	• Изменения образа жизни[i] • Препараты для АД с целью <140/90[ii]	• Изменения образа жизни[i] • Препараты для АД с целью <140/90[ii]	• Изменения образа жизни[i] • Немедленно препараты для АД с целью <140/90[ii]
Симптоматическое ССЗ, ХЗП стадии ≥ 4 или сахарный диабет с поражением органов / факторами риска	• Изменения образа жизни[i] • Рассмотреть возможность применения препаратов для АД с целью <130/80	• Изменения образа жизни[i] • Препараты для АД с целью <140/90[ii]	• Изменения образа жизни[i] • Препараты для АД с целью <140/90[ii]	• Изменения образа жизни[i] • Немедленно препараты для АД с целью <140/90[ii]

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

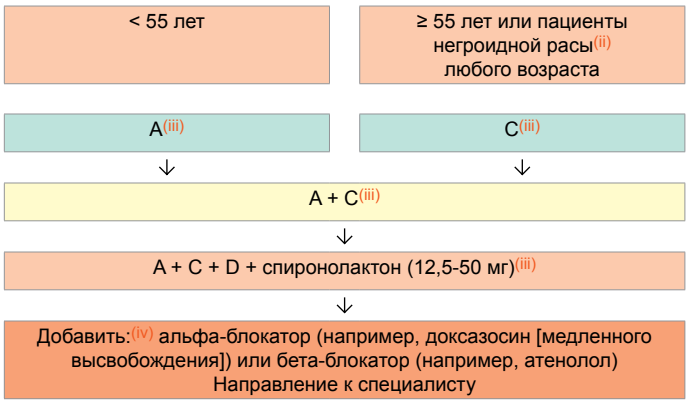
Для стратификации должны использоваться повторные измерения артериального давления

i Рекомендуемые вмешательства в отношении образа жизни, см. 40
ii Рассмотреть цель < 130/80 (где ресурсы это позволяют)

Таблица адаптирована из [3].

Гипертензия: алгоритм назначения препаратов

Выбор препаратов[i] для пациентов, которым впервые поставлен диагноз «гипертензия»



Расшифровка сокращений, пояснения:

A Ангиотензинпревращающий фермент (иАПФ) (например, периндоприл, лизиноприл или рамиприл) или недорогие блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (например, лозартан, кандесартан).

C Дигидропиридиновый блокатор кальциевого канала (например, амлодипин). При непереносимости или если велик риск сердечной недостаточности, можно заменить на препараты 'D'. В случае если препарат C предпочтителен, но не переносится, можно использовать верапамил или дилтиазем (примечание: при применении совместно с ИП следует выбирать дозировку с большой осторожностью, потому что ИП могут повысить концентрацию этих блокаторов кальциевого канала в плазме крови, что может вызвать токсические реакции).

D Диуретик тиазидового типа* (например, индапамид или хлорталидон).

i Некоторые блокаторы кальциевого канала незначительно влияют на фармакокинетику АРВ-препаратов; см. Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными средствами

ii Пациенты негроидной расы – это пациенты африканского или карибского происхождения; к ним не относятся пациенты смешанного происхождения, а также пациенты из Индии или китайского происхождения.

iii Подождите 4-6 недель, чтобы проверить, достигнута ли цель; см. стр. 41, – если нет, то переходите к следующему шагу.

iv Если для лечения гипертензии требуется 4-5 препаратов, то нужен специалист со специальной подготовкой.

* за исключением тиазидов (гидрохлортиазид (HCTZ), бендрофлуметиазид и т.д.).

Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами

Гипотензивные средства		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
иАПФ	каптоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	цилазаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эналаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лизиноприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	периндоприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	квинаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	рамиприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трандолаприл	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Антагонисты ангиотензина	кандесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эпросартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ирбесартан	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лозартан	↔	↓[a]	↔	↓[a]	↓[a]	↑[b]	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	олмесартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	телмисартан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	валсартан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β блокаторы	атенолол	↔[d]	↔[d]	↔	↔	↔[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бисопролол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	карведилол	↑[d]	↑↓[d]	↑	↑↓	↑↓[d]	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пропранолол	↑[d]	↑[d]	↑	↑	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Блокаторы кальциевых каналов	амлодипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фелодипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лацидипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	лерканидипин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	никардипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нифедипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нисолдипин	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑[c]	↑[c]	↑	↑	↑[e]	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
Диуретики	амилорид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бендрофлуметиазид	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	хлорталидон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фуросемид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	индапамид	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гидрохлоротиазид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	торасемид	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие	доксазозин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сакубитрил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	спиронолактон	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата
↓ возможно снижение воздействия гипотензивного препарата
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a [исходный препарат] снижается, а [активный метаболит] увеличивается
b [исходный препарат] увеличивается, а [активный метаболит] снижается
c рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
d риск удлинения интервала PR
e применять с осторожностью, поскольку как LPV, так и блокаторы кальциевых канальцев увеличивают интервал PR. Рекомендуется клиническое наблюдение.

Числами обозначено снижение AUC гипотензивного препарата, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.
- нет убедительных данных, фактических или теоретических, чтобы прогнозировать, произойдет ли взаимодействие

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

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Диабет 2-го типа: диагностика

Диагностические критерии[i]

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

i По определению ВОЗ, [4] и [5]

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

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

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

Диабет 2-го типа[i]: лечение

Если изменение образа жизни оказалось недостаточным, то:

↓

Метформин[ii] стартовую дозу (500-850 мг в сутки) увеличить до максимально переносимой дозы в 2(-3) г/сутки в течение 4-6 недель[iii]

↓

HbA1c > 6,5-7% (> 48-53 ммоль/моль)

↓

Метформин[ii] + сульфонилмочевина или тиазолидиндион или ингибитор DDP-IV или ингибитор SGLT-2 или агонист GLP-1 или инсулин

↓

HbA1c > 6,5-7% (> 48-53 ммоль/моль)

↓

Направить к специалисту для получения тройной терапии - использовать инсулин

Цели лечения:

Предупреждение гипер-/гипогликемии, контроль уровня глюкозы (HbA1c < 6,5-7% без гипогликемии, глюкоза в плазме крови натощак 4-6 ммоль/л (73-110 мг/дл), предупреждение длительных осложнений.

- Нормальное содержание липидов в крови (см. стр. 41), и артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст. (см. стр. 42).
- Возможно применение ацетилсалициловой кислоты (75-150мг/сутки) у диабетиков с повышенным исходным риском ССЗ (см. стр. 41).
- Скрининг на нефропатию, полинейропатию и ретинопатию проводится так же, как и у диабетиков без ВИЧ.
- Рекомендуется консультация эндокринолога.

i Лечение диабета 1-го типа должно проводиться согласно национальным руководствам.

ii Метформин может усилить липодистрофию.
Нет данных относительно любых пероральных противодиабетических средств в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов. Исследование инкретинов (ингибиторов DDP-IV [например, линаглиптин, саксаглиптин (снизить дозировку при применении с бустером), ситаглиптин и вилдаглиптин] и агонистов GLP-1 [например, лираглутид и эксенатид]; ингибиторов SGLT-2 [например, дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин] у ВИЧ-инфицированных пациентов не проводилось, но применение некоторых препаратов [например, эмпаглифлозин, лираглутид] демонстрирует снижение смертности от ССЗ; выбор лекарств зависит от различных индивидуальных и специфических для заболевания факторов. Клинически значимых лекарственных взаимодействий и побочных эффектов на показатели CD4 не ожидается; клиническое использование пиоглитазона находится под вопросом в связи с побочными эффектами; у пожилых пациентов с длительно протекающим диабетом 2-го типа и явными признаками ССЗ верхним пределом целевых значений HbA1c является 7,5%.

iii Рассмотрите применение меньшей дозы у пациентов с легкой или умеренной формой ХЗП и у пациентов, принимающих DTG.

Дислипидемия

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

Снижение калорийности, увеличение уровня физической нагрузки, снижение веса и отказ от курения обычно способствуют коррекции уровня ЛПВП. Потребление рыбы, сокращение потребления калорий, насыщенных жиров и алкоголя понижает уровень триглицеридов. При отсутствии результата следует подумать о переходе на другую схему АРТ, а затем рассмотреть вопрос о назначении гиполипидемических препаратов; см. стр. 41. Статины следует назначать всем пациентам, у которых диагностировано сосудистое заболевание, в том числе пациентам с диабетом 2-го типа или высоким риском ССЗ, независимо от уровня липидов.

Препараты, используемые для снижения уровня ЛПНП-холестерина

Класс препаратов	Препарат	Доза	Побочные эффекты	Как применять статины вместе с АРТ	
				Прием с ИП/р	Прием с ННИОТ
Статин[i,ix]	аторвастатин[ii]	10-80 мг 1р/сут	Симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, рабдомиолиз (редко) и токсический гепатит	Начать с малой дозировки[v] (максимум: 40 мг)	Возможна более высокая дозировка[vi]
	флувастатин[iii]	20-80 мг 1р/сут		Возможна более высокая дозировка[vi]	Возможна более высокая дозировка[vi]
	правастатин[iii]	20-80 мг 1р/сут		Возможна более высокая дозировка[vi, vii]	Возможна более высокая дозировка[vi]
	розувастатин[ii]	5-40 мг 1р/сут		Начать с малой дозировки[v] (максимум: 20 мг)	Начать с малой дозировки[v]
	симвастатин[ii]	10-40 мг 1р/сут		Противопоказано	
Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике↓[i,viii]	эзетимиб[iv]	10 мг 1р/сут	Желудочно-кишечные симптомы	Нет известных лекарственных взаимодействиях с АРТ	
Ингибитор PCSK9[x]	эволокумаб	140 мг 2 р/неделю или 420 мг 1 р/месяц	Ноль	Лекарственных взаимодействий не ожидается	

i В качестве терапии первой линии предпочитают статины; различные статины имеют различную способность понижать уровень холестерина ЛПНП

ii, iii, iv Целевые уровни холестерина ЛПНП: см. стр. 41. Пациентов, у которых трудно снизить уровень холестерина ЛПНП до целевых уровней, следует направлять к специалисту.
Ожидаемые диапазоны снижения холестерина ЛПНП: ii 1,5-2,5 ммоль/л (60-100 мг/дл), iii 0,8-1,5 ммоль/л (35-60 мг/дл), iv 0,2-0,5 ммоль/л (10-20 мг/дл)

v, vi Препараты АРТ могут v ингибировать экскрецию статинов (токсичность статинов, снижение дозы) или vi ее индуцировать (снижение эффективности статинов, постепенное повышение дозы для достижения ожидаемого результата ii, iii)

vii **Исключение:** если пациент принимает DRV/r, то следует начинать с более низкой дозы правастатина.

viii Данный препарат можно назначать пациентам с ВИЧ-инфекцией, плохо переносящим статины, или же использовать совместно со статином при недостаточном понижении уровня ЛПНП не смотря на максимально переносимый статин.

ix Опытные данные о заболеваемости/смертности в отношении питавастатина пока отсутствуют для вынесения рекомендаций по его использованию, но препарат может иметь преимущества, проявляющиеся в меньшем межлекарственном взаимодействии, повышении уровня ЛПВП и меньшем уровне негативного воздействия на глюкозу по сравнению с другими статинами.

x Следует рассматривать их назначение пациентам с высоким риском и недостаточным воздействием максимальных доз статинов или с непереносимостью статинов

Заболевания костей: выявление и диагностика

Заболевание	Характеристики	Факторы риска	Диагностические тесты
Остеопороз • Женщины в постменопаузе и мужчины в возрасте ≥ 50 лет, МПК у которых Т-балл ≤ -2,5 • Женщины в пременопаузе и мужчины в возрасте < 50 лет, имеющие МПК Z-балл ≤ -2 и патологический перелом	• Пониженная масса костей • Повышенная частота возникновения переломов у ВИЧ-инфицированных людей • Протекает бессимптомно до первого перелома Часто встречается при ВИЧ • Распространенность остеопороза - до 10-15% • Многофакторная этиология • Уменьшение МПК, наблюдаемое в начале АРТ • Значительное уменьшение МПК в начале приема некоторых АРВ-препаратов[i]	Оценить классические факторы риска[ii] и риск перелома с использованием FRAX. Рассмотреть возможность DXA-исследования для всех пациентов, у которых имеется ≥ 1 риска:[iii] 1. Женщины в постменопаузе 2. Мужчины ≥ 50 лет 3. Пациенты в возрасте 40-50 лет с высоким риском переломов (>20% 10-тилетний риск переломов на основании оценки FRAX без DXA) 4. Низкотравматичный перелом в анамнезе 5. Высокий риск падений[iv] 6. Клинический гипогонадизм (симптоматический – см. Нарушения половой функции) 7. Прием пероральных глюкокортикоидов (не менее чем 5 мг преднизона или эквивалент в день в течение >3 мес.) Для пациентов с вышеупомянутыми факторами риска, желательно провести DXA, прежде чем начать АРТ. Оценить воздействие факторов риска на риск перелома, путем включения результатов DXA в оценку, полученную с помощью FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX) • Применять только для пациентов старше 40 лет • Возможна недооценка риска для ВИЧ-инфицированных пациентов • ВИЧ можно рассматривать как косвенную причину[v] остеопороза	**DXA-сканирование** **Исключить причины вторичного остеопороза при аномальных значениях МПК низкая**[vi] **Боковая рентгенограмма позвоночника** (поясничный и грудной отделы) при низкой МПК позвоночника, в случае обнаружения остеопороза посредством DXA, а также если имеется значительная потеря роста или развивается кифоз. (В качестве альтернативы для оценки риска перелома позвоночника вместо боковой рентгенограммы можно использовать DXA-сканирование).
Остеомаляция	• Нарушенная минерализация костей • Повышенный риск переломов и боль в костях • Дефицит витамина D может вызывать слабость проксимальных мышц • Высокая распространенность (>80%) недостаточности витамина D в некоторых ВИЧ+ когортах и у населения в целом	• Темная кожа • Недостаточность питания • Стремление избежать воздействия солнечных лучей • Мальабсорбция • Ожирение • Потеря фосфатов[vii] через почки	У всех пациентов при постановке диагноза измерять 25-OH-витамин D | | нг/мл | нмоль/л | | Дефицит | < 10 | < 25 | | Недостаточность | < 20 | < 50 | В случае дефицита или недостаточности, проверить уровень ПТГ Рассмотреть возможность замены витамина D, при наличии клинических показаний; см. стр. 49
Остеонекроз	• Инфаркт эпифизарного хряща длинных костей, вызывающий острую боль в костях • Заболевание редкое, но среди ВИЧ-инфицированных распространенность выше	**Факторы риска:** • Низкие уровни CD4 • Прием глюкокортикоидов • Потребление инъекционных наркотиков	**МРТ**

i Значительное снижение МПК, наблюдаемое в начале применения схем лечения, содержащих TDF или некоторые ИП. Дополнительные потери МПК, наблюдаемые при переходах на TDF-содержащую схему АРТ, и восстановление МПК при переходах с таких схем на какие-либо другие. Клиническая значимость для оценки риска переломов не определена. TAF не демонтрирует нежелательных эффектов на костную ткань, как TDF. Рассмотреть возможность замены TDF* на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF**, если у пациента:
- Остеопороз / прогрессирующая остеопения
- Патологический перелом в анамнезе
- Калькулятор FRAX для основного остеопоротического перелома > 10%
- ИП в качестве третьего препарата

* Мнение экспертов, ожидаются результаты клинических исследований
** Количество данных по использованию TAF при оСКФ ≤ 30 мл/мин ограничено; долгосрочные результаты неизвестны.

ii Классические факторы риска: возраст (старше среднего), женский пол, гипогонадизм, переломы бедра в семейном анамнезе, низкий ИМТ (≤19 кг/м^2), дефицит витамина D, курение, недостаток физических нагрузок, низкотравматичный перелом в анамнезе, избыточное потребление алкоголя (>3 стандартных доз в день), прием стероидов (минимум 5 мг преднизона в день или эквивалент в течение >3 мес.).

iii Если Т-балл нормальный, повторить через 3-5 лет в группах 1, 2 и 5; если факторы риска не изменяются, то нет необходимости в повторном скрининге при помощи DXA в группах 3 и 4; повторный скрининг нужен только в группе 6, если продолжается прием стероидов.

iv Методика и инструментарий для оценки риска падений (FRAT) https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools

v Если включить параметр МПК при подсчете с помощью FRAX-калькулятора, ответ "да" в ячейке вторичных причин не будет рассматриваться при использовании алгоритма FRAX, поскольку предполагается, что вторичный остеопороз влияет на риск переломов исключительно через МПК. Однако, если ВИЧ-инфекция содействует повышению риска возникновения переломов отчасти независимо от МПК, вероятность переломов может быть занижена калькулятором FRAX.

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

vii О диагностике и лечении потери фосфатов через почки, см. Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ).

Дефицит витамина D: диагностика и лечение

Витамин D	Тест	Терапия[i]
Дефицит: < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)[ii] **Недостаточность:** < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Серум 25 гидроксивитамин D (25(OH) витамин D) Если имеет место дефицит, рассмотреть вопрос о проверке уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция, фосфатов[iii], щелочной фосфатазы	Если имеет место дефицит витамина D, то рекомендуется восполнение. Предлагаются различные схемы лечения[iv] Предусмотреть повторный контроль уровня 25(OH) витамина D через 3 месяца после восполнения. После восполнения, принимать 800-2000 МЕ витамина D ежедневно.
Дефицит витамина D встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов столь же часто, как и у неинфицированных. По-видимому, нет прямой зависимости между ним и ВИЧ-инфекцией. **Факторы, связанные с пониженным уровнем витамина D:** • Темная кожа • Недостаточность питания • Стремление избежать воздействия солнечных лучей • Мальабсорбция • Ожирение • Хроническое заболевание почек • Некоторые АРВ-препараты[v]	Проверить уровень витамина D у пациентов, имеющих в анамнезе: • низкую МПК и/или перелом • высокий риск перелома Рассмотреть вопрос об оценке уровня витамина D у пациентов с другими факторами, связанными с недостатком витамина D (см. в таблице столбец слева).	Восполнение и/или добавление 25(OH) витамина D рекомендуется для пациентов, у которых имеется недостаточность витамина D[vi] и что-то одно из перечисленного ниже: • остеопороз; • остеомаляция; • повышенный уровень ПТГ (при том, что причина была установлена). Рассмотреть вопрос о повторном проведении теста после 6 месяцев приема витамина D.

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

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

iii Необходимо иметь в виду, что гипофосфатемия может быть связана с терапией TDF. Эта потеря фосфатов вследствие проксимальной почечной тубулопатии может быть независимой от низкого уровня витамина D (см. стр. 53. Сочетание факторов "низкий уровень кальция + низкий уровень фосфатов +/- высокий уровень щелочной фосфатазы" может быть признаком остеомаляции и недостаточности витамина D.

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

v Роль АРВ-терапии, а также отдельных препаратов остается неясной. Согласно опубликованным результатам некоторых исследований, EFV вызывает снижение 25(OH)D, но не 1,25(OH) D. Кроме того, на уровень витамина D могу повлиять ИП, подавляющие преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)D.

vi По вопросу о последствиях уровней витамина D ниже референсного диапазона, но без явно выраженного понижения, так же как и по вопросу о величине добавки, нет полной ясности.

Концепция уменьшения числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов

Снижение риска переломов	• Целенаправленное снижение количества падений риска путем устранения рисков падения[i]. • Обеспечение достаточного потребления кальция (1-1,2 г в день) и витамина D (800-2000 МЕ в день) с пищей[ii]. • При наличии показаний - скрининг на остеопороз[iii] и применение принятых в стране/регионе рекомендаций по лечению остеопороза; – если рекомендаций нет, то можно назначить бифосфонат всем женщинам[iv] в постменопаузе с остеопорозом и мужчинам старше 50 лет (МПК Т-балл ≤ -2,5), а также тем из них, кто имеет патологический перелом в анамнезе; назначение лечения, прежде всего имея в виду МПК, и одновременное рассмотрение других факторов риска (например, возраст); – применение бифосфоната и обеспечение надлежащего потребления кальция и витамина D; – отсутствие значимых взаимодействий между бифосфонатом и АРВ-препаратами; – если пациент ранее не получал АРТ: назначение АРВ-препаратов, которые не ухудшают МПК[v]; – если поставлен диагноз "остеопороз" и требуется его лечение: оптимизация АРТ, включая в нее препараты, которые либо улучшают показатель МПК, либо никак на него не влияет[vi]; • В сложных случаях (например, у молодых пациентов, женщин в пременопаузе, при повторных переломах, несмотря на поддерживающую терапию костной ткани) - направление к специалисту; • При лечении бифосфонатами: повторение DXA через 2 года и повторное обследование для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения по истечении 3-5 лет.

i Методика и инструментарий для оценки риска падений (FRAT); см. https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools

ii На стр. 49 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с витамином D.

iii На стр. 48 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с заболеваниями костей у ВИЧ-инфицированных пациентов.

iv Лечение биофосфонатами, с применением одного из следующих препаратов: алендронат 70 мг раз в неделю П/О; ризедронат 35 мг раз в неделю П/О; ибандронат 150 мг П/О раз в месяц или 3 мг раз в 3 месяца внутривенно; золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год внутривенно

v Самые большие потери МПК происходят в течение первого года после начала АРТ; при применении схем лечения, включающих TDF и некоторые ИП, потеря МПК увеличивается. Необходимо рассмотреть вопрос о рисках и пользе применения этих препаратов для пациентов с высоким риском переломов. У пациентов с оптимизированным уровнем витамина D наблюдалось снижение потери МПК.

