



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

Версия 10.0

Ноябрь 2019

Русский

Оглавление

Введение в Рекомендации EACS 2019	2	Дислипидемия	60
Изменения в версии 10.0 по сравнению с версией 9.1	3	Заболевания костей: выявление и диагностика	61
Экспертные группы	4	Дефицит витамина D: диагностика и лечение	62
Правление	4	Концепция уменьшения числа переломов у ЛЖВ	63
Сокращения	5	Заболевания почек: определение, диагностика и лечение	64
Строки зеленого цвета, - это материалы, доступные только он-лайн, http://www.eacsociety.org и через приложение EACS Guidelines App.		Токсические поражения почек, вызванные АРВ-препаратами	65
Номера страниц в скобках обозначают соответствующую страницу в он-лайн версии Рекомендаций.		Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)	(66)
Часть I		Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек	67
Обследование ЛЖВ при первичном и последующих посещениях	6	Обследование и лечение ЛЖВ с повышенными АЛТ/АСТ	69
Часть II		Цирроз печени: классификация и наблюдение	70
АРТ у ЛЖВ	9	Цирроз печени: лечение	71
Оценка готовности ЛЖВ начать и продолжать АРТ	9	Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	72
Рекомендации по началу АРТ у ЛЖВ с хронической ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение	11	Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)	(73)
Стартовые схемы для взрослых ЛЖВ, впервые начинающих АРТ	12	Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени	74
Первичная ВИЧ-инфекция (ПВИ)	14	Липодистрофия и ожирение: профилактика и лечение	(75)
Стратегии смены схем у пациентов с вирусологической супрессией	15	Гиперлактатемия и лактатацидоз: диагностика, профилактика и лечение	(76)
Вирусологическая неудача	16	Поездки	77
Лечение беременных женщин, живущих с ВИЧ	17	Взаимодействие АРВ- с противомаларийными препаратами	(78)
АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ	20	Вакцинация	79
Постконтактная профилактика (ПКП)	22	Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией	80
Доконтактная профилактика (ДКП)	23	Нарушения половой функции	(82)
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов (по классам)	24	Лечение нарушений половой функции у мужчин, живущих с ВИЧ-инфекцией	(83)
Часть III		Депрессия: выявление и диагностика	84
Лекарственное взаимодействие и назначение других препаратов ЛЖВ	26	Депрессия: лечение	85
Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами	27	Классификация, дозировки, безопасность и нежелательные явления антидепрессантов	86
Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами	(29)	Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами	(87)
Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами	(30)	Алгоритм диагностики и лечения нейрокогнитивных нарушений у ЛЖВ без явных отягощающих факторов	88
Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками	(31)	Хронические заболевания легких у ВИЧ-инфицированных пациентов	89
Взаимодействие АРВ-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами	(32)	Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)	(90)
Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)	(33)	Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии	(91)
Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами	(34)	Астения в контексте старения	92
Взаимодействие АРВ- и противомаларийных препаратов	(36)	Пересадка паренхиматозных органов (ППО) у ЛЖВ	(93)
Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии	(37)	Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)	(94)
Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)	(38)	Часть V	
Взаимодействие АРВ-препаратов с ПППД	(39)	Ведение и лечение ко-инфекции вирусных гепатитов у ЛЖВ	95
Назначение АРВ-препаратов ЛЖВ с затрудненным глотанием	40	Общие рекомендации для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусного гепатита	95
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени	42	Лечение и наблюдение пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ	96
Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек	43	Лечение и наблюдение пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ	97
Модификация дозировок некоторых не-АРВ-препаратов при почечной недостаточности	(45)	Схемы лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ	98
Назначение препаратов пожилым ЛЖВ	47	Взаимодействие между ПППД и АРВ-препаратами	100
Топ-10 классов препаратов, которые не следует назначать пожилым ЛЖВ	(48)	Алгоритм лечения острого ВГС у ЛЖВ	101
Рекомендованные дозировки препаратов гормональной терапии при их использовании в высоких дозировках при гендерном переходе	(49)	Предельные значения неинвазивных тестов для выявления значительного фиброза и цирроза	(102)
Часть IV		Гепатит D и E у ЛЖВ	103
Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ЛЖВ	50	Часть VI	
Наркомания и наркозависимость	(51)	Опportunистические инфекции	104
Рак: методы скрининга	52	Когда начинать АРТ у ЛЖВ с опportunистическими инфекциями (ОИ)	104
Изменение образа жизни	53	Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)	104
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)	54	Первичная профилактика ОИ в зависимости от стадии иммунодефицита	105
Гипертония: диагностика, определение степени и лечение	55	Первичная профилактика, лечение и вторичная профилактика/ поддерживающая терапия отдельных ОИ	106
Гипертония: алгоритм назначения препаратов	56	Диагностика и лечение ТБ у ЛЖВ	114
Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами	(57)	Дозировки препаратов для лечения ТБ	117
Диабет 2-го типа: диагностика	58	Список литературы	
Диабет 2-го типа: лечение	59	Ссылки на видеоматериалы	(118)
		Список литературы для всех разделов	(119)

Введение в Рекомендации EACS 2019 года

Приветствуем вас на страницах Рекомендаций EACS!

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

Рекомендации EACS впервые были опубликованы в 2005 году и в настоящее время доступны в печатном виде, в формате pdf и в формате он-лайн, а также через бесплатное приложение для устройств на базе iOS и Android. Рекомендации переведены на несколько языков и официально пересматриваются по меньшей мере один раз в год (электронная версия) и раз в два года (печатная версия). Однако, если экспертные группы считают это целесообразным, электронная версия может быть обновлена в любой момент.

Цель Рекомендаций EACS - обеспечить легкий доступ практикующим врачам, принимающим непосредственное участие в лечении людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), к комплексным и всеобъемлющим рекомендациям по лечению.

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

В данную версию Рекомендаций добавлен раздел по лекарственному взаимодействию препаратов, и сейчас они состоят из шести основных разделов, включая общую обзорную таблицу по всем основным вопросам лечения ЛЖВ, рекомендации по применению антиретровирусной терапии, диагностики, мониторинга и лечения сопутствующих заболеваний, ко-инфекций и оппортунистических заболеваний.

Каждый соответствующий раздел Рекомендаций подготовлен группой опытных европейских экспертов по ВИЧ-инфекции с привлечением специалистов из других сфер. Все рекомендации разработаны, опираясь на данные, основанные на доказательствах, или экспертные заключения (в тех редких случаях, когда достаточные доказательства отсутствуют). В Рекомендациях не указана формальная степень обоснованности доказательств, экспертные группы принимали решения путем достижения консенсуса или, при необходимости, голосования, и мы не публикуем результаты голосования или какие-либо противоречия, если таковые возникали.

Наблюдение за экспертными группами, разрабатывающими Рекомендации EACS, осуществляет Председатель Рекомендаций, который избирается на трехлетний срок и избирается из числа Правления. Каждую экспертную группу возглавляет председатель группы при поддержке заместителя председателя и молодого ученого. Сопредседатель берет на себя роль Председателя после истечения срока полномочий Председателя. Членство в экспертной группе пересматривается ежегодно, а за ротацией следят руководитель группы и председатель группы в соответствии со стандартами регламента работы. Оперативные вопросы Рекомендаций EACS возглавляет координатор в медицинском секретариате при поддержке Секретариата EACS.

Список основных ссылок, которые использовались при подготовке данных Рекомендаций, представлены в отдельном разделе, см. [Литература](#). Формат для цитирования Рекомендаций EACS следующий: Рекомендации EACS, версия 10.0, ноябрь 2019. Ссылки на видео-материалы он-лайн курса EACS по лечению ВИЧ-инфекции приведены в тексте Рекомендаций, см. [Ссылки на видео-материалы](#).

Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции и ко-инфекций, оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний по-прежнему требуют мультидисциплинарного подхода, и мы надеемся, что с Рекомендациями EACS 2019 года вы легко сможете найти наиболее актуальную информацию.

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

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

Желаем вам приятного чтения!

Мануэль Баттегай и Лене Риом

Ноябрь 2019

Изменения в версии 10.0 по сравнению с версией 9.1

Раздел АРТ

- С каких схем начинать, стр. 12-13
- В новых рекомендациях для ЛЖВ, впервые начинающих лечение, предпочтение отдается небустированным ИИ с высоким генетическим барьером (DTG или BIC) в качестве третьего препарата
- В рекомендации включена схема 2 НИОТ + DOR
- При наличии показаний в качестве основы может использоваться TDF/3TC
- В рекомендованные схемы добавлена двойная терапия с DTG + 3TC
- Первичная ВИЧ-инфекция, стр. 14
- Если тест на резистентность недоступен, в качестве схемы для начала терапии рекомендованы ИИ или ИП/б с высоким генетическим барьером
- Стратегии смены схем для пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, стр. 15
- На основании результатов большого количества клинических исследований включена двойная терапия DTG + 3TC
- На основании результатов некоторых исследований включена двойная терапия DRV/b + RPV
- Не рекомендована монотерапия ИП/б
- Лечение беременных женщин, живущих с ВИЧ, или женщин, планирующих беременность, стр. 17
- Обновлен весь раздел, добавлены рекомендации по лечению при различных сценариях (Таб. 1, 2 и 3)
- АРТ при ко-инфекции ВИЧ/ТБ, стр. 20
- Добавлены новые таблицы (АРТ при ко-инфекции ВИЧ/ТБ и лекарственное взаимодействие)
- Постконтактная профилактика (ПКП), стр. 22
- TAF/FTC, RAL 1 р/сут и BIC включены в качестве возможных препаратов для схем ПКП
- Доконтактная профилактика (ДКП), стр. 23
- TAF/FTC включен в качестве альтернативного препарата для МСМ и трансгендерных женщин

Раздел Лекарственное взаимодействие

- В таблицы внесены самые последние данные по лекарственному взаимодействию, добавлены BIC и DOR, удалены старые АРВ-препараты (включая старые ИП, ddI и d4T), стр. 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 и 39
- В таблицы по рекомендациям для пациентов с затрудненным глотанием и модификации дозировки при почечной и печеночной недостаточности добавлена информация по DOR и препарату TDF/3TC/DOR, стр. 40, 42, 43
- Новая таблица «Рекомендованные дозировки препаратов гормональной терапии при их использовании в высоких дозировках при гендерном переходе» содержит руководство по корректировке дозировки для преодоления ЛВ с АРВ-препаратами, стр. 49
- Для предотвращения неправильного назначения лекарств у пожилых ЛЖВ добавлены две новые таблицы: «Топ-10 классов препаратов, которые не следует назначать пожилым ЛЖВ» и «Препараты, не относящиеся к ВИЧ, требующие корректировки дозировки при почечной недостаточности», стр. 45, 47, 48

Раздел Сопутствующие заболевания

- Во все таблицы внесены самые последние данные, добавлены BIC и DOR, из всех разделов удалены старые АРВ-препараты (включая старые ИП, ddI и d4T), кроме раздела по липоатрофии, стр. 57, 67, 74-76, 78, 87, 90-91 и 94
- В раздел по изменению стиля жизни внесена информация по использованию электронных сигарет, стр. 53
- В рекомендации по скринингу заболеваний почек внесено использование соотношения альбумин/креатинин при нарушении клубочковой фильтрации и соотношения белок/креатинин для скрининга и диагностики АРВ-ассоциированной тубулопатии, стр. 64-66
- Обновлены целевые значения для липидов и пороговое значение для модификации с 20% 10-летнего суммарного риска ССЗ до 10% 10-летнего суммарного риска ССЗ, стр. 54 и 60
- Обновлены целевые показатели артериального давления, стр. 54-55
- Обновлена часть по лечению гипертонии, и теперь в нее включены измененные рекомендации по секвенированию лекарств и рекомендации по применению лекарств, стр. 56
- Добавлен 4-й шаг в лечении заболеваний печени у ЛЖВ, включающий стратификацию риска на основе инструментов прогнозирования риска и транзитной эластографии, а также обновлен алгоритм наблюдения за варикозом, стр. 69

- Внесены небольшие изменения в рекомендации по скринингу ГЦК у ЛЖВ с ВГВ без цирроза, стр. 8, 52, 71 и 95
- В раздел о сексуальном здоровье добавлена информация о Н=Н, включая то, как это влияет на варианты зачатия для ЛЖВ и их партнеров и на скрининг менопаузы, стр. 80
- В раздел, посвященный депрессии, включена информация о влиянии депрессии на общее самочувствие, стр. 84
- В разделе, посвященном когнитивным расстройствам, рекомендации по модификации АРТ основаны на тесте на резистентность спинномозговой жидкости или на вероятной токсичности АРТ, стр. 88

Раздел Ко-инфекция вирусного гепатита С

- Изменено название раздела на "Ведение и лечение ко-инфекции вирусного гепатита С у ЛЖВ", стр. 95
- Изменена структура раздела: Общие рекомендации, стр. 95 Лечение и мониторинг пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ, стр. 96 и Лечение и мониторинг пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, стр. 97
- В разделе Сопутствующие заболевания обновлены рекомендации по скринингу на ГЦК, стр. 8, 52, 71 и 95
- Обновлены практические рекомендации по диагностике фиброза печени и добавлена таблица предельных значений неинвазивных тестов для выявления значительного фиброза и цирроза печени, стр. 95 и 102
- Обновлен раздел по реактивации ВГВ, стр. 96
- Обновлены рекомендации по лечению пациентов с неудачей лечения ПППД, стр. 97
- Таблица ПППД была обновлена и разделена на две части: предпочтительные схемы и альтернативные схемы лечения, стр. 98 и 99
- Обновлены данные по лечению недавно приобретенной инфекции ВГС, стр. 101
- Обновлены разделы по ВГЕ и ВГД, стр. 95 и 103

Раздел Оппортунистические инфекции

- Добавлена таблица по началу АРТ при наличии оппортунистических инфекций, стр. 104
- Добавлена таблица по клиническим проявлениям и ведению пациентов с воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ), стр. 104
- Обновлены рекомендации по лечению следующих ОИ: CMV, HSV, VZV, гистоплазмозу, криптококковой инфекции, стр. 108-111
- Из раздела по ОИ удалены рекомендации по начальному и рецидивирующему генитальному ВПГ/ВПГ слизистых оболочек. Вместо этого добавлена информация в раздел Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин, живущих с ВИЧ, стр. 110
- Добавлены рекомендации по лечению таларомикоза, стр. 110
- В раздел по туберкулезу добавлена информация по ведению МЛУ-ТБ, стр. 115, а также детальная информация по дозировкам всех препаратов для лечения ТБ, часто встречающимся нежелательным явлениям и применению с АРТ, стр. 117

Более детальное описание изменений в версии 10.0 по сравнению с версией 9.1 можно найти по ссылке: <http://www.eacsociety.org/guidelines/Details.from-version-9.1to10>

Рекомендации EACS доступны он-лайн по ссылке <http://www.eacsociety.org> и в приложении EACS Guidelines App

Печать	
Издатель	Европейское клиническое общество СПИДа (EACS)
Члены экспертных групп	Хосе Аррибас, Катия Марзолини, Патрик Маллон, Андри Раух, Оле Кирк
Председатель и координатор	Мануэль Баттегей и Лене Риом
Графический дизайн	Notice Kommunikation & Design, Цюрих
Верстка и перевод	SEVT Ltd., Лондон
Версия, дата	10.0, ноябрь 2019
Авторские права	EACS, 2019

Экспертные группы

Медицинский секретариат

Медицинский секретариат EACS отвечает за согласование и обновление руководящих принципов EACS на основе рекомендаций, полученных от пяти экспертных групп EACS.

