

# ПРИНЦИПЫ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Лекарственные средства, которые способны подавлять репликацию вируса ВИЧ, называют антиретровирусными препаратами. В настоящее время существует четыре основных категории антиретровирусных препаратов: 1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ); 2) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ); 3) ингибиторы протеазы (ИП) и 4) ингибиторы слияния (ИС). Для того чтобы лучше понять механизм действия этих препаратов, необходимо вновь обратиться к рассмотрению этапов жизненного цикла вируса ВИЧ, которые детально изложены в главе пятой данной книги.

Ключевым механизмом репликации вируса ВИЧ является обратная транскрипция. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия, по меньшей мере, двух компонентов: 1) нуклеозидов и 2) фермента обратной транскриптазы. Соответственно, современная стратегия антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД основана на следующих двух принципах: 1) подавлении образования нуклеозидов и 2) блокировании самого фермента обратной транскриптазы.

Блокирование обратной транскриптазы может происходить в результате действия так называемых нуклеозидных аналогов – соединений, в которых важные химические компоненты нуклеозидов замещены гидроксимочевинной или другими инертными соединениями. Встраиваясь в молекулу строящейся провирусной ДНК, такие «обманчивые» нуклеозидные аналоги вызывают блокирование процесса обратной транскрипции. На таком принципе основано действие нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Помимо указанного механизма, блокирование обратной транскриптазы может происходить при воздействии нуклеозидных ингибиторов, которые способны напрямую связываться с ферментом, вызывая его конформационные изменения и превращая в неактивную молекулу.

Помимо нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, существует третья группа антиретровирусных препаратов – ингибиторы протеазы. Дело в том, что на начальных этапах вирусной репликации происходит образование незрелой вирусной частицы в цитоплазме клетки. Такие незрелые частицы состоят из больших по размеру, но неполноценных структурных белков – полипротеиновых предшественников, которые требуют расщепления, прежде чем стать полноценными. Это происходит при помощи фермента протеазы. Препараты, которые подавляют вирусную протеазу, способны предотвращать расщепление полипротеинов и, следовательно, блокировать формирование полноценных структурных белков вируса, препятствуя тем самым эффективной вирусной репликации.

К настоящему времени разработано более 20 антиретровирусных препаратов, и разработка новых развивается стремительными темпами. В 1987 году – лишь спустя 4 года после открытия вируса, был одобрен к применению первый антиретровирусный препарат – зидовудин, являющийся нуклеозидным аналогом. В последующие восемь лет были разработаны три других нуклеозидных аналога, способных подавлять фермент-

обратную транскриптазу вируса ВИЧ-1. За период времени с 1995 по 2005 гг. семнадцать новых антиретровирусных препаратов были одобрены к применению, включая ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и препарат Фузеон, относящийся к категории ингибиторов слияния.

Одновременно с внедрением новых препаратов происходило углубленное изучение динамики репликации вируса, а также механизмов развития лекарственной устойчивости вируса, что привело к внедрению принципов комбинированной терапии ВИЧ-инфекции с применением нескольких антиретровирусных препаратов. В 1996 году был разработан принцип высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy), основной целью которой является преодоление устойчивости вируса к отдельным антиретровирусным препаратам на основе комбинации высокоактивных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия. В настоящее время принцип HAART является методологической основой лечения и ведения больных с ВИЧ-инфекцией.

Помимо разработки новых лекарственных средств, значительного прогресса достигла диагностика ВИЧ-инфекции на основе установления степени вирусной нагрузки при помощи количественной оценки концентрации вирусной РНК в крови. Это позволило проводить количественный мониторинг инфекционного процесса и эффективности антиретровирусной терапии. Современные принципы терапии ВИЧ-инфекции требуют глубокого понимания динамики процесса вирусной репликации, противовирусной эффективности, фармакокинетики и токсичности отдельных препаратов, а также характера взаимодействия отдельных препаратов, используемых в комбинации. Критическими факторами, обеспечивающими успех лечения, являются подбор оптимальной антиретровирусной терапии и эффективная профилактика.

В таблицах 14.1-14.4 представлена характеристика основных антиретровирусных препаратов, включая дозировки и токсические свойства. Эта информация заимствована с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).

Следует отметить, что Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД, туберкулезом и малярией настоятельно рекомендует использовать схемы лечения, адаптированные в соответствии с регулярно обновляемыми рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Эти схемы несколько отличаются от тех, которые рекомендованы Министерством здравоохранения США. Кроме того, Глобальный фонд рекомендует использовать лекарственные препараты - генерики, которые дешевле, чем традиционные антиретровирусные препараты, но, как правило, не уступают им по качеству. Информация, представленная ниже, носит скорее рекомендательный характер. Решения по использованию схем антиретровирусной терапии должны приниматься на основе доступности лекарственных препаратов и финансовых возможностей. Информацию по другим схемам лечения и генерикам можно найти в соответствующих ВОЗовских руководствах, например в руководстве 2003 года "Расширение масштабов антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов" ([http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/scalinguprevisionru.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/scalinguprevisionru.pdf)).

**Таблица 14.1. Характеристика антиретровирусных препаратов. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Абакавир</b> Abacavir (ABC)	<u>Ziagen®</u> Таблетки по 300 мг или растворы для перорального применения 20 мг/мл.	Принимается по 300 мг 2 раза в день или по 600 мг один раз в день.	Метаболизируется ферментами алкоголя дегидрогеназой и глюкуронил трансферазой. 82% препарата экскретируется почками.	Реакция гиперчувствительности, которая может оказаться фатальной. Также может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, кожными высыпаниями, рвотой, слабостью, нарушением аппетита, респираторными симптомами, такими, как одышка, кашель.
Ziagen®	<u>Trizivir®</u> ABC 300 мг + ZDV 300 мг + 3TC 150 мг	Trizivir® принимается по 1 таблетке 2 раза в день.		
Trizivir® (с ZDV+3TC)	<u>Epzicom®</u> – ABC 600 мг + 3TC 300 мг	Epzicom® принимается по 1 таблетке один раз в день.		
Epzicom® (с 3TC)	<u>Videx EC®</u> 125, 200, 250 или 400 мг	С весом более 60 кг: 400 мг один раз в день или 200 мг 2 раза в день. С тенофовиром (TDF) – 250 мг в день.	50% выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Панкреатит, периферическая нейропатия, тошнота, диарея.
<b>Диданозин</b> Didanosine (ddl)	<u>Videx®</u> Забуференные таблетки 25, 50, 100, 150, 200 мг	С весом менее 60 кг: 250 мг один раз в день или 125 мг 2 раза в день.		Молочный ацидоз с печеночным стеатозом.
Videx®	<u>Videx®</u> Забуференные порошки 25, 50, 100, 150, 200 мг	С тенофовиром (TDF) менее 250 мг в день.		
Videx EC®				
<b>Емтрицитабин</b> Emtricitabine (FTC)	<u>Emtriva™</u> 200 мг твердожелатиновых капсул или 10 мг/мл раствора для орального применения.	<u>Emtriva™</u> 200 мг твердожелатиновых капсул по 1 капсуле в день или 24 мл раствора для орального применения 1 раз в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Минимальная токсичность; молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ).
Emtriva™	<u>Truvada™</u> FTC 200 мг TDF 300 мг	<u>Truvada™</u> По 1 таблетке один раз в день.		
Truvada™ с TDF	<u>Епивир®</u> : таблетки по 150 мг и 300 мг или раствор 10 мг/мл для орального применения.	<u>Епивир®</u> : 150 мг два раза в день или 300 мг один раз в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Минимальная токсичность; молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ).
<b>Ламивудин</b> Lamivudine (3TC)		<u>Combivir®</u> : По 1 таблетке 2 раза в день.		
Епивир®	<u>Combivir®</u> : 3TC 150 мг + ZDV 300 мг	<u>Epzicom®</u> : По 1 таблетке один раз в день.		
Combivir® – с ZDV	<u>Epzicom®</u> : 3TC 300 мг + ABC 600 мг	<u>Trizivir®</u> : По 1 таблетке два раза в день.		
Epzicom®	<u>Trizivir®</u> : 3TC 150 мг +			
Trizivir® – с ZDV + ABC				

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Ставудин</b> Stavudine (d4T) Zerit	ZDV 300 мг + ABC 300 мг Zerit®: капсулы по 15, 20, 30, 40 мг и или раствор 1 мг/мл для орального применения.	При весе более 60 кг: 40 мг 2 раза в день.  При весе менее 60 кг: 30 мг 2 раза в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Периферическая нейропатия, липодистрофия, быстро-прогрессирующая мышечная слабость, панкреатит, молочный ацидоз с печеночным стеатозом, гиперлипидемия
<b>Тенофовир</b> Tenofovir (TDF) Viread® Truvada® – с FTC <b>Зальцитабин</b> Zalcitabine (ddC) Hivid®	Viread®: таблетки по 300 мг Truvada®: TDF 300 мг + FTC 200 мг  Таблетки по 0,375; 0,75 мг.  Ожидается прекращение производства препарата в 2006 году.	Viread®: по 1 таблетке 1 раз в день.  Truvada®: по 1 таблетке 1 раз в день.  По 0,75 мг 3 раза в день.	Препарат выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.  75% препарата выводится из организма через почки. Необходим подбор дозы в случаях почечной недостаточности.	Астенизация, головная боль, диарея, тошнота, рвота, запоры, почечная недостаточность, молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ).  Периферическая нейропатия, стоматит, молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но тяжелая токсичность при применении с другими НИОТ), панкреатит.
<b>Зидовудин</b> Zidovudine (AZT, azidothymidine, Retrovir, 3'azido-3'-deoxythymidine) (AZT, ZDV) Combivir® – 3TC Trizivir® – 3TC + ABC	Retrovir®: капсулы 100 мг; Таблетки 300 мг; внутривенные растворы 10 мг/мл и раствор для внутреннего приема 10 мг/мл.  Combivir®: 3TC 150 мг + ZDV 300 мг  Trizivir®: 3TC 150 мг + ZDV 300 мг + ABC 300 мг	Retrovir®: 300 мг два раза в день или 200 мг три раза в день.  Combivir® или Trizivir®: По 1 таблетке два раза в день.	Метаболизируется до AZT глюкуронида. Выводится почками, поэтому необходима корректировка доз при почечной недостаточности.	Подавление функции костного мозга, макроцитарная анемия или нейтропения.  Желудочно-кишечная непереносимость, головные боли, бессонница, астенизация.  Молочный ацидоз с печеночным стеатозом (редкая, но потенциально жизненноопасная токсичность).

**Таблица 14.2. Характеристика нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Делавирдин</b> Delavirdine (DLV) Rescriptor®	Таблетки по 100 или 200 мг.	400 мг 3 раза в день (четыре таблетки по 100 мг, запиваются водой).	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 51% выводится почками, 44% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, повышение уровня трансаминаз в крови, головные боли.
<b>Ефавиренц</b> Efavirenz (EVF) Sustiva®	Капсулы по 50, 100, 200 мг или таблетки по 600 мг.	По 600 мг один раз в день, на пустой желудок, перед сном.	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 14-34% выводится почками, 16-61% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, симптомы нарушений центральной нервной системы, повышение уровня трансаминаз в крови, ложно-положительные результаты тестирования на каннабиноиды, тератогенный эффект у обезьян.
<b>Невирапин</b> Nevirapine (NVP) Viramune®	Таблетки по 200 мг. Суспензия для орального применения 50мг/5 мл.	Таблетки по 200 мг 1 раз в день в течение 2 недель, в последующем - по 200 мг per os 2 раза в день	Метаболизируется ферментом цитохром р450; 80% выводится почками, 10% выводится с фекалиями.	Кожные высыпания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Симптоматический гепатит (отмечались случаи смертельного некроза печени).