Заболевание почек: диагностика и лечение

Диагностика заболеваний почек

		оСКФ[i]			
		> 60 мл/мин	**> 60 мл/мин, но есть ускоренное снижение оСКФ***	**> 30 - ≤ 60 мл/мин**	**≤ 30 мл/мин**
Протеинурия[ii]	БМ/К[iii] < 50	Регулярное наблюдение			• Контролировать факторы риска ХЗП и прием нефротоксичных препаратов, включая АРТ[iv]. • При необходимости, отменять или изменять дозировку лекарств[v] • Проводить УЗИ почек • В срочных случаях обращаться к нефрологу
	БМ/К[iii] 50-100	• Оценить факторы риска ХЗП[x] и нефротоксичности лекарств, включая АРВ-препараты[iv,x] • При необходимости, отменить или изменить дозировку лекарств[v] • Провести УЗИ почек • При гематурии и любом уровне протеинурии направлять к нефрологу • В случае нового ХЗП или нарастающего снижения оСКФ обратиться к нефрологу			
	БМ/К[iii] > 100				

* Определяется как снижение оСКФ на 5 мл/мин в год в течение ≥3 последовательных лет или подтверждено снижение на 25% оСКФ от исходного уровня

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек[vi]

Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности	Примечания
1. АРТ	Начинать АРТ немедленно при ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧАН)[vii] или серьезных подозрениях на болезнь иммунного комплекса при ВИЧ. Иммуносупрессивная терапия может способствовать проявлению иммунокомплексной гиперчувствительности. Рекомендуется биопсия почек для гистологического подтверждения **Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если:** - БМ/К 20-50 мг/ммоль - оСКФ > 60 мл/мин, но есть снижение оСКФ на 5 мл/мин в год в течение как минимум 3-х последовательных лет или подтверждено снижение на 25% оСКФ от исходного уровня - сопутствующие заболевания с высоким риском ХЗП (например, диабет и гипертензия) - масса тела < 60 кг - использование ИП/р в качестве третьего препарата **Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если:** - оСКФ ≤ 60 мл/мин - БМ/К > 50 мг/ммоль - сопутствующий нефротоксический препарат - была предыдущая токсичность TDF (проксимальная почечная тубулопатия) ** Экспертное заключение в ожидании клинических данных *** Имеются ограниченные данные об использовании TAF при оСКФ ≤ 30 мл/мин, долгосрочное воздействие неизвестно.
2. Начать прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина-II, если имеет место: a. Гипертензия, и/или b. Протеинурия	**Тщательно отслеживать уровень оСКФ и K+ в начале терапии и при увеличении дозы.** a. Целевое артериальное давление: < 130/80 мм рт. ст.
3. Общие меры: a. Избежание применения нефротоксичных препаратов; b. Изменение образа жизни (курение, вес, питание); c. Лечение дислипидемии[viii] и диабета[ix] d. При необходимости, изменение дозировки лекарств[v]	ХЗП и протеинурия являются независимыми факторами риска ССЗ.

i Для оСКФ: использовать формулу CKD-EPI на основании следующих параметров: уровень креатинина в сыворотке крови, пол, возраст и этническая принадлежность, т.к. количественный анализ оСКФ действителен при >60 мл/мин. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу модификации диеты при почечных заболеваниях (сМДПЗ) или формулу Кокрофта-Голта, см. http://www.chip.dk/Tools. Определение ХЗП: рСКФ < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев (см. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). При отсутствии ХБП в анамнезе, подтвердить патологический уровень рСКФ в течение 2 недель. Использование DTG, COBI и ИП, бустированных RTV, связано с повышением уровня креатинина в сыворотке крови/снижением оСКФ вследствие ингибирования транспорта креатинина в проксимальных канальцах без ущерба для фактической фильтрации клубочков: установите новое значение после 1-2 месяцев.

ii Анализ мочи: использовать полосковый анализ мочи для скрининга на гематурию. Для скрининга на протеинурию используйте полосковый анализ мочи, и если результат ≥ 1+, то нужно проверить отношение белка мочи к креатинину (БМ/К) или провести скрининг БМ/К. Протеинурия считается персистирующей, если она подтверждается в более чем 2 случаях с интервалом > 2-3 недель. Если нет БМ/К, используйте отношение альбумина мочи к креатинину (АМ/К), см.[iii].

iii БМ/К в одноразовой порции мочи предпочтительнее АМ/К, так как определяет общий белок мочи при гломеруло- и тубулопатиях. АМ/К в значительной степени определяет гломерулярные заболевания и может (если нет БМ/К) использоваться для скрининга на ВИЧ-ассоциированное заболевание почек, но не годится для скрининга на тубулярную протеинурию на фоне нефротоксичности, вызванной лекарственными препаратами (например, тенофовиром). Если имеются значения обоих показателей (БМ/К и АМ/К), то соотношение БМ/К > АМ/К означает тубулярную протеинурию. Значения АМ/К для скрининга: < 30, 30-70 и > 70. У пациентов с диабетом необходимо отслеживать АМ/К. Показатель БМ/К вычисляется как отношение белка мочи (мг/л) к креатинину мочи (ммоль/л); может также выражаться в мг/мг. Коэффициент для пересчета креатинина из мг в ммоль равен 0,000884.

iv Повторить анализ мочи и оСКФ, согласно таблице скрининга; см. стр. 7

v См. Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек

vi Совместное ведение пациента вместе с нефрологом.

vii ВИЧАН подозревается, если черная раса и БМ/К > 100 мг/ммоль и нет гематурии.

viii См. стр. 47

ix См.стр. 45-47

x Разработаны различные модели для расчета 5-летнего показателя риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных АРВ-препаратов, объединяющих ВИЧ-независимые и связанные с ВИЧ факторы риска, см. [6], [7]

Доступны видео-лекции он-лайн ССЗ, ХЗП, Эндокринология веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Токсические поражения почек, вызванные АРВ-препаратами

Почечная патология*	АРВ	Лечение[vi]
Проксимальная тубулопатия в сочетании со всеми или некоторыми следующими симптомами: 1. Протеинурия: полосковый анализ мочи > 1, либо подтвержденное увеличение БМ/К > 30 мг/ммоль[i]. 2. Прогрессирующее снижение оСКФ при оСКФ ≤ 90 мл/мин[ii]. 3. Фосфатурия[iii]: подтвержденная гипофосфатемия на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой. 4. Глюкозурия у пациентов, не страдающих диабетом	**TDF****	**Обследование:** • Тесты на проксимальную почечную тубулопатию / почечный синдром Фанкони[iii] • Если гипофосфатемия имеет почечное происхождение, рассмотреть возможность наличия нефрогенной патологии костей; необходимо сделать анализы на 25(OH) витамин D и ПТГ, а также остеосцинтиграфию DEXA **Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если:** • установлена тубулярная протеинурия и/или глюкозурия • прогрессирующее снижение оСКФ, для которой нет других причин • подтвержденная гипофосфатемия почечного происхождения, для которой нет других причин; • остеопения/остеопороз на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой
Нефролитиаз: 1. Кристаллурия 2. Гематурия[iv] 3. Лейкоцитурия 4. Боль в пояснице 5. Острая почечная недостаточность	**IDV** **ATV** **(DRV)**	**Обследование:** • Анализ мочи на кристаллурию и камни в почках • Исключить другую причину нефролитиаза • Рентгенография (включая компьютерную томографию мочевыводящих путей **Возможно, прекратить ATV/IDV, если:** • подтверждено наличие камней в почках; • периодически возникают боли в пояснице +/- гематурия
Интерстициальный нефрит: 1. Прогрессирующее снижение оСКФ[ii] 2. Тубулярная протеинурия[iii]/ гематурия 3. Эозинофилурия (если нефрит острый) 4. Лейкоцитарные цилиндры	**IDV** **ATV**	**Обследование:** • УЗИ почек • Направление к нефрологу **Возможно, прекратить ATV/IDV, если имеет место:** • Прогрессирующее снижение оСКФ, для которого нет других причин
Прогрессирующее снижение оСКФ при поражениях, не упомянутых выше[v]	**TDF**** **ИП/р**	**Полное обследование:** • Факторы риска ХБП[v] (см. Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение) • ППТ, АМ/К, БМ/К (см. Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение и Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ) • УЗИ почечных протоков **Рассмотреть возможность отмены АРТ при возможном токсическом поражении почек, если имеет место:** • Прогрессирующее снижение оСКФ при отсутствии других причин[v]

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

** TAF демонстрирует меньшее нежелательное влияние на почки из-за снижения системного воздействия тенофовира. Результаты исследований, в которых TDF заменен на TAF и некоторые ИП, предполагают потенциальную реверсию почечной токсичности, однако долгосрочный опыт использования TAF отсутствует.

*** В частности, если оСКФ > 30 мл/мин, поскольку имеются ограниченные данные об использовании TAF с оСКФ ≤ 30 мл/мин, а более долгосрочное влияние неизвестно

i БМ/К в разовой порции мочи показывает общий белок мочи, в том числе белок гломерулярного или тубулярного происхождения. Полосковый анализ мочи, в основном, показывает альбуминурию как маркер заболевания почечных клубочков и непригоден для выявления заболевания канальцев.

ii оСКФ, в соответствии с сокращенной формулой МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях). В качестве альтернативы можно использовать формулу Кокрофта-Голта, см. http://www.chip.dk/Tools

iii См. Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)

iv Обычно имеет место микрогематурия.

v Разработаны различные модели для определения 5-летней шкалы риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных препаратов АРТ, с учетом как связанных, так и не связанных с ВИЧ факторов риска [6], [7]

Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)

Показания к обследованию на проксимальную почечную тубулопатию:	Обследование на проксимальную почечную тубулопатию[iv], в том числе:	Рассмотреть возможность замены TDF на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF*, если:
• Прогрессирующее снижение оСКФ[i] и оСКФ < 90 мл/мин при отсутствии других причин и/или • Подтвержденная гипофосфатемия[ii] и/или • подтвержденное увеличение БМ/К[iii], • Почечная недостаточность при общем стабильном состоянии (СКФ < 60 мл/мин), • Тубулярная протеинурия[v].	• Тест на фосфаты крови и выведение фосфата с мочой[vi], • Тест на глюкозу крови и глюкозурию, • Анализ на сывороточный бикарбонат и pH мочи[vii], • Определение уровня мочевой кислоты в крови и выведения мочевой кислоты с мочой[viii]. • Определение уровня калия в сыворотке крови и выведения калия с мочой.	• Подтверждена проксимальная почечная тубулопатия при отсутствии других возможных причин.

i Для оСКФ: использовать формулу CKD-EPI. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта., см. http://www.chip.dk/Tools

ii Определяется, если сывороточный фосфат < 0,8 ммоль/л или в зависимости от официально принятых пороговых значений; исключить нефрогенную патологию костей, особенно если уровень щелочной фосфатазы повышен по сравнению с исходным: сделать анализы на 25(OH) витамин D и ПТГ.

iii БМ/К в разовой порции мочи показывает общий белок мочи, в том числе белок гломерулярного или тубулярного происхождения. Полосковый анализ мочи, в основном, показывает альбуминурию, как маркер заболевания почечных клубочков, и не пригоден для выявления заболевания канальцев

iv Остается неясным, какие тесты лучше всего позволяют определить нефротоксический эффект тенофовира. Проявления проксимальной почечной тубулопатии: протеинурия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипоурикемия, почечный ацидоз, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови. Возможные сопутствующие проявления: почечная недостаточность и полиурия. Чаще всего наблюдаются только некоторые из этих нарушений.

v В число тестов на тубулярную протеинурию входят тесты на ретинол-связывающий белок, α1 или β2 – микроглобулинурию, цистатин в моче, аминоацидурию

vi Рассчитывается как фракционная экскреция фосфата (ФЭфосф): (Мочевая кислота4(мочи)/ Мочевая кислота4(сыворотки)/ (Креатинин(мочи)/ Креатинин(сыворотки)) в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,2 (> 0,1 при фосфате сыворотки < 0,8 ммоль/л)

vii Бикарбонат сыворотки <21 ммоль/л и pH мочи >5,5 указывает на возможный почечный тубулярный ацидоз

viii Фракционная экскреция мочевой кислоты (ФЭмоч.к-ты): (Мочевая кислота(мочи)/ Мочевая кислота(сыворотки)/ (Креатинин(мочи)/ Креатинин(сыворотки)) в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,1

* В частности, если оСКФ > 30 мл/мин, поскольку имеются ограниченные данные об использовании TAF с оСКФ ≤ 30 мл/мин

Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции почек

		оСКФ[i] (мл/мин)				Гемодиализ
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
НИОТ						
ABC		300 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
ddI[ii]	≥ 60 кг	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 часа	150 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа[iv]
	< 60 кг	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа	75 мг каждые 24 часа	75 мг каждые 24 часа[iv]
d4T	≥ 60 кг	40 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 24 часа	20 мг каждые 24 часа	20 мг каждые 24 часа[iv]
	< 60 кг	30 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 24 часа	15 мг каждые 24 часа	15 мг каждые 24 часа[iv]
FTC		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 часов	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч[iv]
3TC		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа[iii]	50-25 мг каждые 24 часа[iii]	50-25 мг каждые 24 часа[iii], [iv]
TAF/FTC		25[ix]/200 мг каждые 24 часа	25[ix]/200 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется	
TDF[v]		300[viii] мг каждые 24 часа	300[viii] мг каждые 48 часов	Не рекомендуется (300[viii] мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	Не рекомендуется (300[viii] мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)	300[viii] мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч[iv]
ABC/3TC		600/300 мг каждые 24 часа	Использовать препараты по отдельности			
ZDV/3TC		300/150 мг каждые 12 часов				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 мг каждые 12 часов				
TDF/FTC		300[viii]/200 мг каждые 24 часа	300[viii]/200 мг каждые 48 часов	Использовать препараты по отдельности		
ННИОТ						
EFV		600 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется			
ETV		200 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
NVP		200 мг каждые 12 часов	Коррекция дозировки не требуется			
TDF/FTC/EVG/c		Не начинать, если оСКФ < 70 мл/мин.	Не использовать			
TAF/FTC/EVG/c		10/200/150/150 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется		
TAF/FTC/RPV		25/200/25 мг каждые 24 часа		Не рекомендуется		
TDF/FTC/RPV		300[viii]/200/25 мг каждые 24 часа	Не использовать			

	оСКФ[i] (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ИП[v]					
ATV/r	300/100 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DRV/r	800/100 мг каждые 24 часа 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DRV/c	800/150 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
LPV/r	400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
SQV/r	1000/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
TPV/r	500/200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
Другие АРВ-препараты					
RAL	400 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется[vi]			
DTG	50 мг каждые 24 часа	Коррекция дозировки не требуется			Нет клинических данных; данные фармакокинетики подсказывают безопасность
ABC/3TC/DTG	600/300/50 мг каждые 24 часа	Использовать препараты по отдельности			
MVC: принимаемый одновременно, без ингибиторов CYP3A4[vii]	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
MVC: принимаемый одновременно с ингибиторами CYP3A4[vii]	Если оСКФ < 80 мл/мин 150 мг каждые 24 часа[vii] исключение: 150 мг каждые 12 часов если в комбинации с FPV/r				

i оСКФ, в соответствии с формулой CKD-EPI. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта см. http://www.chip.dk/Tools

ii Снижение дозы, если комбинируется с TDF

iii Доза 150 мг

iv После диализа

v TDF и (бустированные) ИП связаны с нефротоксичностью; рассмотрите альтернативные препараты АРТ при ХЗП, факторах риска ХЗП и/или снижение рСКФ, см. Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами и Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение.

vi Недостаточно информации о пациентах с нарушениями функции почек; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется.

vii См. особые рекомендации в SPC; применять с осторожностью, если оСКФ ≤30 мл/мин

viii В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат).

ix 10 мг, если применяется с бустирующим агентом (ингибирование P-гликопротеина)

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

Установите потенциальную причину повышения печеночных ферментов, используя следующую схему:

ШАГ 1

Принимает ли пациент какие-либо потенциально гепатотоксичные лекарства / фитопрепараты / запрещенные наркотики?

→ Нет

↓

Да

По возможности, отменить или заменить препарат; если потенциально задействована АРТ, важно не снижать эффективность схемы.

↓

Да

Исчезают печеночные патологии? → Нет

↓

Да

Адаптировать схему лечения соответственно

Можно ли установить хроническое или недавнее потребление алкоголя? → Нет

↓

Да

Рекомендовать прекратить потребление алкоголя и повторноизмерить АЛТ/АСТ (для улучшения может понадобиться 4-8 недель)

К ШАГУ 2

ШАГ 2

Тест для исключения вирусного гепатита, а именно:

- **Гепатит А (HAV IgM), если статус неизвестен, или если отсутствует иммунитет** → Результат отрицательный

Лечить соответственно

- Острый / хронический ВГВ (HBsAg) или ВГС (HCV-Ab, РНК ВГС), если статус неизвестен или прежде иммунитет у пациента отсутствовал / отрицательный → Результат отрицательный

см. стр. 80-87

К ШАГУ 3

ШАГ 3

Установить другие причины повышения АЛТ/АСТ

- Стеатоз NASH[i] (метаболический синдром, диабет) ВГС-ассоциированный стеатоз
- Узловая регенеративная гиперплазия (у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается более часто)
- Другие вирусные заболевания (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, гепатит Е)

Установить другие причины повышения АЛТ/АСТ

- Непеченочные причины повышения АЛТ/АСТ
  - Целиакия
  - Миопатия
  - Портальная гипертензия
  - Сердечная недостаточность
- Редкие болезни
  - Аутоиммунный гепатит
  - Гемохроматоз
  - Болезнь Уилсона
  - Дефицит альфа-1 антитрипсина

ВО ВСЕХ СЛУЧАЯХ СДЕЛАТЬ:

- УЗИ печени
- Биопсию печени

→ Если все причины повышения АЛТ/АСТ были надлежащим образом исключены, то возможным объяснением может быть высокая ВН ВИЧ

См. стр. 56-57 и 59-60 **Пациенты с циррозом печени**

i Неалкогольная жировая болезнь печени, см. НАЖБП

Цирроз печени: классификация и наблюдение

Классификация степеней тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью

	Количество баллов[i]		
	1	2	3
Общий билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Альбумин в сыворотке крови, г/л (мкмоль/л)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
МНО	< 1.7	1.71-2.20	> 2.20
Асцит	Нет	Легкий / Умеренный (чувствительный к диуретикам)	Тяжелая (рефрактерный к диуретикам)
Печеночная энцефалопатия	Нет	Степень I-II (уменьшается на фоне лечения)	Степень III-IV (рефрактерная)

i 5-6 баллов: Class A
7-9 баллов: Class B
10-15 баллов: Class C

Методика наблюдения варикозного расширения вен и первичная профилактика

Цирроз печени: лечение

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени необходимо проводить в сотрудничестве со специалистами по заболеваниям печени. Более общие указания по лечению см. ниже.
О коррекции дозировок АРВ-препаратов см. Модификация дозировокАРВ-препаратов при нарушениях функции печени.
На терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП) назначение EFV может повысить риск появления ЦНС-симптомов. Тем не менее, АРТ также (если не указано иное) приносит пользу пациентам с циррозом печени.
См. Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС).

Лечение гиперволемической гипонатриемии	Стратегия лечения печеночной энцефалопатии
1. Ограничение потребления жидкости: 1000-1500 мл/сутки (для потребления бульона ограничений нет). 2. Если ограничение потребления жидкости неэффективно, то рассмотреть вопрос о П/Ом применении толваптама a. Начать в стационаре в дозировке 15 мг/сутки в течение 3-5 дней, затем повышать до 30-60 мг/сутки и применять до нормализации концентрации натрия в сыворотке крови; продолжительность лечения неизвестна, поскольку его эффективность и безопасность определялись лишь в краткосрочных (1 месяц) клинических исследованиях. b. Концентрация натрия в сыворотке крови должна быть предметом пристального наблюдения, особенно в первые дни лечения, и каждый раз, когда увеличивается дозировка препарата или изменяется клиническое состояние пациента. c. Следует избегать быстрых изменений концентрации натрия в сыворотке крови (более чем на 8 ммоль/сутки), чтобы предотвратить появле-ние синдрома осмотической демиелинизации. d. Пациент может быть выписан из стационара после того как уровень концентрации натрия в сыворотке крови стабили-зируется и в дальнейшем не требуется корректировать дозировку препарата.	**Общая терапия** 1. Выявить и лечить провоцирующий фактор (желудочно-кишечное кровотечение, инфекция, преренальная азотемия, запор, успокоительные средства). 2. При тяжелой форме печеночной энцефалопатии может оказаться, что необходимо на краткий срок (не более 72 часов) сократить потребление белков. **Специфическая терапия** 30 см³ лактулозы П/О каждые 1-2 часа до тех пор, пока не опорожнится кишечник, затем подобрать дозировку для обеспечения двух-трехразовой дефекации в день оформленным стулом (обычно эта дозировка составляет 15-30 см³ П/О два раза в день). Клизмы с лактулозой (300 см³ на 1 л воды) для пациентов, которые не могут принимать препарат П/О. Лечение лактулозой может быть прервано, если устранен провоцирующий фактор.

Стратегии лечения асцитов без осложнений	
Общая терапия	• Асцит следует лечить после того, как остальные осложнения вылечены. • Избегайте применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). • Профилактика норфлоксацином (400 мг П/О 1 раз в день) для пациентов с **1)** содержанием белка в асцитической жидкости < 1,5 мг/дл, **2)** нарушениями функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови > 1,2 мг/дл, АМК > 25 мг/дл), **3)** концентрацией натрия в сыворотке крови < 130 мэкв/л), или **4)** тяжелой печеночной недостаточностью (классификация по Чайлд-Пью > 9, уровень сывороточного билирубина > 3 мг/дл).
Специфическая терапия	• Ограничение потребления соли: 1-2 г/сутки Смягчить ограничение, если оно привело к снижению потребления пищи. • Парацентез с удалением большого количества жидкости, в качестве начальной терапии, только для пациентов с напряженным асцитом. • Ввести внутривенно альбумин (= 6-8 г/литр извлеченной асцитической жидкости).
Дальнейшие цели	Регулировать дозировку диуретика каждые 4-7 дней.Взвешивать пациентов не реже чем еженедельно, а уровни АМК, креатинина и электролитов нужноопределять с интервалом в 1-2 недели, пока корректируется дозировка. • Увеличивать дозировку диуретиков вдвое, если потеря веса < 2 кг в неделю, а уровни АМК, креатинина и электролитов стабильны. • Уменьшать дозировку диуретиков вдвое или их отменить, если потеря веса ≥ 0,5 кг/сутки или имеются аномальные значения уровней АМК, креатинина или электролитов. • Максимальная дозировка диуретиков: Спиронолактон (400 мг 1 раз в день) и фуросемид (160 мг 1 раз в день)

Питание пациентов с циррозом печени	
Потребность в калориях • 25-30 ккал/кг веса тела в день, при нормальном весе тела **Потребность в белках** • Не рекомендуется ограничивать потребление белков (см выше об исключении из этого правила в случае печеночной энцефалопатии).	• Тип: с высоким содержанием аминокислот (неароматических) с разветвленными цепями . • Некоторые исследования подтверждают, что парентеральные белки несут в себе меньше риска энцефалопатии, если они не преобразованы бактериями толстой кишки в NH3. **Питательные микроэлементы** • Mg и Zn

Обезболивание для пациентов с печеночной недостаточностью	
• **Ацетаминофен** можно использо- вать; при назначении дневной дозы соблюдать осторожность (не более 2 г день). • **Применения НПВС следует избегать,** т. к. у пациентов с циррозом печени они провоцируют желудочно-кишечные кровотечения. Пациентов с декомпенсированным циррозом НПВС могут привести к почечной недостаточности.	• **Опиоидные** анальгетики не противопоказаны, но их нужно применять с осторожностью для пациентов, у которых имелась печеночная энцефалопатия.

Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК)

- Показан для всех лиц с диагностированным циррозом печени путем проведения: 1) биопсии печени 2) оценка биомаркера или 3) эластография сдвиговой волны (Fibroscan®), подтвержденная результатами обычного ультразвука.
- При ко-инфекции ВГВ без цирроза скрининг на ГЦК должен проводиться у тех пациентов, у которых когда-либо был хронический гепатит (повышенные трансаминазы) или факторы риска ГЦК (включая семейный анамнез ГЦК, принадлежность к монголоидной или негроидной рассе, http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines). В отдельных случаях перед началом лечения ВГВ проведение скрининга может обсуждаться в отношении пациентов, у которых нет факторов риска и нормальный уровень трансаминаз
- УЗИ каждые 6 месяцев.
  Тест на альфа-фетопротеин - малоинформативный метод, т.к. он обладает малой чувствительностью и специфичностью.
- Если на УЗИ обнаружится подозрительное патологическое образование, провести компьютерную томографию (+ артериальная фаза) или динамическую МРТ с контрастом.
- Провести тонкоигольную биопсию печени, если результаты компьютерной томографии или МРТ неубедительны.