Председатель Рекомендаций: Мануэль Баттегай
Базель, Швейцария

Координатор Рекомендаций: Лене Риом
Копенгаген, Дания

Лечение ВИЧ-инфекции

Председатель: Хоче Аррибас
Вице-председатель:

Молодой ученый:

Антонелла д'Арминио-Монфорте
Мануэль Баттегай
Маргерита Бракки
Никос Дедес
Андржей Хорбан
Кристин Катлама
Инга Латышева
Йенс Д. Лундгрэн
Шийна Макормак
Кристина Муссини
Франсуа Раффи
Питер Райсс
Ханс Юрген Стеллбринк
Марта Василив

Мадрид, Испания
Жан-Мишель Молина
Мадрид, Испания
Роза Де Мигель Бакли
Мадрид, Испания
Милан, Италия
Базель, Швейцария
Лондон, Великобритания
Афины, Греция
Варшава, Польша
Париж, Франция
Санкт-Петербург, Россия
Копенгаген, Дания
Лондон, Великобритания
Модена, Италия
Нант, Франция
Амстердам, Нидерланды
Гамбург, Германия
Львов, Украина

Межлекарственные взаимодействия

Председатель: Катия Марзолини
Вице-председатель: Джованни Гуаральди, Модена, Италия
Сара Гиббонс
Франсуаз Ливио

Базель, Швейцария
Ливерпуль, Великобритания
Лозанна, Швейцария

Сопутствующие заболевания

Председатель: Патрик Маллон
Вице-председатель: Алан Уинстон, Лондон, Великобритания
Молодой ученый: Ифе Коттер
Мануэль Баттегай
Георг Беренс
Марк Бауэр
Паола Синке
Саймон Коллинз
Джюльет Компстон
Стефан Де Вит
Леонардо М. Фаббри
Кристоф А. Фукс
Джованни Гуаральди
Юстина Д. Ковальска
Йенс Д. Лундгрэн
Эстебан Мартинес
Катия Марзолини
Хосе М. Миро
Евгения Негредо
Сократ Папапоулос
Рено дю Паскье
Нейл Поултер
Петер Райсс
Лене Риом
Джиада Себастьяни

Дублин, Ирландия
Лондон, Великобритания
Дублин, Ирландия
Базель, Швейцария
Ганновер, Германия
Лондон, Великобритания
Милан, Италия
Лондон, Великобритания
Кембридж, Великобритания
Брюссель, Бельгия
Модена, Италия
Арау, Швейцария
Модена, Италия
Варшава, Польша
Копенгаген, Дания
Барселона, Испания
Базель, Швейцария
Барселона, Испания
Барселона, Испания
Лейден, Нидерланды
Лозанна, Швейцария
Лондон, Великобритания
Амстердам, Нидерланды
Копенгаген, Дания
Монреаль, Канада

Ко-инфекция с вирусными гепатитами

Председатель: Андри Раух
Вице-председатель: Санджей Багани, Лондон, Великобритания
Молодой ученый: Чарльз Бегелин, Берн, Швейцария
Хуан Беренгер
Кристоф Безеке
Рафаэлле Бруно
Свилен Конов
Карин Лакомб
Штефан Маусс
Луиш Мендао
Ларс Петерс
Массимо Пуоти
Юрген Рокштро

Берн, Швейцария
Мадрид, Испания
Бонн, Германия
Павиа, Италия
Лондон, Великобритания
Париж, Франция
Дюссельдорф, Германия
Лисабон, Португалия
Копенгаген, Дания
Милан, Италия
Бонн, Германия

Оппортунистические инфекции

Председатель: Оле Кирк
Вице-председатель: Паола Синке
Молодой ученый: Дарья Подлекарева
Хуан Амбросиони
Натали Де Кастро
Герд Феткенхойер
Гансякоб Фуррер
Хосе М. Миро
Кристиана Опра
Антон Позняк
Ален Вольни-Ан

Копенгаген, Дания
Милан, Италия
Барселона, Испания
Париж, Франция
Кельн, Германия
Берн, Швейцария
Барселона, Испания
Бухарест, Румыния
Лондон, Великобритания
Париж, Франция

Представитель Wave:
Юстина Д. Ковальска

Варшава, Польша

Правление

Юрген Рокштро (президент)
Санджей Багани (вице-президент)
Анн Салливан (секретарь)
Эстебан Мартинес (казначей)
Фиона Малкаи (предыдущий президент)
Антонелла д'Арминио-Монфорте
Мануэль Баттегай
Георг Беренс
Кристин Катлама
Йенс Д. Лундгрэн
Кристина Муссини
Кристиана Опра
Питер Райс
Аннемари Венсинг

Бонн, Германия
Лондон, Великобритания
Лондон, Великобритания
Барселона, Испания
Дублин, Ирландия
Милан, Италия
Базель, Швейцария
Ганновер, Германия
Париж, Франция
Копенгаген, Дания
Модена, Италия
Бухарест, Румыния
Лондон, Великобритания
Амстердам, Нидерланды
Утрехт, Нидерланды

Сокращения

Аббревиатуры антиретровирусных (АРВ-) препаратов

3TC	ламивудин	ИИ	ингибитор интегразы
ABC	абакавир	ИП	ингибитор протеазы
ATV	атазанавир	ИП/б	ингибитор протеазы, фармакологически бустированный
BIC	биктегравир		
COBI	кобицистат (если используется как бустер, то: =/с или =/к)		
d4T	ставудин	ИП/с	ингибитор протеазы, фармакологически бустированный
ddI	диданозин		
DOR	доравирин		
DRV	дарунавир		
DTG	долутегравир	ИП/г	ингибитор протеазы, фармакологически бустированный
EFV	эфавиренз		
EVG	элизтегравир		
ENF	энфувиртид (Т-20)		
ETV	этравирин	НИОТ	нуклеоз(т)идный ингибитор обратной транскриптазы
FI	ингибитор слияния		
FPV	фосампренавир		
FTC	эмтрицитабин	ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
IDV	индинавир		
LPV	лопинавир		
MVC	маравирик		
NVP	невирапин		
RAL	ралтегравир		
RPV	рилпивирин		
RTV	ритонавир (если используется как бустер, то: =/г или =/р)		
SQV	саквинавир		
TAF	тенофовира алафенамид		
TDF	тенофовира дизопроксил фумарат		
TPV	типранавир		
ZDV	зидовудин		

Другие сокращения

СКД-EPI	формула СКД-EPI	АД	артериальное давление
DXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	АЛТ	аланин-аминотрансфераза
FDC	комбинированный препарат с фиксированной дозировкой	АМ/К	соотношение альбумин мочи/креатинин
FRAX	FRAX (методика и инструментарий для оценки риска перелома)	АПД	антивирусные препараты прямого действия
IGRA	анализ продукции гамма-интерферона	АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
LABA	B2-агонист длительного действия	АРТ	антиретровирусная терапия
LAMA	антагонист мускаринового рецептора длительного действия	АСТ	аспартат-аминотрансфераза
Mg	магний	АФП	альфа-фетопроtein
PEG-IFN	пегилированный интерферон	БМ/К	соотношение белок мочи/креатинин
PPD	туберкулиновая проба (проба Манту)	ВБ	вестерн-блоттинг
RAS	мутации, связанные с резистентностью	в/в	внутривенно
RBV	рибавирин	ВВЗ	вирус варицелла-зостер
SABA	B2-агонист кратковременного действия	В/М	внутримышечно
SAMA	антагонист мускаринового рецептора кратковременного действия	ВГА	вирус гепатита А
TMP-SMX	триметоприм сульфаметоксазол	ВГВ	вирус гепатита В
Zn	цинк	ВГС	вирус гепатита С
		ВГД	вирус гепатита D
		ВГЕ	вирус гепатита E
		ВИЧАН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
		ВИЧАД	ВИЧ-ассоциированная деменция
		ВЛГ	венерическая лимфогранулема
		ВН	вирусная нагрузка (РНК ВИЧ)
		ВПГ	вирус простого герпеса
		ВПЧ	вирус папилломы человека

ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета	ПМР	передача от матери к ребенку
ГТ	генотип	ППО	пересадка паренхимальных органов
ГРС	гепаторенальный синдром	ППТ	проксимальная почечная тубулопатия
ГТЛУ	генотипический тест на лекарственную устойчивость	ПТГ	паратиреоидный гормон
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома	РГЧ	реакция гиперчувствительности
ДКП	доконтактная профилактика	РКИ	рандомизированные клинические исследования
ИБС	ишемическая болезнь сердца	РОГК	рентгенография органов грудной клетки
ИК	ингаляционные кортикостероиды	САП	специфический антиген простаты
ИМТ	индекс массы тела	СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ИПП	ингибитор протонной помпы	сМДПЗ	сокращенная формула модификации диеты при почечных заболеваниях
ИППП	инфекция, передаваемая половым путем	СМЖ	спинномозговая жидкость
ИФН, IFN	интерферон	ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
КАРТ	комбинированная АРТ	ТГ	триглицериды
ЛВ	лекарственное взаимодействие	ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ	УВО	устойчивый вирусологический ответ
ЛНКР	легкое нейрокогнитивное расстройство	УЗ	ультразвук
ЛПВП-х	ЛПВП-холестерин	ХЗП	хроническое заболевание почек
ЛПНП-х	ЛПНП-холестерин	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
МК	метилксантины	ФДЭ-4	ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью	ЦМВ	цитомегаловирус
МПК	минеральная плотность костей	ЦНС	центральная нервная система
МРТ	магнитно-резонансная томография	ЩФ	щелочная фосфатаза
МСМ	мужчины, имеющие половые связи с мужчинами	ЭКГ	электрокардиограмма
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени	1 р/сут	один раз в сутки
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит	2 р/сут	два раза в сутки
НП	нейропсихологический	3 р/сут	три раза в сутки
ОАК	общий (клинический) анализ крови	4 р/сут	четыре раза в сутки
ОИ	оппортунистические инфекции		
ОВИ	острая ВИЧ-инфекция		
ОПП	ортопическая трансплантация печени		
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации		
ОХ	общий холестерин		
П/К	подкожно		
п/о	перорально		
ПАП	мазок по Папаниколау		
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ		
ПВИ	первичная ВИЧ-инфекция		
ПИН	потребление инъекционных наркотиков		
ПКО	предел количественного определения		
ПКП	постконтактная профилактика		

Часть I Обследование ЛЖВ при первичном и последующих посещениях

	Оценка	В момент постановки диагноза за ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
АНАМНЕЗ						
Медицинский	Полный медицинский анамнез, в том числе:	+	+	Первое посещение	При переводе пациента к другому врачу, повторить обследование	54, 55-56
	• Семейный анамнез (в т.ч. ранние ССЗ, диабет, гипертония, хронические заболевания почек)	+		Первое посещение	Ранние ССЗ: сердечно-сосудистые нарушения у родственников первой степени родства (мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 65 лет)	
	• Сопутствующая лекарственная терапия ^(f)	+	+	Каждое посещение		
	• Прошлые и текущие сопутствующие заболевания	+	+	Каждое посещение		
	• Прививочный анамнез	+		Ежегодно	Определить титр антител и провести вакцинацию, в случае показаний, см. Вакцинация	
Психосоциальный	Образ жизни (употребление алкоголя, курение, питание, физические нагрузки, употребление наркотиков)	+	+	Каждые 6-12 месяцев	При неблагоприятном образе жизни и наличии вредных привычек требуется более частое наблюдение	53
	Трудовая деятельность	+	+	Каждое посещение	Проконсультировать и оказать поддержку, если необходимо	
	Социальное и бытовое обеспечение	+	+		Проконсультировать, если необходимо	
	Психологические заболевания	+	+			
	Партнер и дети	+			Провести тестирование партнера и детей, если они подвержены риску	
Сексуальное и репродуктивное здоровье	Анамнез половой жизни	+		Каждые 6-12 месяцев	Принять меры для решения проблем, связанных с нарушением половой функции Если имеется риск передачи половым путем, то его следует устранить	80-83
	Безопасный секс	+				
	Статус партнера и раскрытие статуса	+			Рассмотреть вопрос начала АРТ у ВИЧ-дискордантных пар	
	Проблемы зачатия	+	+			
	Гипогонадизм (включая климакс)	+	+	Согласно показаниям	Пациенты с жалобами на нарушение половой функции	80, 82
ПОСТРЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ						
	Менопауза	+	+	Ежегодно/ Согласно показаниям	Скрининг на симптомы перименопаузы у женщин ≥ 40 лет	80
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ						
Вирусология	Подтверждение положительного результата теста на антитела к ВИЧ	+		Каждые 3-6 месяцев В случае вирусологической неудачи	Более частое наблюдение ВН ВИЧ в начале АРТ Провести тест на генотипическую резистентность перед началом АРТ, если он прежде не проводился либо если имеется риск суперинфекции	11-13
	ВН ВИЧ в плазме крови	+	+			
	Тест на генотипическую резистентность и подтип	+	+/-			
	R5-тропизм (при наличии)		+/-		Провести скрининг, если в схеме лечения предусмотрен антагонист R5-тропного вируса	
Иммунология	CD4: абсолютное количество, соотношение CD4/CD8 и % (можно также: CD8 и %)	+	+	Каждые 3-6 месяцев	Ежегодно при стабильном состоянии на АРТ и если количество CD4 > 350 кл/мкл ^(h) Соотношение CD4/CD8 является прогностическим фактором развития серьезных заболеваний	11-13
	HLA B*57:01 (при наличии)	+	+/-		Перед началом АРТ с АВС провести скрининг, если он ранее не проводился, стр. 11-12, 24	
КО-ИНФЕКЦИИ						
ИППП	Серологический тест на сифилис	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	Более часто проводить скрининг при наличии риска	14, 80
	Скрининг на ИППП	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	Провести скрининг при наличии риска и во время беременности	
Вирусный гепатит	Скрининг на ВГА	+		Ежегодно/ Согласно показаниям	При наличии риска (напр., МСМ) провести скрининг, при отсутствии иммунитета провести вакцинацию	79, 95-97
	Скрининг на ВГС	+			Ежегодный скрининг, если риск остается (напр., МСМ, ПИН). Определить уровень РНК ВГС, если тест на антитела к ВГС положителен или есть подозрение на острую инфекцию.	
	Скрининг на ВГВ	+	+		Ежегодный скрининг для восприимчивых пациентов; при отсутствии иммунитета провести вакцинацию. Применять АРТ с TDF или TAF у пациентов-неотвечиков на вакцинацию	
	Скрининг на ВГД			Согласно показаниям	Все лица с положительным HBs-Ag также должны проходить скрининг на коинфекцию ВГД	95, 103

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
	Скрининг на ВГЕ			Согласно показаниям	Провести скрининг пациентов с симптомами, соответствующими острому гепатиту, с необъяснимым повышением аминотрансфераз или повышенными значениями анализов функции печени, с невралгической амиотрофией, синдромом Гийена-Барре, энцефалитом или протеинурией. Включите анти-ВГЕ IgG и IgM и текст на нуклеиновые кислоты для выявления РНК ВГЕ в крови и, если возможно, в стуле	103
Туберкулез	РОГК	+		Повторить скрининг в случае контакта	Рассмотреть вопрос о регулярной РОГК для пациентов из групп населения с высокой распространенностью ТБ. В некоторых национальных рекомендациях учитывается этническая принадлежность, количество CD4 и использование АРТ для определения показаний к скринингу скрытой ТБ-инфекции. Проба Манту/IGRA в зависимости от доступности и местного стандарта лечения. Однако, тестирование IGRA должно проводиться до пробы Манту, если планируется использование обоих методов, из-за риска ложноположительного результата на тест IGRA после пробы Манту. См. Диагностика и лечение туберкулеза у ЛЖВ	20, 114
	Проба Манту	+				
	IGRA для отдельных групп населения с высоким риском (при наличии)	+				
Другие	Серологический тест на вирус ветряной оспы	+			Провести вакцинацию в случае показаний	79
	Серологический тест на корь/краснуху	+			Провести вакцинацию в случае показаний	
	Серологический тест на токсоплазмоз	+				79
	Серологический тест на ЦМВ	+				
	Скрининг на антиген криптококка	+/-			Провести скрининг на антиген криптококка в сыворотке крови, если количество CD4 < 100 кл/мкл	
	Серологический тест на лейшманию	+/-			Скрининг с учетом страны пребывания/происхождения	
	Обследование на тропических паразитов (в т.ч. серологический тест на шистосомоз)	+/-			Скрининг с учетом страны пребывания/происхождения	
	Вирус гриппа	+		Ежегодно	Для всех ЛЖВ, см. Вакцинация	79
	Стрептококковая пневмония	+			Нет рекомендаций относительно повторной иммунизации, см. Вакцинация	79
Вирус папилломы человека	+			Согласно показаниям	Провести вакцинацию тремя дозами всех ЛЖВ в возрасте 9-40 лет. Если установлено инфицирование ВПЧ, эффективность вакцины сомнительна, см. Вакцинация	79
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ						
Гематология	ОАК	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Гемоглобинопатии	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
	G6PD	+			Проводить скрининг пациентов с высоким риском	
Композиционный состав тела	Индекс массы тела	+	+	Ежегодно		53
Сердечно-сосудистые заболевания	Оценка риска (по Фреммингемской шкале (i-ii))	+	+	Каждые 2 года	Требуется проводить для всех мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет, не имеющих ССЗ	54
	ЭКГ	+	+/-	Согласно показаниям	Предусмотреть проведение исходной ЭКГ, прежде чем начать АРВ-препараты, в связи с приемом которых могут возникнуть проблемы проводимости	
Гипертония	Артериальное давление	+	+	Ежегодно		55-56
Липиды	ТС, HDL-с, LDL-с, TG (iv)	+	+	Ежегодно	Если нужно для медицинского вмешательства - повторить натошак (т.е. не потребляя калории в течение 8 часов или более)	60
Глюкоза	Глюкоза в сыворотке крови	+	+	Ежегодно	Рассмотреть вопрос об оральном тесте на толерантность к глюкозе/HbA1c, если уровни глюкозы натощак равны 5,7-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)	58-59
Заболевания легких	Респираторные симптомы и факторы риска (xii)	+	+	Ежегодно	При жалобах на сильную одышку при сохраненном объеме легких может быть выполнена эхокардиография - для исключения сердечной недостаточности и/или легочной гипертензии	89
	Спирометрия			Согласно показаниям	Спирометрию необходимо проводить всем пациентам с симптомами (xii)	
Заболевания печени	Оценка риска (v)	+	+	Ежегодно		69-72
	АЛТ/АСТ, ЩФ, билирубин	+	+	Каждые 3-12 месяцев	Более частое наблюдение перед назначением гепатотоксичных препаратов и во время их применения.	
	Определение стадии фиброза печени			Каждые 12 месяцев	У пациентов с коинфекцией ВГС и/или ВГВ (например, ФиброСкан, сывороточные маркеры фиброза)	69-72
	УЗИ печени			Каждые 6 месяцев	У пациентов с циррозом печени (xiii)	69-72