**Таблица 14.3. Характеристика ингибиторов протеаз. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Ампренавир</b> Amprenavir (APV) Agenerase®	Растворы для орального применения 15 мг/мл.	1400 мг 2 раза в день.	Является ингибитором, индьюсером и субстратом цитохрома р450.  Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	Желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота, диарея, кожные высыпания, гиперлипидемия, парестезия ротовой полости, повышение уровней трансаминаз, гипергликемия, нарушения жирового обмена, возможны кровотечения у больных с гемофилией. Препарат противопоказан беременным, детям до 4-х лет, больным с печеночными и почечными нарушениями, больным, получающим дисульфирам или метронидазол.
<b>Атазанавир</b> Atazanavir (ATV) Reyataz®	Капсулы по 100, 150, 200 мг.	По 400 мг один раз в день.  В комбинации с ефавиренцом или тенофовиром:  RTV 100 мг + ATV 300 мг один раз в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.  Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непрямая гипербилирубинемия. Сердечные нарушения – удлиненный интервал PR, иногда 1-ая степень атриовентрикулярной блокады.</li> <li>• Гипергликемия.</li> <li>• Нарушения жирового обмена. Возможны кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Фозампренавир</b>  Fozamprenavir (f-APV)  Lexiva <sup>TM</sup>	Таблетки по 700 мг.	В качестве начальной терапии (АРВ-наивные пациенты): <ul style="list-style-type: none"> <li>• f-APV 1400 мг 2 раза в день;</li> <li>• f-APV 1400 мг + RTV 200 мг 1 раз в день;</li> <li>• f-APV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в день.</li> </ul> У больных, ранее получавших терапию ингибиторами протеаз: <ul style="list-style-type: none"> <li>• f-APV 700 мг + RTV 100 мг 2 раза в день.</li> </ul>	Является ингибитором, индьюсером и субстратом цитохрома р450.  Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кожные высыпания (19% случаев);</li> <li>• Диарея, тошнота, рвота;</li> <li>• Головные боли;</li> <li>• Гиперлипидемия;</li> <li>• Повышение трансаминаз;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение распределения жира;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>
<b>Индинавир</b>  Indinavir (IDV)  Crixivan <sup>®</sup>	Капсулы по 200, 333, 400 мг.	По 800 мг каждые 8 часов.  С ритонавиром: RTV 100 мг + IDV 800 мг каждые 12 часов.	Является ингибитором цитохрома р450.  Необходима корректировка дозы в случаях печеночной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефролитиаз;</li> <li>• Желудочно-кишечные нарушения, тошнота;</li> <li>• Непрямая гипербилирубинемия;</li> <li>• Головные боли, астенизация, нарушения зрения, головокружения, кожные высыпания, металлический привкус, тромбоцитопения, алоpecia, гемолитическая анемия;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Лопинавир + Ритонавир</b>  Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)  Kaletra®	Каждая капсула содержит LPV 133,3 мг + RTV 33,3 мг.  Раствор для орального приема: каждые 5 мл содержат LPV 400 мг + RTV 100 мг.  Раствор содержит 42% спирта.	[LPV 400 мг + RTV 100 мг] (3 капсулы или 5 мл) два раза в день.  [LPV 800 мг + RTV 200 мг] (6 капсул или 10 мл) один раз в день (для пациентов, ранее не получавших АРВ терапию, рекомендуется дозировка 1 раз в день).  В комбинации с EFV или NVP: [LPV 533 мг + RTV 133 мг] (4 капсулы или 6,7 мл) два раза в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефролитиаз;</li> <li>• Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, диарея (вероятность выше при дозе 1 раз в день);</li> <li>• Астенизация;</li> <li>• Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия);</li> <li>• Повышение уровня трансаминаз в крови;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>
<b>Нелфинавир</b>  Nelfinavir (NVF)  Viracept®	Таблетки по 250 или 625 мг.  Порошки 50 мг/г для орального применения.	По 1250 мг два раза в день или 750 мг три раза в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диарея;</li> <li>• Гиперлипидемия;</li> <li>• Повышение уровня трансаминаз в крови;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Ритонавир</b> Ritonavir (RTV) Norvir®	Капсулы по 100 мг или раствор 600 мг/7,5 мл.	По 600 мг каждые 12 часов (когда ритонавир применяется в качестве единственного источника ингибитора протеаз в комбинированной терапии).  В качестве фармакокинетического стимулятора для других ингибиторов протеаз: 100-400 мг в день в 1-2 дозировках.	Является ингибитором цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, диарея;</li> <li>• Парестезии конечностей;</li> <li>• Гепатит;</li> <li>• Нарушения вкусовых ощущений;</li> <li>• Астенизация;</li> <li>• Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия);</li> <li>• Повышение уровня трансаминаз в крови;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>
<b>Саквинавир</b> Saquinavir (SQV) Invirase®	Капсулы по 250 мг. Таблетки по 500 мг.	Рекомендуется применение в комбинации с ритонавиром: SQV 1000 мг + RTV 100 мг два раза в день.	Является ингибитором и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Желудочно-кишечные нарушения, тошнота, диарея</li> <li>• Головные боли;</li> <li>• Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия);</li> <li>• Повышение уровня трансаминаз в крови;</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Типранавир</b>  Tipranavir (TPV)  Aptivus®	Капсулы по 250 мг.	По 500 мг с ритонавиром 200 мг каждые 12 часов.  Не рекомендуется прием препарата без ритонавира.	Является индьюсером и субстратом цитохрома р450.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатотоксичность – отмечается клинический гепатит с печеночной декомпенсацией. Необходимо наблюдение, особенно пациентов с предшествовавшими печеночными нарушениями;</li> <li>• Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия);</li> <li>• Гипергликемия;</li> <li>• Нарушение жирового распределения;</li> <li>• Возможные кровотечения у больных с гемофилией.</li> </ul>

**Таблица 14.4. Характеристика ингибиторов слияния. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Наименование (сокращение) торговое название	Лекарственные формы	Рекомендуемые дозировки	Выведение из организма	Побочные эффекты
<b>Енфувиртид</b> Enfuvirtide (T20) Fuzeon™	Лиофилизированный порошок для инъекций. Каждая капсула содержит 108 мг препарата. Порошок восстанавливается в 1,1 мл стерильной воды для инъекций.	90 мг (1 мл) подкожно два раза в день.	Подвергается катаболизации до составных аминокислот.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Местные реакции в месте инъекций – почти 100 процентов больных ощущают боль, эритему, кожные узлы и другие проявления местного воспаления;</li> <li>• Бактериальная пневмония;</li> <li>• Реакции гиперчувствительности (&lt;1%) – симптомы могут включать кожные высыпания, лихорадку, тошноту, рвоту, озноб, дрожание, гипотензию;</li> <li>• Повышение уровня трансаминаз в крови.</li> </ul>

## 14.1 Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ряд лекарственных препаратов способны подавлять вирусную репликацию, выступая в качестве нуклеозидных аналогов, и подавляя ДНК полимеразную функцию фермента обратной транскриптазы.

### Зидовудин

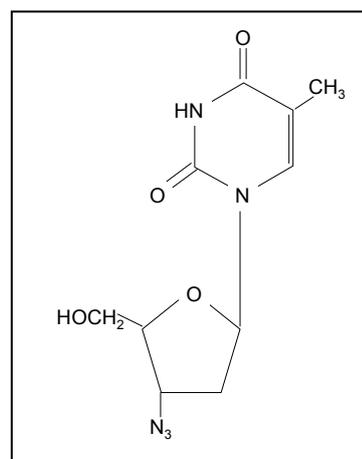
Условные сокращения: AZT, ZDV.

Латинское наименование: Zidovudine.

Синоним: Retrovir®.

Комбинированные формы: Combivir® (с ЗТС), Trizivir® (ЗТС + АВС).

Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.



Генерики: Ranbaxy Laboratories (India); Aurobindo Pharma (India); Roxane Laboratories (USA).

*Zidovudine* (3'-azido-3'-deoxythymidine) явился первым лекарственным препаратом, одобренным для терапии ВИЧ-инфекции. Зидовудин также стал прототипом целой группы антиретровирусных препаратов, относящихся к категории нуклеозидных аналогов (Fischl et al, 1987). Как указывалось выше, эта группа соединений отличается тем, что гидроксильная группа в позиции 3' рибозного остатка нуклеиновой кислоты замещена водородом или другой химической группой. В связи с этим, такие соединения действуют в качестве фактора, останавливающего процесс репликации. Это происходит из-за того, что вирусная РНК не способна формировать фосфодиэфирную связь с другой нуклеиновой кислотой в положении 3' -5'.

Зидовудин и другие нуклеозидные аналоги, преимущественно, связываются с активными участками обратной транскриптазы вируса, но не с ДНК полимеразой лимфоцитов. Этим, вероятно, обусловлено селективное влияние препарата на репликацию вируса ВИЧ. Неблагоприятным фактором является то, что зидовудин также способен связываться с ДНК полимеразой митохондрий, чем обусловлены симптомы миопатии, часто наблюдающиеся в больных, находящихся на терапии зидовудином.

Прием препарата и дозировка. Зидовудин лучше всего абсорбируется при пероральном приеме. Причем, период полужизни составляет приблизительно около 1 часа. Ранее применялся пятикратный прием зидовудина (приблизительно, каждые 4 часа) и при этом считалось, что внутриклеточный метаболизм был гораздо дольше, чем метаболизм в плазме крови. Однако в последнее время отмечается тенденция применения зидовудина с более продолжительными интервалами. Особенно такая тенденция стала чаще наблюдаться в связи с использованием комбинированной терапии. В настоящее время рекомендуемая пероральная доза зидовудина составляет 200 мг препарата каждые 8 часов, или 300 мг каждые 12 часов (Yarchoan, 1989; Connolly, Hammer, 1992). Зидовудин обладает побочными эффектами, наиболее серьезным из которых является подавление функций костного мозга. Практически у всех больных на зидовудине отмечается макроцитарная анемия, и у значительной части – нейтропения. Причем,

указанные гематологические нарушения никак не связаны с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, и они в наибольшей степени проявляются при наличии оппортунистических инфекций (Richman, Fischl, Grieco, et al, 1987). Реже наблюдаются такие побочные эффекты, как миопатия и миозит, а также головная боль, бессонница, слабость, нарушения стула, пигментация ногтей, нарушения печеночной функции и миалгия (Dalakas, Ша, Pezeshkpour, et al, 1990; Fischl, Richman, Causey, et al., 1989; Fischl, Richman, Hansen, et al., 1990). Данные свидетельствуют о том, что токсичность нуклеозидных аналогов обусловлена их токсичностью по отношению к митохондриям. Это может вести к потенциально тяжелым и длительным побочным эффектам, связанным с молочным ацидозом и нарушением жирового обмена (Moyle, 2000).

Лекарственные взаимодействия. Зидовудин обладает синергичным действием при совместном использовании с такими препаратами, как диданозин, зальцитабин и ламивудин, а также с рядом ненуклеозидных ингибиторов и ингибиторов протеазы (см. ниже) (Squires et al, 2000). Наоборот, антагонистическое действие наблюдается при комбинации со ставудином. Эти два препарата конкурируют между собой за активацию внутриклеточного фосфорилирования, что ведет к значительному ослаблению антиретровирусной активности обоих препаратов (Johnson, Merrill, Videler, et al., 1991; Johnson et al, 1992; Eron, Johnson, Merrill, et al., 1992; Merrill et al, 1996; Havlir et al, 2000).

Устойчивость вируса к терапии зидовудина распространена в тех регионах, где широко применяется данный препарат. В Соединенных Штатах распространенность зидовудин-резистентных штаммов составляет около 10 процентов (Little, 2000). Следует отметить, что устойчивость к зидовудину может исчезать с добавлением ламивудина – другого антиретровирусного препарата. Кроме того, устойчивость к зидовудину часто сопровождается устойчивостью к ставудину (Gulick, 2000).

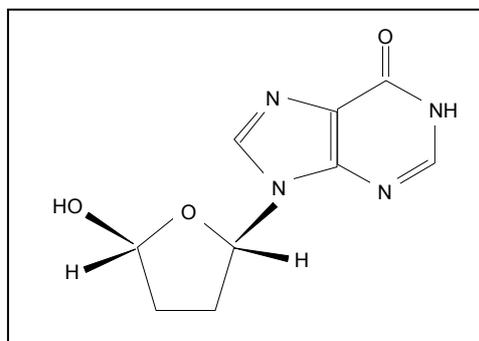
## Диданозин

Условное сокращение: ddI.

Латинское наименование: Didanosine.

Синонимы: Videx<sup>®</sup>, Videx EC<sup>®</sup>.

Выпускается фирмой Bristol-Meyer Squibb.



Didanosine (2',3'-dideoxyinosine) представляет собой ди-дезоксинуклеозид пурина, который способен фосфорилироваться в дидезоксиаденозин трифосфат. Последний способен нарушать процессы обратной транскрипции.

Прием и дозировка. Отрицательной особенностью диданозина является то, что он инактивируется соляной кислотой желудка, поэтому препарат должен приниматься вместе с буферным раствором или таблеткой (Yarchoan, 1989; Connolly, Hammer, 1992). Доза диданозина для взрослого человека весом более 60 кг составляет 200 мг в форме таблеток, или 250 мг в форме порошка, с буфером каждые 12 часов. Для взрослого весом менее 60 кг дозировки составляют 125 и 167 мг, соответственно, каждые 12 часов. Препарат надо принимать натощак.

Как часть комбинированной терапии, диданозин более эффективен по сравнению с монотерапией, что в наибольшей степени выражено у больных, которые ранее не

принимали антиретровирусную терапию. В комбинации с зидовудином диданозин существенно повышал уровень CD4+ Т-лимфоцитов, а также задерживал начало развития клинических симптомов СПИДа и способствовал снижению уровня смертности. Однако эффективность такой комбинированной терапии значительно снижается при условии, когда пациенты ранее получали зидовудин (Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Collier, Coombs, Fischl, et al., 1993; Delta, 1996).

В последние годы стали чаще применять комбинацию диданозина с гидроксимочевинной, которая обладает свойством подавлять внутриклеточную концентрацию дезоксинуклеозид трифосфатов – конкурентов диданозина за связывание вирусной обратной транскриптазы. В комбинации с гидроксимочевинной диданозин способен более значительно снижать вирусную нагрузку. Кроме того, гидроксимочевина усиливает эффект комбинации диданозина и ставудина, направленный на поддержание концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Lori, Malykh, Cara, et al, 1994; Montaner, Zala, Conway, et al., 1997; Rutschmann, Opravil, Iten, et al., 1998).