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

= оценка по шкале MELD[i] 10-12 баллов (если 15 баллов – внести в лист ожидания трансплантации).
Декомпенсированный цирроз печени (имеется не менее одного из нижеперечисленных осложнений)

- Асцит
- Печеночная энцефалопатия
- Варикозное кровотечение
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Гепаторенальный синдром
- Гепатопульмональный синдром
- ГЦК

См. Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов

i Обе величины – концентрация креатинина и концентрация билирубина в сыворотке крови – измеряются в мг/дл.
Оценка по шкале MELD = 10 {0,957 Ln (креатинин в сыворотке (мг/дл) + 0,378 Ln (общий билирубин (мг/дл)) + 1,12 Ln (МНО) + 0,643}.
См. http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Распространенность НАЖБП выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией (30-40% в США), чем среди населения в целом [9]. Почти у половины ВИЧ-положительных пациентов, которые проходят обследования необъяснимых изменений в печени, выявлена НАЖБП. Диагноз НАЖБП требует исключения как вторичных причин, так и ежедневного потребления алкоголя ≥ 30 г для мужчин и ≥ 20 г для женщин.

Типы НАЖБП

Часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома:

Неалкогольная жировая дистрофия печени (НЖП)
- Чистый стеатоз

НАЖБП
- Стеатоз и легкое воспаление долей

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- Ранний НАСГ: нет или легкий (F0-F1) фиброз
- Фиброзный НАСГ: значительная (≥ F2) или продвинутая (≥ F3, мостовидная) стадия фиброза
- НАСГ-ый цирроз (F4)
- ГЦК (может возникать при отсутствии цирроза и гистологических признаков НАСГ)

Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
- АЖБП-алкогольная жировая болезнь печени
- Жировая болезнь печени, вызванная лекарствами
- Жировая болезнь печени, вызванная ВГС (ГТ 3)

Выбор АРВ-препаратов

- d-препараты (ddi, d4T) противопоказаны пациентам с риском развития или выявленной НАЖБП
- Рассмотреть возможность использования липид-нейтральных схем для лечения пациентов с риском развития или выявленной НАЖБП

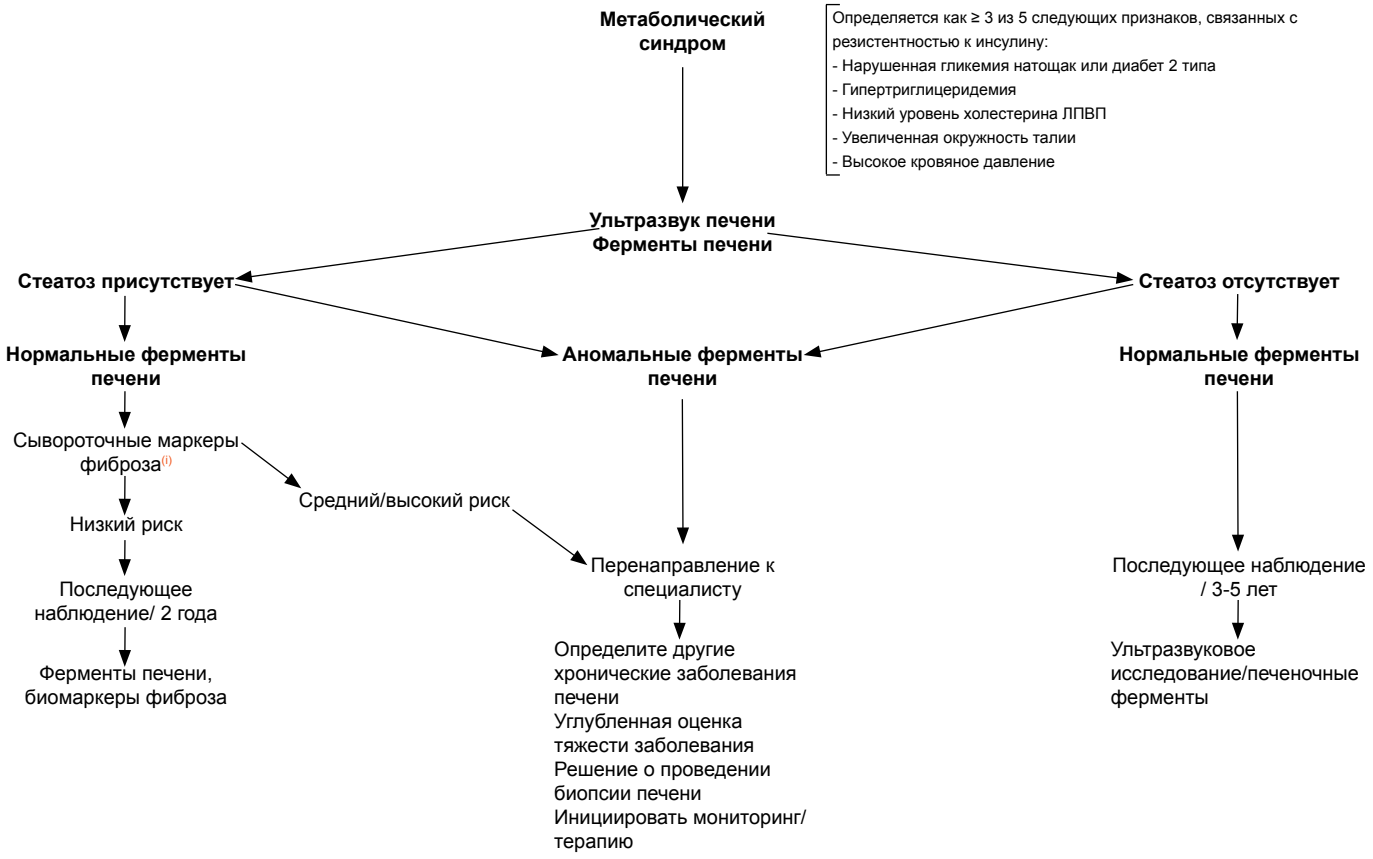
Диагностика

- Ультразвук является предпочтительной первой диагностической процедурой при диагностике НАЖБП.
- Если инструменты визуализации недоступны или возможны, приемлемой альтернативой для диагностики являются сывороточные биомаркеры и баллы. Для этой цели Fibroscan не подходит.
- Количественная оценка жира в печени может быть получена только с помощью 1H-MRS. Этот метод имеет ценность в клинических и экспериментальных исследованиях, но он дорогостоящий и не рекомендуется в клинических условиях.
- НАСГ должен быть диагностирован с помощью проведения биопсии печени, показывающей стеатоз, вспучивание гепатоцитов и лобулярное воспаление.

Лечение НАЖБП

- Краеугольным камнем лечения являются изменение образа жизни и снижение веса
- Фармакотерапия должна быть зарезервирована для людей с НАСГ, особенно для пациентов со значительным фиброзом ≥ F2 и пациентов с менее тяжелым заболеванием, но с высоким риском более быстрого прогрессирования заболевания (например, с диабетом, метаболическим синдромом, постоянным повышением АЛТ, высоким уровнем некровоспаления).
- Лечение НАСГ следует обсудить с гепатологами. Схемы с доказанной эффективностью включают в себя пиоглитазон, витамин Е и бариатрическую хирургию.
- Статины можно безопасно использовать, но они не показали никакого влияния на заболевание печени. То же для n-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Диагностическая блок-схема для оценки и мониторинга тяжести заболевания в случае подозрения на НАЖБП и факторы метаболического риска



i Сывороточные маркеры фиброза: NAFLD-Fibrosis Score, FIB-4, коммерческие тесты (FibroTest, FibroMeter, ELF)

Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)

Диагностика	Если у пациента цирроз и асцит, а уровень креатинина > 1,5 мг/дл – подозрение на гепаторенальный синдром. Этот диагноз ставится методом исключения – прежде чем его поставить, нужно исключить или устранить следующие нарушения: • сепсис (необходимо комплексное бактериологическое обследование различных сред организма); • дегидратация (кровотечение, диарея, чрезмерный диурез); • сосудорасширяющие факторы; • органическая почечная недостаточность (осадок мочи, УЗИ почек). Необходимо прервать прием диуретиков и увеличить интраваскулярный объем посредством внутривенного введения альбумина. Если, несмотря на все вышеперечисленное, дисфункция остается, то ставится диагноз ГРС.		
Рекомендуемая терапия	Трансплантация печени (приоритет согласно количеству баллов по шкале MELD, см. стр. 57). Если пациент внесен в список направленных на трансплантацию печени, то его оценка (количество баллов) по шкале MELD должно ежедневно отслеживаться и передаваться в трансплантационный центр, См. Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов		
Альтернатива ("шунтирующая терапия")	Вазоконстрикторы	Октреотид	100-200 мкг подкожно 3 раза в день → Цель: повысить среднее артериальное давление на 15 мм рт. ст.
		+ Мидодрин	5-15 мг П/О 3 раза в день
		или терлипрессин	0,5-2,0 мг внутривенно каждые 4-6 часов
	и внутривенно альбумин (и то, и другое в течение не менее чем 7 дней)		50-100 г внутривенно 1 раз в день

Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции печени

НИОТ	
ABC	Классификация по Чайлд-Пью А: 200 мг 2 р/сут (использовать раствор для П/Ого приема) Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
ddI	Противопоказано В случае применения: без коррекции дозировки
d4T	Противопоказано В случае применения: без коррекции дозировки
FTC	Без коррекции дозировки
3TC	Без коррекции дозировки
TAF	Без коррекции дозировки
TAF/FTC	Без коррекции дозировки
TDF	Без коррекции дозировки
TDF/FTC	Без коррекции дозировки
ZDV	Уменьшить дозу на 50%, или вдвое увеличить интервалы между приемами, если классификация по Чайлд-Пью С
ННИОТ	
EFV	Никаких изменений дозировки; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
TDF/FTC/EFV	
ETV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
NVP	Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TAF/FTC/RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/RPV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью В: 300 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
	Бустинг с ритонавиром не рекомендуется для пациентов с нарушениями функции печени (Классификация по Чайлд-Пью В или С)
DRV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
FPV	**Пациенты без опыта приема ИП:**
	Классификация по Чайлд-Пью А или В: 700 мг 2 р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: 350 мг 2 р/сут
	Пациенты, ранее принимавшие ИП:
	Классификация по Чайлд-Пью А: 700 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью В: 450 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: 300 мг 2 р/сут + RTV 100 мг 1р/сут
IDV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: 600 мг каждые 8 ч
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
LPV/r	Без рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
RTV	См. рекомендации для первичного ИП
SQV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью С: противопоказано
TPV	Классификация по Чайлд-Пью А: применять с осторожностью
	Классификация по Чайлд-Пью В или С: противопоказано
Ингибитор фузии	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации, вероятно, увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки
EVG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
DTG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TAF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
ABC/3TC/DTG	Использовать отдельные компоненты, см. соответствующие коррекции

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

Липодистрофия: профилактика и лечение

Липоатрофия	Липогипертрофия[i]
Профилактика • Избегать приема d4T и ZDV или заранее заменить их в схеме АРТ. Нет доказательств преимущества от смены других антиретровирусных препаратов. • Избегайте чрезмерной потери веса в связи с диетой и физическими упражнениями. • У пациентов, ранее не принимавших АРТ, обычно жировые отложения на конечностях учеличиваются после начала АРТ, не включающей d4T или ZDV, что означает «возврат к здоровью» в ответ на лечение.	**Профилактика** • Нет проверенной стратегии. • Ни один из современных АРВ-препаратов не связан с увеличением висцеральных жировых отложений. • Избыток висцерального жира наблюдался как пациентов с ВИЧ-инфекцией, так и у пациентов без нее, которые не страдали от ожирения и имели одинаковый индекс массы тела. • Снижение веса или избежание набора веса может уменьшить висцеральные жировые отложения • Следует избегать применения кортикостероидов с препаратами, бустированными RTV или COBI, так как это может привести к синдрому Кушинга или к адренальной недостаточности (см. Взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами)
Лечение • Модификация АРТ: отмена d4T или ZDV: – увеличение общего количества жира на конечностях примерно на 400-500 г в год (в течение первых 2-х лет); – Новый препарат может вызвать токсические поражения; см. Нежелательное действие АРВ-препаратов (по классам) • Хирургическое вмешательство: – По косметическим причинам только при (лицевой) липоатрофии	**Лечение** • Диета и физические нагрузки могут уменьшить висцеральные отложения; – Количество данных ограничено, но не всегда связано с улучшением чувствительности к инсулину и состоянием липидов крови – Нет данных о проспективных исследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов с целью точного определения степени диеты и физических нагрузок, необходимых для стабильного снижения висцеральных жировых отложений; – Может усугубить подкожную липоатрофию. • Долгосрочная эффективность фармакологического лечения липогипертрофии не доказана, есть риск новых осложнений. • Гормон роста (не одобрено при этом показании в Европе) – Уменьшает висцеральные жировые отложения; – Может усугубить подкожную липоатрофию и резистентность к инсулину • Тесаморелин (не одобрено при этом показании в Европе; но одобрено FDA)[ii] • Метформин (не одобрено при этом показании в Европе) – Уменьшает висцеральные жировые отложения у людей с резистентностью к инсулину; – Может усугубить подкожную липоатрофию • Для локализованных липом и «бычьего горба» может применяться хирургическое лечение; – Длительность эффекта может быть различной

i Липогипертрофия может проявляться в виде локализованным липом в подкожной области или увеличении висцеральных жировых отложений как во внутрибрюшной области, так и в эпикарде.

ii Тесаморелин (фактор, стимулирующий выделение гормона роста) показал уменьшение объема висцеральной жировой ткани, но этот эффект был утрачен при прерывании его применения; препарат в настоящее время не лицензирован в Европе

Доступны видео-лекции он-лайн ССЗ, ХЗП, Эндокринология веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Гиперлактатемия и лактатацидоз: диагностика, профилактика и лечение

Факторы риска	Профилактика / Диагностика	Симптомы
• Прием ddI > d4T > ZDV • Ко-инфекция ВГС/ВГВ • Прием рибаривина • Заболевания печени • Низкий уровень CD4 • Беременность • Женский пол • Ожирение	• Избегать комбинации d4T + ddI. • Стандартное отслеживание лактата в сыворотке не рекомендуется, поскольку не позволяет выявить риск лактатацидоза. • Измерение лактата сыворотки, бикарбоната и газов в артериальной крови + pH показано в случае наличия симптомов, предполагающих гиперлактатемию • Тщательный мониторинг симптомов, если имеется более 1 фактора риска	• Гиперлактатемия: необъяснимая тошнота, боли в животе, гепатомегалия, повышенная АЛТ и/или АСТ, потеря веса. • Ацидемия: астения, диспноэ, аритмии. • Синдром, похожий на синдром Гийена-Барре.

Лечение

Лактат сыворотки (ммоль/л)	Симптомы	Действия
> 5[i]	Да/Нет	• Повторить тест в стандартных условиях, чтобы подтвердить и получить значения артериального pH и бикарбоната[i] • Если подтверждается, исключить другие причины: – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат ↓[i]: отменить все НИОТ; – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат в норме: смена схемы НИОТ с препаратов высокого риска на препараты низкого риска и тщательный мониторинг ИЛИ отмена всех НИОТ
2-5	Да	Исключить другие причины; если ничего не найдено: внимательно наблюдать пациента ИЛИ обдумать смену НИОТ высокого риска на НИОТ низкого риска ИЛИ отменить НИОТ
2-5	Нет	Повторить тест Если подтверждается: внимательно наблюдать
< 2		Нет

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

Ведение пациентов с лактатацидозом (независимо от уровня лактата в сыворотке)

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

Поездки

Общие предосторожности	• Отложить поездку до клинической стабилизации и назначения лечения • В неотложных случаях предоставить рецепт на лекарственное средство и направление к врачу • Для ввоза личных медикаментов и шприцов предоставить медицинскую справку • При перевозке АРВ-препаратов нужно часть положить в багаж, а другую часть – в ручную кладь • Остерегаться поддельных лекарств
АРТ	• При переезде в другой часовой пояс сохраняйте те же часы приема лекарств (например, в 23 часа местного времени), укорачивая временной интервал до следующего приема, если летите по направлению на восток.
Уведомление о повышенной восприимчивости[i] ВИЧ-инфицированных	**1. Соблюдать пищевую гигиену** • Бактериальный энтероколит, например диареегенные *E. coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter* • Оппортунистические: кишечный паразитоз циклоспоры, криптоспоридии, изоспоры, микроспоридии **2. Избегать укусов насекомых** • Репелленты (ДЭТА ≥ 30%), опрыскивайте одежду инсектицидами (перметрин) • Сон под противомоскитной сеткой • Малярия химиопрофилактика / неотложная в режиме постоянной готовности медицинская помощь[ii] • Желтая лихорадка, см. стр. 65 • Лейшманиоз - остерегаться песчаных блох (собак)

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

i Восприимчивость повышается по причине ВИЧ-ассоциированного разрушения лимфоретикулярной ткани кишечника, а также низкого уровня CD4

ii В соответствии с риском малярии в месте пребывания и национальными руководствами; советы по приверженности имеют особенно важное значение для пациентов, которые посещают друзей или родственников. См. Взаимодействие АРВ- и противомалярийных препаратов

Взаимодействие АРВ- и противомалярийных препаратов

Противомалярийные препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Препараты первого и второго ряда	амодиахин	↔	↑	↔	↑	↑	↑[c]	↓?	↓29%[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	артемизинин	↑	↑	↑	↑	↑	↓ ≈50%	↓D	↓D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	атоваквон	↔	↓46%[a]	↔	↓[a]	↓74%[a]	↓75%[a]	↓E55%[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	хлорохин	↔[b]	↔[b]	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↔	↔[f]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клиндамицин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксициклин	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	люмефантрин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓ ≈40%	↓	↓D46%	↔[f]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мефлохин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔[f]	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	примахин	↔	↔	↔	↔	↔	↔[d]	↔[d]	↔[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[e]
	прогуанил	↔	↓41%[a]	↔	↓[a]	↓38%[a]	↓44%[a]	↓E55%[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пириметамин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔[e]
	хинин	↑[b]	↑[b]	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔[f]	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сульфадоксин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔[e]

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия противомалярийного средства
↓ возможно снижение воздействия противомалярийного средства
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a принимать с пищей с высоким содержанием жиров; рассмотреть увеличение дозы
b рекомендуется мониторинг ЭКГ
c печеночная токсичность
d увеличение гематотоксических метаболитов
e накопительная гематотоксичность
f оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT (только при сверхтерапевтической дозе для RPV)

Цветовые обозначения

клинически значимых взаимодействий не ожидается
эти препараты не должны применяться одновременно
вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Вакцинация

• Вакцинация проводится в соответствии с национальными рекомендациями для здоровых людей, желательно после достижения подавленной виремии и восстановления иммунной системы (CD4 > 200 кл/мкл) • Рассматривать возможность повторных прививок, которые проводятся при CD4 < 200 кл/мкл (< 14%) или при определяемой вирусной нагрузке после адекватной иммуновосстановительной терапии (ВН ВИЧ не определяется и CD4 > 200 кл/мкл) • Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов ответ на вакцинацию может быть значительно ослаблен, следует рассмотреть определение титра антител, чтобы оценить их эффективность • Избегайте использования полисахаридных вакцин. • Для дополнительной информации см. http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx	• Для ослабленных живых вакцин[i] (в дополнение к общим ограничениям для населения в целом): • *Прививки от **ветряной оспы, кори, свинки, краснухи и желтой лихорадки** противопоказаны, если CD4 < 200 кл/мкл (14%) и/или в случае СПИД Ослабленная защита после вакцинации у пациентов с вирусной нагрузкой • **Пероральные прививки от брюшного тифа** Противопоказано, если CD4 < 200 кл/мкл (14%): используйте инактивированную парентеральную полисахаридную вакцину. Предпочитаемый способ, если CD4 > 200 кл/мкл (> 14%).

Инфекция	Основания для вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов	Примечания
Вирус гриппа	Повышенная заболеваемость пневмонией. Настоятельно рекомендуется для всех пациентов с ВИЧ-инфекцией	Ежегодно
Вирус папилломы человека (ВПЧ)	Сочетаный с ВИЧ риск заражения. Повышенная заболеваемость раком шеи матки и раком анального канала	Вакцинация с 3 дозами для всех ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте до 26 лет/в возрасте 40 лет, если МСМ (медицинское страхование различается по странам в зависимости от возраста, пола, сексуальной ориентации). При необходимости используйте 9-ти валентную вакцину. Если инфицирование вирусом папилломы человека установлено, эффективность вакцинации является спорной
Вирус гепатита B	Равный с ВИЧ риск заражения. ВИЧ ускоряет развитие заболевания печени	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Повторять дозировки до тех пор, пока результат теста на антитела не станет ≥ 10 МЕ/л или ≥ 100 МЕ/л (в соответствии с национальными рекомендациями). При результате теста на антитела < 10 МЕ/л для того, чтобы достичь ≥ 100 МЕ/л у пациентов, не отвечающих на вакцинацию, повторно ввести 3 дозы; 1 дозу, если < 100 МЕ/л[ii]. Рассмотреть возможность удвоения дозировки (40 мкг) для пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ, особенно в случае низкого уровня CD4 и высокой ВН ВИЧ. См. стр. 80
Вирус гепатита A	В зависимости от характера риска (поездки, МСМ, внутривенная наркомания, активный гепатит B или C)	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Рассмотреть возможность проверки титра антител у пациентов из групп риска. Возможен слабый иммунный ответ на комбинированную вакцину от ВГА/ВГВ. См. стр. 80
Менингококк (Neisseria meningitidis)	Как для общего населения	Использовать конъюгированную[iii] вакцину (2 дозы с интервалом 1-2 месяца) при наличии. Вторичная вакцинация каждые 5 лет, если риск инфицирования сохраняется. Полисахаридная вакцина больше не рекомендуется
Пневмококк (Streptococcus pneumoniae)	Повышенная заболеваемость и повышенная степень тяжести инвазивной инфекции. Настоятельно рекомендуется для всех пациентов с ВИЧ-инфекцией	Используйте 13-валентную конъюгированную вакцину (CPV13) для вакцинации всех пациентов, а также для тех, кто был вакцинирован ранее полисахаридной вакциной PPV-23[iii] Нет рекомендаций о необходимости повторной иммунизации. Рекомендации некоторых стран предусматривают введение всем пациентам одной дозы вакцины PPV-23 минимум через 2 месяца после CPV13.
Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (VZV)	Повышенная заболеваемость и повышенная степень тяжести ветряной оспы и опоясывающего лишая	Проведите серологический анализ, если при отсутствии в анамнезе контакта с инфекцией. Проведите вакцинацию при отрицательной серологической реакции. О противопоказаниях см.*
Вирус желтой лихорадки	Разрешение на поездки в определенные страны (предоставить освобождение от прививок, если в действительности нет риска заражения).	Противопоказано, если имеется (в текущий момент или в анамнезе) гематологическая неоплазия или удаление/облучение тимуса. О других противопоказаниях см.* Ревакцинация каждые 10 лет.

i Вводить живые вакцины одновременно или с интервалом в 4 недели
ii Если отсутствует ответ, схема АРТ должна содержать TDF или TAF
iii Конъюгированные вакцины являются более иммуногенными, индуцируют клетки памяти, отвечают на ревакцинацию и уменьшают колонизацию слизистой

Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией

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

Передача ВИЧ половым путем

Действенные меры по предотвращению передачи ВИЧ половым путем включают в себя:

Мера	Примечания
Использование женского или мужского презерватива	• Эффективно для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих или не получающих лечение
Постконтактная профилактика (ПКП)	• Рекомендуется во всех случаях незащищенного анального или вагинального секса, когда у одного партнера определяется ВН ВИЧ, а второй партнер серонегативен. • Начинать надо как можно раньше, не позднее чем через 48/72 часа после полово-го контакта. См. Постконтактная профилактика (ПКП)
Доконтактная профилактика (ДКП)	• Эффективна для ВИЧ-отрицательных пациентов с крайне рискованным сексуальным поведением, см. Доконтактная профилактика (ДКП)
АРТ для ВИЧ-инфицированного партнера	• Считается эффективной после 6 месяцев полностью супрессивной терапии, при отсутствии активных ИППП. • Рекомендуется, например, для ВИЧ-дискордантных пар(i)

i См. стр. 10

Скрининг и лечение ИППП

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

Репродуктивное здоровье

Вопросы, касающиеся репродуктивного здоровья, должны обсуждаться в первоочередном порядке с обоими партнерами, особенно в дискордантных парах. См. Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами/препаратами гормонозаместительной терапии

Советы для ВИЧ-дискордантных пар, желающих иметь детей

Скрининг обоих партнеров на ИППП (и лечение, если потребуется) является обязательным.