	Оценка	В момент постановки диагноза ВИЧ	Прежде чем начать АРТ	Частота наблюдений	Примечания	См. стр.
Заболевания почек	Оценка риска ^(vi)	+	+	Ежегодно	Более частое наблюдение, если СКФ <90 мл/мин, присутствуют факторы риска ХЗП ^(vi) и/или перед назначением и во время приема нефротоксичных препаратов ^(ix)	64-65
	рСКФ (СКД-EPI) ^(vii)	+	+	Каждые 3-12 месяцев		
	Полосковый анализ мочи ^(viii)	+	+	Ежегодно		
Заболевания костей	Биохимия крови на выявление заболеваний костей: кальций, фосфаты (PO ₄), ЩФ	+	+	Каждые 6-12 месяцев		61-63
	Оценка риска ^(x) (FRAX® ^(xi)) для пациентов старше 40 лет	+	+	Раз в 2 года		
Витамин D	25(ОН) витамин D	+		Согласно показаниям	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	62
Нейро-когнитивные расстройства	Опросник для скрининга	+	+	Согласно показаниям	Скрининг всех пациентов без отягощающих факторов. В случае выявления патологии или симптомов, см. методику на стр. 88 для дальнейшего обследования.	88
Депрессия	Опросник	+	+	Согласно показаниям	Проводить скрининг пациентов с высоким риском	84-85
Рак	Маммография			Раз в 1-3 года	Женщины в возрасте 50-70 лет	52
	ПАП-мазок или жидкостная цитология			Раз в 1-3 года	ВИЧ-положительные женщины старше 21 года	
	Ректальное исследование и аноскопия			Раз в 1-3 года	МСМ и пациенты с дисплазией, ассоциированной с ВПЧ. Доказательства пользы неизвестны	
	УЗИ и тест на альфа-фетопроtein			Каждые 6 месяцев	В спорных случаях; для пациентов с циррозом печени и пациентов с коинфекцией ВГВ с высоким риском развития ГЦК ^(xiii)	
	Другие				Спорно	

Если ЛЖВ стабильно принимает АРТ в течение 6 месяцев и более без каких-либо серьезных проблем, можно рассмотреть возможность использования альтернативных методов, таких как электронная почта/телефон/или другие электронные средства (Graduate partnership programme, GPP). Такая форма консультации может быть такой же эффективной, как и очная консультация, если она надлежащим образом описана в клиническом протоколе.

В проекте EmERGE, финансируемом Европейским Союзом, в настоящее время рассматривается возможность таких интервенций <https://www.emerge-project.eu>

- i Пересмотреть все лекарства, совместно применяемые с АРТ, которые могут взаимодействовать с ними или способствовать ухудшению сопутствующих заболеваний; см.
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными средствами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с противомалярийными препаратами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами
 - Взаимодействие АРВ-препаратов с ПППД и www.hiv-druginteractions.org
- ii При стабильном состоянии на АРТ, неопределяемой ВН ВИЧ и количестве клеток CD4 > 350 кл/мкл, проводить анализ на CD4 один раз в год
- iii Есть формула оценки риска, разработанная на основании данных групп ВИЧ-инфицированных пациентов (см: <http://www.chip.dk/Tools>). Примечание: если пациент принимает препараты для контроля дислипидемии и/или гипертонии, оценка риска должна интерпретироваться с осторожностью
- iv Расчет ЛПНП-холестерина для случаев, когда уровень триглицеридов не является высоким, можно найти на <http://www.hivpv.org/>.
- v Факторы риска хронического заболевания печени: алкоголь, вирусные гепатиты, ожирение, диабет, резистентность к инсулину, гиперлипидемия, прием гепатотоксичных препаратов
- vi Факторы риска ХЗП: гипертония, диабет, ССЗ, семейный анамнез, принадлежность к негроидной расе, вирусные гепатиты, низкое количество клеток CD4, курение, возраст (старше среднего), сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами
- vii рСКФ: использовать формулу СКД-EPI на основании уровня креатинина в сыворотке крови, гендерной принадлежности, возраста и этнической принадлежности, т.к. количественный анализ рСКФ действителен при >60 мл/мин. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу модификации диеты при почечных заболеваниях (сМДПЗ) или формулу Кокрофта-Голта (КГ); см. <http://www.chip.dk/Tools>

- viii Некоторые эксперты рекомендуют соотношения АМ/К (альбумин мочи/креатинин) или БМ/К (белок мочи/креатинин) в качестве скринингового теста на протеинурию у всех пациентов. АМ/К главным образом выявляет заболевание почечных клубочков. Применяется для пациентов с диабетом. БМ/К определяет общий белок, вторичный по отношению к заболеваниям почечных клубочков и канальцев, и может использоваться для скрининга на токсичность АРВ-препаратов, стр. 64
- ix Разработаны различные модели для определения 5-летней шкалы риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных АРВ-препаратов, с учетом как связанных, так и не связанных с ВИЧ факторов риска [12], [13]
- x Классические факторы риска: возраст (старше среднего), женский пол, гипогонадизм, переломы бедра в семейном анамнезе, низкий ИМТ (≤19 кг/м²), дефицит витамина D, курение, недостаток физических нагрузок, низкотравматичный перелом в анамнезе, избыточное потребление алкоголя (>3 стандартных доз в день), прием стероидов (минимум 5 мг в течение >3 мес.).
- xi Разработанный ВОЗ инструмент для оценки риска переломов (FRAX®): www.shef.ac.uk/FRAX
- xii Респираторные симптомы: одышка, хронический кашель и мокрота. Факторы риска: курение, род занятий, загрязнение воздуха и факторы защиты организма, включая предыдущие ПХФ или ТБ, рецидивирующую пневмонию и дефицит альфа-1-антитрипсина. Диагностику ХОБЛ следует предусмотреть для пациентов старше 35 лет, у которых имеется фактор риска (курение в прошлом или в настоящем) и наблюдается одышка при физической нагрузке, хронический кашель, постоянное выделение мокроты, частые "зимние" бронхиты или сухие свистящие хрипы
- xiii Скрининг на ГЦК рекомендован всем пациентам, инфицированным ВГВ или ВГС (даже если ВГС вылечен и репликация ВГВ лекарственно подавлена) в условиях, где доступно лечение ГЦК. Хотя экономическая эффективность скрининга ГЦК у лиц с фиброзом F3* является неопределенной, на основе индивидуальной оценки риска может рассматриваться эпиднадзор (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). У пациентов с ВГВ без цирроза скрининг ГЦК должен соответствовать современным рекомендациям EASL. Факторы риска ГЦК в этой группе населения включают: семейный анамнез ГЦК, этническую принадлежность (азиаты, африканцы), ВПЧ и возраст > 45 лет. Рекомендации EASL предлагают использовать методологию PAGE-B у пациентов европеоидной расы для оценки риска развития ГЦК, однако эта методология не была валидирована для применения у ЛЖВ, см. стр. 52, 71 и 95.
- * См. таблицу предельных значений неинвазивных тестов для выявления значительного фиброза и цирроза печени, стр. 102. Комбинация биомаркеров крови, комбинация измерения жесткости печени и анализов крови или повторных анализов может улучшить точность, см. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>

Часть II АРТ у ЛЖВ

В этом разделе представлен обзор важных аспектов лечения ЛЖВ, начинающих или продолжающих АРТ. Рекомендации основаны на ряде доказательств, в частности, на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований. Были учтены и другие данные, в том числе когортные исследования. При ограниченном количестве доказательств лучшая клиническая практика выбиралась достижением консенсуса членов экспертной группы. Раздел об АРТ достаточно обширный и, учитывая практику начала терапии независимо от количества CD4, в нее включен важный раздел о готовности пациента к началу АРТ. Рекомендации по лечению основаны на зарегистрированных в Европе лекарствах и варьируются от схем начала терапии до схем переключения для пациентов с вирусологической супрессией или вирусологической неудачей. Мы выделили две важные области АРТ: беременность и туберкулез. Также в главу включены сведения об использовании ДКП, которая сейчас активно внедряется в Европе.

Оценка готовности ЛЖВ начинать и продолжать АРТ^(ix)

Цель: помочь пациентам начать и/или продолжать АРТ	
<p>Чтобы снизить заболеваемость и смертность, связанные с ВИЧ-инфекцией, и предотвратить передачу ВИЧ (исследование START, HPTN 052, исследование PARTNER) начало АРТ рекомендуется для всех ЛЖВ, независимо от количества CD4 [1-3]. Накапливаются доказательства в пользу того, что начало АРТ в тот же день после установления диагноза ВИЧ-инфекции возможно и приемлемо для ЛЖВ. Тем не менее, необходимо провести оценку готовности пациента начать АРТ для того, чтобы позволить ему выразить свои предпочтения и не испытывать давления в отношении немедленного начала АРТ, если для этого нет клинических показаний</p> <p>Учитывая необходимость пожизненного лечения, для того, чтобы АРТ была успешной, необходима готовность пациента ее начать и непрерывно ее принимать. От осознания проблемы до начала АРТ пациент проходит путь из 5 стадий. Понимая стадию готовности пациента, врач, используя специальные методы, помогает ему начать и продолжать АРТ</p>	<p>Определите стадию готовности пациента, используя технику WEMS⁽ⁱ⁾, и проведите с ним беседу, стимулируя его к разговору и задавая вопросы, допускающие несколько ответов: "Я бы хотел поговорить с вами о лечении ВИЧ," <пауза> "что вы об этом думаете?" На основании ответов пациента, определите стадию его готовности и дальше действуйте соответствующе⁽ⁱⁱ⁾</p> <p>Незамедлительное (тот же день) начало АРТ следует серьезно рассматривать в следующих ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> - В условиях первичной ВИЧ-инфекции, особенно если есть клинические признаки и симптомы менингоэнцефалита (в течение нескольких часов). В этой ситуации врач может начать АРТ сразу после положительного первичного теста на ВИЧ до получения подтверждающих результатов тестирования на ВИЧ, таких как ВН ВИЧ - При желании ЛЖВ немедленно начать АРТ - Когда есть риск того, что пациент "потеряется" из наблюдения, если АРТ не будет назначена в тот же день
Стадии готовности к началу АРТ	
<p>Неосознанность: "Мне это не нужно, я хорошо себя чувствую". "Я не хочу об этом думать".</p>	<p>Поддержка: покажите, что вы уважаете позицию пациента / постарайтесь понять его убеждения в отношении здоровья и лечения / установите доверие / предоставьте краткую информацию в соответствии с индивидуальными потребностями пациента / назначьте дату следующего посещения.</p>
<p>Обдумывание: "Я взвешиваю "за" и "против" и не знаю, что с этим делать".</p>	<p>Поддержка: покажите, что сомневаться - это нормально / поддержите пациента в оценке "за" и "против" / оцените, в какой информации нуждается пациент и помогите ему ее найти / назначьте дату следующего посещения.</p>
<p>Подготовка: "Я хочу начать; я думаю, что лекарства позволят мне жить нормальной жизнью".</p>	<p>Поддержка: поддержите решение пациента / вместе с пациентом выберите наиболее подходящую схему лечения / расскажите ему о приверженности лечению, резистентности, побочных эффектах и т.д. / обсудите включение лечения в обычный распорядок дня / оцените веру пациента в собственные силы / оцените его самооффективность.</p> <p>Спросите: Уверены ли вы, что, начав лечение, вы сможете и дальше принимать лекарства так, как мы с вами договорились (указать, как именно)?</p> <p>Обдумайте наработку навыков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обучение приему препаратов, возможно, с применением Системы электронного мониторинга приема препарата (MEMS), например, с использованием электронных таблеток; • Лечение под непосредственным наблюдением с дальнейшим обучением • Использование напоминаний на мобильном телефоне, таблеток и т.д.; • Использование, по мере необходимости, вспомогательных средств и привлечение других людей.
<p>Действие: "Я начну АРТ сейчас".</p>	<p>"Последняя проверка": После того, как план лечения разработан, готов ли пациент начать АРТ, и есть ли АРТ в наличии?</p>
<p>Лечение: "Я буду продолжать" или "У меня есть затруднения, которые продолжаются в течение длительного времени"</p> <p>Предостережение: Пациент может вернуться на одну из предыдущих стадий, даже со стадии "лечение" на стадию "неосознанность"</p>	<p>Оценка: Приверженность - каждые 3-6 месяцев⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <p>Оцените приверженность: Пациентам с хорошей приверженностью: покажите, что вы цените их успехи.</p> <p>Оценка: Мнение самого пациента о том, может ли он продолжать лечение и соблюдать схему лечения.</p> <p>Спросите: Вы уверены, что в следующие 3-6 месяцев вы будете принимать эти лекарства?</p> <p>Для пациентов с неудовлетворительной приверженностью: используйте метод "отражения"^(iv) при обсуждении проблем; задавайте вопросы, допускающие несколько ответов, для выявления неправильных убеждений.</p> <p>Оценка: Стадии готовности; в зависимости от нее - оказание поддержки пациенту</p> <p>Оценка: Препятствия и облегчающие факторы^(v).</p> <p>Назначьте дату следующего посещения и еще раз окажите поддержку пациенту</p>

Есть несколько барьеров, которые могут влиять на принятие решений о начале АРТ и приверженность	
Выявление и обсуждение препятствий и облегчающих факторов	
<p>Систематической оценке должны подлежать:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депрессия^(vi), см. стр. 84-85 • Когнитивные проблемы^(vii), см. стр. 88 • Злоупотребление алкоголем или рекреационными наркотиками^(viii), см. стр. 51 	<p>Темы для обсуждения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Социальная поддержка и раскрытие статуса • Медицинское страхование и непрерывность поставок препаратов • Факторы, связанные с лечением
<p>Выявляйте, обсуждайте и устраняйте проблемы с привлечением, по мере возможности, врачей-специалистов различных профилей</p>	

- i WEMS: Ожидание (Waiting) (> 3 сек.), Отклик (Echoing), Отзеркаливание (Mirroring), Резюме (Summarising) [4]
- ii Пациенты, приходящие к врачу, могут находиться на разных стадиях готовности: неосознанность, осознание или подготовка. Прежде всего, нужно определить ту стадию, на которой находится пациент, а затем поддержать его и далее действовать соответственно. В случае позднего обращения за медицинской помощью (CD4 < 350 кл/мкл), следует начать АРТ незамедлительно. Пациент нуждается в пристальном наблюдении и оптимальной поддержке. Назначьте дату следующего посещения на ближайшее время, т. е., через 1-2 недели
- iii Рекомендуемые вопросы по приверженности: "Как часто в последние 4 недели вы пропускали прием препаратов для лечения ВИЧ: каждый день, более 1 раза в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц, никогда?" / "Случалось ли вам пропускать два или более приемов подряд?" [5]

- iv Отзеркаливание: повторение того, что пациент сказал или выразил невербальным образом (например, гнев или разочарование) БЕЗ введения новых элементов путем новых вопросов или сообщений.
- v Приверженность долгосрочному лечению [6]
- vi Опросник PHQ-2 или PHQ-9 [7]. Метаанализ показывает постоянную связь между депрессией и неприверженностью к АРТ не только у пациентов с клинической депрессией. Таким образом, оценка и интервенция, направленная на снижение тяжести депрессивных симптомов, важны даже при субклинической форме. Задайте вопросы: "Беспокоили ли вас следующие проблемы в течение последних 2 недель? 1. Вам не хотелось ничего делать. 2. У вас было плохое настроение, вы были подавлены или испытывали чувство безысходности." Ответы: Ни разу (0) / Несколько дней (1) / Более половины дней (2) / Почти каждый день (3). Если у пациента 2 или более баллов, задайте семь дополнительных вопросов, см. [8]
- vii Задайте вопросы: "Чувствуете ли вы, что в повседневной жизни вам бывает трудно сосредоточиться?" / "Чувствуете ли вы, что медленно думаете?" / "Вам не кажется, что у вас проблемы с памятью?" / "Ваши друзья или родственники когда-нибудь замечали, что у вас проблемы с концентрацией внимания или с памятью?" [9]
- viii Опросник FAST для выявления злоупотребления алкоголем, вопросы: Как часто в прошлом году Вы выпивали 6 или более порций (если женщина) или 8 или более порций (если мужчина) за один раз? Никогда=0, Реже раза в месяц=1, Раз в месяц=2, Раз в неделю=3, Каждый или почти каждый день=4. Остановитесь, если ответ 0 (Никогда). Задайте дополнительные вопросы, если ответ 1, 2, 3 или 4. См. [10]
- ix Алгоритм адаптирован из [11]