Примечательно, что совместное использование диданозина с тенофовиром - другим нуклеозидным аналогом, ведет к значительному увеличению концентрации первого в крови. Для того чтобы избежать токсических эффектов, следует снижать дозу диданозина, когда он применяется в комбинации (Kearney et al, 2002). Кроме того, важно избегать применения диданозина в таблетированной или порошковой формах в комбинации с индинавиром или делавирином. Это связано с тем, что буфер, содержащийся в таблетках, препятствует всасыванию указанных препаратов.

В недавно проведенных исследованиях была продемонстрирована неэффективность следующих комбинаций диданозина: диданозин + ламивудин + тенофовир и диданозин + тенофовир + ефавиренц. Причины этого явления пока остаются неясными (Jemsek, Hutcherson, and Harper, 2004; Podzamczar, Ferrer, Gatell et al., 2004; Moyle et al, 2004).

Среди побочных эффектов диданозина, пожалуй, наиболее серьезным является панкреатит. Причем, риск развития панкреатита выше у больных с иммуносупрессией, а также в тех ситуациях, когда препарат применяется вместе с этанолом или внутривенной формой пентамидина. Среди других побочных эффектов наиболее примечательными являются периферическая нейропатия, повышение мочевой кислоты в крови, гипертриглицеридемия, нарушения стула, дискомфорт в животе и тошнота (Kahn, Lagakos, Richman, et al., 1992; Dolin, Amato, Fischl, et al., 1995).

## Зальцитабин

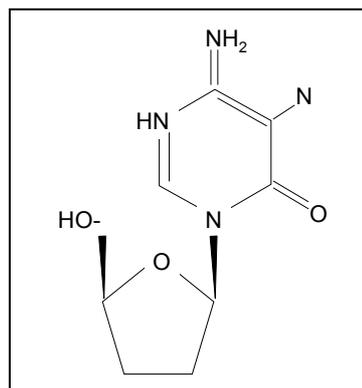
Условное сокращение: ddC.

Латинское наименование: Zalcitabine.

Синоним: Hivid<sup>®</sup>.

Выпускается фирмой Roche.

Zalcitabine (2', 3'-dideoxycytidine) представляет собой аналог цитидина, который хорошо абсорбируется при пероральном приеме, однако степень абсорбции снижается при одновременном приеме пищи (Yarchoan et al, 1990). Дозировка зальцитабина для взрослых составляет 0,75 мг перорально каждые 8 часов. Педиатрическая доза составляет 0,01 мг/кг каждые 8 часов.



В качестве монотерапии зальцитабин не обладает преимуществами по сравнению с зидовудином или диданозином. В комбинации с зидовудином препарат способствовал долговременному поддержанию уровня CD4 Т-лимфоцитов, особенно в условиях, когда пациенты ранее не принимали антиретровирусную терапию (Meng, Fischl, Boota, et al., 1992; Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Delta, 1996). В более поздних стадиях развития болезни комбинация зальцитабина с зидовудином замедляла дальнейшее развитие синдрома. Более благоприятный эффект отмечался у пациентов, находившихся на лечении зидовудином менее одного года (Saravolatz, Winslow, Collins, et al., 1996).

Побочные эффекты зальцитабина включают периферическую нейропатию, которая наблюдается чаще, чем при терапии диданозином (Abrams, Goldman, Launer, et al., 1994). Важными предрасполагающими факторами являются сниженный клиренс креатинина, а также сниженные концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Fischl, Olson, Follansbee, et al., 1993). К другим осложнениям относятся панкреатит и стоматит, которые наблюдаются у 1-3 процентов больных на данном препарате (Delta, 1996).

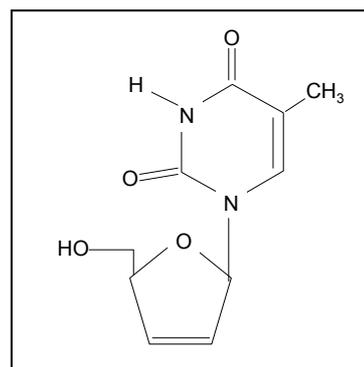
## Ставудин

Условное сокращение: d4T.

Латинское наименование: Stavudine.

Синоним: Zerit<sup>®</sup>.

Выпускается фирмой Bristol Meyer Squibb.



Stavudine (2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine) представляет собой нуклеозидный аналог тимидина. Он отличается тем, что способен хорошо всасываться при пероральном применении. Препарат принимается перорально два раза в день. Дозировка для взрослых составляет 40 мг два раза в день (для больных весом более 60 кг), и 30 мг два раза в день (для больных весом менее 60 кг).

Ранее было показано, что если заменить лечение зидовудином, которое применялось в течение более 6 месяцев, на ставудин, эффективность терапии значительно повышалась. Это, в частности, проявлялось в существенном увеличении CD4+ Т-лимфоцитов, но в меньшей степени - в подавлении вирусной нагрузки.

В ранее проведенных исследованиях высокоэффективной оказалась комбинация ставудина с диданозином или ламивудином. Вместе с тем, ставудин оказался антагонистом зидовудина (Spruance, Pavia, Mellors, et al. 1997; Havlir, Friedland, Pollard, et al., 1998; Fisher, Stoehr, Podzamczek, et al., 1998; Kuritzkes, Marschner, Johnson, et al., 1998; Katlama, Valantin, Matheron, et al., 1998).

Побочное действие ставудина характеризуется сенсорной периферической нейропатией, напоминающей таковую при использовании диданозина и зальцитабина (Browne, Mayer, Chafee, et al., 1993). Существуют доказательства того, что нуклеозидные аналоги могут вызывать митохондриальную токсичность, ведущую к серьезным и продолжительным побочным эффектам, таким, как молочный ацидоз, липодистрофия и другие нарушения жирового обмена (Moyle, 2000). Причем, указанные нарушения более характерны для ставудина, по сравнению с другими нуклеозидными аналогами (Gallant et al, 2004; Joly, Flandre, Meiffredy, et al., 2002; Boubaker, Flepp, Sudre, et al., 2001).

Как указывалось выше, ставудин не следует применять в комбинации с зидовудином. Эти два препарата конкурируют между собой за активацию внутриклеточного фосфорилирования, что ведет к значительному ослаблению антивирусной активности обоих препаратов (Havlir et al, 2000). Также следует избегать комбинации ставудина с диданозином, в связи с тем, что указанные препараты в комбинации ведут к взаимному усилению токсичности, особенно среди беременных женщин (Saag et al, 2004; Boubaker, Flepp, Sudre, et al., 2001; Robbins, De Gruttola, Shafer, et al., 2003).

## Ламивудин

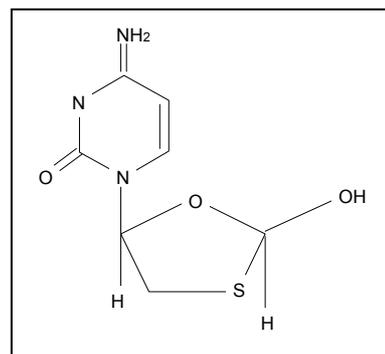
Условное сокращение: ЗТС.

Латинское наименование: Lamivudine.

Синоним: EpiVir<sup>®</sup>.

Комбинированные формы: Combivir<sup>®</sup> (с ZDV), EpiZicom<sup>®</sup> (с ABC), Trizivir<sup>®</sup> (с ZDV+ABC).

Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.



Lamivudine (-)-β-enantiomer 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine) представляет собой аналог цитидина.

Дозировка. Препарат хорошо абсорбируется при пероральном приеме, поэтому его рекомендуют принимать перорально по 150 мг каждые 12 часов или 300 мг 1 раз в день.

Лекарственные взаимодействия. При монотерапии ламивудин оказывает лишь временный благотворный эффект. Поэтому его рекомендуют принимать в комбинации с зидовудином, зальцитабином или ставудином. Эффект таких комбинаций наиболее

выражен в тех случаях, когда пациенты не получали предварительной антиретровирусной терапии (Schuurman, Nijhuis, van Leeuwen, et al.,1995; Eron, Benoit, Jemsek, et al.,1995; Katlama, Ingrand, Loveday, et al.,1996; Staszewski, Loveday, Picazo, et al.,1996; Bartlett, Benoit, Johnson, et al.,1996; Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial,1997).

В настоящее время апробируются протоколы по использованию комбинаций ламивудина с другими антиретровирусными препаратами, без зидовудина. Весьма перспективной может оказаться комбинация ламивудина со ставудином, использование которой приводило к устойчивому снижению вирусной нагрузки и поддержанию концентрации CD4 Т-лимфоцитов. Менее впечатляющие эффекты были отмечены при комбинировании ламивудина с диданозином (Kuritzkes, Marschner, Johnson, et al.,1998; Katlama, Valantin, Matheron, et al.,1998).

Следует отметить, однако, что ряд недавно проведенных исследований показал неэффективность комбинированного использования сразу трех нуклеозидных аналогов с включением ламивудина (Gulick et al, 2003. Gallant et al, 2003; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Jemsek, Hutcherson, Harper, 2004). Причины данного явления пока не установлены, и требуются дополнительные исследования для выяснения данного вопроса.

Существуют доказательства того, что, так же, как и другие нуклеозидные аналоги, ламивудин может вызывать митохондриальную токсичность, ведущую к серьезным и продолжительным побочным эффектам, таким, как молочный ацидоз, липодистрофия и другие нарушения жирового обмена (Moyle, 2000).

Важным преимуществом ламивудина является то, что он относительно хорошо переносится. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – головная боль, головокружение, утомляемость (Schuurman, Nijhuis, van Leeuwen, et al.,1995; Eron, Benoit, Jemsek, et al.,1995; Katlama, Ingrand, Loveday, et al.,1996; Staszewski, Loveday, Picazo, et al.,1996; Bartlett, Benoit, Johnson, et al.,1996).

Устойчивость к ламивудину чаще всего ассоциируется с единичными мутациями в вирусном кодоне 184. Такая мутация может возникнуть в течение первых недель терапии, которая является недостаточно супрессивной по отношению к вирусу. Также следует отметить, что неэффективность комбинированной терапии с включением ламивудина может вести к избирательной устойчивости к ламивудину при сохраненной чувствительности к другим препаратам данной комбинации – нуклеозидным аналогам или ингибиторам протеазы (Descamps et al, 2000; Havlir et al, 2000).

Особенностью ламивудина является его противовирусная активность по отношению к вирусу гепатита В (Lau et al, 2000; Benhamou et al, 2000). Больные с ко-инфекцией ВИЧ и гепатитом В, которые получают комбинированную терапию с включением ламивудина, могут характеризоваться возможностью обострения гепатита В в тех случаях, когда ламивудин исключают из комбинации (Honkoop et al, 1999).

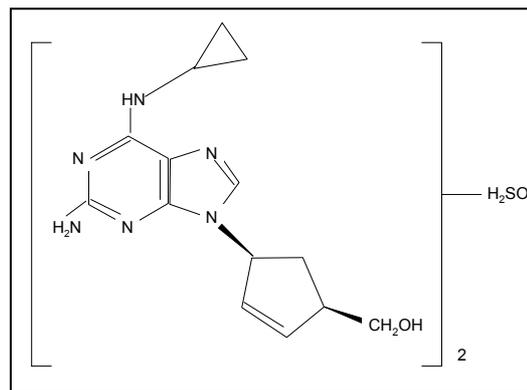
## Абакавир

Условное сокращение: ABC.

Латинское наименование: Abacavir.

Синоним: Ziagen<sup>®</sup>.

Комбинированные формы: Trizivir<sup>®</sup> (с ZDV+3TC);  
Epizicom<sup>®</sup> (с 3TC).



Выпускается фирмой GlaxoSmithKline.

Абакавир представляет собой аналог гуанозина. Препарат хорошо всасывается при пероральном приеме. Рекомендуемая дозировка составляет 300 мг перорально каждые 12 часов, либо 600 мг один раз в день.

Комбинированная терапия. Абакавир рекомендуется применять в комбинации, когда он способен обеспечивать продолжительное снижение вирусной нагрузки (Staszewski, Katlama, Harrer, et al., 1998; Mellors, Lederman, Haas, et al., 1998).

Ряд исследований продемонстрировали эффективность абакавира в комбинации с ламивудином и одним из ингибиторов протеаз или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (Rodriguez-French et al, 2004; Schumann et al, 2002; DeJesus et al, 2004). Также было показано, что антивирусная активность комбинаций, содержащих нуклеозиды с включением абакавира, оказались хуже комбинаций с содержанием препарата (Gulick et al, 2004; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Landman et al, 2004).

Побочные действия. Абакавир относительно хорошо переносится. Среди побочных эффектов отмечаются тошнота, головная боль, слабость и бессонница. Наиболее серьезным побочным эффектом является гиперчувствительность, которая наблюдается, приблизительно, у 3 процентов больных. При этом, симптомы появляются на 1-4 неделе от начала лечения, и включают лихорадку, тошноту, кожную сыпь, миалгию, артралгию и другие симптомы. Кроме того, могут иметь место такие нарушения, как лимфопения, увеличение печеночных ферментов, а также уровня креатинфосфокиназы. В таких случаях рекомендуется прекратить прием препарата и не возобновлять, даже если симптомы исчезнут. После отмены препарата, реакции гиперчувствительности, как правило, исчезают. Однако они вновь появляются после возобновления приема препарата. Причем, могут отмечаться тяжелые реакции с фатальным исходом (Berenguer et al, 2002; Mallal et al, 2002).