ВИЧ-инфицированным женщинам, желающим забеременеть, должны:

(1) избегать назначения ddI, d4T и тройных НИОТ; из числа ИП/р предпочитать ATV/r; если лечение с применением NVP, EFV, DTG, RAL или DRV/r уже начато, то его можно продолжить; см. стр. 16;

(2) предусмотреть лечение ВИЧ-инфицированного партнера с целью снижения риска передачи ВИЧ партнеру, который его не имеет.

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

- Незащищенный секс в периоды максимальной фертильности (определяемые путем мониторинга менструального цикла), если у ВИЧ-инфицированного партнера не определяется ВН ВИЧ;
- Если партнер-мужчина не является ВИЧ-инфицированным: введение семенной жидкости шприцем во влагалище в периоды максимальной фертильности;
- В очистке спермы (для удаления вируса) с применением интрацитоплазматического введения спермы или без него больше нет необходимости, так как эффективная АРТ устраняет риск передачи ВИЧ при зачатии у ВИЧ-инфицированных мужчин с неопределяемой ВН ВИЧ.

Нарушения половой функции

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

	Терапия	Примечания
Хламидиоз	Рассмотреть возможность назначения доксициклина (100 мг 2 раза в день П/О в течение 7-10 дней, противопоказан при беременности) или азитромицина (1 г один раз П/О) при уретрите или цервиците. Для Lymphogranuloma venereum назначить доксициклин (100 мг 2 раза в день П/О в течение не менее чем 21 дня) или азитромицин (1 г один раз в неделю П/О в течение 3 недель) **Альтернатива**: эритромицин (500 мг каждые 6 часов П/О) или левофлоксацин (500 мг в сутки) в течение 7 дней (или 21 дня в случае Lymphogranuloma venereum)	• У ВИЧ-инфицированных МСМ может вызвать стойкий к лечению проктит • Учитывать коинфекции с Neisseria gonorrhoeae
Гонорея	Цефтриаксон (500 мг В/М один раз) вместе с азитромицином (2 г П/О один раз)	• Может вызвать проктит, простатит и эпидидимит • У женщин - часто бессимптомное протекание заболевания • Высокая резистентность к фторхинолонам во всех регионах
Вирусный гепатит В **Вирусный гепатит С**	См. таблицу по коинфекциям ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ на стр. 82-87	• Прерывание приема TDF, 3TC или FTC может привести к реактивации ВГВ • Кластеры острой инфекции ВГС в Европе у ВИЧ-инфицированных МСМ
Вирус папилломы человека	Существует несколько методов лечения генитальных папиллом. Нет каких-либо доказательств того, что один подход лучше другого. Рассмотреть возможность оперативного удаления с помощью лазерной хирургии, инфракрасной коагуляции, криотерапии и т.д. Лечение преинвазивных поражений шейки матки, а также внутрианальных и перианальных поражений должно проводиться в соответствии с местными или национальными рекомендациями.	• В большинстве случаев инфекция является бессимптомной; рецидивы генитальных папиллом встречаются часто • Для всех ВИЧ-инфицированных женщин рекомендуется проводить цитологическое исследование соскоба шейки матки (ПАП-мазок). • Скрининг анальных папиллом и цитология рекомендуется проводить для всех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые занимаются анальным сексом • В случае обнаружения подозрительных клеточных образований рекомендуется проведение аноскопии высокого разрешения (ректальной пальпации и внешнего осмотра недостаточно).
Генитальный вирусный герпес 2-го типа	Первичная инфекция: ацикловир (400–800 мг П/О 3 раза в день) или валацикловир (500 мг П/О 2 раза в день) в течение 5 дней. см стр 92	• Лечение генитального вирусного герпеса 2-го типа не предотвращает передачу ВИЧ-инфекции и лишь умеренно предотвращает прогрессирование ВИЧ.
Сифилис	"Золотым стандартом" лечения пациентов с беременностью и без является пенициллин. **Первичный/вторичный сифилис:** бензатин пенициллин G (2,4 млн МЕ В/М, одноразово). При раннем сифилисе дополнительное лечение преднизолоном (20-60 мг в день в течение 3 дней) предотвращает зрительный неврит, увеит и реакцию Яриша-Герксгеймера. **Латентный сифилис на поздней стадии, или сифилис неизвестной продолжительности:** бензатин пенициллин (2,4 млн МЕ В/М в дни 1, 8 и 15); другие варианты, такие как доксициклин (100 мг П/О 2 раза в день) считаются менее эффективными **Нейросифилис:** Пенициллин G (6x3-4 млн МЕ В/В в течение не менее 2 недель)	• Возможны атипичные результаты серологического теста и клинические проявления. • Рассмотреть возможность анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с неврологическими симптомами (признаки антител интратекального происхождения, плеоцитоз и т.д.). • Успешное лечение устраняет клинические симптомы и снижает результат VDRL-теста (серологической пробы на сифилис) в 4 раза на протяжении 6-12 месяцев

i Редко используется

Нарушения половой функции

При наличии жалоб на проблемы в половой жизни	Каков в точности характер проблемы? На каком этапе (или – на каких этапах) цикла полового ответа проявляется эта проблема?	**1. Желание** (отсутствие полового влечения или либидо; несовпадение желаний с партнером; отвращение к половой жизни). **2. Возбуждение** (затруднения с физическим и/или субъективным сексуальным возбуждением; трудности или невозможность достижения и сохранения эрекции в состоянии, достаточно твердом для полового акта (МУЖЧИНЫ), т.е. эректильная дисфункция; отсутствие или нарушения ночной эрекции (МУЖЧИНЫ); затруднения с лубрикацией (ЖЕНЩИНЫ); трудности с сохранением возбуждения) **3. Оргазм** (затрудненное достижение оргазма). **4. Боль** (болевые ощущения при половом акте; трудности с проникновением во влагалище или в анальное отверстие - страх, напряжение мышц; нехватка сексуального удовлетворения и удовольствия)	
	Опросники для самостоятельной оценки половой функции:	**МУЖЧИНЫ** Международный индекс эректильной дисфункции (IIEF)-5, см. https://www.hiv.va.gov/provider/manual-primary care/urology-tool2.asp) или IIEF-15, see http://files.sld.cu/urologia/files/2011/08/iief.pdf **ЖЕНЩИНЫ** Индекс женской половой функции (FSFI), см. http://www.fsfiquestionnaire.com	
Проверить причины эндокринного характера:	Признаки гипогонадизма	**МУЖЧИНЫ** - Признаки недостаточности тестостерона (основная: уменьшенная или отсутствующая ночная эрекция, уменьшение размера яичек, уменьшение объема эякулята, приливы, потливость, уменьшение количества волос на теле и бороде, другие: снижение сексуального возбуждения и либидо, снижение частоты эротических мыслей и фантазий, снижение чувствительности половых органов, эректильная дисфункция, потеря жизнеспособности, усталость, потеря мышечной массы и мышечной силы) - Если присутствуют признаки или симптомы гипогонадизма, необходима гормональная оценка: лютропин (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), общий тестостерон; оценка глобулина, связывающего половые гормоны для расчета свободного тестостерона, см. http://www.issam.ch/freetesto.htm	Если присутствует гипогонадизм (общий тестостерон <300 нг/дл или расчетный свободный тестостерон ниже нормы): обратитесь к эндокринологу или андрологу Если гипогонадизм отсутствует: проверьте другие причины
		ЖЕНЩИНЫ - Признаки недостаточности эстрадиола/менопаузы (аменорея или пропущенные менструальные периоды, сухость влагалища, приливы, ночная потливость, нарушения сна, эмоциональная лабильность, усталость, повторяющиеся урогенитальные инфекции) - Если присутствуют симптомы менопаузы, необходима гормональная оценка: ЛГ, ФСГ, эстрадиол	Если симптомы менопаузы присутствуют: обратитесь к эндокринологу или гинекологу Если менопауза отсутствует: проверьте другие причины
Проверить другие причины:	Психологические или социологические проблемы	Стигма, изменение образа тела, депрессия, страх заражения ВИЧ-отрицательного партнера, беспокойство, осознание хронического заболевания, использование презервативов	Обратиться к клиническому психологу
	Инфекции	**МУЖЧИНЫ** - Урогенитальные инфекции (обратите внимание: если возможен полный сексуальный контакт, например, с другим партнером, во время мастурбации или ночной эрекции - тогда не задействованы основные соматические факторы)	Обратиться к урологу, андрологу, кардиологу
		ЖЕНЩИНЫ - Урогенитальные инфекции	Обратиться к гинекологу
	Соответствующие лекарства, наркотические средства, факторы образа жизни	Лекарственные средства, связанные с нарушением половой функции: 1) Психотропные средства - МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ (антидепрессанты, противоэпилептические средства, антипсихотические средства, бензодиазепины), 2) препараты для снижения уровня липидов - МУЖЧИНЫ (статины, фибраты), 3) гипотензивные средства - МУЖЧИНЫ (ингибиторы АПФ, бетаблокаторы, альфаблокаторы), 4) Другие - МУЖЧИНЫ и ЖЕНЩИНЫ (омепразол, спиронолактон, метоклопрамид, финастерид, циметидин); 5) МУЖЧИНЫ и ЖЕНЩИНЫ - воздействие АРВ-препаратов является спорным, и преимущества смены схемы не доказаны	Рассмотрите изменения схемы лечения

Лечение нарушений половой функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией

Лечение эректильной дисфункции	Лечение преждевременной эякуляции
Прежде всего, пероральный прием ингибиторов PDE5 (силденафил, тадалафил, варденафил). • Не менее чем за 30 минут до начала полового акта. • Снизить дозировку, если применяется ИП/р: – силденафил (25 мг каждые 48 часов); – тадалафил, начальная дозировка 5 мг, максимальная – 10 мг за 72 часа; – варденафил, максимальная доза 2,5 мг за 72 часа. • тадалафил лицензирован также для применения в качестве ежедневного лечения	Рассмотреть возможность коррекции поведения и/или консультации сексопатолога. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклический антидепрессант, кломипрамин и местно-анестезирующие средства. • Снизить дозировку кломипрамина и других трициклических антидепрессантов, если применяется ИП/р. • Дапоксетин, СИОЗС быстрого действия – единственный препарат, утвержденный в Европе для эпизодического применения (по мере необходимости) при лечении преждевременной эякуляции. • Лечение следует продолжать, так как после его отмены возникает высокий риск рецидива.

Депрессия: выявление и диагностика

Значение

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

Выявление и диагностика		
Кого обследовать?	**Как обследовать?**	**Как ставить диагноз?**
Рекомендовано обследование всех пациентов с ВИЧ-инфекцией ввиду высокой распространённости депрессии **Признаки особо высокого риска** • депрессия в семейном анамнезе; • депрессивный эпизод в собственном анамнезе; • пожилой возраст; • подростковый возраст; • наличие в анамнезе наркотической зависимости, психиатрических, неврологических или тяжелых соматических заболеваний; • использование EFV • употребление нейротропных средств и рекреационных наркотиков • В рамках исследования нарушения нейрокогнитивной функции см. стр 73	• Скрининг каждые 1-2 года • Два основных вопроса: 1. Часто ли в последние месяцы вы испытывали чувства подавленности, грусти и безнадежности? 2. Потеряли ли вы интерес к видам деятельности, которые раньше вам нравились? • Особые симптомы у мужчин: – стресс, синдром выгорания, вспышки гнева, погружение в работу или алкоголь. • Исключить органическую причину (гипотиреоз, гипогонадизм, болезнь Аддисона, не-АРВ препараты, недостаток витамина B12)	**Симптомы (оценивать регулярно):** **A.** Как минимум 2 недели подавленного настроения ИЛИ **B.** Потеря интереса ИЛИ **C.** Сниженное чувство удовольствия **И 4 из 7 следующих факторов:** 1. изменение массы тела на ≥ 5% за месяц или длительное изменение аппетита; 2. бессонница или частая сонливость; 3. изменения скорости мышления и движения; 4. усталость; 5. чувство вины и собственной бесполезности; 6. снижение концентрации внимания и способности принимать решения; 7. суицидальные настроения или попытка суицида[i]

i EFV связан с более высоким риском возникновения склонности к самоубийству

Депрессия: лечение

Степень депрессии	Количество симптомов (см. стр. 69: A,B или C + 4/7)	Лечение	Консультация специалиста
Нет	< 4	Нет	
Легкая	4	• Проблемно-ориентированная консультация. • Рассмотреть возможность лечения антидепрессантами[i] • Рекомендовать физические упражнения	• Всегда, когда лечащий врач не знаком с применением антидепрессантов • Если депрессия не поддается лечению • Если у пациента имеются суицидальные мысли • В сложных случаях (наркотическая зависимость, тревожные расстройства, расстройства личности, деменция, тяжелое жизненное событие в острой фазе)
Средняя	5-6	Начать лечение антидепрессантами[i]	
Тяжелая	> 6	Обращение к специалисту (ключевой момент).	

i См. Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами

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

Классификация, дозировки, безопасность и нежелательные явления антидепрессантов

Механизмы действия и классификация	Начальная доза	Стандартная доза	Смертность от передозировки	Бессонница и возбуждение	Седативный эффект	Тошнота и желудочно-кишечные эффекты	Нарушения половой функции	Прибавление в весе
	мг/сутки							
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)[i]								
Пароксетин	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	++	++
Сертралин	25-50	50-150	низкая	+	- / +	+	+	+
Циталопрам	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	+	+
Эсциталопрам	5-10	10-20	низкая	+	- / +	+	+	+
Ингибиторы обратного захвата смешанного или двойного действия								
Венлафаксин	37.5-75	75-225	умеренная	++	- / +	+	+	- / +
Новейшие действующие вещества смешанного действия								
Миртазапин	30	30-60	низкая	- / +	++	- / +	- / +	++

- нет
+ в умеренной степени
++ в тяжелой степени

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

ii Бессонница может проявляться в связи со схемой лечения АРТ, содержащей DTG, и использованием некоторых антидепрессантов. Лечащие врачи должны учитывать это при назначении DTG и антидепрессантов.

Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами

Антидепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
СИОЗС	циталопрам	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	эсциталопрам	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	E	↔	↔	↔	↑	↔
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔
СИОЗСиН	дулоксетин	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
ТСА	амитриптилин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	кломипрамин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑[a]	↔
	дезипрамин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑5%[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	доксепин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	имипрамин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑[a]	↔
	нортриптилин	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↔	↔	↔	↔[b]	↔	↔	↑	↔
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ТеСА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Другие	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	ламотриджин	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↑	↓E	↓E	↓E	E	E	↔	↑	↔
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D[c]	D	D?
	тразодон	↑[a]	↑[a]	↑	↑	↑[a]	↓	↓	↓	↔[b]	↔	↔	↑	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия антидепрессанта
↓ возможно снижение воздействия антидепрессанта
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
b применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
c инструкции США по медицинскому применению препаратов рекомендуют избегать совместного назначения, т.к. недостаточно данных для вынесения рекомендаций по дозировке

Числами обозначено снижение AUC антидепрессантов, определенное по результатам изучения лекарственных взаимодействий.

СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСиН селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норепинефрина
ТСА трициклические антидепрессанты
ТеСА тетрациклические антидепрессанты

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

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

Сокращения

СМЖ	спинномозговая жидкость
GDR	тест на генотипическую резистентность к препаратам
HAD	ВИЧ-ассоциированная деменция
МРТ	магнитно-резонансная томография
НП	нейропсихологическое
ОИ	оппортунистические инфекции

i **К явным отягощающим факторам относятся:**
1. Тяжелые психиатрические заболевания
2. Злоупотребление психотропными препаратами
3. Злоупотребление алкоголем
4. Последствия ОИ ЦНС или других неврологических заболеваний
5. Текущие ОИ ЦНС или другие неврологические заболевания

ii **Можно использовать следующие вопросы для направления процедуры оценки**
1. Часто ли у вас бывают случаи потери памяти (например, вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?
2. Чувствуете ли вы, что стали медленнее соображать, строить планы, решать проблемы?
3. Бывает ли вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

Считается, что у ВИЧ-инфицированного пациента имеются когнитивные нарушения, если он ответил "да" на один или более вопросов, хотя это не всегда может быть связано с ВИЧ.

iii См. Депрессия: выявление и диагностика

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

v НКН определяется нарушением когнитивной функции при вышеуказанном нейропсихологическом тесте, где данные сравниваются с возрастными нормами и проводится их соответствие уровню образования пациента и считаются клинически значимыми.

vi **Неврологический осмотр, МРТ головного мозга и исследование СМЖ** нужны для того, чтобы в дальнейшем исключить другие патологии и затем охарактеризовать ВИЧ-ассоциированные НКН, используя определение концентрации РНК ВИЧ в СМЖ и, если есть к тому показания, определение генотипической резистентности к препаратам (GDR) в двойной пробе СМЖ и плазмы крови.

vii **Забарьерная репликация ВИЧ в СМЖ:**
либо определяемая ВН ВИЧ в СМЖ и неопределяемая ВН ВИЧ в плазме крови; либо определяемая ВН ВИЧ и в СМЖ, и в плазме крови, при этом ВН ВИЧ в СМЖ выше, чем в плазме крови.

viii **Включая все случаи, которые не соответсвуют определению забарьерной репликации ВИЧ в СМЖ**

ix **Схема АРТ, состоящая из препаратов 3 разных классов**

x **АРВ-препараты с потенциальным полезным или наносящим ущерб действием на ЦНС**

Определение препаратов, потенциально воздействующих на ЦНС

Антиретровирусные препараты:
1. либо те, проникновение которых в СМЖ было доказано в исследованиях, которые проводились на здоровых ВИЧ-инфицированных пациентах (концентрация выше IC90 у более чем 90% обследуемых пациентов)
2. эффективность воздействия на когнитивную функцию или на краткосрочное снижение вирусной нагрузки в СМЖ (3-6 месяцев), при условии, что оценка проводится в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами.
   - Препараты доказанно хорошим проникновением в СМЖ:
     —НИОТ: ZDV, ABC*
     —ННИОТ: EFV**, NVP
     —ИП/р: IDV/r, LPV/r, DRV/r*
     —ИИ: DTG
     —Другие классы: MVC
   - Препараты с доказанной клинической эффективностью:
     —НИОТ: ZDV, ABC
     —ИП/р: LPV/r

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

** Не следует использовать EFV из-за вредного воздействия препарата на нейрокогнитивную функцию, выявленного входе рандомизированных контролируемых испытаний, а также из-за возможного негативного воздействия на ЦНС через его психоневрологическое воздействие.

Доступны видео-лекции он-лайн ЦНС и ВИЧ-Часть 1 и ЦНС и ВИЧ-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Хронические заболевания легких у ВИЧ-инфицированных пациентов

Вопросы при подозрении на хронические заболеваний легких:
- Ваш возраст 40 лет или старше?
- Вы курили совокупно более 10 лет?

Затем проверьте респираторные симптомы:
- Присутствует ли у вас постоянно ЛЮБОЙ из следующих симптомов: 1) одышка во время подъема по пологому холму или при быстрой ходьбе по ровной местности; 2) кашель и/или мокрота; 3) свистящее дыхание

"Да" на все три вопроса

Измерение ограничения поступления воздуха с помощью спирометрии → $ОФВ_1$/ФЖЕЛ после бронхорасширяющего средства < 0,70

$ОФВ_1$/ФЖЕЛ после бронхорасширяющего средства > 0,70, *но объем легких снижен и/или есть измененная диффузионная способность легких по CO*

Диагноз ХОБЛ

КТ грудной клетки для выявления структурных изменений и/или направление к специалисту по респираторным заболеваниям[iii]

Оценка симптомов/риска обострения[i]

Оценка сопутствующих хронических заболеваний[ii]

"Да" на "одышку при легких нагрузках или отдыхе"

Проведите всестороннюю оценку, в частности, риска сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, включая легочную гипертензию

"Нет"
Повторять вопросы ежегодно

Лечение ХОБЛ[iv]

LABA β2-агонист длительного действия
LAMA антагонист мускаринового рецептора длительного действия
ИК ингаляционные кортикостероиды

Есть три жизнеспасающих стратегии:
1. Прекращение курения
2. Назначение кислорода, если пациент стабилен (без обострений), и показатели в состоянии покоя $SpO_2 \leq 88\%$ (или $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст.)
3. Неинвазивная вентиляция легких (НИВ) пациентам с острой гиперкапнической респираторной недостаточностью

i Оценка одышки с использованием mMRC, см. https://www.verywell.com/guidelines-for-the-mmrc-dyspnea-scale-914740 или симптомов с использованием CAT™, см. http://www.catestonline.org/ и анамнез обострений (включая предварительные госпитализации)

ii ХОБЛ сама по себе обладает значительными внелегочными (системными) эффектами, включая потерю веса, нарушения питания и дисфункцию скелетных мышц

iii Основываясь на мнениях экспертов

iv Любое лечение фармакологическими препаратами должно подбираться индивидуально и быть ориентированным на тяжесть симптомов, риск обострений, побочных эффектов, сопутствующих заболеваний, доступность и стоимость лекарств и реакцию пациента, предпочтения и способность использовать различные аппараты. Ингаляционная техника должна регулярно проверяться.
Длительное применение пероральных глюкокортикоидов не имеет доказанной эффективности при ХОБЛ.
Из-за риска развития пневмонии и доказанного превосходства LABA/LAMA над LABA/ИК добавление ИК к LABA рекомендуется только у пациентов с историей частых обострений и/или астмы или у пациентов, применения комбинации LAMA/LABA для которых недостаточно.
Не используйте ингаляционные глюкокортикоиды с бустированными АРВ-препаратами, см. Лекарственное взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами
Вакцинация против гриппа и пневмококков снижает показатели инфекций нижних дыхательных путей, см. Вакцинация

Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)

Бронхорасширяющие препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
LAMA	аклидиниума бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гликопиррония бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тиотропия бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	умеклидиния бромид	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	ипратропия бромид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	формотерол	↔[a]	↔[a]	↔	↔	↔[a]	↔	↔	↔	↔[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	индакатерол	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↑[d]	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	олодатерол	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сальметерол	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↑[b]	↓	↓	↓	↔[a]	↔	↔	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	вилантерол	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	сальбутамол (альбутерол)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	аминофиллин	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	теофиллин	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	рофлумиласт	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ИК	беклометазон	↑[c]	↑[c]	↑?[c]	↓11%	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	будесонид	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флутиказон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения

↑ возможно увеличение воздействия бронхорасширяющего препарата
↓ возможно снижение воздействия бронхорасширяющего препарата
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
b рекомендуется отслеживать показатели ЭКГ
c увеличение концентрации активного метаболита, наблюдаемое только при использовании RTV 100 мг, но без значительного влияния на функцию надпочечников. Предостережение по-прежнему оправдано, используйте минимально возможную дозу кортикостероидов и мониторьте побочные эффекты кортикостероидов
d воздействие может быть увеличено до 2 раз, однако это увеличение не вызывает каких-либо проблем, основанных на данных о безопасности индакатерола