Рекомендации по началу АРТ у ЛЖВ с хронической ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение⁽ⁱ⁾

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

АРТ рекомендована всем взрослым ЛЖВ независимо от количества клеток CD4⁽ⁱ⁾

- i Назначение АРТ рекомендовано всем ЛЖВ независимо от количества CD4. В некоторых случаях (например, при низком количестве CD4 или при беременности) рекомендовано незамедлительное начало АРТ
- Начало АРТ у пациентов с ОИ может быть отложено, см. стр. 104 по началу АРТ у пациентов с конкретными ОИ. Начало АРТ у ЛЖВ с ТБ - см. стр. 20
 - Возможным исключением для немедленного начала АРТ могут быть так называемые "элитные контроллеры ВИЧ" (люди с высоким уровнем CD4 и ВН ВИЧ <1 000 копий/мл), хотя даже у таких пациентов АРТ увеличивает число CD4, уменьшает воспаление, снижает риск госпитализации и предотвращает передачу ВИЧ
 - До начала АРТ рекомендуется провести анализ на генотипическую резистентность, желательно сразу после постановки диагноза ВИЧ; в противном случае - до начала АРТ
 - Если необходимо начать АРТ до того, как будут получены результаты теста на резистентность, в схему лечения первого ряда рекомендуется включить препарат с высоким генетическим барьером к резистентности (например, ИП/б, DTG или BIC в сочетании с TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3ТС или ABC/3ТС)
 - Решение, предлагать пациенту быстрое начало АРТ, возможно, в день постановки диагноза, или отложить до проведения дополнительных исследований, зависит от условий медицинского учреждения и состояния пациента, клинических показаний для более быстрого начала АРТ и риска того, что пациент может выпасть из системы наблюдения в медицинском учреждении. Чтобы уменьшить время "потери" пациента между постановкой диагноза и началом АРТ, необходимо устранить структурные барьеры, которые влияют на этот процесс

Стартовые схемы для взрослых ЛЖВ, впервые начинающих АРТ

Перед тем, как выбрать схему АРТ, важно принять во внимание:

- Если женщина **планирует беременность**: [Антиретровирусные препараты, не рекомендованные для женщин, планирующих беременность](#)
- Если женщина **беременна**: [Антиретровирусные препараты для беременных женщин, ранее не получавших лечение](#)
- При наличии **оппортунистических инфекций**: [Схемы для начала АРТ при наличии оппортунистических инфекций](#)
- При наличии **ТБ**: [Схемы АРВ-препаратов при ко-инфекции ВИЧ/ТБ](#)
- При наличии **сопутствующих инфекций, которые могут ограничивать выбор АРВ-препаратов**: [Раздел "Сопутствующие заболевания", модификация дозировок при почечной и печеночной недостаточности](#)
- Если пациент принимает **другие препараты**: [Лекарственное взаимодействие](#)
- Если пациент испытывает **затрудненное глотание** препаратов: [Назначение АРВ-препаратов ЛЖВ с затрудненным глотанием](#)

А) Рекомендованные схемы (необходимо выбрать одну из указанных ниже схем) **

Из приведенных ниже схем для лечения ЛЖВ, начинающих АРТ, мы рекомендуем использовать небустированные ИИ с высоким генетическим барьером (DTG или BIC) в качестве предпочтительного третьего препарата. Подбор антиретровирусных схем для каждого пациента очень важен, так как при наличии резистентности могут быть показаны другие классы третьих препаратов (например, ИП/б).

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

** Непатентованные препараты (генерики) для лечения ВИЧ становятся все более доступными, и их использование может привести к значительной экономии средств. Поэтому следует поощрять применение генериков лекарственных средств, включенных в рекомендуемые схемы лечения, даже если нет схемы в виде "одна таблетка один раз в день", так как недавние исследования показали сходные вирусологические результаты у ЛЖВ, ранее не получавших АРТ, которые принимали одну таблетку и две таблетки в день.

Схема	Основные показатели	Дополнительная информация (сноски)
Рекомендованные схемы		
2 НИОТ + ИИ (ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	Отрицательный результат на HLA-B*57:01 Отрицательный результат на HBsAg	I (ABC: HLA-B*57:01, риск CC3)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DTG		II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) III Увеличение веса
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + RAL 1 p/сут или 2 p/сут		II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) IV (RAL: дозировки)
1 НИОТ + ИИ		
DTG + 3TC	Отрицательный результат на HBsAg ВН ВИЧ < 500 000 копий/мл CD4 > 200 кл/мкл	
2 НИОТ + НИОТ		
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) V (DOR: ВИЧ-2)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4 > 200 кл/мкл ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Не на ингибиторах протонной помпы С едой	II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) VI (RPV: ВИЧ-2)
2 НИОТ + ИП/р или ИП/к		
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DRV/c или DRV/r TAF/FTC/DRV/c	С едой	II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) VII (DRV/r: риск CC3)
Альтернативные схемы		
2 НИОТ + ИИ		
ABC/3TC + RAL 1 p/сут или 2 p/сут	Отрицательный HBsAg Отрицательный HLA-B*57:01	I (ABC: HLA-B*57:01, риск CC3) IV (RAL: дозировки)
TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC/EVG/c	С едой	II (TDF: TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей) VIII (EVG/c: применение при почечной недостаточности)
2 НИОТ + НИОТ		
ABC/3TC + EFV	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Перед сном или за 2 часа до ужина	I (ABC: HLA-B*57:01, риск CC3) IX (EFV: суицидальность. ВИЧ-2 или ВИЧ-1 группы 0)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Перед сном или за 2 часа до ужина	II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) IX (EFV: суицидальность. ВИЧ-2 или ВИЧ-1 группы 0)

2 НИОТ + ИП/р или ИП/к		
ABC/3TC + ATV/с или ATV/г	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Не на ингибиторах протонной помпы С едой	I (ABC: HLA-B*57:01, риск ССЗ) X (ATV/b и токсичность для почек)
ABC/3TC + DRV/с или DRV/г	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg С едой	I (ABC: HLA-B*57:01, риск ССЗ) VII (DRV/г и риск ССЗ)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + ATV/с или ATV/г	Не на ингибиторах протонной помпы С едой	II (TDF: виды пролекарств. Токсичность для почек и костей. Дозировки TAF) X (ATV/b: токсичность для почек)
Другие комбинации		
RAL 400 мг 2 р/сут + DRV/с или DRV/г	Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл CD4 > 200 кл/мкл С едой	VII (DRV/г: риск ССЗ)

Дополнительные рекомендации

- I ABC противопоказан, если HLA-B*57:01 положительный. Даже если HLA-B*57:01 отрицательный, консультация по поводу РГЧ обязательна. ABC должен применяться с осторожностью у лиц с высоким риском ССЗ (> 10%).
- II В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не фумаратной соли (тенофовира дизопроксил фумарат). Существуют генерические формы тенофовира, в которых вместо фумаратной соли содержится фосфатная, малеатная и сукцинатная соли. Они взаимозаменяемы. Там, где это возможно, комбинированные препараты, содержащие TDF, могут заменяться на комбинированные препараты, содержащие TAF. При совместном применении с препаратами, которые ингибируют Р-гликопротеин, TAF назначают в дозировке 10 мг; с препаратами, которые не ингибируют Р-гликопротеин, TAF назначают в дозировке 25 мг. Решение, использовать TDF или TAF, зависит от индивидуальных характеристик и доступности препарата. Существует ограниченное количество данных долгосрочных исследований TAF. Если схема АРТ не включает бустер, TAF и TDF имеют сходный краткосрочный риск нежелательных явлений для почек, ведущих к прекращению лечения и переломам костей. Необходимо отдавать предпочтение**** TAF***, а не TDF у пациентов с:
- установленным или высоким риском ХЗП, см. стр. 64;
 - совместным приемом с препаратами, токсичными для почек, или предшествующей токсичностью TDF, см. стр. 65;
 - остеопорозом/прогрессирующей остеопенией, высокими показателями по шкале FRAX или факторами риска, см. стр. 61;
 - переломами в анамнезе, см. стр. 81 и 63.
- *** Имеются ограниченные данные об использовании TAF с рСКФ <30 мл/мин;
- **** Экспертное мнение в ожидании клинических данных
- III Два рандомизированных контролируемых исследования (проведенных в Южной Африке и Камеруне) показали, что по сравнению с EFV лечение с применением DTG у людей, ранее не принимавших АРТ, было связано с увеличением веса, если в схему входили TAF/FTC, TDF/FTC или TDF/3TC. Влияние на увеличение веса было более значимым для женщин, принимающих схемы, содержащие как DTG, так и TAF [12], [13]
- IV RAL можно принимать как 400 мг 2 р/сут или 1200 мг (две таблетки по 600 мг) 1 р/сут. Примечание: RAL 1 р/сут не следует применять в присутствии индуктора (например, противотуберкулезных препаратов, противозипептических средств) или двухвалентных катионов (например, кальция, магния, железа); в таких случаях следует применять RAL 2 р/сут
- V DOR не эффективен при ВИЧ-2
- VI RPV не эффективен при ВИЧ-2
- VII В одном исследовании было отмечено повышение риска ССЗ при кумулятивном использовании DRV/r [14]
- VIII Применение TDF/FTC/EVG/с только если рСКФ ≥ 70 мл/мин. Не рекомендуется назначать TDF/FTC/EVG/с пациентам с рСКФ <90 мл/мин, если это не является предпочтительной схемой
- IX EFV: не назначать, если в анамнезе были попытки суицида или психическое заболевание; не эффективен в отношении штаммов группы ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы 0
- X Потенциальная почечная токсичность с ATV/b

Первичная ВИЧ-инфекция (ПВИ)

Определение первичной ВИЧ-инфекции^(i-iv)

- Контакт, при котором имел место высокий риск инфицирования, в предшествующие 6 недель и
- Определяемая ВН ВИЧ в плазме (антиген р24 и/или ВН ВИЧ) и/или
- Прогрессирующая реактивность антител к ВИЧ (отрицательная или от неопределяемой до положительной)
- Присутствие или отсутствие клинических симптомов

Классификация ПВИ^(i-iv)

- Острая инфекция: обнаружение ВИЧ (антиген р24 и/или РНК ВИЧ) при отсутствии антител к ВИЧ
- Недавняя инфекция: выявление антител к ВИЧ; в течение периода до 6 месяцев после инфицирования

Начало лечения^(v-vi)

Лечение ПВИ рекомендовано для всех ЛЖВ. При некоторых обстоятельствах рекомендовано безотлагательное начало лечения

Обстоятельства, при которых рекомендовано безотлагательное начало лечения

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

Рекомендации основаны на следующих факторах:

- Ухудшение клинических симптомов ПВИ, если они присутствуют, особенно при тяжелых общих симптомах и/или неврологических заболеваниях
- Подтвержденные преимущества раннего начала терапии:
 - вирусологические: снижение заданного значения ВН ВИЧ и размера вирусного резервуара; уменьшение генетического изменения вируса
 - иммунологические: снижение иммунной активации и воспаления; сохранение иммунной функции и целостности лимфоидной ткани; возможно, неврологическая и кишечная защита; возможно, усиление контроля после лечения и реагирования на будущие стратегии эрадикации вируса
- Как правило, короткий интервал между обнаружением ПВИ и количеством CD4 < 500 кл/мкл
- Потенциальные преимущества лечения для сообщества: снижение риска передачи. Большинство инфекций передаются людьми, которые не знают о своем ВИЧ-статусе. Так как ДКП увеличит раннюю диагностику, это очень важно с точки зрения снижения количества новых случаев и как можно более раннего начала лечения таких пациентов
- Сниженный уровень тревожности пациента и поддержка раскрытия статуса его контактам. Консультирование должно быть направлено на обсуждение преимуществ раннего начала лечения, несмотря на отсутствие продемонстрированных улучшенных долгосрочных клинических преимуществ^(v)
Если лечение начато, его следует продолжать. Последующее прерывание лечения не рекомендуется

Выбор лечения

- ЛЖВ желателно привлекать к клиническим исследованиям стратегий излечения ВИЧ
- Необходимо получить любые сведения об использовании пациентом ДКП или ПКП и принять это во внимание при выборе начальной схемы лечения
- Тест на резистентность рекомендован для всех пациентов сразу после установления диагноза. Рекомендуется провести тест на генотипирование
- Терапию можно начинать до получения результатов тестирования на резистентность. В таких случаях предпочтение следует отдавать препаратам ИП/б или ИИ с высоким генетическим барьером (DTG или BIC), чтобы увеличить барьер для резистентности всей схемы. Потенциальным преимуществом выбора DTG или BIC является более быстрое подавление ВН. Преимущество комбинирования ИП/р и ИИ не выявлено, поэтому следует рассмотреть комбинацию TDF или TAF, FTC и либо DRV/b, DTG или BIC, и, при необходимости, скорректировать схему, как только станут доступны результаты теста на резистентность и будет ВН станет неопределяемой. Если такая схема недоступна, при выборе лечения следует руководствоваться национальными эпидемиологическими данными о распространенности и формах передаваемой резистентности к лекарствам (если таковая существует и является достаточно репрезентативной).

Другие рекомендации

- Всем ЛЖВ следует пройти диагностику заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз), ВГВ, ВГС и ВПЧ, стр. 7-8. Выявление сероконверсии антител может быть отложено, но необходимо провести анализ на вирусную РНК для выявления недавнего инфицирования ВГС, стр. 101
- Всем женщинам репродуктивного возраста, живущим с ВИЧ, необходимо сделать тест на беременность
- Всем ЛЖВ необходимо провести консультирование относительно высокого риска передачи, профилактических мер и важности информирования партнеров

i РНК ВИЧ-1 начинает выявляться в плазме примерно через 11 дней после инфицирования, приблизительно за 7 дней до р24 Ag и за 12 дней до появления антител к ВИЧ

ii При возможности использовать вестерн-блот (WB) или иммуноблот для определения стадии инфекции, согласно следующим показаниям:

- Стадия I: Только положительный результат теста на РНК ВИЧ (средняя продолжительность 5 дней). Медиана ВН ВИЧ 2 000 копий/мл (IQR 300-20 000 копий/мл), и <100 копий/мл у приблизительно 10% ЛЖВ. Низкие уровни ВН ВИЧ должны быть интерпретированы с осторожностью из-за риска ложноположительного результата;
- Стадия II: Только положительный результат на РНК ВИЧ и р24 Ag (в среднем 5,3 суток). Примечание: ВН ВИЧ обычно >10 000 копий/мл.
- Стадия III: Положительный результат на РНК ВИЧ, антиген р24 и антитела к ВИЧ посредством иммуноанализа, отсутствие специфических бэндов при вестерн-блоттинге (в среднем 3,2 дней);
- Стадия IV: как Стадия III, но полосы неопределенной принадлежности на вестерн-блоте (5,6 дней);
- Стадия V: как и Стадия III, но на реактивных полосах вестерн-блота не обнаруживается р31 (в среднем 69,5 дней);
- Стадия VI: как и Стадия III, но вестерн-блот показывает полную реактивность, включая бэнд р31 (неопределенный).