Причины реакций гиперчувствительности пока неясны; возможна связь с митохондриальной токсичностью, характерной для всех нуклеозидных аналогов (Staszewski, Katlama, Harrer, et al., 1998; Mellors, Lederman, Haas, et al., 1998; Moyle, 2000; Kakuda et al, 2000; Hetherington et al, 2002).

## Тенофовир

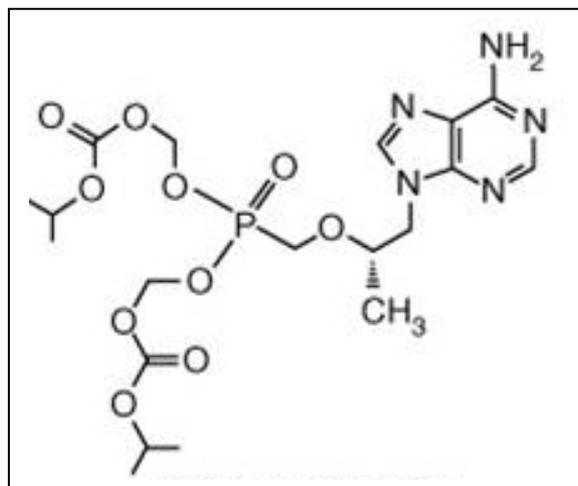
Условное сокращение: TDF.

Латинское наименование: Tenofovir.

Синоним: Viread®.

Комбинированная форма: Truvada® (с FTC).

Выпускается компанией Gilead Sciences.



Тенофовир был одобрен к применению в Соединенных Штатах в 2001 году. Ранее, в рандомизированных исследованиях с использованием плацебо-контроля, было показано, что тенофовир способствовал уменьшению вирусной нагрузки и увеличению концентрации CD4 клеток (Squires et al, 2001).

Дозировка. Тенофовир применяется в таблетированной форме, в дозе 300 мг один раз в день. Также применяется формула тенофовира с эмтрицитабином – нуклеозидным ингибитором. В такой формуле препарат называется Тривада.

Комбинированная терапия. Эффективны следующие комбинации тенофовира: тенофовир + ламивудин + ефавиренц, а также тенофовир + ламивудин + ефавиренц + лопинавир/ритонавир (Louie et al, 2001; Gallant et al, 2004). Добавление тенофовира к стандартным комбинациям антиретровирусных препаратов способствовало уменьшению вирусной нагрузки (Margot et al, 2002).

Малоэффективными оказались комбинации: тенофовир + абакавир + ламивудин, тенофовир + диданозин + ефавиренц, а также тенофовир + диданозин + ламивудин (Dear Health Care Provider Letter from GlaxoSmithKline, 2003; Farthing, Khanlou, Yeh, 2003; Ladman et al, 2004; Jemsek, Hutcherson, Harper, 2004; Podzamczar et al, 2004; Moyle et al, 2004).

Было показано, что совместное использование тенофовира с диданозином способствует увеличению концентрации диданозина в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется соответствующее снижение дозировки диданозина при комбинированном использовании указанных препаратов (Kearney et al, 2002). При совместном применении тенофовира с атаназавиром происходит снижение концентрации последнего в сыворотке крови. По указанной причине при комбинированном применении указанных препаратов рекомендуется усиление атаназавира путем добавления ритонавира в малой дозе (Taburet et al, 2003).

Побочные эффекты. В отдельных случаях применение тенофовира сопровождалось почечными нарушениями, вплоть до развития синдрома Фанкони с повышением концентрации креатинина в крови (Schooley et al, 2001; Reynes et al, 2002).

В отличие от других нуклеозидных аналогов, тенофовир вызывал относительно незначительную митохондриальную токсичность, сопровождающуюся недостаточно выраженными симптомами молочного ацидоза, периферической нейропатии и липодистрофии (Johnson et al, 2001; Gallant et al, 2002).

Тенофовир относительно редко вызывает лекарственную устойчивость вируса (Miller, Margot, Coakley, Cheng, 2001; Miller, Margot, Hertogs, Larder, Miller, 2001). Однако применение тенофовира в составе трех или более нуклеозидных аналогов характеризовалось развитием мутации и резистентности вируса к таким комбинациям (Wainberg et al, 1999; Miller, Margot, Lu, 2001; Miller, Margot, Lamy, Fuller, Anton, Mulato, Cherrington, 2001).

Одной из особенностей тенофовира является его антивирусная активность в отношении гепатита В. Было показано, что применение тенофовира в режиме лечения больных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита В, приводила к улучшению гепатологических биохимических показателей (Ristig et al, 2002; Nelson et al, 2003). Тенофовир оказался не менее эффективным, чем адефовир, по способности снижать уровень ДНК вируса гепатита В (Peters et al, 2005).

### **Эмтрицитабин**

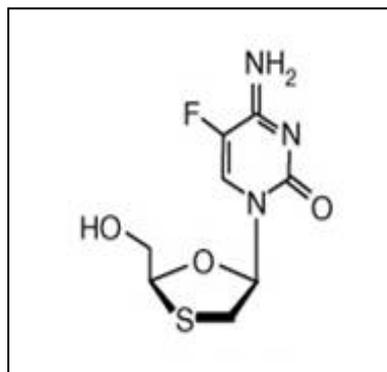
Условное сокращение: FTC.

Латинское наименование: Emtricitabine.

Синоним: Emtriva™.

Комбинированная форма: Truvada™ (с TDF).

Выпускается компанией Gilead Sciences.



Эмтрицитабин был впервые одобрен в Соединенных Штатах в июле 2003 года в качестве препарата для комбинированного применения с другими антиретровирусными лекарствами. Основой для такого решения стали положительные результаты клинических испытаний комбинации эмтрицитабина с диданозином и ефавиренцом в качестве начальной терапии у больных, которые ранее не принимали антиретровирусные препараты. Спустя 24 и 48 недель больные на указанной комбинации проявляли более значительное снижение вирусной нагрузки, по сравнению с теми, кто получал аналогичную комбинацию, но с включением ставудина вместо эмтрицитабина (Saag, Cahn, Raffi, et al, 2004).

Дозировка. Эмтрицитабин применяется в виде капсул, в дозе 200 мг один раз в день. Также используется коммерческая комбинированная форма вместе с тенофовиром под названием Трувада (Truvada).

Комбинированная терапия. Показано, что эмтрицитабин наиболее эффективен в комбинации с другими лекарствами и в качестве начальной терапии, т.е. у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусные препараты. Исследования также показали, что у больных, ранее получавших комбинации ламивудина и ингибиторов протеаз, переключение на эмтрицитабин-содержащие комбинации не влияло отрицательно на степень снижения вирусной нагрузки (Wakeford, Shen, Hulett et al 2003; Molina, Ferchal, Rancinan et al, 2003).

Эмтрицитабин не взаимодействует с ферментами, участвующими метаболизации лекарств. Клинически значимых межлекарственных взаимодействий пока не было отмечено (Emtriva package insert, 2003). Однако эмтрицитабин и ламивудин идентичны

по характеру метаболизации и имеют достаточно сходные параметры устойчивости. Следовательно, их не рекомендуют применять вместе.

Побочные эффекты эмтрицитабина зачастую трудно отличить от тех, которые характерны для других антиретровирусных препаратов, применяемых в комбинации. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, диарея, тошнота и кожные высыпания, нарушения кожной окраски в виде гиперпигментации на ладонях и подошвенной поверхности стопы. Побочные эффекты встречаются нечасто, но, приблизительно 10 процентов больных прекращают применение препарата из-за их тяжести (Emtriva package insert, 2003).

Эмтрицитабин отличается от других нуклеозидных аналогов тем, что, в отличие от последних, он практически не вызывает митохондриальной токсичности, ведущей к нарушениям жирового обмена и молочному ацидозу (Moyle, 2000).

Устойчивость к эмтрицитабину вырабатывается в результате мутации кодона 184 обратной транскриптазы (Sanne, Quinn, Harris, 2002). Поскольку такая устойчивость вырабатывается достаточно легко, необходимо рекомендовать наиболее последовательную и продолжительную терапию с использованием эмтрицитабина до максимального снижения вирусной нагрузки.

Показано, что эмтрицитабин эффективен против гепатита В, хотя его применение при данной инфекции пока широко не практикуется (Sykes, Wakeford, Rousseau, 2002; Gish, Leung, Wright, 2002). Недавно была продемонстрирована эффективность эмтрицитабина у больных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита В (Snow, Harris, Borroto-Esoda, 2004).

## 14.2 Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Данная группа включает широкий спектр препаратов, обладающих весьма разнообразной химической структурой. Для активации они не требуют фосфорилирования. Ненуклеозидные ингибиторы способны непосредственно связываться с активными участками обратной транскриптазы и вызывать ее, так называемую, аллостерическую модификацию, ведущую к подавлению функции данного ключевого фермента вирусной репликации. Препараты этой группы обладают высокой эффективностью по отношению к ВИЧ-1, но все они абсолютно неактивны по отношению к ВИЧ-2 (De Clercq, 1995).

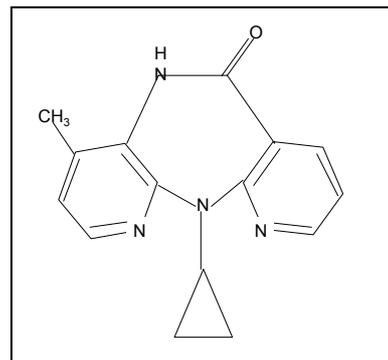
### Невирапин

Условное сокращение: NVP.

Латинское наименование: Nevirapine.

Синоним: Viramune®.

Выпускается фирмой Boehringer Ingelheim.



Невирапин – наиболее известный препарат из данной группы, поскольку его широко применяют для профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку во время родов. Ранее компания Boehringer Ingelheim выступила с инициативой по бесплатному предоставлению данного препарата развивающимся странам, которую широко поддержали многие донорские организации.

Дозировка. Невирапин хорошо всасывается при пероральном приеме. Начальная доза для взрослых составляет 200 мг в день в течение первых 2 недель. Затем дозировку повышают до двукратного приема в количестве 200 мг. У женщин, с количеством CD4 клеток, превышающим 250 клеток на микролитр крови, и у мужчин, с количеством CD4 клеток, превышающим 400 клеток на микролитр крови, не рекомендуется применять невирапин.

Препарат не влияет на метаболизацию других антиретровирусных препаратов, таких, как ритонавир, так же, как и антиретровирусные препараты не влияют на фармакокинетику невирапина. Поэтому невирапин весьма эффективен при комбинированном применении с другими антиретровирусными препаратами (Cheeseman, Hattox, McLaughlin, et al, 1993; Nunez et al, 2002; Podzamczar et al, 2002; Van Leth et al, 2003; van Leeuwen et al, 2003).

Важным недостатком невирапина является его склонность быстро вызывать устойчивость вируса. По указанной причине его не рекомендуют применять длительное время в качестве монотерапии (Havlir et al, 1996, Richman, Havlir, Corbeil, et al., 1994; Havlir, Cheeseman, McLaughlin, et al., 1995).

Комбинированная терапия. В системе *in vitro* невирапин обладал синергизмом с такими препаратами, как зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин и саквинавир. В клинических условиях максимальный эффект достигался при комбинированном применении невирапина с зидовудином и диданозином, даже у больных с тяжелыми формами заболевания. В особенности, данный эффект был выраженным при лечении

больных, ранее не получавших антиретровирусную терапию (Montaner, Reiss, Cooper, et al., 1998, Florida, Bucciardini, Ricciardulli, et al., 1992).

Побочные эффекты. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом невирапина является эритематозная макулопапулярная сыпь, обычно на ладонях и стопе. Сыпь наблюдается, приблизительно, у 22 процентов больных в течение первых 1-8 недель терапии. Сыпь уменьшается при умеренном снижении дозы препарата. Однако, у определенной части больных (9 процентов) состояние утяжеляется, и сыпь распространяется на слизистые оболочки, с развитием синдрома Стивенса-Джонсона. В таком случае прием препарата следует прекратить (Montaner, Reiss, Cooper, et al., 1998; Havlir, Cheeseman, McLaughlin, et al., 1995; D'Aquila, Hughes, Johnson, et al. 1996; Knobel et al, 2000). Также могут отмечаться изменения печеночной функции, которые, как правило, не проявляются выраженными клиническими изменениями.

Использование невирапина в целях предупреждения вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку. В последнее время большое внимание уделяется возможности эффективной профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку при помощи невирапина, особенностью которого является способность проникать через плаценту, если препарат применять в самом начале родовых схваток в дозе 200 мг. Показано, что у младенцев период полувыведения препарата составляет 45-72 часа для материнского невирапина и 37-46 часов для однократной неонатальной дозы 2 мг/кг веса (Guay et al, 1999; Bardsley-Elliot and Perry, 2000). Кроме того, было показано, что токсичность препарата при однократном применении весьма ограничена как в отношении матери, так и плода (Dorenbaum, 2001). Все это послужило основанием для того, что Всемирная Организация Здравоохранения недавно выступила с рекомендацией по широкому применению невирапина в целях профилактики вертикальной трансмиссии от матери к ребенку.