ИК ингаляционные кортикостероиды
LABA β2-агонист длительного действия
LAMA антагонист мускаринового рецептора длительного действия
MX метилксантины
PD4 ингибиторы фосфодиэстеразы-4
SABA β2-агонист кратковременного действия
SAMA антагонист мускаринового рецептора кратковременного действия

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии

Препараты для лечения легочной гипертензии		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
АЭР	амбризентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бозентан	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓[b]	D	D	D	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мацитентан	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ФДЭ-5	силденафил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тадалафил	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
рГЦ	риоцигуат	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АП	эпопростенол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	илопрост	↔	↔ ↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трепростинил	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АРП	селексипаг	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия препарата для лечения легочной гипертензии
↓ возможно снижение воздействия препарата для лечения легочной гипертензии
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
a при начале терапии бозентаном у пациентов, которые уже принимают схемы с ИП/р, ИП/к или EVG/c, доза бозентана должна составлять 62,5 мг в день или через день. Следует прекратить прием бозентана по крайней мере за 36 часов до начала приема ИП/р, ИП/к или EVG/c или начать прием заново через как минимум 10 дней (62,5 мг в день или через день).
b потенциальная накопительная гепатотоксичность
c воздействие исходного препарата увеличилось, но воздействие активного метаболита не изменилось

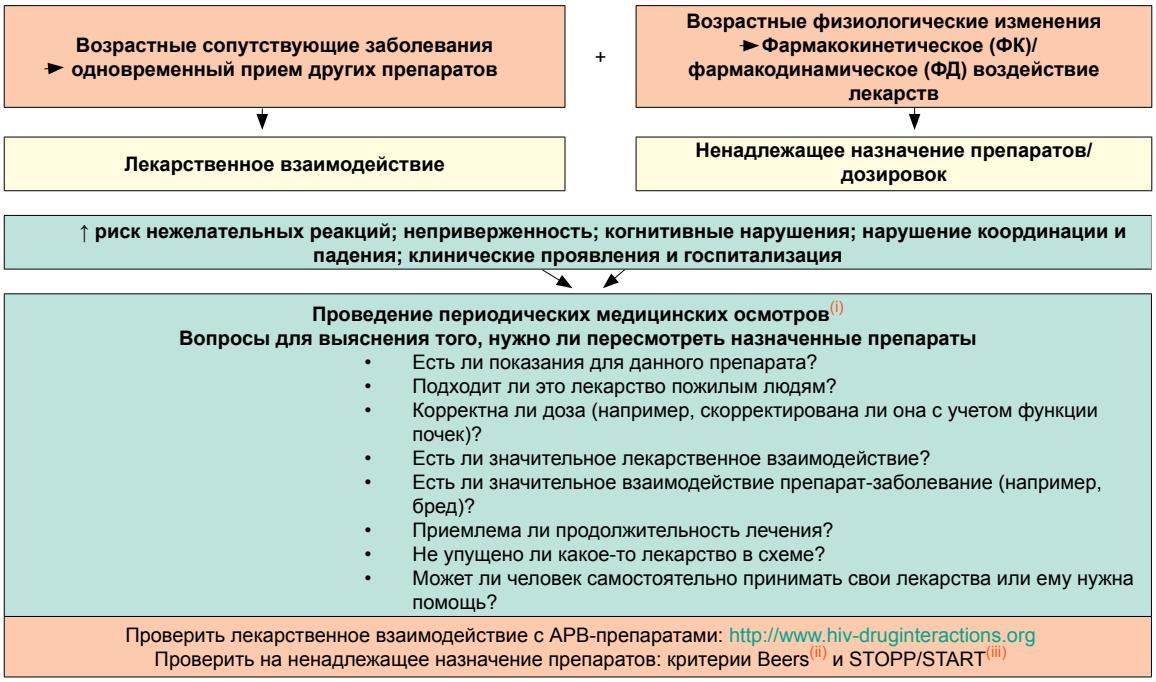
АЭР антагонист эндотелинового рецептора
АРП агонист рецепторов простациклина (IP-рецептора)
АП аналоги простациклина
ФДЭ-5 ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа
рГЦ стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Цветовые обозначения

клинически значимых взаимодействий не ожидается
эти препараты не должны применяться одновременно
вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Назначение препаратов пожилым людям



Адаптировано из [10], [11], [12]

i-iii Критерии Beers и STOPP - это инструменты, созданные специалистами в области гериатрической фармакотерапии для выявления и снижения бремени неадекватного назначения лекарств пожилым людям. Неадекватные лекарства включают в себя, например, такие препараты, которые у пожилых людей с определенными заболеваниями могут приводить к взаимодействию с другими лекарственными средствами, связаны с более высоким риском неблагоприятных реакций на лекарства у пожилых людей, лекарства, которые предсказуемо увеличивают риск падения у пожилых людей или те, которые не следует назначать в случае нарушения функции органа. Критерии START состоят из основанных на фактических данных показателей потенциально упущенных лекарств в схемах лечения пожилых людей с отдельными заболеваниями.

Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов

Общая информация

- ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для пересадки органов.
- Эксперты в области лечения ВИЧ по возможности должны быть членами мультидисциплинарной команды, отвечающей за предварительную оценку по трансплантации, и нести основную ответственность за лечение ВИЧ-инфекции, а также за профилактику и лечение ОИ.

Критерии в отношении органов для ППО

- Решения по трансплантации в отношении ВИЧ-инфицированных пациентов должны приниматься на основании тех же показаний, что и для ВИЧ-отрицательных пациентов. ВИЧ-инфицированные пациенты с ГЦК могут быть кандидатами на трансплантацию печени, если они соответствуют Миланским критериям[i].

Критерии по ВИЧ-инфекции для ППО

В соответствии с большинством международных рекомендаций, ВИЧ-инфицированные паиценты должны соответствовать следующим критериям в отношении ППО:

1. **Клинические критерии.** Отсутствие ОИ или рака, связанного с ВИЧ-инфекцией. Исключаются пациенты с ПМЛ, хроническим крипто-/микроспоридиозом, грибковой или микобактериальной инфекцией со множественной лекарственной устойчивостью, НХЛ и висцеральнос СК. Для рака, не связанного с ВИЧ-инфекцией, применимы те же критерии, как и для пациентов без ВИЧ-инфекции.
2. **Иммунологические критерии.** CD4 > 200 кл/мкл для всех ППО, за исключением пересадки печени (CD4 > 100 кл/мкл). Пациенты с предыдущими ОИ должны иметь CD4 > 200 кл/мкл.
3. **Вирусологические критерии.** Во всех случаях должен быть подтвержден/спрогнозирован полный контроль над репликацией ВИЧ до и после трансплантации.
4. **Употребление наркотических препаратов.** Период абстиненции: алкоголь - 6 месяцев; героин/кокаин - 2 года. Бывшие потребители инъекционных наркотиков должны быть в программах заместительной терапии метадоном.

Подготовка ВИЧ-инфицированных пациентов к трансплантации

АРВ-терапия

- При назначении АРТ следует избегать препаратов, которые вызывают нарушения работы органов или имеют высокую вероятность лекарственного взаимодействия, если это возможно, см. Лекарственное взаимодействие между АРВ-препаратами и иммунодепрессантами (для ППО)
- Лучше не назначать фармакологические бустеры (RTV или COBI) и некоторые ННИОТ, см. Лекарственное взаимодействие между АРВ-препаратами и иммунодепрессантами (для ППО)
- Для пациентов, которым вскоре потребуется трансплантация, схему АРТ необходимо модифицировать.
- Предпочтительной схемой является RAL (и, возможно, DTG) плюс 2 НИОТ.
- Если пациент еще не начал АРТ, но является кандидатом на трансплантацию, АРТ следует начать в самые краткие сроки и желательно перед тем, как проведена трансплантация.

Ко-инфекция вирусного гепатита

Для кандидатов на пересадку печени необходимо сделать все возможное для излечения основного вирусного гепатита, см. стр. 82 и 84-86. Использование АППД для лечения пациентов с ко-инфекцией ВГС может улучшить у них функцию печени и, возможно, улучшить их состояние, которое позволит удалить их из листа ожидания на трансплантацию.

Профилактика инфекций

- Несмотря на то, что скрининг и лечение латентного туберкулеза рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным, см. стр. 99, это особенно важно для пациентов до и после трансплантации - из-за дополнительного использования иммунодепрессантов. Схемы вакцинации и протоколы диагностики перед трансплантацией такие же, как и для ВИЧ-отрицательных кандидатов на ППО.

Наблюдение после пересадки органов

АРВ-терапия

- Такие же рекомендации, как и для кандидатов на трансплантацию
- Дополнительно, АРВ-препараты могут усугублять неблагоприятное действие иммунодепрессантов (нарушение функции почек, подавление работы костного мозга, лекарственное повреждение печени и т. д.). Поэтому препараты следует подбирать очень тщательно, см. Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам).
- Перед тем, как начать или продолжить схему лечения, содержащую ABC, необходимо провести исследование статуса донора на HLA-B*5701.

Первичная и вторичная химиопрофилактика

- ВИЧ-инфицированные пациенты должны получать такое же наблюдение, профилактику и схемы вакцинации в отношении ОИ, как и ВИЧ-отрицательные пациенты после ППО.
- Скрининг и лечение латентного туберкулеза является приоритетным, см. стр. 99.

Ко-инфекция вирусного гепатита

- Эффективность и безопасность АППД при рецидиве ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов после ППО такие же, как и у ВИЧ-отрицательных.
- Лечение ВГВ необходимо проводить по такой же схеме, как и ВИЧ-отрицательным пациентам.

Схемы иммунодепрессантов

- Те же, что и для ВИЧ-отрицательных пациентов после ППО. Однако риск острого отторжения вдвое превышает риск у ВИЧ-отрицательных реципиентов ППО и, следовательно, требуется более тщательный мониторинг.
- Особое внимание к лекарственному взаимодействию с АРВ-препаратами, см. Лекарственное взаимодействие между АРВ-препаратами и иммунодепрессантами (для ППО).

i Миланские критерии: одиночная опухоль менее 5 см или 2-3 опухоли <3 см при отсутствии макроваскулярной инвазии опухолей и внепеченочных метастазов.

Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)

Иммунодепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
КС	преднизон	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АМ	азатиоприн	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	микофенолат	↔	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↓E13%	↔	↔	↔	↓	↔	↓?	↔	↔	↔	E[b]	↓?
CNI	циклоспорин	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	E	E	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	E	E[b]	↔
	такролимус*	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔[b]	↔
mTOR	эверолимус	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сиролимус	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↑[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↔	↔	↔	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔[b]	↔
Другие	анти-тимоцит глобулин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔[c]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	базиликсимаб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	белатацепт	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Условные обозначения:

↑ возможно увеличение воздействия иммунодепрессанта
↓ возможно снижение воздействия иммунодепрессанта
↔ без значимых взаимодействий
D возможно снижение воздействия АРВ-препарата
E возможно увеличение воздействия АРВ-препарата
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)
* доступен как препарат длительного высвобождения

Цифры относятся к уменьшению/увеличению AUC иммунодепрессанта, как это наблюдается в исследованиях лекарственного взаимодействия

a рекомендовано терапевтическое наблюдение за приемом иммунодепрессанта
b наблюдение функции почек
c потенциальная накопительная гематотоксичность

АМ антиметаболиты
CNI ингибиторы кальциневрина
КС кортикостероиды
mTOR ингибиторы mTOR

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается
- эти препараты не должны применяться одновременно
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться тщательное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

Примечание:
Информацию о других взаимодействиях препаратов, а также более подробные сведения о фармакокинетических взаимодействиях и об изменении дозировок см. http://www.hiv-druginteractions.org (Ливерпульский университет).

Часть IV Ведение и лечение вирусных гепатитов B и C, сочетанных с ВИЧ-инфекцией

Все пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ должны получать безинтерфероновую терапию с применением АППД для излечениия ВГС вне зависимости от стадии фиброза печени в контексте более быстрого развития фиброза печени у ко-инфицированных пациентов и доступности АППД с высокой переносимостью и эффективностью. Показатели излечения и переносимость АППД у ко-инфицированных пациентов и у пациентов с моно-инфекцией схожи. Соответственно, показания и схемы лечения - такие же, как у моно-инфицированных пациентов с ВГС. Если в анамнезе нет непереносимости к тенофовиру, во все схемы лечения пациентов с ВГВ/ВИЧ должны входить TDF или TAF. Если в схему АРТ включены нуклеоз(т)идные препараты для лечения ВГВ, рекомендована пожизненная терапия. В схемы лечения HBsAg-положительных пациентов, которые не содержат активного препарата для лечения ВГВ (включая 3TC) необходимо добавить TDF/TAF в качестве профилактики вне зависимости от базового уровня ДНК ВГВ при химиотерапии или других видах иммуносупрессии (например, лечении ритуксимабом) [1].

Общие рекомендации для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусных гепатитов

Скрининг

1. Для всех ВИЧ-инфицированных пациентов скрининг на ВГС должен проводиться при постановке диагноза ВИЧ, а затем повторяться ежегодно. В программу скрининга должен входить тест на антитела к вирусу гепатита C. Если результат этого теста положителен, нужно определить наличие РНК ВГС и генотип. В качестве альтернативы может быть проведен тест на антитела к ядерному антигену гепатита C для установления хронической инфекции ВГС. Пациентам с факторами риска (активное употребление внутривенных рекреационных наркотиков ("химсекс") внутривенно, травмирующий слизистые оболочки секс, незащищенный анальный секс, недавно перенесенные инфекции, передающиеся половым путем), с необъясненным увеличением печеночных трансаминаз и отрицательным результатом теста на антитела к ВГС, следует провести тест на наличие РНК ВГС с целью раннего обнаружения недавней инфекции. Тест на наличие РНК ВГС также рекомендован для людей с высоким риском повторного инфицирования после успешного лечения или спонтанного самоизлечения.
2. ВИЧ-инфицированные пациенты должны пройти скрининг на ВГА и ВГВ. Пациенты, у которых тест на антитела к ядерному антигену гепатита B (anti-HBc) дал положительный результат, а результат теста на поверхностный антиген гепатита B (HBsAg) отрицателен, в частности, те из них, у кого повышены печеночные трансаминазы, должны пройти скрининг на ДНК ВГВ, в дополнение к тесту на HBs Ag, с целью исключения латентной инфекции ВГВ.
3. Всех HBs Ag-положительных пациентов нужно обследовать на наличие антител к гепатиту D.
4. Скрининг на ГЦК показан всем пациентам с ВГВ с циррозом или ко-инфекцией ВГС с циррозом. У пациентов с ВГВ без цирроза скрининг на ГЦК должен проводиться в случае, если когда-либо был хронический гепатит (повышенные трансаминазы) или есть высокий риск ГЦК (случаи заболевания ГЦК в семье, монголоидная и негроидная расы, см. http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/manage- ment-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines. В каждом конкретном случае проведение скрининг на ГЦК может обсуждаться - у пациентов без факторов риска и нормальным уровнем трансаминаз до начала лечения ВГВ, см. стр. 39 и 57. Регулярный скрининг также рекомендуется при варикозном расширении вен у ко-инфицированных лиц с циррозом печени, см. стр. 56.

Вакцинация, см. стр. 65

5. Пациентам с недостаточным уровнем anti-HAV IgG или антител к anti-HBs нужно, независимо от уровня CD4, предлагать вакцинацию против соответствующих вирусов, чтобы предотвратить инфекцию. Реакция на прививку от ВГВ зависит от уровня CD4 и уровня ВН ВИЧ. Для пациентов с низким уровнем CD4 (< 200 кл/мкл) и активной репликацией ВИЧ, АРТ должна быть начата до соответствующей вакцинации. Ввиду недостатка данных о последствиях иммунизации у изолированно анти-HBc IgG позитивных пациентов (т.е. таких, у которых тест на HBsAg отрицателен, тест на HBc-антиген положителен, а тест на HBs-антиген отрицателен), в настоящее время не рекомендуется проводить вакцинацию таких пациентов. Ожидаются дополнительные данные.
6. В случае если реакция ВИЧ-инфицированного пациента на прививку против ВГВ неудовлетворительна (anti-HBs < 10 МЕ/л), следует рассмотреть возможность ревакцинации. Двойная доза (40 мкг) при 3-4 прививках (0, 1, 6 и 12 месяцы) может способствовать увеличению частоты положительных ответов на прививку против ВГВ. Для пациентов, у которых не произошло сероконверсии после прививки против ВГВ, и которые остаются в группе риска заболевания гепатитом B, необходимо ежегодно проводить серологические тесты для выявления инфекции ВГВ. У таких пациентов кАРТ на основе TDF была асоциирована с профилактикой инфекции ВГВ, поэтому рекомендовано назначение АРТ с TAF или TDF.

АРТ

7. Раннее начало АРТ рекомендовано всем пациентам, ко-инфицированным гепатитом B и/или C, вне зависимости от количества CD4. Схемы лечения ко-инфицированных пациентов с ВГВ должны содержать TAF или TDF. Прекращение АРТ повышает риск осложнений, связанных либо не связанных со СПИД; более того, риск осложнений, не связанных со СПИД, был особенно высок для пациентов, коинфицированных гепатитом. Для пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГВ, следует избегать прекращения АРТ по схемам, содержащим эффективные против ВГВ препараты, из-за высокого риска резких обострений гепатита и декомпенсации вследствие реактивации вируса ВГВ.

Терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП)

8. Для лечения варикоза вен пищевода, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии или асцита у ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом требуются такие же меры, как для ВИЧ-отрицательных пациентов; см. стр. 56-57 и Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС).
9 В ведении ко-инфицированных ВИЧ и вирусным гепатитом пациентов, находящихся на ТСЗП, особое внимание необходимо уделять лечению печеночной недостаточности; см. Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что назначение АРТ для пациентов с циррозом обычно увеличивает продолжительность их жизни, и поэтому, при наличии показаний, настоятельно рекомендуется для таких пациентов.
10. Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, либо с оценкой > 15[i] по шкале MELD* (модель для терминальных стадий заболеваний печени), у которых количество клеток CD4 превышает 100 кл/мкл и имеются возможности для эффективного длительного лечения, следует рассмотреть вопрос об ортотопической трансплантации печени. Результаты пересадки печени у ко-инфицированных ВИЧ/ВГВ пациентов обычно бывают особенно обнадеживающими, в то время как исторически выживаемость после трансплантации печени у пациентов с ВИЧ/ВГС немного ниже, чем у ВГС-моноинфицированных пациентов. Главной причиной этого являются осложнения, связанные с реинфекцией ВГС после трансплантации. Однако наблюдается повышение выживаемости после трансплантации печени у ВИЧ/ВГС пациентов вследствие возможности полного избавления от ВГС до или после трансплантации при помощи терапии, основанной на применении антивирусных препаратов прямого действия (АППД), см. Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов
11. Часто возникают осложнения со стороны почек. См. стр. 57 и Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)

i Исчисление MELD, см. стр. 57.

Профилактика/Поддержка

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

Дельта-вирус

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

Лечение ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

1. Всем пациентам с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ должна быть назначена АРТ с TDF или TAF, если нет непереносимости тенофовира в анамнезе.
2. Пациенты с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ с изменениями минеральной плотности костной ткани - см. Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек и стр. 53.
3. Если есть строгие противопоказания приема TDF или TAF, пациентам без предыдущего опыта приема 3TC в дополнение к полноценной схеме АРТ может быть назначен энтекавир.
4. Пациенты с циррозом печени и низким количеством CD4 требуют тщательного наблюдения в первые месяцы после начала АРТ, чтобы не упустить синдром восстановления иммунной системы и последующую декомпенсацию печени из-за повышения ферментов печени (для лечения пациентов с циррозом см. стр. 56-60). Обратите внимание, что у пациентов, уже получающих лечение ВГВ диагностика цирроза может быть затруднена.
5. Замена НИОТ должна производиться только в том случае, если это возможно и целесообразно с точки зрения сохранения супрессии ВИЧ.
   Следует проявлять осторожность при переходе от схемы на основе TDF/TAF к лекарствам с более низким генетическим барьером, например, FTC или 3TC, в частности у пациентов с циррозом, предварительно принимавшим 3TC, так как очень вероятен вирусный прорыв из-за сохраненных мутаций YMDD. Это также описано по пациентам с предыдущей резистентностью ВГВ к 3TC, которые были переведены с TDF на энтекавир.
6. Оптимальная длительность лечения нуклеоз(т)идными аналогами с противоВГВ активностью еще не определена, и эксперты рекомендуют проводить ее пожизненно, если нуклеоз(т)идные аналоги входят в состав АРТ. Пациентам, принимающим АРТ, которым необходимо изменить нуклеозидную основу: можно осторожно остановить лечение ВГВ HBeAg-позитивных пациентов, у которых произошла HBe-сероконверсия минимум один год назад, или после подтверждения HBs-сероконверсии у тех, кто HBeAg-отрицателен. У пациентов с циррозом печени прекращение эффективного лечения против ВГВ не рекомендуется, чтобы избежать декомпенсации работы печени из-за резкого повышения ферментов печени.
7. В случае химиотерапии или при других видах иммуносупрессии (например, лечении ритуксимабом) HBsAg-позитивным пациентам, в составе АРТ которых нет активного компонента для лечения ВГВ (включая 3TC), в качестве профилактики следует назначить TDF/TAF вне зависимости от уровня ДНК ВГВ, см. Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ВИЧ-инфицированных пациентов
8. Anti-HBc-позитивные пациенты, принимавшие тяжелую иммуносупрессивную терапию (химиотерапия лимфомы/лейкемии или после трансплантации стволовых клеток, или ППО), должны получать TDF/TAF для предотвращения реактивации ВГВ. Необходим тщательный мониторинг реактивации ВГВ у пациентов с другими маркерами возможного риска ВГВ, включая изолированную положительную реакцию anti-HBs (без истории вакцинации).
9. Anti-HBc-положительным пациентам, которым была назначена другая иммуносупрессивная терапия (например, ингибитор TNFα, ритуксимаб), при реактивации ВГВ необходим тщательный мониторинг ДНК ВГВ и HBsAg. Если это невозможно, рекомендуется добавить TDF/TAF.
10. В случае отсутствия ответа на вакцинацию против ВГВ, в схему АРТ должен быть включен TDF или TAF.