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

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

v Потенциальные недостатки начала терапии: в настоящее время отсутствуют убедительные контролируемые доказательства того, что лечение первичной ВИЧ-инфекции имеет клинические преимущества в долгосрочной перспективе (по сравнению с началом терапии после первичной стадии ВИЧ-инфекции) Небольшое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией могут спонтанно контролировать инфекцию без лечения ("элитные контроллеры")

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

Стратегии смены схем для пациентов с вирусологической супрессией

Определение вирусологической супрессии

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

Показания

- Документально подтвержденная токсичность**, вызванная одним или более АРВ-препаратами, включенными в схему. Примеры такой токсичности: липодистрофия (d4T, AZT), побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (EFV, DTG), диарея (ИП/р) и желтуха (ATV), проксимальная почечная тубулопатия и низкая минеральная плотность костной ткани (TDF), см. [Побочные эффекты антиретровирусных препаратов \(по классам\)](#).
- Предотвращение долгосрочной токсичности**. Пример подобной смены схемы: профилактика липодистрофии у пациентов, принимающих d4T или AZT и профилактика проксимальной почечной тубулопатии с TDF, см. [Побочные эффекты антиретровирусных препаратов \(по классам\)](#). Может быть релевантно для пациентов, которые выражают обеспокоенность по поводу безопасности
- Предупреждение лекарственных взаимодействий**, стр. 26, включая смену схемы АРТ при начале лечения ВГС с ПППД, см. [Взаимодействие АРВ-препаратов и ПППД](#)
- Запланированная беременность или женщины, планирующие беременность**, см. [Антиретровирусные препараты, не рекомендованные для женщин, планирующих беременность или Беременность на АРТ](#)
- Старение и/или сопутствующее заболевание** с возможным негативным влиянием препаратов в текущей схеме, например, риск ССЗ, метаболические показатели
- Упрощение схемы**: Снижение количества таблеток, корректировка ограничений в пище и улучшение приверженности и снижение количества мониторинговых визитов
- Защита от инфицирования ВГВ** или реактивации ВГВ путем включения в схему тенофовира
- Усиление схем**: Повышение генетического барьера схемы для предотвращения резистентности (например, для людей со сниженной приверженностью)
- Снижение стоимости**: при возможности, переключение на генерические формы препаратов, входящих в схему лечения

Принципы

Клиницистам всегда следует рассматривать возможные нежелательные явления или проблемы переносимости текущих схем АРТ. Не следует полагать, что пациент с ВИЧ-инфекцией адаптировался и хорошо переносит свою схему, опираясь только на супрессию ВН ВИЧ

- Целями смены схемы лечения должны являться устранение или ослабление нежелательных явлений, содействие адекватному лечению сопутствующих заболеваний и повышение качества жизни. Особо важно при смене схемы не подвергать риску вирусологическую супрессию. У пациентов с отсутствием вирусологических неудач и резистентности в анамнезе смена схемы лечения влечет низкий риск последующей неудачи, если клиницисты выберут одну из рекомендованных комбинаций терапии первой линии. Из большинства клинических исследований, показывающих не меньшую эффективность новой схемы, активно исключались пациенты с предшествующими вирусологическими неудачами и резистентностью
- Перед любой сменой схемы лечения необходимо проанализировать полную историю приема АРВ-препаратов пациентом, показатели ВН ВИЧ, переносимость, кумулятивную генотипическую резистентность к препаратам и/или фазы вирусной нагрузки на предыдущих схемах лечения с потенциалом развития резистентности
- Замена препарата в пределах одного и того же класса (например, TDF/FTC -> TAF/FTC, EFV->RPV) обычно вирусологически безопасна при одинаковой эффективности и отсутствии резистентности
- Замена отдельных препаратов с одинаковым генетическим барьером к резистентности (например, EFV на RAL) обычно вирусологически безопасна при отсутствии резистентности к новому препарату
- В случае предшествующих вирусологических неудач, с признаками или без признаков резистентности, смены схем должны планироваться особенно тщательно, если они приводят к снижению генетического барьера к резистентности схемы. ИП/б может быть заменен только на небустированный ATV; ННИОТ, ИИ, RAL и EVG при полной активности 2-х НИОТ в новой схеме могут быть выбраны на основе данных о резистентности, истории приема АРТ и ВН ВИЧ до смены схемы (см. 2.) Из-за более высокого генетического барьера DTG и BIC, в настоящее время неясно, требует ли переход на схемы на основе DTG или BIC также полной эффективности 2 НИОТ в комбинации

- На случай возможной вирусологической неудачи до перехода на новую схему следует рассмотреть оставшиеся варианты лечения. Для этого необходима информация о профиле резистентности схемы переключения. Например, некоторые мутации (например, K65R или M184I/V) могут влиять на активность большинства доступных в настоящее время препаратов "вся схема в одной таблетке" и препятствовать их использованию в будущем. В частности, при уменьшении количества лекарств в схеме или снижении его генетического барьера к резистентности следует учитывать шансы составления полностью подавляющей вирус схемы после возможной неудачи, последовавшей за заменой препаратов
- Генотипирование провирусной ДНК может быть полезно людям с множественными вирусологическими неудачами, при отсутствии данных о резистентности или при низком уровне вирусемии во время смены схемы. Результаты следует принимать с осторожностью, поскольку провирусный генотип ДНК может не обнаруживать предшествующие мутации резистентности, а также может обнаруживать клинически нерелевантные мутации. Поэтому рутинное провирусное генотипирование ДНК в настоящее время не рекомендуется
- При выборе новой схемы клиницисты должны тщательно проанализировать возможность новых лекарственных взаимодействий с антиретровирусными и сопутствующими препаратами, приводящими к неоптимальному воздействию или токсичности лекарственного средства, а также время задержки индукции или блокады печеночного фермента после прекращения воздействия таких препаратов. Примерами являются: повышенная токсичность TDF при ИП/б или усиление воздействия метформина при DTG
- Если смена схемы предполагает прекращение приема TDF и исключение начала приема TAF, следует проверить у пациента статус на ВГВ и вакцинации от ВГВ. Избегайте прекращения приема TDF или TAF у пациентов с хроническим ВГВ
- Следует провести осмотр пациентов с ВИЧ-инфекцией вскоре после смены схемы лечения (например, через 4 недели), чтобы убедиться в том, что поддерживается уровень супрессии, а также для проверки схемы на возможную токсичность и переносимость
- Если пациент с ВИЧ-инфекцией принимает терапию, которая больше не является предпочтительным вариантом, и нет никаких причин для смены схемы, в изменении нет необходимости. Например: пациент хорошо переносит схему, содержащую EFV
- Доступны видео-лекции он-лайн - [Изменение схем АРТ веб-курса EACS по лечению ВИЧ](#)

Щадящие стратегии

Двойная терапия, эффективность которой подтверждена большими рандомизированными клиническими исследованиями или мета-анализом

DTG + RPV
3TC + DTG
3TC + DRV/b
3TC + ATV/b

Клинические исследования не показали, что эти стратегии связаны с более частыми случаями возвратной вирусемии по сравнению с тройной терапией. Было несколько случаев развития резистентности на DTG + RPV

Двойная терапия, эффективность которой подтверждена только небольшими исследованиями:

DRV/b + RPV

Двойная терапия может быть назначена только тем пациентам, у которых супрессия ВН ВИЧ до < 50 копий/мл сохраняется в течение последних 6 месяцев, если

- нет резистентности в анамнезе
- нет ко-инфекции с хроническим ВГВ

Нерекомендованные стратегии

- Монотерапия с ИП/б
- Монотерапия с DTG
- Двойная или тройная комбинация НИОТ
- Специфические комбинации 2-х препаратов, например, 1 НИОТ + 1 ННИОТ или 1 НИОТ + 1 небустированный ИП, 1 НИОТ + RAL, MVC + RAL, ИП/б + MVC, ATV/b + RAL
- Прерывистая терапия, последовательные или длительные перерывы в лечении

Вирусологическая неудача

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

В случае наличия мутаций резистентности	<p>Общие рекомендации:</p> <p>В новой схеме использовать, по меньшей мере, 2 или лучше 3 активных препарата (включая активные препараты из ранее использовавшихся классов), исходя из предыдущих мутаций резистентности, которые присутствуют в текущем или предыдущем генотипическом тесте</p> <p>Любая схема должна включать в себя как минимум 1 полнотропный ИП/б (например, DRV/r) плюс 1 препарат из класса, который раньше не использовался, например, ИИ, ингибитор слияния или антагонист CCR5 (если тест на тропизм показывает наличие только R5-тропного вируса), или 1 ННИОТ (например, ETV), выбранный по результатам генотипического теста</p> <p>Альтернативно, схема может быть составлена из DTG (если он полностью активен) + 2 НИОТ, из которых по крайней мере 1 НИОТ является полностью активным</p> <p>Если на основании данных о резистентности осталось < 2 активных препаратов, то отложить замену, за исключением случаев с низким уровнем CD4 (< 100 кл/мкл) или случаев с высоким риском клинического ухудшения, когда целью является сохранение иммунной функции посредством частичного снижения вирусной нагрузки (снижение > 1*log₁₀) при повторном использовании АРВ-препаратов</p> <p>Если варианты ограничены, необходимо рассмотреть экспериментальные препараты или новые препараты, отдавая предпочтение участию в клинических исследованиях (но при этом следует избегать функциональной монотерапии).</p> <p>Новые препараты с многообещающими результатами включают CD4+-связывающее антитело ибализумаб и ингибитор прикрепления фостемсавир (в настоящее время не одобрены ЕМА)</p> <p>Прерывание лечения не рекомендуется</p> <p>В отдельных случаях, возможно, продолжить применение ЗТС или FTC даже при доказанной мутации резистентности (M184V/I)</p> <p>При наличии нескольких вариантов схем критерии предпочтительного выбора схем включают в себя: упрощение схемы, оценку риска токсичности, лекарственное взаимодействие, потенциальную терапию спасения</p>
--	---

- i У ЛЖВ с очень высоким начальным уровнем ВН ВИЧ (> 100 000 - 500 000 копий/мл) подавление вирусной нагрузки может занять более 6 месяцев.
- ii При отсутствии резистентности и у пациентов, полностью приверженных лечению, следует учитывать не подавляемую вирусемию из-за клеточной пролиферации [15]

Доступны видео-лекции он-лайн [Приверженность и профилактика лекарственной устойчивости](#) веб-курса EACS по лечению ВИЧ

Лечение беременных женщин, живущих с ВИЧ, или женщин, планирующих беременность

Сценарии для беременных женщин или женщин, планирующих беременность

1. Женщины, которые планируют беременность, или которые забеременели во время приема АРТ	Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности (см. Табл. 1 и 2)
2. Забеременевшие женщины без опыта приема АРТ	Настоятельно рекомендуется начинать АРТ как можно раньше (см. Табл. 3)
3. Женщины, которые начинают наблюдаться в конце второго или в третьем триместре	Начать АРТ незамедлительно (см. Табл. 2), рассмотреть возможность добавления RAL или DTG в качестве предпочтительного препарата для быстрого снижения ВН ВИЧ и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов
4. Женщины, у которых в третьем триместре беременности определяется ВН ВИЧ	Провести тест на резистентность и рассмотреть возможность смены схемы или добавления ИИ (RAL или DTG), если препаратов этого класса нет в схеме, для быстрого снижения ВН ВИЧ
5. Женщины с ВН ВИЧ > 50 копий/мл на 34-36 неделе беременности	Плановое кесарево сечение планируется на 38 неделе, см. Роды и кормление грудью, стр. 19
6. Женщины, у которых ВИЧ выявлен в родах	см. Роды и кормление грудью, стр. 19

Таблица 1. АРВ-препараты, не рекомендованные для женщин, планирующих беременность

ПРЕПАРАТ	Причина
ИИ	
DTG	Более высокий риск развития дефекта нервной трубки, если применяется в период зачатия. Необходимо заменить на другой препарат

Таблица 2. АРВ-препараты, не рекомендованные для женщин, которые забеременели во время приема АРТ

ПРЕПАРАТ	Причина
НИОТ	
TAF	Недостаточно данных о безопасности и эффективности при беременности
ИИ	
RAL 1 р/сут	Недостаточно данных о безопасности и эффективности при беременности
BIC	Недостаточно данных о безопасности и эффективности при беременности
DTG	Более высокий риск развития дефекта нервной трубки, если применяется в период зачатия
EVG/c	Снижение концентрации препарата во время беременности
НИИОТ	
DOR	Недостаточно данных о безопасности и эффективности при беременности
ИП	
ATV/c	Снижение концентрации препарата во 2-м и 3-м триместре
DRV/c	Снижение концентрации препарата во 2-м и 3-м триместре
ДРУГИЕ	
COBI	Низкая концентрация препарата во 2-м и 3-м триместре беременности, следует ожидать субтерапевтической концентрации бустированного препарата

Таблица 3. Схемы АРВ-препаратов для беременных женщин, ранее не принимавших АРТ

Наблюдение беременных женщин следует проводить ежемесячно или раз в два месяца (в зависимости от предшествующей приверженности и продолжительности предшествующей вирусологической супрессии) и как можно чаще к предполагаемой дате родов. ВН ВИЧ следует проверять каждые два месяца, включая 36-ю неделю беременности.

Схема	Основные условия	Дополнительные рекомендации (сноски)
Рекомендованные схемы		
2 НИОТ + ИИ (ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ СХЕМЫ)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	Начать после 8-ми недель беременности Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg	I (ABC: HLA-B*57:01, может задержать начало АРТ) II (DTG: более высокий риск дефекта нервной трубки, если применяется в период зачатия)
TDF/FTC или TDF/3TC + DTG	Начать после 8-ми недель беременности	III (Соли тенофовира) II (DTG: более высокий риск дефекта нервной трубки, если применяется в период зачатия)
TDF/FTC или TDF/3TC + RAL 400 мг 2 р/сут		III (Соли тенофовира) IV (RAL при беременности, прием 2 р/сут)
2 НИОТ + ИП/р		
TDF/FTC или TDF/3TC + DRV/r 600 мг/100 мг 2 р/сут	С едой	III (Соли тенофовира) V (Дозировка DRV) VI (Бустирование COBI)

Альтернативные схемы		
2 НИОТ + ИИ		
ABC/3TC + RAL 400 мг 2 р/сут	Отрицательный HBsAg Отрицательный HLA-B*57:01	I (ABC: HLA-B*57:01, может задержать начало АРТ) IV (RAL при беременности, прием 2 р/сут)
2 НИОТ + НИОТ		
ABC/3TC + EFV	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Перед сном или за 2 часа до ужина	I (ABC: HLA-B*57:01, может задержать начало АРТ) VII (EFV ВИЧ-2 и группа O)
TDF/FTC или TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Перед сном или за 2 часа до ужина	III (Соли тенофовира) VII (EFV ВИЧ-2 и группа O)
TDF/FTC или TDF/3TC + RPV TDF/FTC/RPV	CD4 > 200 кл/мкл ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Не на ингибиторах протонной помпы С едой	II (Соли тенофовира) VIII (Концентрация RPV во 2-м и 3-м триместре, ВИЧ-2) IX (Взаимодействие)
2 НИОТ + ИП/р		
ABC/3TC + ATV/r	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Не на ингибиторах протонной помпы Рекомендован прием H2-блокаторов в другое время С едой	I (ABC: HLA-B*57:01, может задержать начало АРТ) VI (Бустирование COBI) IX (Взаимодействие) X (Гипербилирубинемия беременных)
TDF/FTC или TDF/3TC + ATV/r	Не на ингибиторах протонной помпы Рекомендован прием H2-блокаторов в другое время С едой	VI (Бустирование COBI) IX (Взаимодействие) X (Гипербилирубинемия беременных)
ABC/3TC + DRV/r 600 мг/100 мг 2 р/сут	Отрицательный HLA-B*57:01 и Отрицательный HBsAg С едой	I (ABC: HLA-B*57:01, может задержать начало АРТ) V (Дозировка DRV) VI (Бустирование COBI)
Другие препараты, не рекомендованные в качестве стартовых схем для ЛЖВ, но имеющие доказанную безопасность во время беременности		
AZT		XI (доступ) XII (токсичность)
LPV/r	Рекомендовано увеличение дозировки в 3-м триместре беременности	XI (доступ) XIII (токсичность)

Дополнительные рекомендации

- I: ABC противопоказан, если тест на HLA B*5701 дал положительный результат. Даже если результат теста на HLA B*5701 отрицателен, необходимо проконсультировать пациента о возможной реакции гиперчувствительности. Если результаты теста на HLA B*5701 влияют на начало АРТ, следует рассмотреть другую рекомендованную схему основы
- II: Данные наблюдательного когортного исследования Целамо показали, что дефекты нервной трубки возникали в 3 из 1000 родов женщин, принимавших DTG с момента зачатия, небольшое, но значительное увеличение по сравнению с воздействием всех других АРВ-препаратов [16]
- III: Существуют генерические формы тенофовира, в которых вместо фуемаратной соли содержатся фосфатная, малеатная и сукцинатная соли. Они взаимозаменяемы. В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не фуемаратной соли (тенофовир дизопроксил фуемарат).
- IV: Не было сообщений о дефектах нервной трубки среди 1991 проспективных отчетов о воздействии RAL во время беременности, 456 из которых были в период периконцепции. Нет данных о RAL 1200 мг в сутки: не рекомендуется
- V: DRV/r 800/100 мг 1 р/сут не рекомендуется во время беременности из-за снижения концентрации. DRV/c не рекомендуется во время беременности из-за значительного снижения воздействия DRV и COBI во втором и третьем триместре беременности
- VI: Бустирование с COBI не рекомендуется после второго триместра беременности (недостаточные уровни препарата)
- VII: EFV не активен в отношении штаммов ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы O
- VIII: Снижение воздействия RPV во втором и третьем триместрах; рассмотреть возможность более частого мониторинга ВН. RPV не активен против ВИЧ-2
- IX: Беременным женщинам при тошноте часто назначают H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы. Рекомендуется тщательный анализ сопутствующих лекарств при каждом посещении и предоставление беременным женщинам информации о потенциальных взаимодействиях
- X: ATV/r может вызывать гипербилирубинемия у матери, нет доказательств гипербилирубинемии у новорожденных
- XI: В странах с ограниченным доступом к лекарствам, перечисленным в рекомендованных и альтернативных схемах лечения, лечение схемой 2 НИОТ+ LPV/r или включение AZT в состав основы НИОТ является приемлемым выбором для беременных женщин
- XII: AZT может вызывать анемию у матери, рассмотреть возможность мониторинга гематологической токсичности
- XIII: LPV/r обладает более высокой токсичностью, чем другие ИП (тошнота)