Также было показано, что возможно развитие лекарственной устойчивости даже при однократном приеме невирапина и другого антиретровирусного препарата - ламивудина (Jackson, Mrasna, Guay, et al., 2000; Cunningham, Britto, Gelber, et al., 2001; Mandelbrot, Landreau-Mascaro, Rekecewicz, et al., 2001; Jourdain et al, 2004). Однако значимость данного явления недостаточно изучена. Поэтому было принято решение о продолжении рекомендации по широкому применению невирапина в целях профилактики вертикальной передачи, независимо от факта развития устойчивости к данному препарату.

Рекомендуемый протокол предусматривает однократный пероральный прием матерью 200 мг невирапина в самом начале родовых схваток и пероральное введение новорожденному суспензии препарата в дозе 2 мг/кг массы в течение 72 часов после родов.

Педиатрический протокол для возраста от рождения до 2 месяцев предусматривает применение невирапина в дозе 5 мг/кг веса в течение первых 14 дней, а затем 120 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 14 дней, затем 200 мг/ м<sup>2</sup> 2 раза в день; или 120 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день в течение первых 14 дней, затем 120 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день в течение последующих 14 дней и 200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день.

Педиатрический протокол для возраста с 2 месяцев до подросткового периода предусматривает применение невирапина в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день в течение первых 14 дней, затем 120-200 мг/м<sup>2</sup> два раза в день.

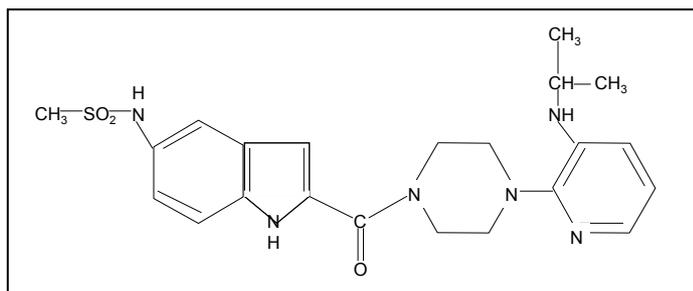
## Делавирдин

Условное сокращение: DLV.

Латинское наименование:  
Delavirdine.

Синоним: Rescriptor<sup>®</sup>.

Выпускается фирмой Pfizer.



Дозировка. Также, как и невирапин, делавиридин хорошо всасывается при пероральном приеме. Рекомендуемая дозировка препарата – по 400 мг три раза в день.

Комбинированная терапия. Наиболее эффективным оказался прием комбинации делавирдина с зидовудином и ламивудином у больных, ранее не получавших антиретровирусную терапию, что проявлялось в существенном снижении вирусной нагрузки и повышении концентрации CD4 Т-лимфоцитов (Davey, Chaitt, Reed, et al., 1996; Sargent, Green, Para, et al., 1998). Также эффективной оказалась комбинация делавирдина с индинавиром (Tran et al, 2000; Blanco et al, 2000) и саквинавиром (Cox et al, 2000). Указанные комбинации позволяют уменьшить дозировку ингибиторов протеаз.

Побочные эффекты делавирдина аналогичны тем, которые наблюдаются при приеме невирапина, а именно – эритематозно-макулопапулярная сыпь. В большинстве случаев сыпь исчезает, и лишь у 3-4 процентов больных наблюдаются тяжелые побочные эффекты, требующие прекращения приема препарата (Davey, Chaitt, Reed, et al., 1996). Также может отмечаться незначительное нарушение печеночной функции.

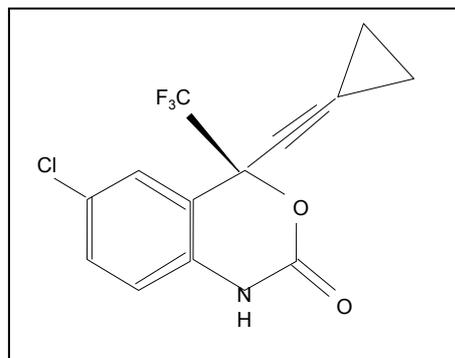
## Ефавиренц

Условное сокращение: EFV.

Латинское наименование: Efavirenz.

Синоним: Sustiva<sup>®</sup>.

Выпускается фирмами Bristol-Myers Squibb и Merck Sharp & Dohme.



Ефавиренц хорошо всасывается при пероральном приеме. Дозировка для взрослых составляет 600 мг один раз в день. В комбинации с индинавиром ефавиренц обеспечивает эффективное снижение вирусной нагрузки, а также поддержание уровня CD4 Т-лимфоцитов. Также эффективно сочетание ефавиренца с зидовудином и ламивудином (Hicks, Hass, Seekins, et al., 1998; Staszewski et al, 1999). Также эффективны комбинации ефавиренца с емтрицитабином, абакавиром, диданозином, ставудином и тенофовиром (Robbins et al, 2003; Gallant et al, 2004; DeJesus et al, 2003; Saag et al, 2004).

Устойчивость к ефавиренцу. Устойчивость к ефавиренцу часто сопровождается устойчивостью к делавирдину и невирапину; и, наоборот, устойчивость к делавирдину и невирапину обычно ассоциируется с устойчивостью к ефавиренцу.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются головокружение, безучастность и головная боль. Как правило, указанные симптомы исчезают в процессе терапии. Рекомендуется прием препарата перед сном. Редко отмечаются случаи кожной сыпи. Ефавиренц вызывает снижение концентрации в крови метадона, способствуя, тем самым, развитию синдрома отмены (Clarke, Mulcahy, Back, 2000). По указанной причине рекомендуется повышение дозы метадона в тех случаях, когда больные одновременно принимают ефавиренц.

Ефавиренц обладает потенциальными тератогенными свойствами. По указанной причине его не рекомендуют применять во время беременности, особенно в первом триместре беременности. Также следует избегать его применения в случаях, когда ожидается беременность.

### 14.3 Ингибиторы протеазы

Как указывалось в главе пятой, в процессе созревания вируса ВИЧ несколько вирусных белков (включая те, которые формируют сердцевину вируса, а также ферменты протеазу, обратную транскриптазу и интегразу), вначале синтезируются в виде больших полипротеиновых молекул. Эти молекулы требуют расщепления, для того чтобы функционировать в качестве полноценных вирусных белков. Вирусная протеаза играет ведущую роль в этом, так называемом, пост-трансляционном расщеплении полипротеинов, которые относят к группе gag и gag-pol полипротеинов. Без данного процесса вирус не может нормально функционировать. Существует группа химических соединений, способных блокировать процесс расщепления полипротеинов путем подавления вирусной протеазы. В результате происходит формирование незрелых дефектных вирусов. Этими веществами являются третья группа антиретровирусных препаратов, обозначаемых, как ингибиторы протеаз (Deeks, Smith, Holodniy, Kahn, 1997; McDonald, Kuritzkes, 1997).

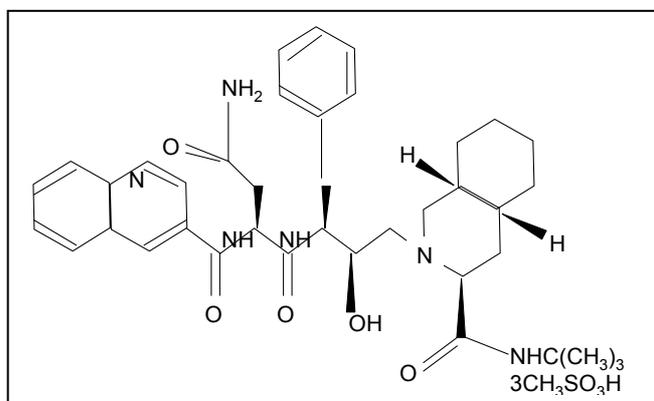
#### Саквинавир

Условное сокращение: SQV.

Латинское наименование:  
Saquinavir.

Синоним: Invirase<sup>®</sup>, Fortovase<sup>®</sup>.

Выпускается фирмой Roche.



Применяются две разновидности саквинавира – в твердой капсуле и гелевой капсуле. Ожидается, что выпуск твердой формы препарата будет прекращен. Поскольку всасываемость препарата представляет собой определенные проблемы, предпочтительной, с точки зрения всасывания и биологической доступности, является гелевая капсула (Flexner, 1998). Рекомендуется применять саквинавир вместе с пищей с высоким содержанием жира, для того чтобы улучшить всасывание.

Другой особенностью саквинавира является то, что он активно связывается с белками сыворотки. Ряд лекарственных препаратов, таких, как рифампицин, невирапин, эфавиренц, а также противосудорожные препараты, такие, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, индуцируют метаболизацию саквинавира, и тем самым вызывают значительное снижение его концентрации в плазме крови. Противоположным действием обладают такие препараты, как кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, индинавир, нелфинавир и делавирдин, которые, наоборот, подавляют метаболизацию саквинавира, значительно повышая его концентрацию в плазме. Указанные взаимодействия следует учитывать при комбинированном использовании саквинавира с указанными выше препаратами (Flexner, 1998).

Рекомендуемая дозировка приема саквинавира составляет 1200 мг перорально каждые 8 часов. Можно, также, применять более низкие дозы в комбинации с другими ингибиторами протеаз. Как указывалось выше, более предпочтительным является применение гелевых капсул саквинавира, которые, в комбинации с двумя нуклеозидными аналогами, способны существенно подавлять вирусную нагрузку.

Комбинированная терапия. Также, как и при использовании других антиретровирусных препаратов, более выраженный эффект достигается у больных, которые ранее не

получали антиретровирусную терапию (Mitsuyasu, Skolnik, Cohen, et al., 1998). Кроме того, активность препарата может быть значительно усилена при комбинированном приеме саквинавира вместе с ритонавиром, который, подавляя метаболизацию саквинавира, способен увеличивать его концентрацию в плазме почти в 20 раз. В такой комбинации с ритонавиром саквинавир можно назначать в режиме двукратного приема в день. Например, рекомендуется применение 1000 мг саквинавира вместе с 100 мг ритонавира два раза в день. (Merry, Barry, Mulcahy, et al., 1997; Rhone, Hogg, Yip, et al., 1998; Kirk et al, 1999; Youle et al, 2003; Dragsted et al, 2003).

Побочные эффекты саквинавира включают нарушения стула, тошноту и дискомфорт в животе. Они чаще наблюдаются при приеме гелевых капсул. Также, могут иметь место незначительные нарушения печеночных функций и повышение уровней триглицеридов и креатинин фосфокиназы в плазме (Gill, 1998).

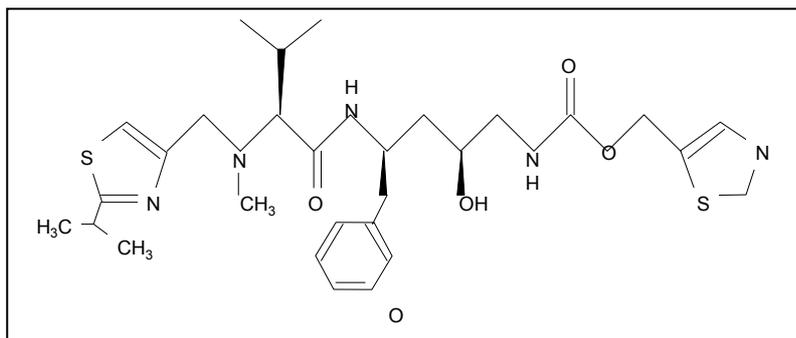
## Ритонавир

Условное сокращение: RTV.

Латинское наименование:  
Ritonavir.

Синоним: Norvir®.

Выпускается фирмой Abbott Laboratories.



Дозировка. Данный препарат обладает высокой всасывательной способностью, а также способностью быстро связываться с белками плазмы крови (Kempf, Marsh, Denissen, et al, 1995; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995). Обычная доза для взрослых составляет 600 мг перорально каждые 12 часов. Ритонавир должен храниться в холодильнике в темноте.

Комбинированная терапия. Оптимальным является использование ритонавира вместе с нуклеозидными аналогами. При этом препарат способен подавлять вирусную нагрузку, и способствует повышению концентрации CD4 Т-клеток. Еще более высокая антиретровирусная эффективность ритонавира достигается в комбинации с другими ингибиторами протеаз, такими, как саквинавир, индинавир и нелфинавир (Markowitz, Saag, Powderly, et al., 1995; Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al.1998). Добавление ритонавира в низкой дозировке к таким препаратам, как ампренавир, атаназавир, фозампренавир или сквинар, может способствовать увеличению антивирусной активности указанных препаратов, в особенности, если они применяются в комбинации с ефавиренцом (Kirk et al, 1999; Piscitelli et al, 2000; Wire et al, 2001; Tackett et al, 2003). Также, комбинация ритонавира с другими ингибиторами протеаз может оказаться эффективной для терапии рецидивов заболевания (Tebas et al, 1999; Zolopa et al, 1999).

Побочные эффекты ритонавира могут включать желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота и нарушения стула, приблизительно, у 52 процентов больных на данном препарате). Реже наблюдаются анорексия и боли в животе. Также, больные могут жаловаться на периферические парестезии, нарушения вкуса и головные боли (Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al.1998; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995).