Диагностика ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Диагностика ВГС
Результат анализа на антитела к ВГС (ставший положительным через 1-6 месяцев после инфицирования, согласно описаниям поздних сероконверсий в редких случаях может утрачиваться при иммуносупрессии).
Уровень РНК ВГС[i]
Оценка одновременных причин заболевания печени и/или внепеченочного проявления ВГС
Потребление алкоголя, заболевание сердца, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, генетические или метаболические заболевания печени (например, генетический гемохроматоз, сахарный диабет или ожирение) и лекарственная гепатотоксичность
Степень повреждения печени
пределение степени фиброза (например, с помощью фиброскана, биопсии печени, сывороточных биомаркеров[ii])
Полный анализ крови, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, синтетическая функция печени (например, коагуляция, альбумин, холинэстераза)
Для пациентов с циррозом печени – УЗИ каждые 6 месяцев (гастроскопия при диагностировании цирроза и затем каждые 3-4 года, в зависимости от наличия продолжающегося заболевания печени, если не наблюдается варикоза вен пищевода), см. стр. 56
Перед лечением ВГС
Генотип ВГС[iii], уровень РНК ВГС, проверка функции печени и почек
Мониторинг безинтерферонового лечения ВГС
Дифференциальный анализ крови, креатинин, ферменты печени на 2 неделе. У пациентов со значительным фиброзом (≥ F2) - дифференциальный анализ крови, креатинин, ферменты печени, билирубин, альбумин и МНО каждые 2-4 недели.
РНК ВСГ в течение 2-4 недель и, если это необходимо для оценки приверженности и/или вирусологического прорыва у пациентов, получавших пероральные АППД, по окончанию лечения и на 12 неделе после прекращения лечения (для оценки УВО). У пациентов, получающих полностью пероральную терапию АППД, связь между вирусной нагрузкой в любой момент времени во время лечения и УВО не обнаружена.
CD4 и ВН ВИЧ каждые 12 недель

i Нет стандартной формулы пересчета количества РНК ВГС, определенной в к/мл, в количество, определенное в МЕ/мл. Коэффициент пересчета определяется приблизительно, в интервале от 1 до 5 копий РНК ВГС на 1МЕ/мл.

ii В число тестов на сывороточные биомаркеры фиброза входят: APRI, FIB-4, анализ на гиалуроновую кислоту, Fibrometer, Fibrotest, тест Forns, Hepascore и др. В последнее время было показано, что более сложные тесты, такие как Fibrometer, Fibrotest и Hepascore, более точно прогнозируют фиброз печени, чем простые биохимические исследования, такие как APRI, FIB-4 или Forns.

iii Необходимо провести повторный анализ на определение генотипа и подтипа ВГС у пациентов, у которых этот анализ проводился до появления тестов второго поколения (молекулярный тест, line-probe assay второго поколения, или ПЦР-тест в реальном времени), или у людей с риском "супер-инфекции", у которых анализ на генотип/подтип ВГС должен проводиться на самых современных тест-системах, доступных на данный момент.

Доступны видео-лекции он-лайн Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 1, Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 2 и Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 3 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Лечение ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показания к лечению

1. Каждый пациент с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ является кандидатом для получения безинтерферонового лечения ВГС вне зависимости от стадии фиброза.
2. Из-за аналогичных показателей эффективности и переносимости препаратов для лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и моно-инфицированных ВГС пациентов на терапии АППД, показания и схемы лечения должны быть такими же, как и при моно-инфекции ВГС.
3. Необходимо провести повторный анализ на определение генотипа и подтипа ВГС у пациентов, у которых этот анализ проводился до появления тестов второго поколения (молекулярный тест, line-probe assay второго поколения, или ПЦР-тест в реальном времени), или у людей с риском "супер-инфекции", у которых анализ на генотип/подтип ВГС должен проводиться на самых современных тест-системах, доступных на данный момент.

Выбор терапии

4. Текущим стандартом лечения хронического ВГС является использование безинтерфероновых комбинаций АППД. См. Лечение ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ. Схемы лечения с пегилированным интерфероном более не рекомендуются. Диагностика и лечение с применением ИФН-содержащих схем описаны в предыдущей версии данных Рекомендаций, которые доступны по ссылке http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
5. Выбор комбинаций АППД необходимо делать в зависимости от ГТ ВГС, стадии фиброза печени, предыдущей истории лечения и мутациях, ассоциированных с резистентностью (RAS), если такое исследование проводилось.
6. Использование устаревших ИП ВГС первого поколения (боцепревир и телапревир; применение только для лечения ГТ 1) больше не рекомендуется вследствие повышенной токсичности. ИП второго поколения, симепревир, может вызвать гипербилирубинемию и кожные реакции/фоточувствительность.
7. В связи с лекарственными взаимодействиями, в частности, препаратов ИП ВИЧ и ВГС, до начала терапии ВГС настоятельно рекомендуется тщательная проверка на взаимодействия, см. www.hep-druginteractions.org или Взаимодействие АРВ-препаратов с АППД.
8. Для лечения пациентов, которые потерпели неудачу во время первого курса лечения АППД, современные стратегии повторного лечения должны включать минимум 2 активных класса препаратов (согласно результатам теста на резистентность) с предпочтительным использованием одного препарата с высоким генетическим барьером к резистентности и добавлением RBV; длительность курса лечения должна быть увеличена. С другой стороны, необходимо подождать появления новых препаратов, если откладывание лечения может быть оправдано и присутствуют соответствующие мутации, ассоциированные с резистентностью (RAS) при неудаче лечения. У пациентов с декомпенсированным циррозом можно использовать SOF/VEL без ингибиторов протеазы в сочетании с RBV в течение 24 недель. Для лучшего выбора терапии ВГС перед началом повторного лечения, следует повторно провести тестирование резистентности к ВГС (только в гене с предыдущими RAS), и лечение должно основываться на последовательности гена в данной популяции с 15%-ным порогом отсечения. Сокращение длительности лечения (до 8 недель при отсутствии цирроза и 12 недель при компенсированном циррозе) без RBV возможно для пациентов, которые ранее не получали лечения ингибиторами NS5A и у которых не ГТ3. Всех остальных пациентов следует лечить не менее 16 недель. Можно рассмотреть добавление SOF к схеме GLE/PIB у пациентов, которые ранее получали лечение ингибиторами NS3 и NS5A, основываясь на результатах теста на резистентность. Если есть такая возможность, необходимо использовать схему SOF/VEL/VOX без RBV на протяжении 12 недель для лечения всех пациентов без декомпенсированного цирроза.

Цели лечения

9. Основная цель лечения ВГС – достичь $УВО_{12}$, который определяется как неопределяемый уровень РНК ВГС в сыворотке крови через 12 недель после окончания лечения (уровень РНК ВГС определяется с помощью сенситивного молекулярного теста) или уровень ядерного антигена ВГС, если тестов на определение РНК ВГС нет или они слишком дорогие.

Лечение острого ВГС

10. Схемы лечения с пегилированным интерфероном более не рекомендуются. Диагностика и лечение с применением ИФН-содержащих схем описаны в предыдущей версии данных Рекомендаций, которые доступны по ссылке http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
    Необходимо определить ВН ВГС через 4 недели после постановки диагноза острой инфекции ВГС. Можно обсудить лечение с пациентами, у которых РНК ВГС за 4 недели не снизилась на 2 log_{10} по сравнению с исходным значением РНК ВГС, и у которых РНК ВГС в сыворотке крови продолжает присутствовать на 12-й неделе после того, как диагностирован острый ВГС, см. Методика лечения острого вирусного гепатита С у пациентов коинфекцией ВГС/ВИЧ.
    Незамедлительное лечение пациентов с высоким риском передачи может быть рассмотрено при постановке диагноза. Рекомендуется лечение без ИНФ с помощью АППД как при хронической ко-инфекции ВГС/ВИЧ у пациентов без цирроза, см. стр. 84-85.
    Сокращение длительности лечения возможно у пациентов с низким исходным уровнем РНК ВГС (<6 log_{10} МЕ/мл). Очень рекомендовано вовлечение пациентов с острой ко-инфекцией ВГС в текущие исследования с использованием безинтерфероновой терапии с применением АППД.

Варианты лечения ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Варианты лечения ВГС без ИФН				
ГТ ВГС	**Схема лечения**	**Длительность лечения и использование RBV**		
		Нет цирроза	**Компенсированный цирроз**	**Декомпенсированный цирроз CTP класс B/C**
1 и 4	SOF + SMP +/- RBV	Только для ГТ 4: 12 недель с RBV или 24 недели без RBV[i]		Не рекомендуется
	SOF/LDV +/- RBV	8 недель без RBV[ii] или 12 недель +/- RBV[iii]	12 недель с RBV[iv]	
	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV[iii]	12 недель с RBV[iv]	
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/VEL/VOX	8 недель[viii]	12 недель	Не рекомендуется
	OBV/PTV/r + DSV	8[v]-12 недель при ГТ 1b	12 недель при ГТ 1b	Не рекомендуется
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 недель при ГТ 1a	24 недели при ГТ 1a	Не рекомендуется
	OBV/PTV/r + RBV	12 недель при ГТ 4		Не рекомендуется
	EBR/GZR	12 недель[vi]		Не рекомендуется
	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется
2	SOF + DCV	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/VEL/VOX	8 недель[viii]	12 недель	Не рекомендуется
	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется
3	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV[vii] или 24 недели без RBV	24 недели с RBV	
	SOF/VEL +/- RBV	12 недель +/- RBV[vii] или 24 недели без RBV		24 недели с RBV
	SOF/VEL/VOX	8 недель[viii]		Не рекомендуется
	GLE/PIB	8 недель[ix]	12 недель[ix]	Не рекомендуется
5 и 6	SOF/LDV +/- RBV	12 недель +/- RBV или 24 недели без RBV[i]	12 недель с RBV[iv]	
	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV или 24 недели без RBV[i]	12 недель с RBV[iv]	
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/VEL/VOX	8 недель[viii]	12 недель	Не рекомендуется
	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется

DCV = даклатасвир
DSV = дасабувир
EBR = элбасвир
GZR = гразопревир
GLE = глекапревир
LDV = ледипасвир
OBV = омбитасвир
PIB = пибрентасвир
PTV/r = паритапревир/RTV
RBV = рибавирин
SMP = симепревир
SOF = софосбувир
VEL = велпатасвир
VOX = воксилапревир
RAS = мутации, ассоциированные с резистентностью

i Для пациентов с опытом лечения длительность курса с RBV составляет 12 недель или 24 недели без RBV.
ii Курс лечения 8 недель без RBV только для пациентов без опыта лечения с F< 3 и начальной РНК ВГС < 6 млн МЕ/мл.
iii Добавление RBV для пациентов с ГТ 1a и опытом лечения, но не для пациентов с RAS NS5A, если доступны тесты на RAS.
iv У пациентов с непереносимостью RBV курс лечения может быть продлен до 24 недель. Можно не использовать RBV для лечения пациентов с компенсированным циррозом, ранее получавших лечение, или без опыта лечения, если RAS NS5A не было в исходных параметрах.
v Длительность курса лечения 8 недель показан только для пациентов без цирроза.
vi Продление курса лечения до 16 недель и добавление RBV у пациентов с ГТ 1a с начальной РНК ВГС > 800 000 МЕ/мл и RAS NS5A у ранее леченных пациентов с ГТ 4 с РНК ВГС > 800 000 МЕ/мл.
vii Добавление RBV только у ранее леченных пациентов с исходными RAS NS5A, если доступны тесты на RAS; если пациенты с непереносимостью RBV, то лечение следует продлить до 24 недель без RBV.
viii Продление курса лечения до 12 недель у пациентом с опытом лечения АППД.
ix Длительность курса лечения ВГС ГТ 3 у пациентов с неудачей предыдущего лечения с применением ИФН и RBV +/- SOF или SOF и RBV должна составлять 16 недель.

Взаимодействие между АРВ-препаратами и АППД

	Препарат	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
АППД	даклатас-вир	↑[i]	↑110%[i]	↑	↑41%	↑15%	↓32%[ii]	↓	↓	↔	↔	E33%	↑[i]	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%	↔
	элбасвир/ гразопре-вир	↑	↑	↑	↑	↑	↓54/83%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	E43%	↔	↔	↔	↔	↓7/14% E34%	↔
	глекапре-вир/ пибрентас-вир	↑	↑553/64%	↑	↑397%/-	↑338/146%	↓	↓	↓	E84%	E	↔	↑205/57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	E29%	↔
	парита-превир/r/ омбитас-вир/ дасабувир	↑	↑94%[iii]	↑	D[iv]	↑	[vi]	↓E	↓E	E[vii]	E	↔	↑	E134%	↔	↔	↔	E	↔	↔
	парита-превир/r/ омбитас-вир	↑	↑[iii]	↑	↑[v]	↑	[vi]	↓E	↓E	E[vii]	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	↔
	симепревир	↑	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%	↔
	софосбу-вир/ ледипасвир	↑[viii]	↑8/113%[viii]	↑[viii]	↑34/ 39%[viii]	↔[viii]	↓-/34%	↔	↔	↔[viii]	E	↔	↑36/ 78%E[viii]	D≈20%	↔	↔	↔	E32%	E[viii]	↔
	софосбу-вир/ велпатас-вир	↔[viii]	↑-/142%[viii]	↔[viii]	↓28%/-[viii]	↓29%/-[viii]	↓-/53%	↓	↓	↔	E	↔	↑[viii]	↔	↔	↔	↔	↔	E[viii]	↔
	софосбу-вир/ велпатас-вир/ воксила-превир	↑	↑40/93/331%	↑[viii]	↑-/- /143% [viii]	↑	↓	↓	↓	↔	E	↔	↑-/-/171% [viii]	↔	↔	↔	↔	↔	E[viii]	↔
	софосбу-вир	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓5%D27%	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Обозначения

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

Цифры относятся к снижению/повышению AUC препаратов АППД и АРТ, наблюдаемому в исследованиях лекарственного взаимодействия. Первая/вторая цифры относятся к изменению AUC для EBR/GZR или GLE/PIB или софосбувир/ледипасвир или SOF/VEL.
Первая/вторая/третья цифры относятся к изменению AUC для SOF/VEL/VOX
ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/день);
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/день)

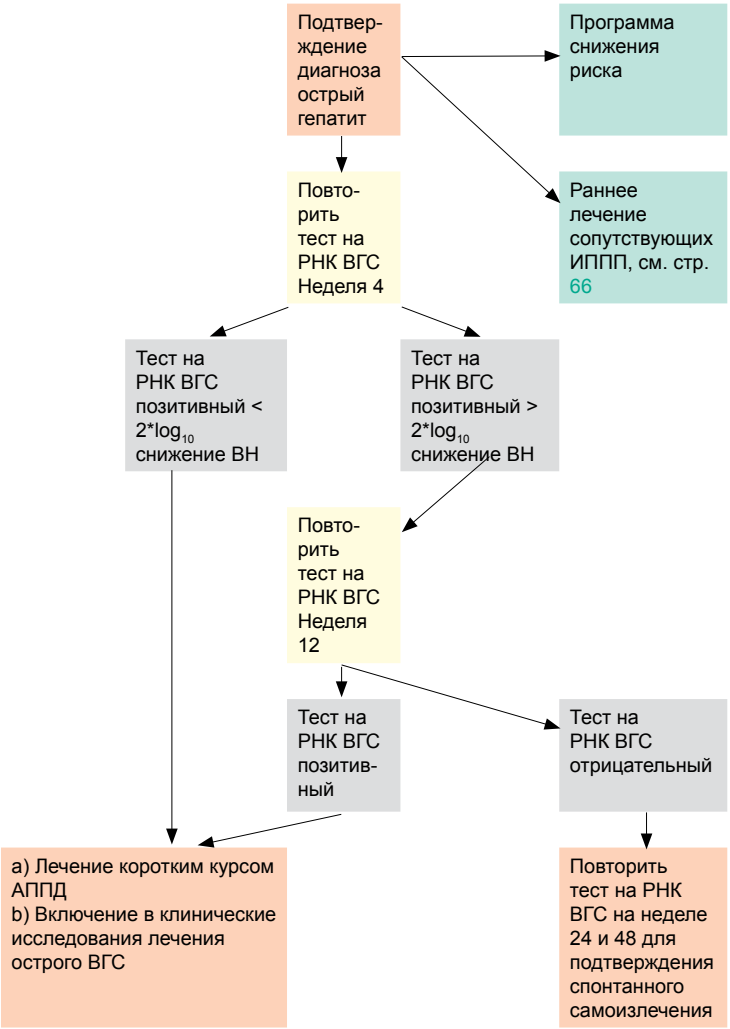
i Даклатасвир следует уменьшить до 30 мг 1р/сут при применении ATV/r или EVG/c. Для неусиленного ATV снижения дозы нет
ii Даклатасвир следует увеличить до 90 мг 1р/сут
iii Использовать только с небустированным ATV (ATV повысил воздействие паритапревира вследствие ингибиции CYP3A4 и OAT-P1B1/3, не рекомендуется без дасабувира)
iv Совместное применение снизило остаточную концентрацию DRV приблизительно на 50%. Хотя совместное применение DRV с OBV/PTV/r + DSV не рекомендовано в Инструкции по медицинскому применению препарата в США, Согласно стандартной Европейской клинико-фармакологической карте (SPC), DRV (в дозировке 2р/сут по 800 мг одновременно с OBV/PTV/r + DSV) может использоваться при отсутствии обширной резистентности ВИЧ к ИП и приниматься без дополнительного RTV.
v Не рекомендуется по причине увеличения воздействия паритепривира при совместном применении DRV 800 мг с OBV, PTV, RTV (Viekirax). Стоит отметить: воздействие паритапревира значительнее, чем оценивлось в исследованиях фазы 2, и клинически значимого влияния на безопасность не ожидалось
vi Острая проблема переносимости
vii Не рекомендовано кроме случаев, когда преимущества превосходят риск вследствие возможного удлинения интервала QT при более высокой концентрации RPV, совместное назначение должно рассматриваться только для пациентов при отсутствии установленного раннее удлиненного интервала QT и не принимающих другие препараты, которые могут удлинить QT.
viii Рекомендуется мониторинг функции почек из-за увеличения концентрации тенофовира, если он входит в схему

Цветовые обозначения

- клинически значимых взаимодействий не ожидается.
- эти препараты не должны применяться одновременно.
- вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозировки препарата или тщательное наблюдение.
- вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется.

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

Алгоритм лечения острого ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией



Часть V Оппортунистические инфекции

Профилактика и лечение оппортунистических инфекций (ОИ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Эта глава представляет обзор самых важных аспектов в лечении наиболее частых оппортунистических инфекций, встречающихся у ВИЧ-положительных пациентов в Европе. Для более детального обсуждения, мы ссылаемся на национальные рекомендации [1-7].
Доступны видео-лекции он-лайн ВИЧ и инфекции легких-Часть 1, ВИЧ и инфекции легких-Часть 2 и ВИЧ и инфекции легких-Часть 3 и ЦНС и ассоциированные с ВИЧ оппортунистические инфекции Часть-1 и ЦНС и ассоциированные с ВИЧ оппортунистические инфекции Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Первичная профилактика ОИ согласно стадии иммунодефицита

Порог количества CD4 /показания			
Если CD4<200 кл/мкл, CD4%<14% рецидивирующий оральный кандидоз или соответствующее сопутствующее угнетение иммунитета*			
Профилактика пневмоцистной пневмонии (ПЦП) и токсоплазмоза **Остановить:** если CD4 > 200 кл/мкл более 3 месяцев или CD4 100-200 кл/мкл и неопределяемая ВН ВИЧ более 3 месяцев * например, использование кортикостероидов с эквивалентом преднизона > 20 мг в течение более 2 недель, химиотерапия, высокомолекулярные лекарственные средства, такие как ритуксимаб и другие. Решения о начале и прекращении в таких ситуациях должны приниматься индивидуально.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**TMP-SMX**	1 таблетка двойной дозировки (ds) (800/160 мг) 3 х/неделю П/О или 1 таблетка обычной дозировки (ss) (400/80 мг) 1 х/сутки П/О или 1 таблетка ds 1 х/сутки П/О	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**пентамидин**	300 мг в 6 мл стерилизованной воды 1 х ингаляция/месяц	Не предотвращает редкие внелегочные проявления P. jirovecii
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**дапсон**	1 х 100 мг/сутки П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**атоваквон суспензия**	1 х 1500 мг/сутки П/О (с пищей)	
Положительная серология на токсоплазмоз	**дапсон** **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	200 мг 1х/неделю П/О 75 мг 1х/неделю П/О 25 мг 1х/неделю П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная серология на токсоплазмоз	**атоваквон суспензия** **+/- пириметамин** **+ фолиновая кислота**	1 х 1500 мг/сутки П/О (с пищей) 75 мг/нед П/О 25-30 мг/нед П/О	
Количество CD4 < 50 кл/мкл			
Профилактика против нетуберкулезных микобактерий *(M. avium complex, M. genavense, M. kansasii)* **Рассмотрите профилактику только если нет клинических подозрений в распространяемемости нетуберулезных бактерий.** **Профилактика может быть отложена, если кАРТ была начата в течение четырех недель.** **Остановить:** если CD4 > 100 кл/мкл более 3 месяцев и пациент на эффективной АРТ (и, по мнению экспертов, ВН ВИЧ неопределяемая)			
Схемы, рекомендованные в качестве альтернатив	**азитромицин**	1 х 1200-1250 мг/ нед П/О	Проверить на взаимодействие с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или **кларитромицин**	2 х 500 мг/ день П/О	
	или **рифабутин**	1 х 300 мг/сутки П/О	Проверить на взаимодействие с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

Первичная профилактика, лечение и вторичная профилактика/ поддерживающая терапия отдельных ОИ

Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

Первичная профилактика			
Показания: если CD4 < 200 кл/мкл, CD4% < 14% рецидивирующий кандидоз полости рта или соответствующее сопутствующее угнетение иммунитета (см. выше) **Остановить:** если CD4 > 200 кл/мкл более 3 месяцев или CD4 100-200 клеток/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев			
	Препарат	**Доза**	**Комментарий**
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**TMP-SMX**	1 таблетка двойной дозировки (800/160 мг) 3 х/неделю П/О или 1 таблетка обычной дозировки (400/80 мг) 1 х/сутки П/О или 1 таблетка двойной дозировки 1 х/сутки П/О	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**пентамидин**	300 мг в 6 мл воды 1 х ингаляция/месяц	Не предотвращает редкие внелегочные проявления P. jirovecii
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**дапсон**	1 х 100 мг/сутки П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**атоваквон суспензия**	1 х 1500 мг/сутки П/О (с едой)	
Положительная серология на токсоплазмоз	**дапсон** **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	200 мг 1 х/неделю П/О 75 мг 1 х/неделю П/О 25-30 мг 1 х/неделю П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная серология на токсоплазмоз	**атоваквон суспензия** **+/- пириметамин** **+ фолиновая кислота**	1 х 1500 мг/сутки П/О (с едой) 75 мг 1 х/нед П/О 25-30 мг 1 х/нед П/О	
Лечение			
По крайней мере 21 день, затем вторичная профилактика до тех пор, пока количество CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 мес. **Диагностика:** - **Окончательный диагноз:** Кашель и одышка при физической нагрузке И диагностика по цитологии/гистопатологии индуцированной мокроты (чувствительность до 80%), бронхоальвеолярный лаваж (чувствительность >95%) или биопсия бронхоскопический ткани (чувствительность >95%) - **Предварительный диагноз:** число лимфоцитов CD4 < 200 кл/мкл И одышка / ослабление восприятия при физической нагрузке и кашле И радиология, совместимая с ПЦП И без признаков бактериальной пневмонии И реакции на лечение ПЦП.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарий**
Предпочтительная терапия	**TMP-SMX**	3 х 5 мг/кг/сутки TMP В/В/П/О + 3 х 25 мг/кг/сутки SMX В/В/П/О	
	+ преднизон если PaO_2 <10 кПа или <70 мм рт.ст. или альвеолярный/ артериальный градиент O_2 > 35 мм рт.ст. Начать предни-зон за 15-30 мин до TMP/SMX	2 х 40 мг/сутки П/О 5 дней 1 х 40 мг/сутки П/О 5 дней 1 х 20 мг/сутки П/О 10 дней	Польза кортикостероидов, если начаты до истечения 72 часов после начала лечения
Альтернативная терапия для умеренной и тяжелой ПЦП	**примахин** **+ клиндамицин**	1 х 30 мг (основа)/сутки П/О 3 х 600-900 мг В/В/П/О	Контроль недостаточности G6PD
	или **пентамидин**	1 х 4 мг/кг/сутки В/В (инфузия в течение 60 мин.)	
	Для каждой схемы: **+ преднизон** если PaO_2 <10 кПа или <70 мм рт.ст. или альвеолярный/ артериальный градиент O_2 > 35 мм рт.ст. Начать преднизон за 15-30 мин до TMP/SMX. Некоторые эксперты рекомендуют добавление **каспофунгина** к стандартному лечению пациентов с ПЦП (необходима госпитализация и интенсивный уход)	2 х 40 мг/сутки П/О 5 суток 1 х 40 мг/сутки П/О 5 суток 1 х 20 мг/сутки П/О 10 суток	Польза кортикостероидов, если начаты до истечения 72 часов
Альтернативная терапия для легкой и умеренной ПЦП	**примахин** **+ клиндамицин**	1 х 30 мг (основа)/сутки П/О 3 х 600-900 мг/сутки П/О	Контроль недостаточности G6PD
	или **атоваквон суспензия**	2 х 750 мг/сутки П/О (с пищей)	
	или **дапсон** **+ триметоприм**	1 х 100 мг/сутки П/О 3 х 5 мг/кг/сутки П/О	Контроль недостаточности G6PD В случае сыпи: снизить дозу TMP (50%), антигистаминные препараты

Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Остановить: если CD4 > 200 кл/мкл и неопределяемая ВН ВИЧ более 3 месяцев			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**TMP-SMX**	1 таблетка двойной дозировки (800/160 мг) 3 раза/неделю П/О или 1 таблетка обычной дозировки (400/80 мг) 1 раз/сутки П/О или 1 таблетка двойной дозировки 1 раз/сутки П/О	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**пентамидин**	300 мг в 6 мл стерилизованной воды 1 ингаляция/месяц	Не использовать при редких внелегочных проявлениях P. jirovecii
Отрицательная серология на токсоплазмоз	**дапсон**	1 x 100 мг/сутки П/О	Контроль недостаточности G6PD
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	**атоваквон суспензия**	1 x 1500 мг/сутки П/О (с пищей)	
Положительная серология на токсоплазмоз	**дапсон** **+/- пириметамин** **+ фолиновая кислота**	200 мг 1 x/нед П/О 75 мг 1 x/нед П/О 25-30 мг 1 x/нед П/О	Контроль недостаточности G6PD

Токсоплазменный энцефалит

Первичная профилактика			
Показания: если CD4 < 200 кл/мкл, CD4%<14% рецидивирующий оральный кандидоз или соответствующее сопутствующее угнетение иммунитета (см. выше) **Остановить:** если CD4 > 200 кл/мкл более 3 месяцев или CD4 100-200 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Предпочтительная профилактика	**TMP-SMX**	1 таблетка двойной дозировки (800/160 мг) 3 x/неделю П/О или 1 таблетка обычной дозировки (400/80 мг) 1 x/сутки П/О или 1 таблетка двойной дозировки 1 x/сутки П/О	Все указанные схемы лечения также эффективны против ПЦП
Альтернативная профилактика	**атоваквон суспензия**	1 x 1500 мг/сутки П/О (с пищей)	
	дапсон **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	200 мг 1 x/неделю П/О 75 мг 1 x/неделю П/О 25-30 мг 1 x/неделю П/О	Контроль недостаточности G6PD
	атоваквон суспензия **+/- пириметамин** **+ фолиновая кислота**	1 x 1500 мг/сутки П/О (с пищей) 75 мг 1 x/неделю П/О 25-30 мг 1 x/неделю П/О	
Лечение			
Лечить 6 недель, затем вторичная профилактика пока число клеток CD4 > 200 кл/мкл в течение > 6 месяцев **Диагноз:** **- Окончательный диагноз:** клинические симптомы, типичная радиология мозга И цитологическое/гистологическое обнаружение **- Предположительный диагноз:** клинические симптомы, типичная радиология И реакция на эмпирическое лечение. Является стандартом в большинстве клинических условий			
Диагноз:	**Препарат**	**Доза**	**Комментарии**
Предпочтительная терапия	**пириметамин** **+ сульфадиазин** **+ фолиновая кислота**	День 1: 200 мг П/О, **затем** • если ≥ 60 кг; 1 x 75 мг/сутки П/О • если < 60 кг: 1 x 50 мг/сутки П/О • если ≥ 60 кг: 2 x 3000 мг/сутки/В/В • если < 60 кг: 2 x 2000 мг/сутки/П/О/В/В 1 x 10-15 мг/сутки П/О	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению Сульфадиазин связан с кристаллурией и может привести к почечной недостаточности и мочекаменной болезни. Важна хорошая гидратация. Проверьте функцию почек и осадок мочи на микрогематурию и кристаллурию.
Альтернативное лечение	**пириметамин** **+ клиндамицин** **+ фолиновая кислота**	День 1: 200 мг/сутки П/О, **затем** • если ≥ 60 кг: 1 x 75 мг/сутки П/О • если < 60 кг: 1 x 50 мг/сутки П/О 4 x 600-900 мг/сутки П/О/В/В 1x 10-15 мг/сутки П/О	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению Важна дополнительная профилактика PcP
	или **TMP-SMX**	2 x 5 мг TMP/кг/ день В/В/ П/О 2 x 25 мг SMX/кг/сутки В/В/ П/О	Предпочтительная схема если пероральный прием невозможен
	или **пириметамин** + **атоваквон** **+ фолиновая кислота**	День 1: 200 мг ро, **затем** Если ≥ 60 кг; 1 x 75 мг/сутки П/О Если < 60 кг: 1 x 50 мг/сутки П/О 2 x 1500 мг/сутки П/О (с пищей) 1 x 10-15 мг/сутки П/О	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению
	или **сульфадиазин** **+ атоваквон**	• Если ≥ 60 кг: 4 x 1500 мг/ день П/О/В/В • Если < 60 кг: 4 x 1000 мг/ день П/О/В/В 2 x 1500 мг/сутки П/О (с пищей)	Сульфадиазин связан с кристаллурией и может привести к почечной недостаточности и мочекаменной болезни. Важна хорошая гидратация. Проверьте функцию почек и осадок мочи на микрогематурию и кристаллурию.
	или **пириметамин** **+ азитромицин** **+ фолиновая кислота**	День 1: 200 мг П/О, затем • Если ≥ 60 кг; 1 x 75 мг/сутки П/О • Если < 60 кг: 1 x 50 мг/сутки П/О 1 x 900-1200 мг/сутки П/О 1 x 10-15 мг/сутки П/О	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению

Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Остановить: если CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 6 месяцев			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	**сульфадиазин** **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	2-3 г/сутки П/О (в 2-4 дозах) 1 x 25-50 мг/сутки П/О 1 x 10-15 мг/сутки П/О	
	или **клиндамицин** **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	3 x 600 мг/сутки П/О 1 x 25-50 мг/сутки П/О 1 x 10-15 мг/сутки П/О	Важна дополнительная профилактика ПЦП
	или **атоваквон суспензия** **+ пириметамин** **+ фолиновая кислота**	2 x 750-1500 мг/сутки П/О (с едой) 1 x 25-50 мг/сутки П/О 1 x 10-15 мг/сутки П/О	
	или **атоваквон суспензия**	2 x 750-1500 мг/сутки П/О (с пищей)	
	или **TMP-SMX**	1 табл. двойной дозировки (800/160 мг) 2 x/сутки П/О	

Криптококковый менингит

Лечение			
14 дней индукционная терапия, затем 8 недель консолидационная терапия, затем вторичная профилактика по крайней мере 12 месяцев. Остановить, если количество CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев **Диагноз:** положительная микроскопия ИЛИ обнаружение антигена, ИЛИ культура в спинномозговой жидкости **Манифестации в других органах:** криптококковая инфекция также может вызывать пневмонию, которая может быть трудно отличима от пневмоцистной пневмонии. Инфекция также может затрагивать другие органы и быть диссеминированной. **Первичная профилактика:** Первичная профилактика: результаты большого рандомизированного КИ в Африке (исследование REALITY [9]) говорят о том, что усиленная профилактика инфекции у лиц с тяжелой иммуносупрессией (<50 CD4 клеток/мкл), включая изониазид в течение 12 недель, флуконазол 100 мг/сут в течение 12 недель, азитромицин 500 мг/сут в течение 5 дней и однократная доза альбендазола 400 мг может в целом уменьшить оппортунистические инфекции (включая криптококковый менингит) и смертность. **Превентивная терапия:** Ранние стадии генерализованной криптококковой инфекции могут быть малосимптомными. Новые данные полученные в условиях с ограниченными ресурсами подтверждают необходимость анализа сыворотки крови на криптококковый антиген среди всех пациентов, которым установлен диагноз ВИЧ-инфекция с CD4 < 100 кл/мкл. Если криптококковый антиген обнаружен, следует изучить спинномозговую жидкость, чтобы исключить криптококковый менингит. Если менингит исключается, рекомендована превентивная терапия флуконазолом 800 мг/сутки П/О в течение двух недель перед началом кАРТ, чтобы уменьшить риск ВСВИ.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Превентивная терапия	**флуконазол**	1 x 800 мг/сутки П/О в течение 2 недель, затем 1 x 400 мг/сутки П/О в течение 8 недель	В случае: - Положительного результата анализа сыворотки крови на криптококковый антиген - Бессимптомного течения - Криптококковый менингит исключается путем изучения СМЖ
Индукционная терапия	**липосомальный амфотерицин B** **+ флюцитозин**	3 мг/кг/сутки В/В 4 x 25 мг/кг/сутки/П/О	**14 дней** - Затем выполнить люмбальную пункцию (ЛП): если культура СМЖ стерильна, перейти на схему для перорального приема. - При выполнении ЛП всегда должно измеряться давление открытия. - Повторные ЛП или шунтирование спинномозговой жидкости необходимы для эффективного контроля повышенного внутричерепного давления, ассоциированного с лучшей выживаемостью - Кортикостероиды, которые неэффективны в понижении повышенного внутричерепного давления, могут нанести вред и их применение противопоказано - Дозировки флуцитозина должны быть адаптированы к функции почек - Отложить начало кАРТ по крайней мере на 4 недели. - Амфотерицина B дезоксихолат может быть доступен не во всех европейских странах -Флюцитозин может быть доступен не во всех европейских странах. Рассмотреть замену флюконазолом 2 x 400 мг/сут в течение индукционной фазы
	или **амфотерицин B деоксихолат** **+ флюцитозин**	0,7 мг/кг/ день В/В 4 x 25 мг/кг/ день П/О	
Консолидационная терапия	**флуконазол**	1 x 400 мг/сутки П/О (нагрузочная доза 1 x 800 мг в первый день)	8 недель. Повторные ЛП, пока давление открытия не станет <20 см H_2O см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
По крайней мере 12 месяцев **Рассмотреть прекращение:** если количество CD4 >100 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая больше 3 месяцев			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
	флуконазол	1 x 200 мг/сутки П/О	см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

Кандидоз

Орофарингеальный кандидоз			
Диагноз: типичное клиническое проявление, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами, для всех азольных препаратов			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Предпочительная альтернатива	**флуконазол**	1 x 150-200 мг/сутки П/О	Один раз или до улучшения (5-7 дней)
	итраконазол	1-2 x 100-200 мг/сутки П/О (оральный раствор натощак)	7-14 дней. Помните о взаимодействии с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	нистатин	3-6 пастилок по 400000 единиц (прибл. 4-6 мл)/сут	7-14 дней
	или **амфотерицин В**	3-6 пастилок в 10 мг/сутки или П/О суспензия 1-2 г/сут (в 2-4 приема)	

Эзофагит			
Окончательный диагноз: макроскопический осмотр при эндоскопии, ИЛИ гистология биопсии, ИЛИ цитология образца с поверхности слизистых оболочек **Предварительный диагноз:** если 1.Недавнее начало дисфагии И 2. Орофарингеальный кандидоз			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Предпочительная альтернатива	**флуконазол**	1 x 400 мг/сутки или 400 мг нагрузочная доза, затем 200 мг/сутки П/О	3 дня 10-14 дней
	рассмотреть **итраконазол** **или** **позаконазол** **или** **вориконазол** **или** **каспофунгин**	1-2 x 100-200 мг/сутки П/О (раствор для П/О-го приема натощак) 2 x 400 мг/сутки П/О 2 x 200 мг/сутки П/О 1 x 70 мг/сутки в/в, после 1 x 50 мг/сутки в/в	10-14 дней. Помните о взаимодействии с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами В случае рефрактерного заболевания лечить в соответствии с результатами теста на резистентность. Подобрать дозировку позаконазола и вориконазола в соответствии с минимальной ингибирующей концентрацией кандиды и минимальным уровнем препарата в крови.

Гистоплазмоз (Histoplasma capsulatum)

Лечение			
Диагноз: Обнаружение антигена в крови, моче или бронхо-альвеолярной жидкости ИЛИ положительная микроскопия ИЛИ микологическая культура крови, мочи, бронхо-альвеолярной жидкости, спинномозговой жидкости или биопсия ткани **Примечание:** Спиномозговая жидкость, которая обычно показывает лимфатический плеоцитоз, как правило, микроскопическая и показывает отрицательную культуру. Обнаружение антигена или антитела гипсоплазмы более чувствительно. Несмотря на это, клинический диагноз возможен в случае отрицательного антигена или антитела гипсоплазмы в спиномозговой жидкости, если присутствует диссеминированный гистоплазмоз, а инфекция ЦНС не объясняется другой причиной. Обратитесь к эксперту при непереносимости флуконазола, вориконазола или позаконазола. **Имейте в виду взаимодействия азолов с АРТ,** см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами**.** Рекомендуется проводить измерение концентрации итраконазола и вориконазола в плазме крови для направления оптимального лечения.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Тяжелый диссеминированный гистоплазмоз	**Индукционная терапия:** **липосомальный амфотерицин** **Консолидационная терапия:** **итраконазол**	3 мг/кг/сутки В/В 3 x 200 мг/сутки П/О в течение 3 дней, затем 2 x 200 мг/сутки П/О	В течение 2 недель или до улучшения По крайней мере 12 месяцев
Умеренный диссеминированный гистоплазмоз	**итраконазол**	3 x 200 мг/сутки П/О в течение 3 дней, затем 2 x 200мг/сутки П/О	По крайней мере 12 месяцев
Гистоплазменный менингит	**Индукционная терапия:** **липосомальный амфотерицин В** **Консолидационная терапия:** **итраконазол**	5 мг/кг/сутки В/В 2 x или 3 x 200 мг/сутки П/О	4-6 недель По крайней мере, 12 месяцев и до нормализации аномальных результатов спинномозговой жидкости. Измерить концентрацию итраконазола в плазме крови.
Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Остановить: если количество CD4 > 150 кл/мкл, кАРТ и ВН ВИЧ неопределяемая > 6 месяцев, отрицательная грибковая культура крови, антиген гистоплазмы < 2 мкг/л и > 1 год лечения **Рассмотрите долгосрочную подавляющую терапию в тяжелых случаях менингита и в случае рецидива, несмотря на адекватное лечение**			
	итраконазол	1 x 200 мг/сутки П/О	
	или **флуконазол**	1 x 400 мг/сутки П/О	

Инфекции вируса простого герпеса (ВПГ)

Лечение			
Диагноз: тест на антиген / ПЦР / культура мазка / спинномозговой жидкости / биопсия. Клиническое появление кожных поражений не надежно			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Начальный ВПГ генитальный/кожи и слизистых	**валацикловир**	2 x 1000 мг/сутки П/О	7-10 дней или до излечения поражений
	или **фамцикловир**	2 x 500 мг/сутки П/О	7-10 дней или до излечения поражений
	или **ацикловир**	3 x 400-800 мг/сутки П/О	7-10 дней или до излечения поражений
Рецидивирующий ВПГ генитальный/кожи и слизистых (> 6 эпизодов/год)	**валацикловир**	2 x 500 мг/сутки П/О	Хроническая супрессивная терапия. Альтернативно, начать раннее лечение рецидивов, как описано выше
Тяжелые поражения кожи и слизистых	**ацикловир**	3 x 5 мг/кг/ день В/В	После того, как поражения начнут регрессировать, переключить на пероральную терапию или до излечения поражений
Энцефалит	**ацикловир**	3 x 10 мг/кг/ день В/В	14-21 дней
Инфекция ВПГ кожи и слизистых с устойчивостью к ацикловиру	**фоскарнет**	2-3 x 80-120 мг/кг/ день В/В	До клинического ответа

Инфекции вируса ветряной оспы (VZV)

Лечение			
Диагноз: типичная клиническая картина с/без тестирования на антитела ИЛИ тестирование на антиген / ПЦР / культура мазка / спинномозговой жидкости / биопсия			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Первичная инфекция ветряной оспы (ветрянка)	**валацикловир**	3 x 1000 мг/сутки П/О	5-7 дней
Herpes Zoster (опоясывающий лишай): Не диссеминированный	**валацикловир**	3 x 1000 мг/сутки П/О	7-10 дней
	или **фамцикловир**	3 x 500 мг/сутки П/О	7-10 дней
Herpes Zoster: диссеминированный	**ацикловир**	3 x 10 мг/кг/day В/В	10-14 дней
Энцефалит (включая васкулит)	**ацикловир**	3 x 10-15мг/кг/сутки	14-21 дней

Инфекции цитомегаловируса (ЦМВ)

Лечение			
Диагноз ретинита: клиническое появление типичных поражений сетчатки и реакции на терапию. ПЦР водного и стекловидного тела опционально **Диагноз эзофагита/колита:** эндоскопическое наличие изъязвления и типичной гистологической картины (пористые/внутриядерные тельца-включения) **Диагноз энцефалита/миелита:** клинический внешний вид и положительный результат ПЦР спинномозговой жидкости Тестирование антител и ПЦР в крови не является полезным для диагностики заболеваний органов-мишеней			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Ретинит, непосредственно угрожающие зрению поражения	**ганцикловир**	2 x 5 мг/кг/ день В/В	21 день, затем вторичная профилактика
	или **фоскарнет**	2 x 90 мг/кг/ день В/В	
Ретинит, малые периферийные поражения сетчатки	**валганцикловир**	2 x 900 мг/сутки П/О (с пищей)	14-21 день, затем вторичная профилактика
	или **фоскарнет**	2 x 90 мг/кг/ день В/В	
	или **цидофовир + пробенецид + NaCl 0.9% гидратация**	1 x 5 мг/кг/ день В/В	2 недели затем через каждые 2 недели Цидофовир может не быть доступен во всех европейских странах
Эзофагит/колит	**ганцикловир**	2 x 5 мг/кг/ день В/В	3-6 недель, соответственно до исчезновения симптомов
	или **фоскарнет**	2 x 90 мг/кг/ день В/В	
	или **валганцикловир**	2 x 900 мг/сутки П/О (с пищей)	При более легких формах заболевания, если пероральное лечение переносится
Энцефалит/миелит	**ганцикловир и / или** **фоскарнет**	2 x 5 мг/кг/ день В/В 2 x 90 мг/кг/ день В/В	До исчезновения симптомов и прекращения репликации CMV в спинномозговой жидкости (при отрицательной ПЦР в СМЖ). Лечение индивидуально в соответствии с клиническими симптомами и ответом на лечение
Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия: цитомегаловирусный ретинит			
Остановить: если количество CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	**валганцикловир**	1 x 900 мг/сутки П/О (с пищей)	
	или **ганцикловир**	1 x 5 мг/кг/сутки (x 5 дней/неделю) В/В	
	или **фоскарнет**	1 x 90-120 мг/кг/day (x 5 дней/неделю) В/В	
	или **цидофовир + пробенецид + NaCl 0,9% гидратация**	1 x 5 мг/кг каждые 2 недели В/В	Цидофовир может не быть доступен во всех европейских странах

Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Лечение	
Окончательный диагноз (лаборатория): свидетельство JCV-ДНК в СМЖ И наличие совместимой клинико-рентгенологической картины **Окончательный диагноз (гистология):** типичные гистологические результаты наряду с in-situ проявлением антигена JCV-ДНК или JCV-ДНК И наличие совместимой клинико-рентгенологической картины **Предварительный диагноз:** совместимая клинико-рентгенологическая картина, если JCV-ДНК в СМЖ отрицательна или не выявлена	
Пациент, не принимающий АРТ	Начать кАРТ немедленно (использовать общие принципы для лечения см. Стартовые схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ Использование ИИ может быть предпочтительным и обоснованным, учитывая важность быстрого восстановления иммунной системы при ПМЛ. Особое внимание должно быть уделено развитию ВСВИ (см. ниже)
Пациент, принимающий АРТ, неудача подавления ВН ВИЧ	Оптимизировать кАРТ (следуя общим рекомендациям по лечению, см. Вирусологическая неудача) Использование ИИ может быть предпочтительным и обоснованным, учитывая важность быстрого восстановления иммунной системы при ПМЛ. Особое внимание должно быть уделено развитию ВСВИ (см. ниже)
Пациент, не принимающий АРТ, на терапии в течение многих недель-месяцев или при эффективной кАРТ	Продолжить текущую кАРТ
	Примечание: нет какого-либо специфического лечения JCV инфекции, которое доказало свою эффективность при ПМЛ кроме редких историй болезни, поэтому не рекомендуется использовать следующие препараты, которые ранее или иногда использовались при ПМЛ: Альфа-ИФН, сидофовир, кортикостероиды (за исключением лечения ВСВИ-ПМЛ, см. ниже), цитарабин, внутривенно иммуноглобулины, мефлохин, миртазапин и топотекан
Лечение синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) при ПМЛ	
Диагноз: **- Парадоксальный ВСВИ при ПМЛ:** парадоксальное ухудшение симптомов ПМЛ в контексте индуцированного кАРТ иммунного восстановления И в сочетании с воспалением на МРТ (отек, объёмное воздействие и/или повышение контрастности) или при биопсии мозга **- Обнаружение ВСВИ при ПМЛ:** начало ПМЛ в контексте индуцированного кАРТ иммунного восстановления И в сочетании с воспалением на МРТ (отек, объёмное воздействие и/или повышение контрастности) или при биопсии мозга	
Лечение: - Кортикостероиды, например, высокая доза метилпреднизолона (например 1г/сутки в течение 3-5 дней) или внутривенно дексаметазон (например 0,3 мг/кг/сутки в течение 3-5 дней), с последующим постепенным снижением дозы П/О (например, начиная с 1 мг/кг/сутки и постепенно снижая, более 1-6 недель) **Примечание:** Использование кортикостероидов не рекомендовано у лиц без признаков воспаления. Нет других методов лечения, которые доказали бы свою эффективность в лечении ВСВИ/ПМЛ помимо редких случаев историй болезни	

Бактериальный ангиоматоз *(Bartonella henselae, Bartonella quintana)*

Лечение			
Диагноз: типичная гистология			
	Препарат	**Доза**	**Комментарий**
	доксициклин	2 x 100 мг/сутки П/О	До улучшения (до 2 месяцев) Возможное взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или **кларитромицин**	2 x 500 мг/сутки П/О	

Инфекции нетуберкулезных микобактерий (НТМ) ***(M. avium complex, M. genavense, M. kansasii)***