Роды

Сценарии:

1) Женщины с ВН ВИЧ > 50 копий/мл на неделе 34-36:

- Плановое кесарево сечение на 38 неделе
- в/в ZDV: Во время схваток и родоразрешения: ударная доза 2 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 1 мг/кг/час до родов
- Запланированное кесарево сечение: начать в/в ZDV за 3 часа до операции
- Внеплановое кесарево сечение: рассмотрите возможность введения ударной дозы, затем переходите к родоразрешению

2) Женщины, у которых ВИЧ выявлен в родах

- При возможности, сделайте кесарево сечение
- в/в ZDV: Во время схваток и родоразрешения: ударная доза 2 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 1 мг/кг/час до родов. Рассмотрите возможность введения ударной дозы, затем переходите к родоразрешению

ПКП следует давать всем новорожденным, рожденным от матерей, живущих с ВИЧ, в соответствии с национальными рекомендациями

Грудное вскармливание

- Тему кормления необходимо обсудить с беременной женщиной как можно раньше во время беременности, наряду с предоставлением информации и оказанием поддержки матери
- **Мы рекомендуем не кормить грудью**, так как в странах с высоким уровнем дохода оптимальный способ предотвращения передачи инфекции от матери ребенку - кормить младенцев, рожденных матерями, живущими с ВИЧ, молочной смесью.
- Чтобы уменьшить потенциальный физический и эмоциональный дискомфорт, связанный с нагрубанием груди, а также с риском скрытого грудного вскармливания, женщинам, живущим с ВИЧ, следует давать каберголин для подавления лактации после родов.
- **Если женщина выбирает грудное вскармливание, мы рекомендуем участие междисциплинарной команды, включающей специалиста по ВИЧ у взрослых, педиатра и акушера/гинеколога**
- Мы рекомендуем ежемесячное наблюдение в течение всего периода грудного вскармливания с усиленным клиническим и вирусологическим мониторингом как матери, так и ребенка. Для накопления данных клинической практики может быть проведено измерение концентрации АРВ-препаратов в молоке
- **При ВН ВИЧ у матери > 50 копий/мл необходимо прекратить грудное вскармливание, предоставляя матери каберголин и поддержку от междисциплинарной команды и специалиста по сестринскому делу**
- Необходима немедленная консультация междисциплинарной команды при наличии признаков и симптомов мастита, инфекций ротовой полости или кишечника у младенца
- В настоящее время нет данных, подтверждающих рекомендацию ДКП для детей, находящихся на грудном вскармливании
- **После прекращения грудного вскармливания ребенок должен пройти обычную диагностику, которая рекомендована для детей, подвергшихся риску инфицирования ВИЧ**

АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ

Принципы

ЛЖВ с ТБ следует начать стандартное противотуберкулезное лечение: рифампицин/изониазид/пиразинамид/этамбутол в течение 2 месяцев, а затем рифампицин/изониазид в течение 4 месяцев (выбор препаратов и продолжительность лечения зависят от лекарственной чувствительности и области поражения); см. [Диагностика и лечение ТБ у ЛЖВ](#)

Всем пациентам с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ следует начинать АРТ независимо от уровня CD4. Наблюдение за лечением и оценка приверженности имеют очень важное значение. Если человек уже находится на АРТ, проверьте наличие потенциальных лекарственных взаимодействий и, если они значимые, рассмотрите возможность перехода на одну из рекомендованных схем при ко-инфекции ТБ/ВИЧ

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

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

≥ 50 кл/мкл: Можно отложить до 8-й недели после начала противотуберкулезного лечения, особенно если имеются затруднения, связанные с взаимодействием препаратов, приверженностью или токсичностью
Хотя одно РКИ показало, что раннее начало АРТ (в течение 2-х недель) не снижает смертность при туберкулезном менингите, рекомендации по назначению АРТ должны основываться на уровне CD4 у ЛЖВ с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ [17]

* Помните о том, что ответом на АРТ, начатую при низком количестве CD4, может быть ВСВИ. Следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении преднизона в течение 4 недель в момент начала АРТ (преднизон 40 мг 1 р/сут 14 дней, затем 20 мг 1 р/сут 14 дней) может предотвратить парадоксальный ВСВИ, связанный с туберкулезом, у пациентов с CD < 100 кл/мкл, получающих противотуберкулезное лечение [18]
Следует рассмотреть вопрос о применении кортикостероидов для лечения симптоматического ВСВИ, определяя дозировку и продолжительность в зависимости от реакции на лечение

Таблица 1. Схемы АРТ для лечения пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ

Эти рекомендации относятся к ЛЖВ, начинающим АРТ, с лекарственно чувствительной инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. При лечении МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ перед началом АРТ необходимо тщательно изучить лекарственное взаимодействие и потенциальную токсичность

Схема	Основные условия	Дополнительные рекомендации (сноски)
Рекомендованные схемы с рифампицином		
2 НИОТ + нНИОТ		
TDF/FTC или TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Перед сном или за 2 часа до ужина	I (Соли тенофовира) II (EFV: суицидальность. ВИЧ-2 или ВИЧ-1 группы 0)
ABC/3TC + EFV	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл Перед сном или за 2 часа до ужина	III (ABC: HLA-B*57:01) II (EFV: суицидальность. ВИЧ-2 или ВИЧ-1 группы 0)
Альтернативные схемы с рифампицином		
2 НИОТ + ИИ		
TDF/FTC или TDF/3TC + DTG 2 р/сут		I (Соли тенофовира) IV (DTG: дозировка)
TDF/FTC или TDF/3TC + RAL 2 р/сут		I (Соли тенофовира) V (RAL: дозировка)
ABC/3TC + RAL 2 р/сут	Отрицательный HBsAg Отрицательный HLA-B*57:01	III (ABC: HLA-B*57:01) V (RAL: дозировка)
Другие схемы с рифабутином		
2 НИОТ + ИП/р		
TDF/FTC или TDF/3TC + DRV/r, ATV/r или LPV/r	С едой	VI (дозировка рифабутина)
ABC/3TC + DRV/r, ATV/r, или LPV/r	Отрицательный HLA-B*57:01 Отрицательный HBsAg ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл С едой	III (ABC: HLA-B*57:01) VI (дозировка рифабутина)

Дополнительные рекомендации

- I Существуют генерические формы тенофовира, в которых вместо fumarатной соли содержатся фосфатная, малеатная и сукцинатная соли. Они взаимозаменяемы. В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не fumarатной соли (тенофовир дизопроксил fumarат)
- II EFV: не назначать, если в анамнезе были попытки суицида или психическое заболевание; не эффективен в отношении штаммов группы ВИЧ-2 и ВИЧ-1 группы 0
- III ABC противопоказан, если HLA-B*57:01 положительный. Даже если HLA-B*57:01 отрицательный, консультация по поводу РГЧ обязательна. ABC должен применяться с осторожностью у лиц с высоким риском ССР (> 20%)
- IV При совместном приеме с рифампицином дозировка DTG должна быть 50 мг 2 р/сут
- V RAL 400 или 800 мг 2 р/сут. По применению RAL 400 2 р/сут - большое исследование фазы 3 показало не меньшую эффективность на 24-й неделе, но не показало сравнимую, но не меньшую эффективность на неделе 48. По применению 800 мг 2 р/сут есть только ограниченные данные исследования фазы 2 с потенциальным увеличением токсичности для печени [19]
- VI См. Табл. 2 по рекомендациям по АРВ-препаратам и дозировкам рифабутина на стр. 21

Таблица 2. Лекарственное взаимодействие при совместном приеме АРВ-препаратов с рифампицином и рифабутином

	Рифампицин	Рифабутин
НИОТ		
TDF	Нет значимого взаимодействия	Нет значимого взаимодействия
TAF	Прием TAF 2 р/сут Примечание: Применение TAF 1 р/сут приводит к внутриклеточным концентрациям дифосфата тенофовира, которые все еще выше, чем те, которые достигаются с TDF. Для оценки эффективности приема TAF 1 р/сут при приеме рифампицина необходимы дополнительные клинические данные	Ожидаемое снижение воздействия TAF. На основе исследования взаимодействия TAF-рифампицин рассмотреть возможность приема TAF 2 р/сут
НИИОТ		
EFV 600 мг или альтернатива 400 мг	Концентрация EFV на ↓ 20–30% EFV в стандартной дозировке, не зависит от веса тела Рифампицин в стандартной дозировке	Концентрация рифабутина ↓ на 38% Увеличение дозы рифабутина до 450 мг в сутки EFV в стандартной дозировке
NVP	Концентрация NVP ↓ 20–55% Рифампицин без изменений Не рекомендовано	Применяйте стандартные дозировки, но доступно слишком мало данных, поэтому не рекомендуется
ETR	Нет данных	Применяйте стандартные дозировки, но доступно слишком мало данных, поэтому не рекомендуется
RPV	Концентрация RPV ↓ 90% Не применять	Концентрация RPV ↓ 50% Удвоить дозировку/но не рекомендуется
DOR	Концентрация DOR ↓ 56% с устойчивой концентрацией рифампицина Не применять	Увеличить DOR до 100 мг 2 р/сут. Продолжать в течение по крайней мере еще 2 недели после прекращения приема рифабутина из-за сохраняющегося индуцирующего эффекта
ИП		
ATV	Концентрации ATV ↓ 80% Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю
ATV/r	↓ концентрацию ATV Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 р/сут
DRV/r	Нет данных Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 р/сут
LPV/r	75% ↓ концентрации LPV Более высокие дозы вызывают гепатотоксичность Применение не рекомендовано (Если нет других вариантов - применять RTV 400 мг 2 р/сут или двойную дозировку бустированного LPV)	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 р/сут
ИП/к	Нет данных Не применять	Нет данных Не применять
ИИ		
EVG/c	Концентрация EVG ↓ Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю
RAL	Концентрация RAL ↓ 60% Можно применять 400 или 800 мг 2 р/сут, но с осторожностью	Применяйте стандартные дозировки
DTG	Применять 50 мг 2 р/сут	Применяйте стандартные дозировки
BIC	Снижает концентрацию на 80% Не применять	Снижает на 38% Не применять
Ингибиторы CCR5		
MVC	Применять с осторожностью Концентрация MVC ↓ Удвоить дозировку MVC до 600 мг 2 р/сут	Применяйте стандартные дозировки
Ингибитор слияния		
ENF (T20)	Нет взаимодействия Применяйте стандартные дозировки	Нет взаимодействия Применяйте стандартные дозировки

Схемы без рифамицинов

Туберкулез можно лечить с помощью схем, которые не содержат рифамицинов. Их применение следует рассматривать только у пациентов с серьезной токсичностью по отношению к рифамицинам, у которых снизить чувствительность к препарату не удалось, или у пациентов с резистентными к рифамицину изолятами. Несмотря на то, что схемы без рифамицина имеют меньшее лекарственное взаимодействие, такие схемы уступают схемам на основе рифамицина для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. Схемы лечения без рифамицина, используемые в течение одного года при одновременном назначении со стрептомицином, показали высокую частоту рецидивов, превышающую 15%. Плохие результаты также наблюдались в тех случаях, когда рифампицин использовался в течение первых двух месяцев, прежде чем режим был переключен на изониазид и этамбутол в фазе продолжения.

В странах, в которых нет ни DTG, ни рифабутина, следующие комбинации могут также представлять собой краткосрочную альтернативу, пока не будет завершено противотуберкулезное лечение

- Рифампицин плюс удвоенная дозировка LPV/r или супер бустированный RTV (400 мг 2 р/сут) + LPV
- По другим схемам из 2 НИОТ плюс NVP, RPV, DOR, ETV или MVC рекомендована консультация инфекциониста, который специализируется на ВИЧ

Постконтактная профилактика (ПКП)

Постконтактная профилактика (ПКП) рекомендуется в случае:

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

- Рекомендуется выполнение экспресс-тестирования человека-источника на ВГС и ВИЧ (если ВИЧ-статус неизвестен)
- Если человек-источник является ВИЧ-инфицированным и получает АРТ, то следует провести тест на резистентность, если ВН определяемая
- Подобрать индивидуальную схему ПКП, в соответствии с историей болезни пациента-источника и результатами предыдущих тестов на резистентность
- В случае полового контакта, если ВИЧ-инфицированный человек-источник имеет документально подтвержденную неопределяемую ВН ВИЧ, применять ПКП больше не рекомендуется
- Лучше всего начать ПКП в течение менее чем 4 часов после контакта, и обязательно не позднее, чем через 48/72 часа
- Продолжительность ПКП: 4 недели (если нет показаний к его прекращению)
- Схемы ПКП: TDF/FTC или TAF/FTC (альтернатива: ZDV/3TC) + RAL 2 р/сут или 1 р/сут, или + DRV/r 1р/сут. Также в качестве альтернативы можно рассматривать TDF/FTC или TAF/FTC + DTG 1р/сут или TAF/FTC/BIC
- В случае полового контакта провести полный скрининг заболеваний, передающихся половым путем
- В случае полового контакта провести консультацию по экстренной контрацепции
- Последующее наблюдение:
 - Серологическое обследование на ВИЧ + ВГВ и ВГС, тест на беременность (женщины) в течение 48 часов после контакта
 - Повторная оценка показаний к ПКП специалистами по ВИЧ-инфекции в течение 48-72 часов
 - Оценка переносимости схемы ПКП
 - Анализ на трансаминазы, ПЦР ВГС, серологический анализ на ВГС через 1 месяц, если человек-источник (по данным наблюдения или предположительно) был ВГС-позитивным
 - Провести тест на ВИЧ по завершению ПКП и через 1 месяц
 - Обсудить возможность начала ДКП

Доконтактная профилактика (ДКП)

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

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

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

Рекомендуется применение следующих процедур:

- Документально подтвержденный отрицательный результат с использованием тест-системы четвертого поколения на ВИЧ за неделю до начала ДКП. В случае подозрения на острую ВИЧ-инфекцию, также должен быть выполнен РНК-тест на плазме, стр. 14. Во время применения ДКП тест с использованием тест-системы четвертого поколения должен проводиться через месяц и затем каждые три месяца. Применение ДКП должно быть сразу же остановлено в случае ранних клинических признаков сероконверсии или положительного результата диагностического теста на ВИЧ, а пациента необходимо перевести для обследования в клинику, которая специализируется на ВИЧ

- До начала ДКП необходимо определить серологический статус ВГВ. Если результат анализа на HBs Ag положительный, см. [Ведение и лечение ко-инфекции вирусных гепатитов у ЛЖВ](#)
- Объяснить, что ДКП не предохраняет от других типов ИППП; проводить анализы на ИППП (сифилис, хламидия, гонорея, ВГА, ВГС) в начале ДКП и регулярно во время использования ДКП, стр. 6-8
- Объяснить, что ДКП может повлиять на состояние почек и костей (см. стр. 63-65). Перед началом ДКП необходимо проверить почечную функцию и проверять почечную функцию и минеральную плотность кости во время приема ДКП в соответствии с руководством по применению TDF
- Объяснить, что ДКП, как и любой другой метод профилактики, действует только в случае приема препаратов. Рекомендуется провести консультацию по приверженности
- Объяснить, что ДКП может назначаться на длительный срок, но каждое последующее использование ДКП должно быть назначено на максимальный период в 3 месяца (90 таблеток), чтобы обеспечить должный мониторинг

Доступны видео-лекции он-лайн [ДКП-Часть 1](#) и [ДКП-Часть 2](#) веб-курса EACS по лечению ВИЧ

3. Схема ДКП

- TDF/FTC 300*/200 мг 1 таблетка 1р/сут. Как у мужчин, так и у женщин ДКП следует принимать за 7 дней до первого рискованного контакта и прекращать через 7 дней после последнего рискованного контакта
- Исследование с ежедневным приемом TAF/FTC у МСМ и трансгендерных женщин показало не меньшую эффективность данного препарата по сравнению с ежедневным приемом TDF/FTC. Нет данных по другим группам высокого риска [\[20\]](#)
- Только для МСМ - дозировка ДКП может быть изменена "по запросу" (двойная дозировка препарата за 2-24 часа до каждого полового сношения, затем две единичные дозировки препарата, через 24 и 48 часов после первого приема препарата). Нет данных об эффективности ДКП "по запросу" с применением TDF/FTC у женщин
- Использование генериков TDF/FTC, при их наличии, может уменьшить стоимость ДКП, что является ключевым фактором для использования ДКП в программах общественного здравоохранения