Побочные эффекты ритонавира более выражены на развившейся стадии болезни. Также они, в определенной степени, связаны с уровнем препарата в плазме крови, и в

наибольшей степени выражены в начальной стадии терапии. В последующем многие симптомы могут прекратиться, особенно, если рекомендовать прием препарата одновременно с приемом пищи. Кроме того, побочные эффекты наблюдаются реже, если терапию начать с более низких доз (300 мг перорально каждые 12 часов) с постепенным повышением дозировки в течение 1-2 недель, с достижением максимальной дозы в 600 мг каждые 12 часов. Помимо указанных выше субъективных симптомов, у большинства пациентов наблюдается увеличение уровней холестерина, триглицеридов, активности трансаминаз и креатинин фосфокиназы (Cameron, Heath-Chiozzi, Danner, et al. 1998; Danner, Carr, Leonard, et al., 1995).

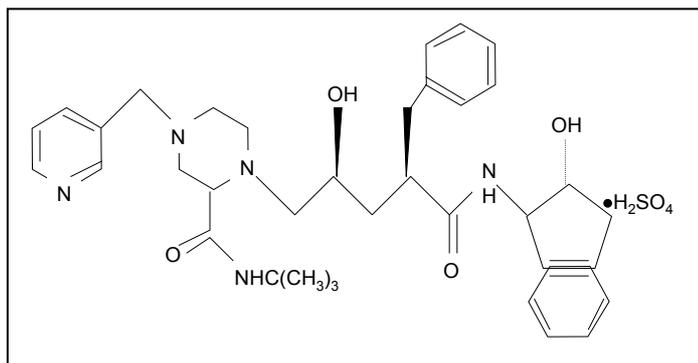
## Индинавир

Условное сокращение: IDV.

Латинское наименование:  
Indinavir.

Синоним: Crixivan®.

Выпускается фирмой Merck & Co., Inc.



Дозировка. Особенностью данного препарата является то, что для его всасывания требуется кислая среда желудка. Причем, одновременный прием с высокобелковой и жирной пищей может отрицательно влиять на всасывание (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998). По указанным причинам, индинавир рекомендуется принимать на пустой желудок, за 1 час до, или через 2 часа после еды. Стандартная доза составляет 800 мг перорально каждые 8 часов. Усиленная доза составляет 800 мг индинавира вместе с 100-200 мг ритонавира.

Комбинированная терапия. Препарат высокоэффективен в комбинации с зидовудином, ламивудином, когда он способен значительно снижать вирусную нагрузку. В такой комбинации препарат обеспечивал значительное замедление развития клинических симптомов (у 47 процентов больных), а также снижение уровня смертности в процессе терапии (Gulick, Mellors, Havlir, 1997; Hammer, Squires, Hughes, et al., 1997; Rockstroh et al, 1999; Dragsted et al, 2003).

Побочные эффекты. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом индинавира является нефролитиаз (у 4-9 процентов больных). Причем, почечные камни состоят из кристаллов индинавира (Hammer, Squires, Hughes, et al., 1997; Kopp, Miller, Mican, et al., 1997; Merck Research Laboratories, 1998). Нефролитиаз можно предотвратить путем приема больших количеств жидкости (более 1,5 литров в день). Нефролитиаз, вызванный индинавиром, лечится путем приема повышенных количеств жидкости и обезболивающей терапии. При этом, как правило, не требуется прекращать прием препарата. Поскольку препарат принимается на пустой желудок, больные могут жаловаться на симптомы раздражения желудка – дискомфорт в животе и тошноту. В таких случаях рекомендуется одновременно принимать небольшое количество пищи с низким содержанием белка и жиров. Другие возможные побочные эффекты включают бессонницу, сухость в горле и сухость кожи. Часто наблюдается непрямая гипербилирубинемия (у 10 процентов больных), которая, однако, не ведет к серьезным печеночным нарушениям (Hanna, Hirsch, 2001).

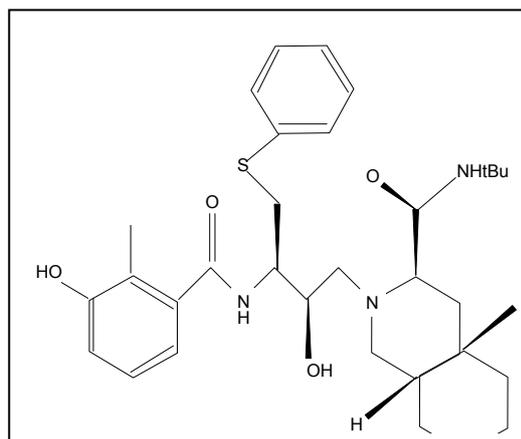
## Нелфинавир

Условное сокращение: NFV.

Латинское наименование: Nelfinavir.

Синоним: Viracept®.

Выпускается компанией Agouron Pharmaceuticals, A Pfizer Company.



Дозировка. Нелфинавир обладает высокой всасывательной способностью, в особенности, если принимается вместе с пищей (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998). Рекомендуемая доза препарата составляет 750 мг перорально каждые 8 часов. Также, может приниматься повышенная дозировка в 1250 мг каждые 12 часов (McDonald, Kuritzkes, 1997; Flexner, 1998).

Комбинированная терапия. Высокоэффективной является комбинация нелфинавира с зидовудином и ставудином. Причем, наиболее оптимальным является прием такой комбинации у больных, которые ранее не получали антиретровирусной терапии. При этом достигается снижение уровня вирусной нагрузки до нуля, и такое состояние может поддерживаться в течение 1 года и более (Powderly, Sension, Conant, et al., 1997; Saag, Knowles, Chang, et al., 1997; Clendeninn, Quart, Anderson, et al, 1998). Также, эффективны комбинации с такими препаратами, как ефавиренц, санквиавир и адефовир (Albrecht et al, 1999; Hammer et al, 1999; Moyle et al, 2000).

Нелфинавир, как правило, хорошо переносится. Больные могут жаловаться на метеоризм и умеренные нарушения стула, которые хорошо контролируются противодиарейными средствами.

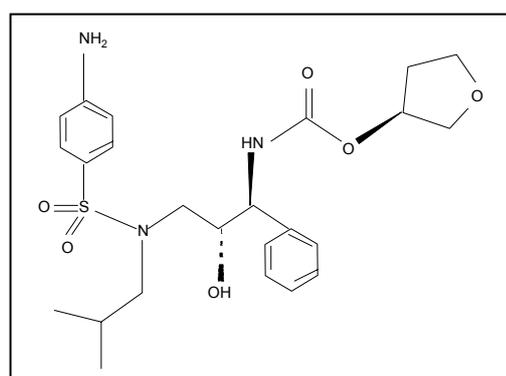
## Ампренавир

Условное сокращение: APV.

Латинское наименование: Amprenavir.

Синоним: Agenerase®

Выпускается компанией GlaxoSmithKline.



Дозировка. Данный препарат хорошо всасывается. Он применяется в жидком виде, в дозе 1400 мг каждые 12 часов. Также, ампренавир применяется в капсулах два раза в день и в однократной дозировке в комбинации с ритонавиром.

Эффективна комбинация ампренавир с зидовудином и ламивудином, при которой вирус исчезает из крови в течение 24 недель терапии (Notermans et al, 1998; Murphy, Gulick, DeGruttola, et al., 1999).

Монотерапия ампренавиром не обеспечивает длительного антиретровирусного эффекта. Препарат применяется в комбинации с саквинавиром, индинавиром и

нелфинавиром, при которой снижение вирусной нагрузки отмечается уже на 4-й неделе и продолжает снижаться в последующие 12 недель терапии (Eron, Haubrich, Richman, et al., 1998). Таким же эффектом обладает комбинация ампренавир с невирапином, индинавиром, ставудином и ламивудином (Gulick et al, 2001).

Ампренавир обычно хорошо переносится. Редко отмечаются желудочно-кишечные нарушения в виде тошноты и нарушения стула, а также кожная сыпь.

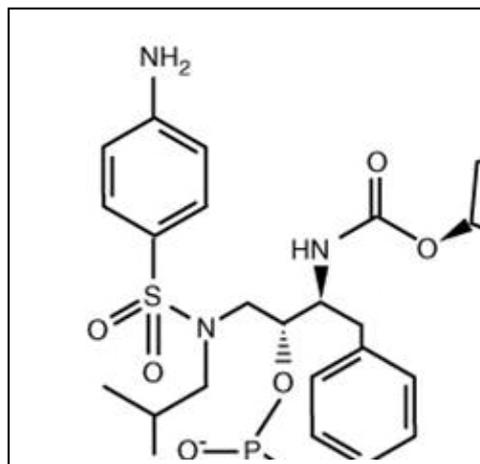
### Фозампренавир

Условное сокращение: f-APV.

Латинское наименование: Fosamprenavir.

Синоним: Lexiva™.

Выпускается GlaxoSmithKline и Vertex Pharmaceuticals.



Фозампренавир был одобрен в Соединенных Штатах в октябре 2003 года, на основании результатов нескольких клинических испытаний препарата и его комбинаций (Schumann, Gathe, Sanne, and Wood, 2002; DeJesus, LaMarca, Sension, Beltran, Yeni, 2003). Снижение вирусной нагрузки и повышение концентрации CD4 клеток у больных СПИДом подтвердились по результатам 48-недельных клинических испытаний (Rodriguez-French et al, 2004).

Дозировка. Фозампренавир является препаратом группы ампренавир. Он применяется в таблетированной форме в дозе 1400 мг – два раза в день. Усиленные дозировки предусматривают комбинированное использование фозампренавир 700 мг и ритонавир – 100 мг два раза в день, или фозампренавир 1400 мг и ритонавир – 200 мг один раз в день. Фозампренавир отличается относительно низкой лекарственной нагрузкой (1-2 таблетки в день) и простотой в применении, по сравнению с другими антиретровирусными препаратами. По указанной причине, больные, которым назначен фозампренавир, отличаются большей приверженностью к терапии, и они способны получать препарат достаточно продолжительное время. Вместе с тем, фозампренавир не рекомендуется использовать в качестве начальной терапии, и желательно его применять у больных, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Лекарственные взаимодействия. Активным метаболитом фозампренавир является ампренавир, который метаболизируется цитохромом р-450. Это означает, что препараты этой группы оказывают влияние на фармакокинетику других лекарств, которые метаболизируются аналогичным путем – рифабутин (применяющегося при туберкулезе), гормональных контрацептивов, некоторых бензодиазепинов, антиаритмических и антилипидных препаратов. Следовательно, при совместном использовании препаратов ампренавир с указанными лекарственными средствами, необходимо предусматривать осторожность.

Также, следует предусматривать осторожность при комбинированном использовании фозампренавир с другими антиретровирусными препаратами. Было показано, что совместное применение фозампренавир с лопинавиром/ритонавиром ведет к уменьшению концентрации как ампренавир (метаболита фозампренавир), так и лопинавир. Причем, данный эффект не отменяется путем повышения дозировки

ритонавира (Corbett, Davidson, Park, 2004; Kashuba, Tierney, Downey et al, 2005). Вместе с тем, ритонавир обеспечивал сохранение терапевтической концентрации ампренавира, после того, как она снижалась в результате комбинированного использования с ефавиренцом (Wire, Ballow, Preston, 2004).

Побочные эффекты фозампренавира включают кожную сыпь, тошноту и диарею, однако эти явления встречаются реже, чем при использовании ампренавира. Кроме того, при использовании фозампренавира могут наблюдаться биохимические изменения в крови в виде гиперлипидемии и повышения печеночных трансаминаз.

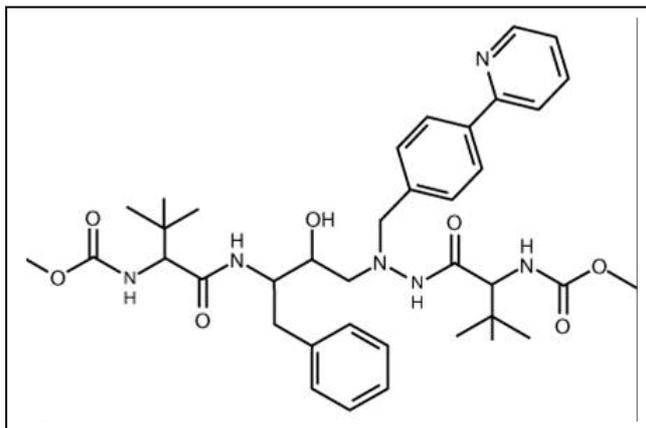
## **Атазанавир**

Условное сокращение: ATV.

Латинское наименование:  
Atazanavir.

Синоним: Reyataz™.

Выпускается компанией Bristol-Myers Squibb.



Атазанавир был одобрен к применению в Соединенных Штатах в июне 2003 года на основании клинических испытаний данного препарата с другими антиретровирусными лекарствами (Sanne, Cahn, Percival, Phanuphaak et al, 2001; Sanne, Piliero, Squires et al, 2003; Nieto-Cisneros, Zala, Fessel et al, 2003; Badaro, DeJesus, Lazzarin et al, 2003; Squires, Lazzarin, Gatell et al, 2004; DeJesus, Grinsztejn, Rodriguez, et al, 2004).