Первичная профилактика			
Рассмотрите профилактику только если нет клинических подозрений в распространяемемости нетуберулезных бактерий. Профилактика может быть отложена, если кАРТ была начата в течение четырех недель. **Остановить:** если CD4 > 100 кл/мкл более 3 месяцев и пациент на эффективной АРТ (и, по мнению экспертов, ВН ВИЧ неопределяемая)			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив	**азитромицин**	1 x 1200-1250 мг/ неделю П/О	Проверить на взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или **кларитромицин**	2 x 500 мг/сутки П/О	
	or **рифабутин**	1 x 300 мг/сутки П/О	Проверить на взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
Лечение			
Диагноз: клиническая картина и культуры крови, лимфатических узлов, костного мозга или других обычно стерильных образцов. Для любой схемы лечения, проверьте взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами			
***Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)**			
Предпочтительные схемы	**кларитромицин** **+ этамбутол** **Ev. + рифабутин**	2 x 500 мг/сутки П/О 1 x 15 мг/кг/сутки П/О 1 x 300 мг/сутки П/О	12 месяцев, затем вторичная профилактика Рифабутин особенно важен, если подозревается устойчивость к макролидам или этамбутолу, тяжелый иммунодефицит (количество CD4 <50 клеток/мкл), высокая бактериальная нагрузка (> 2*log КОЕ/мл крови) и пациент не на АРТ
	Ev. + левофлоксацин	1 x 500 мг/сутки П/О	4-й препарат для рассмотрения при диссеминированной инфекци
	Ev. + амикацин	1 x 10-15 мг/кг/ день В/В	4-й препарат для рассмотрения при диссеминированной инфекци
	или **азитромицин** **+ этамбутол**	1 x 500 мг/сутки П/О 1 x 15 мг/кг/сутки П/О	Рассмотреть дополнительные препараты, как описано выше
Mycobacterium kansasii			
	рифампицин **+ изониазид** **+ этамбутол**	1 x 600 мг/сутки П/О (или рифабутин 300 мг/сутки П/О) 1 x 300 мг/сутки П/О 1 x 15 мг/кг/сутки П/О	12 месяцев после негативной культуры
	или **рифампицин** **+ кларитромицин** **+ этамбутол**	1 x 600 мг/сутки П/О (или рифабутин 300 мг/сутки П/О) 2 x 500 мг П/О 1 x 15 мг/сутки П/О	12 месяцев после негативной культуры
Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Остановить: если количество CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая в течение 6 месяцев и лечение МАС проходит не менее 12 месяцев			
Mycobacterium avium (MAC) инфекция **Перечисленные схемы применяются в качестве альтернатив**	**кларитромицин** **+ этамбутол**	2 x 500 мг/сутки П/О 1 x 15 мг/кг/сутки П/О	
	or **азитромицин** **+ этамбутол**	1 x 500 мг/сутки П/О 1 x 15 мг/кг/сутки П/О	

Криптоспоридиоз ***(C. parvum, C. hominis)***

Лечение			
Диагностика СПИД-ассоциированного криптоспоридиоза может проводиться только в случаях тяжелого иммунодефицита (число лимфоцитов CD4 <100 кл/мкл) и хронической диарее (> 4 недель) с помощью иммунофлуоресценции или окраски по Цилю-Нильсену стула или ткани. Основным направлением терапии является применение АРТ для восстановления иммунной компетентности с CD4 > 100 кл/мкл. Кроме того, дополнительные меры представляют собой симптоматическое лечение, регидратацию и коррекцию дефицита и возмещение потери электролитов. Все противопротозойные терапии могут быть использованы дополнительно к кАРТ в тяжелых случаях, но этого недостаточно для достижения уничтожения простейших без восстановления иммунитета.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарий**
	нитазоксанид	2 x 500-1000 мг/сутки П/О	14 дней
	или **паромомицин**	4 x 500 мг/сутки П/О	14-21 дней

Цистоизоспороз *(Cystoisospora belli,* ранее *Isospora belli)*

Лечение			
Диагностика СПИД-ассоциированного цистоизоспороза может быть осуществлена только в случае хронической диареи (> 4 недели) с помощью УФ-флюоресценции или микроскопии стула, материала двенадцатиперстной кишки или биопсии ткани кишечника. Кроме противопротозойного лечения, дополнительные меры представляют собой симптоматическое лечение, регидратацию и коррекцию дефицита и возмещение потери электролитов.			
	Препарат	**Доза**	**Комментарий**
Предпочтительная терапия	**TMP-SMX**	2 x 2 таблеток двойной дозировки (800/160 мг)/сутки П/О или 2 x 1 таблеток двойной дозировки (800/160 мг) /сутки П/О	минимально 10 дней, увеличить продолжительность лечения до 3-4 недель, если симптомы ухудшаются или сохраняются 10 дней, увеличить дозировку до 2 x 2 таблеток двойной дозировки / день, если симптомы ухудшаются или сохраняются
Альтернативная терапия, при непереносимости ТМП-SMX	**пириметамин** **+ лейковорин** или **ципрофлоксацин**	1 x 50-75 мг/сутки П/О 1 x 10-15 мг/сутки П/О 2 x 500 мг/сутки П/О	10 дней При применении пириметамина необходимо наблюдение на предмет развития миелотоксичности, в основном, нейтропении 7 дней
Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Остановить: если количество CD4 > 200 кл/мкл, ВН ВИЧ неопределяемая более 6 месяцев и нет никаких признаков стойкого цитоизоспороза			
Предпочтительная терапия	**TMP-SMX**	1 табл. двойной дозировки (800/160 мг) 3 x /нед П/О или 1 табл. двойной дозировки / день П/О 2 табл. двойной дозировки 3 x/ неделю П/О	
Альтернативная терапия	**пириметамин** **+ лейковорин**	1 x 25 мг/сут П/О 1 x 10-15 мг/сут П/О	При применении пириметамина необходимо наблюдение на предмет развития миелотоксичности, в основном, нейтропении

Лейшманиоз

Лечение			
Диагностика: микроскопия или ПЦР в мазках, жидкостях организма или тканях			
	Препарат	**Доза**	**Комментарии**
Предпочтительная терапия	**липосомальный амфотерицин B**	1 x 2-4 мг/кг/сут В/В 10 дней подряд	затем вторичная профилактика
	или **липосомальный амфотерицин B**	1 x 4 мг/кг/сут В/В дни 1-5, 10, 17, 24, 31 и 38	
Альтернативная терапия	**амфотерицин B (липидный комплекс)**	1 x 3 мг/кг/сут В/В	10 дней
	или **амфотерицин B дезоксихолат**	1 x 0,5-1 мг/кг/сут В/В (общая доза 1,5-2 г)	амфотерицин B дезоксихолат может не быть доступен во всех европейских странах
	или **пятивалентная соль сурьмы (Glucantime®)**	1 x 20 мг/кг/сут В/В или В/М	4 недели
	или **милтефозин**	1 x 100 мг/кг/сут П/О	4 недели
Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Рассмотреть возможность остановить: если CD4 > 200-350 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев, нет рецидива по крайней мере в течение 6 месяцев и отрицательная ПЦР в крови или отрицательный тест на антиген			
Предпочтительная терапия	**липосомальный амфотерицин B**	4 мг/кг каждые 2-4 недели В/В	
	или **амфотерицин B (липидный комплекс)**	3 мг/кг каждые 3 недели В/В	
Альтернативная терапия	**пятивалентная соль сурьмы (Glucantime®)**	20 мг/кг/сут В/В или В/М	
	или **милтефозин**	1 x 100 мг/кг/сут П/О	
	или **пентамидин**	300 мг каждые 3 - 4 недели В/В	

Диагностика и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов
О стандартном лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе о том, как правильно выбрать антиретровирусные препараты, см. АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ Доступны видео-лекции он-лайн ТБ и ко-инфекция ВИЧ-Часть 1 and ТБ и ко-инфекция ВИЧ-Часть 2 веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Заболевание	Препарат	Доза	Комментарии
Лекарственно-чувствительная микобактерия туберкулёза (Mycobacterium tuberculosis)			
Начальная фаза	**рифампицин** **+ изониазид** **+ пиразинамид** **+ этамбутол**	Рассчитанная на вес	**Начальная фаза** (рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол) в течение 2-х месяцев, затем **фаза продолжения** лечения (рифампицин + изониазид) в зависимости от типа ТБ (см ниже) Возможно не использовать этамбутол, если установлено, что микобактерии туберкулеза обладают полной чувствительностью к лечению Превентивная стероидная терапия может быть рассмотрена как опция для избежания ВСВИ.
Альтернативная схема	**рифабутин** **+ изониазид** **+ пиразинамид** **+ этамбутол**	Рассчитанная на вес	**Начальная фаза** в течение 2 месяцев затем **фаза продолжения** лечения согласно типу ТБ (см. ниже) Возможно не использовать этамбутол, если установлено, что микобактерии туберкулеза обладают полной полной чувствительностью к лечению
Фаза продолжения	**рифампицин/рифабутин** **+ изониазид** согласно типу ТБ		Полная продолжительность терапии: 1. Легочный, восприимчивый к препаратам ТБ: 6 месяцев 2. Легочный ТБ и позитивная культура на 8 неделе лечения ТБ: 9 месяцев 3. Внелегочный ТБ с поражением ЦНС или диссеминированный туберкулёз: 9-12 месяцев 4. Внелегочный туберкулез с поражением костей/суставов: 9 месяцев 5. Внелегочный туберкулез в других органах и тканях: 6-9 месяцев

* Режим приема 2-3 раза в неделю противопоказан ВИЧ-инфицированным пациентам. Пропуск приема препаратов может привести к неудаче лечения, рецидиву или лекарственной устойчивости

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

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

ТБ С МЛУ: Устойчивость к изониазиду и рифампицину.
ТБ С ШЛУ: Устойчивость к изониазиду и рифампицину и хинолонам, а также к одному из следующих инъекционных препаратов: канамицин, капреомицин или амикацин

Быстрое определение

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

Лечение резистентного ТБ [8]

Изониазид-резистентный ТБ
• RIF или RFB + Z + E в течение 2 месяцев и RIF или RFB + E в течение 10 месяцев

Некоторые эксперты рекомендуют добавление FQ в начальной фазе и замену E на FQ в фазе продолжения.

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

- Пациентам с рифампицин-резистентным ТБ или МЛУ-ТБ рекомендуется схема лечения, включающая по крайней мере пять эффективных противотуберкулезных препаратов в течение интенсивной фазы, включая пиразинамид и четыре основных противотуберкулезных препарата второго ряда - один, выбранный из группы A, один из группы B, и по меньшей мере два из группы C.
- Если минимум эффективных противотуберкулезных препаратов не может быть составлен, как указано выше, можно добавить препарат из группы D2 и D3, чтобы довести общее количество до пяти.
- При лечении пациентов с рифампицин-резистентным ТБ или МЛУ-ТБ рекомендуется усилить схему лечения высокими дозами изониазида и/или этамбутолом.
- Предварительные результаты недавнего рандомизированнного клинического исследования (Nix-TB trial) свидетельствуют о том, что комбинация из 3 препаратов, претоманида 200 мг/сут, бедаквилина 200 мг 3 раза в неделю после 3-недельной нагрузки и линезолида 1200 мг/сут в течение 6 месяцев (3 дополнительных месяца, если культура положительная на 4-м месяце), может быть по меньшей мере столь же эффективной, как и схемы из 5-ти препаратов, описанные выше. У большинства пациентов, включенных в исследование, был туберкулез легких.

Выбор препаратов

Каждый эмпирический режим следует пересмотреть и модифицировать при необходимости как только будут получены результаты лекарственной чувствительности.

Группа A: Фторхинолоны	• левофлоксацин (LFX) • моксифлоксацин (MFX) • гатифлоксацин (G)
Группа B: Инъекционные препараты	• амикацин (Am) • капреомицин (Cm) • канамицин (Km) • стрептомицин (S): использовать только если доказана восприимчивость и препараты в списке выше недоступны
Group C: Другие основные препараты второго ряда	• этионамид (ETO) или протионамид (PTO) • циклосерин (CS) или теризидон (TRD) • линезолид (LZD) • клофазимин (CFZ)
Group D1: Дополнительные препараты	• пиразинамид (Z) • этамбутол (E) • высокие дозы изониазида (высокие дозы INH)
Group D2:	• бедаквилин (BED) • деламанид (DLM)
Group D3:	• пара-аминосалициловая кислота (PAS) • имипенем-циластатин (IPM/CLN) • меропенем (MPM) • амоксицилин клавуланат (Amx/CLV) • тиоацетазон (THZ)

Продолжительность лечения ТБ с МЛУ/МШУ

8-месячная интенсивная фаза с использованием 5 или более препаратов, а затем в течение 12 месяцев - прием 3 препаратов, в зависимости от реакции на лечение, например: 8 месяцев Z, MFX, Km, OFX, PTO и CS, затем12 месяцев MFX, PTO и CS.
Лечение пациентов с рифампицин-резистентным ТБ или МЛУ-ТБ, которые ранее не лечились схемами второго ряда или у которых исключена (или крайне маловероятна) резистентность к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, может быть сокращено до 9-12 месяцев.

Взаимодействие схем лечения ТБ с МЛУ/МШУ с антиретровирусными препаратами

Если RFB не используется, используйте обычные дозы, но с осторожностью, поскольку есть данные о потенциальном лекарственном взаимодействии, см. АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ

Латентный туберкулез
Показания: TST> 5 мм или положительный тест IGRA или близкие контакты с открытой формой туберкулеза Национальные рекомендации некоторых стран также принимают во внимание этническую принадлежность, количество CD4 и использование АРТ для определения показаний для лечения латентного туберкулеза

Схема	Comments
изониазид 5 мг/кг/сутки (макс. 300 мг) П/О + **пиридоксин** (вит B6) 25 мг/сутки П/О	6-9 месяцев Рекомендовано длительность в 9 месяцев в странах с высокой распространенностью ТБ
рифампицин 600 мг/сутки П/О или **рифабутин** П/О (дозировка в соответствии с текущей кАРТ)	4 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
рифампицин 600 мг/сутки П/О или **рифабутин** П/О (дозировка в соответствии с текущей кАРТ) + **изониазид** 5 мг/кг/сутки (макс 300 мг) П/О + **пиридоксин** (вит B6) 25 мг/сут П/О	3 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
рифампицин 600 мг 2 х/неделю П/О **+** **изониазид** 900 мг 2 х/неделю П/О **+** **пиридоксин** (вит B6) 300 мг 1 х/неделю П/О	3 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ, см. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами
рифапентин 900 мг 1 х/неделю П/О **+** **изониазид** 900 мг 1 х/неделю П/О	3 месяца, проверить взаимодействие с кАРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами Рифапентин в Европе пока не доступен.

* Необходимо рассмотреть другие схемы, если есть высокий риск латентной инфекции с МЛУ/ШЛУ ТБ.

Литература

Ссылки зеленого цвета относятся к специфической литературе, которая используется в отдельных главах.
Ссылки черного цвета относятся с общей литературе, которая используется в отдельных главах.

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

См. ссылки к Части III

Часть II Антиретровирусное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов

1 Insight Start study group: Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27; 373(9):795-807
2 Langewitz W, Denz M, Keller A, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. BMJ 2002;325: 682-683.
3 Glass TR, De Geest S, Hirschel B, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. Antivir Ther. 2008;13(1):77-85.
4 WHO 2003 p.95-107.
5 Arroll, B., Goodyear-Smith, F., Crengle, S., Gunn, J., Fishman, T., Fallon, K., Hatcher, S. (2010). Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to Screen for Major Depression in Primary Care Population. Annals of Family Medicine, 8(4), 348-353.
6 Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Oct 1; 58(2):181-7.
7 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
8 a) Bowring AL, Gouillou M, Hellard M et al. Comparing short versions of the AUDIT in a community-based survey of young people. BMC Public Health. 2013 Apr 4;13(1):301.
b) Manual for the Fast Alcohol Screen Test (FAST), available at http://www.dldocs.stir.ac.uk/documents/fastmanual.pdf
c) Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Oct 1;52(2):180-202.
9 Fehr J, Nicca D, Langewitz W, Haerry D, Battegay M. Assessing a patient's readiness to start and maintain ART (Revision 2015). Available at http://www.ready4therapy.ch/pdf/cART_english.pdf
10 Sandkovsky S, Moore R, et al. Acceptable raltegravir and etravirine concentrations in plasma when administered via gastrostomy tube. Pharmacotherapy. 2012 Feb 31 (2); 142-147
11 Cattaneo D et al. AAC 2012
12 Hoon M et al. CROI 2016, abstract 431
13 Ryom L, Lundgren J, EL-Sadr W et al for D:A:D CROI 2017, oral late-breaker Association between Cardiovascular Disease & Contemporarily Used Protease Inhibitors, CROI 2017
14 Roskam-Kwint M et al. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 429
15 Adkison K et al. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 42

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med. 2014 Oct 7;161(7):461-71.

Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21st CROI 2014 Oral late breaker 153LB.

Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. Clin Infect Dis. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S170-6.

McCormack S and Dunn D for PROUD Study Group. Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study. CROI 2015 Abstract 22LB.

Molina JM, Capitant C, Spire B, et al for ANRS Ipergay Study Group. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. CROI 2015 Abstract 23LB.

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

1 European Smoking Cessation Guidelines (http://www.ensp.org/sites/default/files/ENSP-ESCG_FINAL.pdf)
2 Calvo-Sanchez M et al. HIV Med 2015; 16: 201-210
3 EHS 2013 Guidelines. J. Hypertens; 2013:7:1281-1357
4 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
5. American Diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017 Abridged for Primary Care Providers Clin Diabetes. 2017 Jan;35(1):5-26
6 Mocroft et al. for the D:A:D study. PLoS Med. 2015 Mar 31;12(3)
7 Scherzer R et al. for the VA cohort. AIDS.2014 Jun 1;28(9):1289-95
8. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease European Association for the Study of the Liver (EASL),European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO). J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402.
9. Maurice JB et al. AIDS 2017; 31:1621-32
10. Holmes HM et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life, Arch Intern Med 2006
11. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 2015
12. O'Mahony D et al. Age Ageing 2015.

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

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

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

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV

Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 16;97(6):425-32.

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

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

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

Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data.
Ann Intern Med. 2014 Jul 1;161(1):1-10.

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

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

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

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

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

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

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

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. Expert Opin Pharmacother 2011,12:691-704.
J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

Agüero F, Forner A, Manzardo C et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma . Hepatology. 2016 Feb;63(2):488-98.

Jose M Miro, Torre-Cisnero J, Moreno et al. AGESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Jun-Jul;23(6):353-62.

Van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, et al. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. AIDS Patient Care STDS. 2012 Oct;26(10):568-81

Mazuecos A, Fernandez A, Andres A, et al .Spanish Study Group Advances in Renal Transplantation (GREAT). Kidney transplantation outcomes in HIV infection: the European experience. Am J Transplant. 2011 Mar;11(3):635-6.

Stock PG, Barin B, Murphy B et al.Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Med. 2010 Nov 18;363(21):2004-14. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Mar 7;364(11):1082.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
http://www.hivpv.org/
http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/
http://www.hivtravel.org
http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx
http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management
http://www.hiv-druginteractions.org

Часть IV Ведение и лечение хронических вирусных гепатитов B и C, сочетанных с ВИЧ-инфекцией

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011 Aug;55(2):245-64 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. http://www. easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0 AASLD Practice Guideline Update. Chronic Hepatitis B: Update 2009. http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0

Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. AIDS 2011 Feb 20;25(4):399-409.

Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. Liver Int 2012 Sep;32(8): 1194-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sus-

tained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfected with human immuno-defi-ciency virus and hepatitis C virus. Hepatology. 2009 Aug;50(2):407-13.

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

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

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

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

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

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

Часть V Оппортунистические инфекции

1. UK: British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individu-als 2011. HIV Medicine (2011), 12 (Suppl. 2), 1-140 (http://www.bhiva.org/OI-guidelines.aspx)
2. US: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
3. France: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
4. Spain: GESIDA/SEIMC Writing Committee. Executive summary: Pre-vention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Apr 4. doi: 10.1016/j.eimc.2016.02.025
5. Germany and Austria: Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). Deutsche AIDS Gesellschaft; Österreichische AIDS-Gesellschaft. Infection. 2013; 41 Suppl 2: S91-115. doi: 10.1007/s15010-013-0504-1.
6. Italy: Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 218 December 2014 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazio-ni_2261_allegato.pdf)
7. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis (http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/pdf/clin-infect-dis.-2016-nahid-cid_ciw376.pdf)
8. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016 update (http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf)
9. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ et al for the REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa.N Engl J Med. 2017 Jul 20;377(3):233-245

Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8.

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuber-culosis. Clin Infect Dis. 2016; 63:e147-95.

Ссылки на видео-материалы

Рекомендации EACS	Видео-лекции	Ссылка
Первичная ВИЧ-инфекция	Когда начинать АРТ Часть 1	https://vimeo.com/197164442/93941a8e75
	Когда начинать АРТ Часть 2	https://vimeo.com/197167665/3f00ac2634
	Схемы для начала АРТ-Часть 1	https://vimeo.com/197374541/32232bd037
	Схемы для начала АРТ-Часть 2	https://vimeo.com/197378793/215317ddab
Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией	Изменение схем АРТ	https://vimeo.com/197161843/ae0c46e0be
Вирусологическая неудача	Приверженность и профилактика лекарственной устойчивости	https://vimeo.com/197381327/d7e972c0d5
АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ	ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 1	https://vimeo.com/197762901/a147257ffc
	ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 2	https://vimeo.com/197765956/9b61e5d15d
Доконтактная профилактика	ДКП-Часть 1	https://vimeo.com/196714648/6a196a71a4
	ДКП-Часть 2	https://vimeo.com/196716750/a12a32989b
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам)	Побочные эффекты и наблюдение за приемом АРТ	https://vimeo.com/197275138/3df1c99e55
Рак: методы скрининга	Лечение рака и ВИЧ-инфекция-Часть 1	https://vimeo.com/197398883/6cbeebb66e
	Лечение рака и ВИЧ-инфекция-Часть 2	https://vimeo.com/197748761/68cc01229a
	Эпидемиология рака-Часть 1	https://vimeo.com/197749519/afea560124
	Эпидемиология рака-Часть 2	https://vimeo.com/197749948/e7e5062f2d
Профилактика ССЗ	ВИЧ и ССЗ, ХЗП, Эндокринология	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Заболевания почек: диагностика и лечение	ВИЧ и ССЗ, ХЗП, Эндокринология	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Липодистрофия: профилактика и лечение	ВИЧ и ССЗ, ХЗП, Эндокринология	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Методика диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений у пациентов без явных отягощающих факторов	ЦНС и ВИЧ-Часть 1	https://vimeo.com/197280954/e995f1c097
	ЦНС и ВИЧ-Часть 2	https://vimeo.com/197370416/ee3655aa09
Диагностика ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ	Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 1	https://vimeo.com/197259934/bc5cac91d1
	Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 2	https://vimeo.com/197261826/0462d2df0e
	Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 3	https://vimeo.com/197262690/a323b6cd72
Введение в оппортунистические инфекции	Заболевания легких Часть 1	https://vimeo.com/197388161/dc24235ab6
	Заболевания легких Часть 2	https://vimeo.com/197389876/7c26fb8551
	Заболевания легких Часть 3	https://vimeo.com/197392161/f90020ae21
	ЦНС и связанные с ВИЧ оппортунистические инфекции-Часть 1	https://vimeo.com/197752868/34462456dd
	ЦНС и связанные с ВИЧ оппортунистические инфекции-Часть 2	https://vimeo.com/197758431/6b2939c62a
Диагностика и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	Ко-инфекция туберкулез и ВИЧ-Часть 1	https://vimeo.com/196723861/7a067d0254
	Ко-инфекция туберкулез и ВИЧ-Часть 2	https://vimeo.com/197161188/4e881b687c