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

Побочные эффекты АРВ-препаратов (по классам)

	Кожа	ЖКТ	Печень	ССС	Локо моторная система	Моче половая система	Нервная система	Жировые отложения	Метаболизм	Прочее
НИОТ										
ABC	Сыпь	Тошнота* Диарея*		ИБС						*Синдром системной гиперчувствительности (HLA*B5701-зависимый)
ZDV ⁽ⁱⁱ⁾	Пигментация ногтей	Тошнота	Стеатоз		Миопатия, Рабдомиолиз			Липоатрофия	Дислипидемия Гиперлактатемия	Анемия
ЗТС FTC										
TDF ⁽ⁱⁱⁱ⁾			Гепатит		↓ МПК, остеомалация ↑ Риск переломов	↓ рСКФ, Синдром Фанкони		↓ липиды плазмы		
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾									Увеличение веса	
НИИОТ										
EFV	Сыпь		Гепатит				Депрессия, расстройства сна, головная боль Суицидальные мысли		Дислипидемия Гинекомастия	↓ 25(ОН) витамин D в плазме
ETV NVP	Сыпь Сыпь*		Гепатит*							*Системная гиперчувствительность (в зависимости от CD4 и пола)
RPV	Сыпь		Гепатит			↓ рСКФ ^(iv)	Депрессия, расстройства сна, головная боль			
DOR										
ИП										
ATV ^(v)		Тошнота Диарея ^(vi)	Гипербилирубинемия Желтуха Холелитиаз			↓ рСКФ, нефролитолиз			Дислипидемия	
DRV ^(v)	Сыпь			ИБС		Нефролитолиз			Дислипидемия	
LPV				ИБС		↓ рСКФ			Дислипидемия	
Бустер										
RTV		Тошнота и диарея				↓ рСКФ ^(iv)			Дислипидемия	
COBI		Тошнота и диарея				↓ рСКФ ^(iv)			Дислипидемия	

Ингибитор фузии										
ENF	Постинъекционные инфильтраты									Гиперчувствительность
ИИ										
RAL		Тошнота		Миопатия, Рабдомиолиз			Расстройства сна, головная боль			Синдром системной гиперчувствительности ^(viii) Увеличение веса
DTG	Сыпь		Тошнота			↓ рСКФ ^(iv)	Расстройства сна, головная боль			Синдром системной гиперчувствительности (<1%) Увеличение веса
EVG/c		Тошнота, диарея				↓ оСКФ ^(iv)	Расстройства сна, головная боль			Увеличение веса
BIC						↓ оСКФ ^(iv)	Расстройства сна, головная боль			Увеличение веса
Ингибиторы CCR5										
MVC			Гепатит							

i "Частые побочные эффекты" (осложнения, которые могут проявиться не менее чем у 10% ЛЖВ, получающих АРТ) выделены жирным шрифтом.

"Тяжелые побочные эффекты" (осложнения, которые могут представлять опасность для жизни пациента и требуют немедленной медицинской помощи) выделены красным цветом

"Нечастые и нетяжелые побочные эффекты" представлены обычным шрифтом черного цвета

- ii В настоящее время доступен, но в целом не рекомендован из-за своей токсичности
- iii TDF является классическим пролекарством тенофовира. У TAF более низкий уровень нежелательных реакций со стороны почек и костей, связанных с применением тенофовира, но имеется недостаток долгосрочных опытных данных, см. стр. 61, 64-65.
- iv Вследствие угнетения канальцевой секреции креатинина почками без воздействия на саму клубочковую фильтрацию.
- v ATV может применяться как бустированный, так и небустированный (RTV или COBI) в низких дозировках. Связанные с ATV нежелательные реакции чаще встречаются при бустировании. DRV может применяться в бустированной форме с RTV или COBI в низких дозировках. Как RTV, так и COBI, применяемые в низких дозировках в качестве бустеров, могут вызвать похожие незначительные проблемы с пищеварением и повышением липидов (RTV в низких дозировках чаще чем COBI). Об ИБС сообщалось только при приеме DRV, бустированного ритонавиром (нет данных по DRV, бустированному кобицистатом, хотя влияние на липиды ниже)
- vi В настоящее время доступен, но редко используется. Требует бустирования RTV
- vii Частота и тяжесть отличаются в зависимости от АРВ-препарата
- viii Зафиксированы случаи синдрома лекарственной гиперчувствительности (всего 6 случаев)
- * Эффекты, связанные с реакцией гиперчувствительности

Примечание:

1. Совокупность побочных эффектов, представленных в вышеприведенной таблице, не является исчерпывающей, но в ней представлены все наиболее значимые эффекты с указанием возможной причинной связи с применением препарата. У пациентов, получающих АРТ, часто наблюдается тошнота, диарея и сыпь, и эти симптомы приводятся в таблице по лекарственным препаратам, где указаны возможные причинные связи, установленные на основе клинических наблюдений
2. D4T, ddI, FPV, IDV, SQV и TPR удалены из таблицы. См. версию 9.1 Рекомендаций EACS для более подробной информации, http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

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

Часть III Лекарственное взаимодействие и назначение других препаратов ЛЖВ

АРВ-препараты признаны одними из терапевтических препаратов с самым высоким потенциалом для лекарственного взаимодействия (ЛВ), поскольку на эти лекарства могут влиять другие препараты, так и они могут влиять на другие лекарства. Учитывая то, что АРТ необходимо принимать пожизненно, у ЛЖВ с сопутствующими заболеваниями ЛВ практически невозможно избежать. Таким образом, следует систематически учитывать потенциал для ЛВ при выборе схемы АРТ или при введении любого нового лекарства для совместного приема с существующей схемой АРТ - это нужно делать с особым вниманием, с корректировкой дозировки и, при необходимости, проведением клинического мониторинга.

Профили ЛВ между АРВ-препаратами и совместно назначаемыми лекарственными средствами по терапевтическим классам также представлены в соответствующем разделе Сопутствующие заболевания и разделе Ведение и лечение ко-инфекции вирусных гепатитов у ЛЖВ.

Подробную информацию о ЛВ можно найти на веб-сайтах Университета Ливерпуля: <http://www.hiv-druginteractions.org> и <http://www.hep-druginteractions.org>





В дополнение к ЛВ возрастные физиологические изменения и сопутствующие заболевания предрасполагают пожилых ЛЖВ к неправильному применению препаратов или к неправильной дозировке [1].

Помимо представления наиболее распространенных ЛВ, в этом разделе также приводятся рекомендации по корректировке дозировки препаратов при нарушениях функции печени или почек, а также рекомендации для тех, кто испытывает трудности при глотании, и что следует учитывать при назначении лекарств у пожилых людей, живущих с ВИЧ (в том числе здесь приведены десять классов препаратов, назначения которых следует избегать у пожилых ЛЖВ).

Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

Препараты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Препараты для ССЗ	аторвастатин	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓2%	↓43%	↓37%	↓	↑4% D10%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	флувастатин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	правастатин	↑	↑	↑	↑81%	↔	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	розувастатин	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑108%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	симвастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	амлодипин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дилтиазем	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	метопролол	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	верапамил	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓	↓E	↓	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
	варфарин	↑	↑или↓	↑	↓	↓	↔	↑или↓	↑	↑или↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Препараты для ЦНС	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	карбамазепин	↑D	↑D	↑D	↑	↑D b	D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D49%	↑D	D b	↑	↔	↔	↔	D	↔
	циталопрам	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	диазепам	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ламотриджин	↔	↓32% d	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	
	мидазолам (П/О)	↑	↑	↑	↑	↑	↓18%	↓	↓	↓	↔	↑18%	↑15%	↔	↑	↓8%	↔	↔	↔	↔	↔	
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фенитоин	D	↓D	D	↓D	↓D b	D	↓D	D	D	D	D	D	D	D	D	D b	D	↔	↔	D	↔
	пимозид	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	триазолам	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Против инфекций	klarитромицин	↑Ea	↑Ea	↑E	↑	↑a	↑	↓39%	↓39% E42%	↓31% E26%	E c	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	
	флуконазол	↑?	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔	
	итраконазол	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↑	↓39%	↓E	↓61%	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	
	рифабутин	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	D50%	↓38%	↓17% D37%	↑17%	D42%	e	D38%	↔	↑D	E19%	↔	↔	↔	D f	↔	
	рифампицин	D	D72%	D	D57%	D75%	D82%	D26%	D	D58%	D80%	D	D75%	D54% g	D	D40% b	D	↔	↔	↔	D f	D12%
	вориконазол	↑↓E	↑↓D	↑E	↓	↑↓E	↑	↓E	↑14% E36%	↓E	E	E	E	E61%	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие препараты	антациды	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	D h	↔	↔	↔	↔	↔	
	ИПП	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	
	H2-блокаторы	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	
	альфузозин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	беклометазон (ингал.)	↑i	↑i	↑?i	↓11%	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	будесонид (ингал.)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	бупренорфин	↑	↑67% j	↑	↓11% j	↑~2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↑~5%	↔	↑~5%
	производн. алкалоидов	↑	↑	↑	↑	↑	E	↑	↑	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	этинилэстрадиол	↑1% k	↓19% l	↓30%	↓44% k	↓42% k	↓2%	m	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% n	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔	
	флутиказон (ингал.)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	метадон	↑? a	↔a	↑?	↓16%	↓53% a	↓5%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑~5%
	салметерол (ингал.)	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	силденафил (эрект. дисф.)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D o	D	D	↔	↔	↔	D	↔	
варениклин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

-  Клинически значимых взаимодействий не ожидается
-  Эти препараты не должны применяться одновременно
-  Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
-  Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительные действия, наблюдения или изменения дозировки не требуются

Комментарий

Более подробные данные о лекарственном и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на www.hiv-druginteractions.org (Университет Ливерпуля)

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

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

Взаимодействие с ZDV

Кларитромицин, рифампицин (снижение воздействия ZDV)
Флуконазол, метадон (повышение воздействия ZDV)
Карбамазепин (повышение воздействия карбамазепина)
Фенитоин (снижение воздействия фенитоина)

Комментарии

- a Рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- b Не рекомендуется назначение с LPV/r 800/100 мг 1 р/сут или RAL 1200 мг 1 р/сут. Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется применять LPV/r 400/100 мг 2 р/сут или RAL 400 мг 2 р/сут, с мониторингом ответа на лечение
- c Компания-производитель RPV рекомендует соблюдать осторожность при его применении в комбинации с другими препаратами, о которых известно, что они удлиняют интервал QT
- d Без изменений ФК при применении небустированного ATV
- e Без изменений дозы MVC в отсутствие ИП; если с ИП (кроме TPV/r, FPV/r), то назначить MVC 150 мг 2 р/сут
- f Взаимодействие можно устранить, применяя TAF 25 мг 2 р/сут
- g Применяйте DTG в дозировке 50 мг 2 р/сут для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не принимавших АРТ, или пациентов, ранее не принимавших ИИ. Где это возможно, следует использовать альтернативы рифампицину для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией с опытом приема ИИ, с установленной резистентностью, связанной с ИИ, или с клинически ожидаемой резистентностью к ИИ
- h С RAL 400 мг 2 р/сут или 1200 мг 1 р/сут не рекомендуется применение антацидов, содержащих Al и Mg. Если совместного применения нельзя избежать, можно применять антациды, содержащие карбонат кальция, но только с RAL 400 мг 2 р/сут
- i Увеличение концентрации активного метаболита при лечении только RTV 100 мг 2 р/сут, но без значимых воздействий на функцию надпочечников. Предупреждение по-прежнему оправдано, используйте самую низкую из возможных дозировок кортикостероидов и отслеживайте побочные эффекты при применении кортикостероидов
- j Увеличивается концентрация норбуprenорфина
- k Рекомендуются альтернативные или дополнительные меры контрацепции или, если они используются для заместительной гормональной терапии, рекомендуется следить за признаками дефицита эстрогена
- l Увеличение воздействия этинилэстрадиола при применении небустированного ATV
- m Не оказывает влияния на этинилэстрадиол в виде комбинированного орального контрацептива, но этинилэстрадиол снижается при введении в виде вагинального кольца. Концентрация прогестина уменьшается при обоих методах. Не рекомендуется применение с эфавирензом
- n В инструкции по применению ЕМА указано, что гормональный контрацептив должен содержать не менее 30 мкг этинилэстрадиола
- o В инструкции по применению ЕМА рекомендуется применение DTG 50 мг 2 р/сут в схемах лечения ЛЖВ без резистентности к ИИ. В инструкции по применению FDA США рекомендуется избегать совместного применения, так как недостаточно данных для выработки рекомендаций по дозированию

Взаимодействие APB-препаратов с антидепрессантами

Антидепрессанты	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
СИОЗС	циталопрам	↑a	↑a	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	эсциталопрам	↑a	↑a	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↑9%
СИОЗСН	дулоксетин	↑	↑↓	↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
ТЦА	амитриптилин	↑a	↑a	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	кломипрамин	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дезипрамин	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	доксепин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	имипрамин	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	
	нортриптилин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
ТеЦА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Другие	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ламотриджин	↔	↓32%c	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	D
	тразодон	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

- СИОЗС** селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН** селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и нореpineфрина
- ТЦА** трициклические антидепрессанты
- ТеЦА** тетрациклические антидепрессанты

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с антидепрессантами

Комментарии

- a** Рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- b** Применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
- c** Без изменений ФК при применении небустированного ATV
- d** В инструкции по применению EMA рекомендуется применение DTG 50 мг 2 р/сут в схемах лечения пациентов без резистентности к ИИ. В инструкции по применению FDA США рекомендуется избегать совместного применения, так как недостаточно данных для выработки рекомендаций по дозированию

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами

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

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

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

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

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с гипотензивными препаратами

Комментарии

- a Концентрация исходного препарата снижается, а активного метаболита увеличивается
- b Концентрация исходного препарата увеличивается, а активного метаболита снижается
- c Риск удлинения интервала PR
- d Рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- e Применять с осторожностью, поскольку как LPV, так и блокаторы кальциевых каналов увеличивают интервал PR. Рекомендуется клиническое наблюдение

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

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

Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками

Анальгетики	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF				
Неоимидные анальгетики	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b			
	целекоксиб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b		
	диклофенак	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E b		
	ибупрофен	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	мефенамовая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	напроксен	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	нимесулид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	парацетамол	↔	↓3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пироксикам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b
	Опиоидные анальгетики	альфентанил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
бупренорфин		↑	↑67% ^c	↑	↓11% ^c	↑~2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↑~5%	↔	↑~5%	
кодеин		↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
дигидро-кодеин		↑	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↔	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
фентанил		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
метадон		↑ ^e	↔ ^e	↑ ^e	↓16%	↓53% ^e	↓5%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑~5%
морфин		↔ ^f	↓ ^f	↔ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↑	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
оксикодон		↑	↑	↑	↑	↑160%	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
петидин		↑	↓	↑	↓	↓	↔	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
суфентанил		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
трамадол	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓ ^h	↔	↓ ^h	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительные действия, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Ибупрофен, напроксен (возможна накопительная гематотоксичность)
 Метадон (умеренное повышение концентрации ZDV, мониторинг токсичности)

Комментарии

- a** Клиническая значимость неизвестна. Пациентам с факторами риска ССЗ, предпосылками развития желудочно-кишечных расстройств, нарушениями функции печени или почек, а также пациентам пожилого возраста следует назначать самую низкую рекомендуемую дозировку
- b** Возрастает риск токсического поражения почек, если нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) применяется в течение длительного периода, у пациента есть нарушения функции почек в анамнезе, низкий вес, или если он принимает другие препараты, которые могут увеличить воздействие TDF. При использовании НПВС одновременно с TDF необходимо постоянно контролировать функцию почек
- c** Увеличивается концентрация норбупренорфина
- d** Возможно ослабление обезболивающего эффекта, по причине снижения преобразования в активный метаболит
- e** Оба препарата могут удлинить интервал QT; рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- f** RTV, COBI и ETV ингибируют P-gp, что может усилить влияние опиата на ЦНС
- g** Концентрация исходного препарата снижается, а концентрация нейротоксического метаболита увеличивается
- h** Концентрация исходного препарата снижается, но никаких изменений не происходит в более активном метаболите.