Дозировка. Атазанавир применяется в капсулах в стандартной дозировке в 400 мг, один раз в день во время еды. Усиленная дозировка включает следующую комбинацию: атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг – один раз в день.

Лекарственные взаимодействия. Атазанавир является субстратом печеночного фермента - цитохрома р450, и поэтому он может снижать концентрацию других лекарственных препаратов, которые метаболизируются аналогичным образом – таких, как рифабутин, кларитромицин; лекарств, снижающих уровень липидов в крови, и др. (Agarwala, Mummaneni, Randall et al, 2002; Mummaneni, Randall, Chabuel et al, 2002). Аналогичным образом, препараты, которые подавляют активность данного фермента, могут существенно увеличивать концентрацию в крови атазанавира. Например, совместное использование ритонавира, подавляющего активность цитохрома р450, повышает концентрацию атазанавира. Вместе с тем, ефавиренц, наоборот, подавляет концентрацию атазанавира (O'Mara, Mummaneni, Bifano et al, 2001; Agarwala, Russo, Mummaneni et al, 2002; Preston, Piliero, O'Mara et al, 2002; Tackett, Child, Agarwala et al, 2003).

Некоторые антациды, такие, как ингибиторы протонных насосов, могут существенно подавлять всасывание атазанавира (Dear Health Care Provider, Re: Reyataz (atazanavir sulfate), 2004). Следовательно, не рекомендуется использовать атазанавир вместе с антацидами и блокаторами H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов, или указанные препараты необходимо принимать за 12 часов до атазанавира.

Побочные эффекты от приема атазанавира могут включать желтуху (приблизительно, у 10 процентов больных), тошноту, диарею и кожную сыпь. Биохимические нарушения в

крови могут характеризоваться гипербилирубинемией, а также повышением уровней трансаминаз – АЛТ и АСТ. В отличие от многих других ингибиторов протеаз, атазанавир не вызывает существенных липидных нарушений: уровни холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности обычно сохраняются в пределах нормы (Sanne, Cahn, Percival et al, 2001; Sanne, Piliero, Squires et al, 2003; Squires, Lazzarin, Gatell et al, 2004).

Нарушения сердечной проводимости, которые характеризовались удлинением отрезка PR на ЭКГ, отмечались у ряда больных, получавших атазанавир. Поскольку дозировка препарата предусматривает прием одной таблетки в день, больные, получающие атазанавир, характеризуются адекватной приверженностью к антиретровирусной терапии.

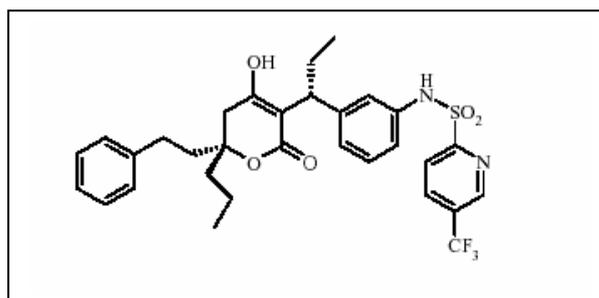
Устойчивость к атазанавиру ассоциирована с заменой в участке I50L. Замена в данном участке также предопределяет устойчивость к другим ингибиторам протеаз (Colunno, Rose, Cianci et al, 2003; Colunno, Thiry, Limoli et al, 2003; Colunno, Parkin, McLaren et al, 2004). Для того, чтобы установить влияние устойчивости к атазанавиру на результаты последующей антиретровирусной терапии, требуется проведение клинических испытаний с применением генотипического и фенотипического анализа.

## Типранавир

Условное сокращение: TPV.

Латинское наименование: Tipranavir.

Синоним: Artivus®.



Выпускается компанией Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Типранавир был одобрен в Соединенных Штатах в июне 2005 года для использования в комбинации с ритонавиром. Такая комбинация считается эффективной в случаях резистентности к другим ингибиторам протеаз, в особенности, когда наблюдается продолжающаяся репликация вируса на фоне антиретровирусной терапии. Министерство здравоохранения США рекомендует применение типранавира в качестве последующей терапии, но не начальной. Типранавир получил одобрение после многочисленных клинических испытаний и сравнительного анализа с такими препаратами, как ампренавир, индинавир, лопинавир, саквинавир (Hicks, et al, 2004; Cahn, et al, 2004; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Cooper, Hicks, Cahn, et al., 2005).

Дозировка. Типранавир применяется в капсулах, в комбинации с ритонавиром, в дозе 500 мг (типранавир) + 200 мг (ритонавир) два раза в день во время еды.

Лекарственные взаимодействия. Типранавир влияет на активность цитохрома р450, поэтому он может существенно модифицировать метаболизм других лекарственных препаратов. Например, типранавир способствует увеличению концентрации в крови некоторых антибактериальных препаратов, ингибиторов захвата серотонина, антиаритмических средств и препаратов, используемых для восстановления эректильной функции. Вместе с тем, типранавир способствует снижению концентрации

эстрадиола и метадона. Уровень типранавира снижается под воздействием рифампицина, который, по указанной причине, не рекомендуется применять с типранавиром. Таким же эффектом обладают антациды, содержащие алюминий и магний (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005).

Типранавир также может взаимодействовать с другими антиретровирусными препаратами. Он значительно снижает концентрацию в крови таких ингибиторов протеаз, как ампренавир, индинавир, лопинавир/ритонавир и саквинар, а также нуклеозидных аналогов – абакавира, зидовудина и диданозина (Walmsley, Leith, Katlama, et al., 2004; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2005; Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005). По указанным причинам, не рекомендуется применение типранавира/ритонавира в комбинации с другими ингибиторами протеаз.

Побочные эффекты типранавира включают кожную сыпь, диарею, тошноту и рвоту. Кожные высыпания чаще наблюдаются у женщин. Иногда прием типранавира может вести к тяжелой печеночной недостаточности, что чаще наблюдается у больных с ко-инфекцией гепатита В и С. По указанной причине, все больные, получающие типранавир, должны наблюдаться на предмет гепатотоксичности. Кроме того, типранавир может вызывать существенное повышение в крови уровней холестерина и триглицеридов (Tipranavir Review Team, 2005; Aptivus package insert, 2005). Типранавир содержит сульфонамидные остатки, следовательно, его надо принимать с осторожностью больным с аллергией на сульфонамиды.

## 14.4 Ингибиторы слияния

### Енфувитрид

Условное сокращение: T20.

Латинское наименование: Enfuvitride.

Синоним: Fuzeon<sup>TM</sup>.

Выпускается компанией Roche.

Фузеон был одобрен в Соединенных Штатах в марте 2003 года, под названием Энфувитрин. Данный препарат оказался первым из группы антиретровирусных лекарств, обладающих свойством ингибиторов слияния. Он способен связываться с той частью вирусного гликопротеина gp41, которая отвечает за слияние вируса с мембраной клеточ-мишеней.

Дозировка фузеона составляет 90 миллиграммов препарата в водном растворе подкожно два раза в день. Для детей в возрасте от 6 до 16 лет дозировка составляет 2 мг/кг веса подкожно два раза в день, при максимальной дозе 90 мг подкожно два раза в день.

Ранее было показано, что фузеон способен значительно снижать вирусную нагрузку у больных, ранее получавших терапию нуклеозидными и ненуклеозидными аналогами, а также ингибиторами протеаз. Также, препарат обеспечивал значительное повышение уровня CD4 клеток у таких больных. (Clotet et al, 2002; Lange et al, 2002; Lalezari et al, 2002; 2003; Delfraissy et al, 2003).

Данных о необходимости применения фузеона в начальной терапии пока не имеется. Ввиду дороговизны и сложности применения, фузеон рекомендуют в качестве резервного препарата, после того, как больные получили другие препараты.

Фузеон катаболизируется протеолитическими ферментами, однако на него не влияют печеночные ферменты системы цитохромов р450. Взаимодействие фузеона с какими-либо другими препаратами пока не установлено (Boyd et al, 2003).

Побочным эффектом фузеона является местная реакция на подкожную инъекцию, которая ведет к появлению эритематозных узлов почти у всех пациентов. По тяжести, эритематозные узлы бывают умеренными и, как правило, не ведут к отмене препарата (Clotet et al, 2002; Lalezari et al, 2003). К другим побочным эффектам относятся нарушения сна, головные боли, головокружение и тошнота. В ряде случаев отмечались аллергические реакции на подкожное введение фузеона, которое, также, сопровождалось эозинофилией.

Недавно были установлены первые случаи устойчивости к фузеону, которые обусловлены мутациями в последовательности гликопротеина gp41 (Greenberg et al, 2003). Однако, в связи с тем, что фузеон принадлежит к уникальному классу антиретровирусных препаратов, устойчивость к нему практически не связана с устойчивостью к другим антиретровирусным лекарствам. Это позволяет применять фузеон с успехом в тех случаях, когда больные ранее получали терапию нуклеозидными и ненуклеозидными аналогами, а также ингибиторами протеаз. Причем, использование фузеона может оказаться эффективным даже в тех случаях, когда

больные выработали устойчивость к некоторым из препаратов указанных групп (Miralles et al, 2003).

#### **14.5 Принципы комбинированной антиретровирусной терапии**

Анализ индивидуальных свойств вышеперечисленных антиретровирусных препаратов позволяет сделать ряд обобщений, касающихся комбинированной антиретровирусной терапии, которую сейчас принято называть Высокоактивной Антиретровирусной Терапией (HAART – highly active antiretroviral therapy). Во-первых, продолжительность действия комбинированной терапии во многом определяется индивидуальной эффективностью препаратов, связанной с их способностью снижать вирусную нагрузку. Во-вторых, эффективность комбинированной терапии не зависит от количества препаратов, входящих в комбинацию. В-третьих, наиболее выраженные эффекты от комбинированной терапии отмечаются у больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию, а также у тех, которые изначально имели относительно высокие концентрации CD4 T-клеток. Это является важным аргументом в пользу более раннего начала применения антиретровирусной терапии. В-четвертых, больным, ранее получавшим антиретровирусную терапию, к которой у них развилась устойчивость, не имеет смысла добавлять лишь один препарат. Правильнее полностью заменить схему антиретровирусной терапии, с использованием нескольких препаратов, к которым маловероятно развитие устойчивости вируса (Hanna, Hirsch, 2001).

При назначении комбинированной терапии, важно учитывать следующие важные обстоятельства:

- 1) Препараты, используемые в комбинированной терапии, должны обладать синергичным эффектом в отношении антиретровирусной активности. Такой эффект, в частности, имеет место у множества широко используемых комбинаций, таких, как зидовудин с диданозином и зальцитабином или ламивудином; ставудин с диданозином и зальцитабином или ламивудином; нуклеозидные аналоги с нуклеозидными ингибиторами; нуклеозидные аналоги с ингибиторами протеазы (Merrill et al, 1996).
- 2) Фармакокинетика препаратов имеет определенное значение, поскольку может повлиять на эффективность и всасываемость других препаратов, включенных в комбинированную терапию. Например, диданозин требует буфера для всасывания, и поэтому не может приниматься в комбинации с препаратами, которые всасываются при наличии кислоты, такими, как делавирдин и индинавир. Кроме того, делавирдин и ритонавир, способны повышать концентрацию в плазме ряда ингибиторов протеаз. В то же время, невирапин и ефавиренц способны усиливать метаболизацию индинавира, что ведет к снижению его концентрации в плазме. Поэтому, при использовании этих препаратов в комбинации, надо предусматривать назначение несколько завышенных доз индинавира.
- 3) Различные препараты действуют на разных уровнях клеточной активации. В связи с тем, что диданозин, зальцитабин и ламивудин не требуют фосфорилирования для реализации своего действия, они эффективны в покоящихся клетках, в то время как зидовудин и ставудин более активны в делящихся клетках (Gao, Shirasaka, Johns, et al., 1993). При комбинировании таких препаратов можно достигнуть более широкого спектра действия.

4) Важно предусматривать токсические свойства препаратов, поскольку при комбинации токсические эффекты одних могут усиливать токсичность других препаратов. Например, комбинация диданозина и зальцитабина может вести к значительному увеличению риска периферической нейропатии. Важно избегать комбинации зидовудина с гидроксимочевинной, так как оба препарата склонны подавлять функцию костного мозга.

5) Важно также учитывать режимы приема препаратов. Преимуществом, с точки зрения удобства для больных, обладают те препараты, которые принимаются реже, и вне зависимости от приема пищи. Например, комбинация зидовудина 300 мг с ламивудином 150 мг в составе одной таблетки, принимаемой лишь 2 раза в день, значительно упрощает процесс антиретровирусной терапии, и больные в таких условиях более склонны продолжать лечение.

### Лекарственная устойчивость

Серьезную проблему составляет развитие генетической устойчивости вируса к отдельным молекулярным компонентам антиретровирусных препаратов. Устойчивость, как правило, развивается в тех случаях, когда терапия не обеспечивает полного подавления репликации вируса, который обладает склонностью к быстрым мутациям с формированием устойчивых форм (Coffin, 1995). Считается, что комбинированная терапия обеспечивает более полное подавление репликации вируса и, следовательно, может более эффективно предупреждать мутации и развитие устойчивости вируса (Caliendo, Hirsch, 1994). Относительно быстро устойчивость вируса развивается к таким препаратам, как ламивудин, невирапин и делавирдин. Лишь нескольких мутаций вируса требуется для того, чтобы развилась устойчивость к указанным препаратам.

Необходимо учитывать вероятность предсуществующих резистентных форм вируса, особенно у больных, которые ранее уже получали антиретровирусную терапию. Вероятно, этим объясняется более низкая эффективность большинства протоколов у больных, которые ранее получали антиретровирусную терапию. В таких случаях рекомендуется применение препаратов с максимальным спектром действия, включающим те механизмы, к которым уже развилась устойчивость.

В последние годы отмечается феномен восстановления чувствительности вируса к тем препаратам, к которым ранее у них была выработана устойчивость. Такого восстановления чувствительности можно добиться при использовании определенных протоколов комбинированной терапии. Например, было доказано, что ламивудин способен восстанавливать чувствительность вируса к зидовудину, к которому ранее возникла устойчивость. Это происходило на уровне 184-го кодона обратной транскриптазы вируса: вначале зидовудин вызывал лекарственно устойчивую мутацию, а затем ламивудин вызывал другую мутацию в том же кодоне, что способствовало восстановлению изначально потерянной чувствительности вируса к зидовудину (Larder, Kemp, Harrigan, 1995). Такой молекулярный синергизм служит объяснением тому, почему эти два препарата способны обеспечивать продолжительный антиретровирусный эффект и долговременное восстановление уровня CD4 Т-клеток.

Все это указывает на исключительную важность правильного подбора комбинированной антиретровирусной терапии, которая должна обеспечивать максимальное подавление вирусной репликации и предупреждать развитие лекарственной устойчивости. Изначальная неудача комбинированной терапии

значительно снижает шанс подбора другого протокола, который оказался бы эффективным.

В таблице 14.5. представлены комбинации антиретровирусных препаратов, для начальной терапии ВИЧ-инфекции. В таблице 14.6. представлены антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не должны применяться для начальной терапии ВИЧ-инфекции. В таблице 14.7. представлены антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не должны использоваться на любом этапе терапии ВИЧ-инфекции. Указанные рекомендации разработаны группой экспертов для Министерства здравоохранения США.

#### Когда начинать антиретровирусную терапию?

Если на вопрос о том, как лечить, сейчас можно ответить, что необходимо использовать максимально эффективную комбинацию антиретровирусных препаратов, то на вопрос о том, когда начинать терапию, пока нет убедительных ответов.

Основными критериями в принятии решения о начале терапии должны служить клинические показания, такие, как наличие оппортунистических инфекций, а также информация об уровне CD4-положительных лимфоцитов. Большинство специалистов практически отказались ориентироваться на уровень вирусной нагрузки в качестве критерия для начала терапии. Долгое время считалось, что терапию надо начинать тогда, когда концентрация CD4-клеток падает до уровня 200 клеток на микролитр крови. Однако, в последнее время при использовании такого критерия стало отмечаться увеличение числа случаев терапевтических неудач, поэтому новые тенденции заключаются в ориентации на более высокие уровни CD4 клеток (Saag, 2002).

Важно учитывать относительный риск и преимущества терапии, а, точнее, такие факторы, как стоимость лечения, возможности для клинического и лабораторного мониторинга и подверженность больных токсическим эффектам антиретровирусных препаратов (Carpenter, Fischl, Hammer, et al, 1998; Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 1998).

Как указывалось в предыдущей главе, важнейшим условием антиретровирусной терапии является обеспечение мониторинга, который должен включать возможности для постоянного клинического наблюдения, а также оценки уровня вирусной нагрузки и концентрации CD4-клеток. Этот процесс является весьма трудоемким, и он требует значительных затрат на обучение врачей и медперсонала. Кроме того, он требует наличия определенного комплекта оборудования для лабораторного мониторинга (Ampliscore PCR и проточный цитофлюориметр или флюоресцентный микроскоп).

Оптимальное время для начала антиретровирусной терапии у лиц с асимптоматичным течением ВИЧ-инфекции и уровнем CD4 Т-клеток более 200 на мкл крови, трудно установить. В таблице 14.8. представлены общие рекомендации по началу антиретровирусной терапии. Эти рекомендации не носят абсолютного характера, и окончательное решение должно приниматься на основе прогностических индикаторов – с использованием CD4 клеток и уровня вирусной нагрузки в качестве наиболее информативных прогностических критериев. Также, решение о необходимости и возможностях для антиретровирусной терапии должно приниматься с учетом экономических условий и реальных потребностей, оценки риска и желания пациента непрерывно принимать антиретровирусные препараты.

**Таблица 14.5. Комбинации антиретровирусных препаратов, рекомендованные для начальной терапии ВИЧ-инфекции у АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

	Рекомендованные комбинации АРВ препаратов	Кол-во таблеток
Комбинации, основанные на ННИОТ	<b>Efavirenz + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или tenofovir DF)</b> – замечание: efavirenz не рекомендуется для лечения беременных женщин и женщин с вероятностью забеременеть.	2 - 3
Комбинации, основанные на ингибиторах протеаз	<b>Lopinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + zidovudine.</b>	8 - 9
Альтернативные комбинации, основанные на ННИОТ	<b>Efavirenz + (lamivudine или emtricitabine) + abacavir или didanosine или stavudine)</b> - замечание: efavirenz не рекомендуется для лечения беременных женщин и женщин с вероятностью забеременеть.	2 - 4
	<b>Nevirapine + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или didanosine или abacavir или tenofovir)</b> - замечание: высокий уровень (11%) случаев симптоматического гепатита отмечался у женщин с CD4 > 250 клеток на мкл, и у мужчин с CD4 > 400 клеток на мкл (6.3%). Для таких пациентов не рекомендуется начинать терапию неврипином.	3 - 6
Альтернативные комбинации, основанные на ингибиторах протеаз	<b>Atazanavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или didanosine) или (tenofovir + ritonavir).</b>	3 - 6
	<b>Fosamprenavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или didanosine).</b>	5 - 8
	<b>Fosamprenavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).</b>	5 - 8
	<b>Indinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).</b>	7 - 12
	<b>Lopinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).</b>	7 - 10
	<b>Nelfinavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).</b>	5 - 8
	<b>Saquinavir/ritonavir + (lamivudine или emtricitabine) + (zidovudine или stavudine или abacavir или tenofovir или didanosine).</b>	7 - 15
Комбинации, основанные на трех НИОТ	<b>Abacavir + zidovudine + lamivudine – только в тех случаях, когда предпочтительны комбинации, основанные на ННИОТ или ингибиторах протеаз не могут быть использованы.</b>	2

**Таблица 14.6. Комбинации антиретровирусных препаратов, которые не рекомендованы для начальной терапии ВИЧ-инфекции у АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию). Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Антиретровирусные препараты и их компоненты	Причины, по которым препараты не рекомендованы для начальной терапии
Amprenavir (вместе с ritonavir или без него)	Необходимость приема большого числа таблеток.
Delavirdine	Слабая противовирусная эффективность. Неудобная дозировка (три раза в день).
Didanosine + tenofovir + ННИОТ	Большая частота повышения вирусологической нагрузки при использовании комбинаций didanosine + tenofovir с efavirenz или nevirapine. Быстрое развитие лекарственно-устойчивых мутаций. Большая вероятность иммунологической неотвечаемости.
Enfuvirtide	Нет клинического опыта применения у АРВ-наивных больных (ранее не получавших АРВ-терапию). Требует подкожных инъекций два раза в день.
Indinavir (без ритонавира)	Неудобные дозировки (три раза в день с ограничениями приема пищи).
Ritonavir (без других АРВ препаратов)	Необходимость приема большого числа таблеток. Желудочно-кишечная непереносимость.
Saquinavir (гелевые капсулы)	Необходимость приема большого числа таблеток. Недостаточная противовирусная активность.
Tiplranavir (с ritonavir)	Недостаточная информация о лечении АРВ-наивных пациентов (ранее не получавших АРВ-терапию).
Zalcitabine + zidovudine	Недостаточная противовирусная активность. Множество побочных реакций.

**Таблица 14.7. Комбинации антиретровирусных препаратов, которые не должны применяться на любом этапе терапии ВИЧ-инфекции. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Протоколы лечения, которые не должны использоваться АРВ терапии ВИЧ инфекции	Причины	Исключения
Монотерапия	Быстрое развитие устойчивости. Слабая противовирусная активность, в сравнении с комбинированными протоколами (3 и более АРВ).	Беременные женщины с вирусной нагрузкой в <1000 копий/мл до начала терапии. У таких женщин монотерапия зидовудином применяется для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ.
Протоколы с использованием лишь двух НИОТ	Быстрое развитие устойчивости. Слабая противовирусная активность, в сравнении с комбинированными протоколами (3 и более АРВ).	Для пациентов, которые в настоящее время принимают терапию НИОТ, если отмечается противовирусная активность.
<b>Abacavir + tenofovir + lamivudine (или emtricitabine)</b> – комбинация из 3 НИОТ	Отмечается высокий уровень терапевтических неудач, когда комбинация использовалась для начальной терапии.	Без исключений.
<b>Tenofovir + didanosine + lamivudine (или emtricitabine)</b> – комбинация из 3 НИОТ	Отмечается высокий уровень терапевтических неудач, когда комбинация использовалась для начальной терапии.	Без исключений.
<b>Компоненты АРВ, которые не рекомендуются для использования в составе протоколов</b>		
<b>Раствор Amprenavir</b> для: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременных женщин;</li> <li>• Детей &lt;4 лет;</li> <li>• При печеночной и почечной недостаточности;</li> <li>• У тех, кто принимает метро-нидазол или дисульфирам.</li> </ul>	Растворы для орального применения содержат пропилен-гликоль, который может оказаться токсичным для указанных категорий больных.	Без исключений.
<b>Amprenavir + fosamprenavir</b>	Amprenavir являются составной частью обоих препаратов. Комбинация может усиливать токсический эффект.	Без исключений.
<b>Amprenavir (раствор) + ritonavir (раствор)</b>	Пропилен-гликоль, который содержится в растворе amprenavir, может конкурировать с этанолом (в растворе ritonavir) за метаболический механизм выведения. Это может вести к накоплению одного из препаратов.	Без исключений.
<b>Atazanavir + indinavir</b>	Потенциальная гипербилирубинемия	Без исключений.

Протоколы лечения, которые не должны использоваться АРВ терапии ВИЧ инфекции	Причины	Исключения
<b>Didanosine + stavudine</b>	Высокая токсичность – периферическая нейропатия, панкреатит, гиперлакемия; Молочный ацидоз (иногда фатальный) с печеночным стеатозом у беременных.	Когда другие АРВ комбинации недоступны и преимущества преобладают над недостатками.
<b>Didanosine + zalcitabine</b>	Периферическая нейропатия.	Без исключений.
<b>Efavirenz</b> в первом триместре беременности или у женщин с вероятностью забеременеть.	Потенциально тератогенный эффект.	Когда другие АРВ комбинации недоступны и преимущества преобладают над недостатками.
<b>Emtricitabine + lamivudine</b>	Идентичный профиль устойчивости. Нет потенциальных преимуществ.	Без исключений.
<b>Lamivudine + Zalcitabine</b>	Антагонисты в системе in vitro.	Без исключений.
<b>Nevirapine</b> у женщин с CD4>250 кл/мкл, или у мужчин с CD4>450 кл/мкл.	Высокий уровень симптоматических гепатитов с серьезными (иногда фатальными) осложнениями.	Если преимущества преобладают над недостатками.
<b>Saquinar</b> в гелевых капсулах (Invirase®) в качестве единственного ингибитора протеаз.	Плохой уровень метаболизации (4%). Слабая противовирусная активность, в сравнении с другими ингибиторами протеаз	Без исключений.
<b>Stavudine + Zalcitabine</b>	Периферическая нейропатия.	Без исключений.
<b>Stavudine + Zidovudine</b>	Антагонистический эффект.	Без исключений.

**Таблица 14.8. Показания к началу антиретровирусной терапии. Заимствовано с изменениями из Руководства по применению антиретровирусных агентов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, разработанного для Министерства здравоохранения США 6 октября 2005 года (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005).**

Клинические категории	Уровень CD4 клеток в крови	Вирусная нагрузка	Рекомендации
СПИД-ассоциированные состояния или тяжелые симптомы*	При любом уровне.	При любом уровне.	Лечить.
Асимптоматичные состояния (AI)	CD4 > 200 кл/мкл, но < 350 кл/мкл.	При любом уровне.	Лечить.
Асимптоматичные состояния (BII)	CD4 > 200 кл/мкл, но < 350 кл/мкл.	При любом уровне.	Можно предложить лечение, но тщательно обсудить преимущества и недостатки
Асимптоматичные состояния (CII)	CD4 > 350 кл/мкл.	> 100 000	Большинство клиницистов рекомендуют отложить терапию, но некоторые рекомендуют начать.
Асимптоматичные состояния (DII).	CD4 > 350 кл/мкл.	< 100 000	Отложить начало терапии.

\*СПИД-индикаторные состояния, согласно классификации CDC (см. таблицы 8.4 и 8.5). Тяжелые симптомы включают необъяснимую лихорадку или диарею в течение > 2-4 недель, кандидиаз ротовой полости или необъяснимая потеря более 10% веса.