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие APB-препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами

Антикоагулянты и антиагреганты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
Антикоагулянты	аценокумарол	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑or↓	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	апиксабан	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	аргатробан	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дабигатран	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	далтепарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	эдоксабан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гепарин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	фенпрокумон	↑	↑or↓ ^b	↑	↑or↓	↑or↓	↔	↓	↑or↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ривароксабан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	варфарин	↑	↑or↓ ^b	↑	↓	↓	↔	↑or↓	↑	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Антиагреганты	аспирин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	клопидогрел	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↓ ^c	↓ ^c	↑ ^d E	↔	↔	↔	↔	↓ ^c	↔	↔ ^e	↔	↔	↔	↔	↔	
	дипиридамоп	↑	↓ ^f	↔	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	prasugrel	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	тикагрелор	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с антикоагулянтами или антиагрегантами

Комментарии

- a** Если необходимо, в инструкции по применению FDA США рекомендуется применение апиксабана в сниженной дозировке (2,5 мг 2 p/сут)
- b** Небустированный ATV прогнозировано увеличивает воздействие антикоагулянта, поэтому необходимо отслеживать МКН и, соответственно, корректировать дозировку антикоагулянта
- c** Снижение конверсии в активный метаболит приводит к отсутствию реакции на клопидогрел. Необходимо рассмотреть альтернативу клопидогрелу
- d** Повышение количества активного метаболита через индукцию CYP3A4 и CYP2B6
- e** Фармакокинетическое взаимодействие не ожидается, однако есть данные, что абакавир усиливает активацию тромбоцитов *in vitro* и может снижать фармакодинамический эффект клопидогрела
- f** Небустированный ATV прогнозировано увеличивает воздействие дипиридамола через ингибирование UGT1A1
- g** Снижение концентрации активного метаболита, но без значительного снижения активности prasugrela

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ-препаратов с бронхорасширяющими препаратами (для ХОБЛ)

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

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

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

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с бронхорасширяющими препаратами

Комментарии

- a** Применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
- b** Воздействие может быть увеличено до 2 раз, однако это увеличение не вызывает каких-либо проблем, основанных на данных о безопасности индакатерола
- c** Рекомендуется отслеживать показатели ЭКГ
- d** Увеличение концентрации активного метаболита, наблюдаемое только при использовании RTV 100 мг 2 р/сут, но без значительного влияния на функцию надпочечников. Предостережение по-прежнему оправдано, используйте минимально возможную дозу кортикостероидов и мониторьте побочные эффекты кортикостероидов

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами

Контрацептивы	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Эс этинилэстрадиол (КОК, ТП, ВК)	↑1% ^a	↓19% ^b	↓30%	↓44% ^a	↓42% ^a	↓2%	c	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% ^d	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔
Прогестины	дезогестрел (КОК)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дезогестрел (ТПП)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	дрозпиренон (КОК)	↑130%	↑ ^{e,b}	↑58% ^f	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этоногестрел (ИП)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↔	↓63% ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	этоногестрел (ВК)	↑	↑~80% ^h	↑	↑ ^h	↑ ^h	↔	↓~79% ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гестодин (КОК)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (КОК)	↓8%	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↑21%	↓ ^g	↓	↑	↔	↓2%	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ИП)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓57% ^g	↓	↑14%	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ВПС)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	левоноргестрел (ТПП)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	медроксипрогестерон (ИТП)	↔	↔	↔	↔	↔	↑~70%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норалгестромин (ТП)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑83% ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (КОК)	↑	↑ ^{e,i}	↑	↓14% ^f	↓17% ^f	↔	↓ ^g	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (ИТП)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	норэтистерон (ТПП)	↑	↑50%	↑	↑50%	↑50%	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
норгестимат (КОК)	↑	↑85% ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓64% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↑8%	↓2%	↑126% ^{d,e}	↑14%	↔	↔	↔	
норгестрел (КОК)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	
Другие	левоноргестрел (ЭК)	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓58% ^k	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	
	мифепристон	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	E J	↓	↓	↓	E J	E J	E J	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	
	улипристал	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

- Эс** эстрогены
- КОК** комбинированный оральная контрацептив
- ЭК** экстренная контрацепция
- ИП** имплант
- ВПС** внутриматочное противозачаточное средство
- ИТП** инъекции, содержащие только прогестин
- ТПП** таблетки, содержащие только прогестин
- ТП** трансдермальный пластырь
- ВК** вагинальное кольцо

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с контрацептивами

Комментарии

- a** Рекомендуется применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции, или следить за возникновением признаков дефицита эстрогенов при применении для гормонозаместительной терапии
- b** Небустированный ATV увеличивает AUC этинилэстрадиола на 48%. Использовать не более 30 мкг этинилэстрадиола при совместном

- c** применении с небустированным ATV или по крайней мере 35 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с ATV/r
- d** В зависимости от метода контрацепции, концентрации этинилэстрадиола либо существенно не изменяются (КОК), либо значительно снижаются (ВК). Уровни прогестина при совместном приеме заметно снижаются. Применение с EFV не рекомендуется, так как это может снизить эффективность контрацепции
- e** При применении комбинированного препарата уровень эстрогена незначительно снижается
- f** При применении комбинированного препарата уровень эстрогена значительно снижается; рекомендуется соблюдать осторожность и использовать дополнительные меры контрацепции
- g** EFV может уменьшить воздействие прогестина и тем самым ухудшить эффективность метода контрацепции. В дополнение к гормональным контрацептивам следует использовать надежный метод барьерной контрацепции
- h** При применении в сочетании с этинилэстрадиолом (0,015 мг/сут), концентрация которого, как прогнозируется, уменьшится. Поскольку нет возможности корректировать этинилэстрадиол, рекомендуется соблюдать осторожность и использовать дополнительные меры контрацепции
- i** Небустированный ATV увеличивает AUC норэтистерона на 110%. Применять не более 30 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с небустированным ATV или по крайней мере 35 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с ATV/r
- j** Клинические последствия маловероятны, поскольку гормон вводится в виде разовой дозы
- k** Используйте однократную дозу в 3 мг в качестве экстренной контрацепции. Примечания: удвоение стандартной дозы не входит в лицензию на препарат, а в отношении эффективности имеются только ограниченные данные.
- l** Не рекомендуется, следует применять негормональную экстренную контрацепцию (Cu-ВПС)

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпула)

Взаимодействие APB-препаратов с кортикостероидами

Кортикостероиды	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
беклометазон (ингаляция)	↑a	↑a	↑?a	↓11%b	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
бетаметазон	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	D	↓	↓	↓	D	D	D	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
будесонид (ингаляция)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
циклесонид (ингаляция)	↑d	↑d	↑d	↑d	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
клобетазол (местное применение)	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔
дексаметазон	↑c D	↑c D	↑c D	↑c D	↑c D	D	↓ D	↓ D	↓ D	D	D	D	↔	↑c D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
флунизолид (ингаляция)	↑f	↑f	↑f	↑f	↑f	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑f	↔	↔	↔	↔	↔	↔
флюоцинолон (местное применение)	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔
флутиказон (ингаляция)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
гидрокортизон (П/О)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
гидрокортизон (местное применение)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
метилпреднизолон	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
мометазон (ингаляция)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
преднизолон (П/О)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
преднизон	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E 11%	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
триамцинолон	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с кортикостероидами

Комментарии

- a** При совместном применении RTV (100 мг 2р/сут) повышается концентрация активного метаболита (беклометазона-17-монопропионата), но сильного влияния на функцию надпочечников не было замечено. Тем не менее, применять кортикостероиды следует с осторожностью и в наименьших возможных дозах, мониторинг побочных эффектов кортикостероидов
- b** DRV/r снижает воздействие активного метаболита (беклометазона-17-монопропионата), сильного влияния на функцию надпочечников не было замечено
- c** Риск повышения уровня кортикостероидов, возникновения синдрома Кушинга и адrenaльной супрессии. Данный риск возникает при использовании кортикостероидов, применяющихся не только п/о и при помощи инъекций, но также и кортикостероидов для местного применения, применения в виде ингаляций и глазных капель. Степень чрезмерной абсорбции определяется многими факторами, такими как степень воспаления и изменения кожи, продолжительность, частота и поверхность применения, использование окклюзионных повязок
- d** Коррекция дозировки не требуется, но необходим тщательный мониторинг, особенно за признаками синдрома Кушинга при использовании высокой дозировки или длительного приема
- e** Степень чрезмерной абсорбции определяется многими факторами, такими как степень воспаления и изменения кожи, продолжительность, частота и поверхность применения, использование окклюзионных повязок
- f** Применять флунизолид в наименьших возможных дозах, мониторинг побочных эффектов кортикостероидов

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ- и противомаларийных препаратов

Противомаларийные препараты	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Препараты первого и второго ряда	амодиахин	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑ ^a	↓?	↓29% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	артемизинин	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	атоваквон	↔	↓10%	↔	↓ ^b	↓74% ^b	↔	↓75% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	хлорохин	↔ ^{c,d}	↔ ^{c,d}	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^{c,d}	↔	↔ ^e	↔ ^f	↔ ^f	↔ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клиндамицин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	доксикалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	люмефантрин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑175%	↑382% ^c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔ ^g	↔	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	мефлохин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓28% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	пиперахин	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	E	↓	↓	↓	E ^g	E	E	↔	↑ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	примахин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^h	↔ ^h	↔ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	прогуанил	↔	↓41% ^b	↔	↓ ^b	↓38% ^b	↔	↓44% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	пириметамин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	хинин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓56% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
сульфадоксин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Амодиахин, атоваквон, примахин, пириметамин, сульфадоксин (возможна накопительная гематотоксичность)

Comments

- a** Печеночная токсичность
- b** Принимать с пищей с высоким содержанием жиров; рассмотреть увеличение дозы
- c** Рекомендуется мониторинг ЭКГ
- d** Концентрации хлорохина могут увеличиваться, но в умеренной степени. Корректировка дозировки не требуется, но необходим мониторинг токсичности
- e** Концентрации хлорохина могут увеличиваться или уменьшаться. Коррекция дозировки не требуется, но необходим мониторинг токсичности и эффективности
- f** Концентрации хлорохина могут уменьшаться, но в умеренной степени. Коррекция дозировки не требуется, но необходим мониторинг эффективности
- g** Оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT (только при сверхтерапевтической дозировке RPV)
- h** Увеличение гематотоксических метаболитов

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие APB-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии

Препараты для лечения легочной гипертензии		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
АЭР	амбризентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бозентан	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	D	↓	↓	↓ ^b	D	D	D	D	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мацитентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ФДЭ-5	силденафил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓ ^{3%}	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тадалафил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
рГЦ	риоцигуат	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АП	эпопростенол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	илопрост	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трепростинил	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АРП	селексипаг	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↑ ^{120%} ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

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

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с препаратами для лечения легочной гипертензии

Комментарии

- a** Совместный прием не рекомендуется EMA, но FDA США рекомендует следующие модификации дозировок: При начале терапии бозентаном у пациентов, которые уже принимают схемы с ИП/р, ИП/к или EVG/c, доза бозентана должна составлять 62,5 мг 1 р/сут или через день. Следует прекратить прием бозентана по крайней мере за 36 часов до начала приема ИП/р, ИП/к или EVG/c или начать прием заново через как минимум 10 дней (62,5 мг в 1 р/сут или через день).
- b** Потенциальная накопительная гепатотоксичность
- c** Увеличение воздействия исходного препарата увеличилось, но воздействие активного метаболита не изменилось
- d** Маловероятно, что это изменение будет клинически значимым

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)

Иммунодепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
КС	преднизон	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	азатиоприн	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АМ	микофенолат	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
	циклоsporин	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
ИК	такролимус*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	эверолимус	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
mTOR	сиролимус	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
	анти-тимоцит глобулин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Другие	базиликсимаб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	белатацепт	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных наблюдений или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

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

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

* доступен в пролонгированной форме

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

- АМ** антиметаболиты
- ИК** ингибиторы кальциневрина
- КС** кортикостероиды
- mTOR** ингибиторы mTOR

Взаимодействие с ZDV

Азатиоприн (возможный риск накопительной гематотоксичности).
Микофенолат (потенциальное изменение уровня микофенолата, мониторинг концентрации в плазме)

Комментарии

- a** Рекомендовано терапевтическое наблюдение за приемом иммунодепрессанта
- b** Мониторинг функции почек

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие АРВ-препаратов с ПППД

Препараты для лечения ВГС		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
ПППД	дактасвир	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%	
	элбасвир/ гразопревир	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%	
	глекапревир/ пибрентас- вир	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	E29%	
	парита- превир/r/ омбитасвир/ дасабувир	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↔	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	↓16% ↓1% ↓15%	
	парита- превир/r/ омбитасвир	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	
	симепревир	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%	
	софосбувир	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↔	↓6%
	софосбувир/ ледипасвир	↑ h	↑8% ↑113% h	↑ h	↑34% ↑39% h	↔ h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E	↔	↔
	софосбувир/ велпатасвир	↔ h	↑22% ↑142% h	↔ h	↓28% ↓16% h	↓29% ↑2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	E	↔	↓8% ↓9%	↑ h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	↔	E h	
софосбувир/ велпатасвир/ воксилапре- вир	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑ h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	↔	E	E h		

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Первая/вторая цифры относятся к изменению AUC для EBR/GZR или GLE/PIB или SOF/LDV или SOF/VEL.

Первая/вторая/третья цифры относятся к изменению AUC для SOF/VEL/VOX

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с ПППД

Комментарии

- a** Дозировку DCV следует уменьшить до 30 мг 1p/сут при применении с ATV/c, ATV/r или EVG/c. Для небустированного ATV снижения дозировки не требуется
- b** Дозировку DCV следует увеличить до 90 мг 1p/сут
- c** В исследованиях результаты применения небустированного ATV. Применять только с небустированным ATV (ATV повышает воздействие PTV вследствие ингибции CYP3A4 и OATP1B1/3, не рекомендуется без DSV)
- d** Совместное применение снижает остаточную концентрацию DRV приблизительно на 50%. Хотя совместное применение DRV с OBV/PTV/r + DSV не рекомендовано FDA США, согласно рекомендациям EMA, DRV (в дозировке 800 мг 1 p/сут одновременно с OBV/PTV/r + DSV) может применяться при отсутствии обширной резистентности ВИЧ к ИП и без дополнительного RTV.
- e** Не рекомендуется по причине увеличения воздействия PTV при совместном применении с DRV 800 мг и OBV, PTV, RTV (ViekiraX). Стоит отметить: воздействие PTV значительно, чем отмеченное в исследованиях фазы 2, в которых клинически значимого влияния на безопасность не ожидалось
- f** Острая проблема переносимости
- g** Не рекомендовано кроме случаев, когда преимущества превосходят риск вследствие возможного удлинения интервала QT при более высокой концентрации RPV. Совместное назначение должно рассматриваться только для пациентов без установленного ранее удлиненного интервала QT и не принимающих другие препараты, которые могут удлинить QT
- h** Рекомендуется мониторинг функции почек из-за увеличения концентрации тенофовира, если в схему входит TDF
- i** В исследованиях результаты применения небустированного DRV/r с приемом 1 p/сут. DRV с приемом 2 p/сут не изучался и должен применяться с осторожностью, так как концентрации VOX могут увеличиваться сильнее, чем при DRV с приемом 1 p/сут (это может иметь значение для пациентов с циррозом). Рекомендуется мониторинг функции почек из-за увеличения концентрации тенофовира, если в схему входит TDF

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Назначение АРВ-препаратов пациентам с затрудненным глотанием

Препарат	Форма выпуска	Измельчать таблетки	Открывать капсулы	Примечания
НИОТ				
ABC	таблетки (300 мг) раствор (20 мг/мл)	да		Горький вкус. Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
FTC	капсулы (200 мг) раствор (10 мг/мл)	нет	да	Растворить в ≥ 30 воды; содержание Na: 460 мкмоль/мл. Биодоступность: 240 мг раствора = капсула 200 мг, корректировать дозировку соответственно
3TC	таблетки (150, 300 мг) раствор (10 мг/мл) ^(vii)	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
TDF	таблетки (300 ⁽ⁱ⁾ мг)	да		Лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ZDV	капсулы (250 мг) сироп (10 мг/мл)	нет	нет	Вязущий, горький вкус Лучше: использовать сироп или вводить внутривенно по 6 мг/кг в день в 5%-м растворе глюкозы
TAF/FTC	таблетки (25/200 мг и 10/200 мг) ^(v)	нет		В инструкции по применению измельчение таблеток не рекомендуется. Однако, основываясь на данных с комбинированным препаратом с фиксированной дозировкой (TAF/FTC/DRV/c), измельчение таблеток не оказывает существенного влияния на фармакокинетику TAF/FTC (примечание: биодоступность TAF снижается на 20% (дробление), но это уменьшение вряд ли будет клинически значимым) ^(viii)
TDF/FTC	таблетки (300 ⁽ⁱ⁾ /200 мг)	да		Лучше: растворить в ≥ 1 децилитре воды/сока (апельсинового или виноградного), горький вкус
ABC/3TC	таблетки (600/300 мг)	нет		Использовать раствор отдельных компонентов
ZDV/3TC	таблетки (300/150 мг)	да		Разболтать в воде (≥ 15 мл); другой вариант: использовать раствор отдельных компонентов
ABC/3TC/ZDV	таблетки (300/150/300 мг)	нет		Использовать раствор отдельных компонентов
ННИОТ				
DOR	таблетки (100 мг)	нет		Таблетку нужно проглатывать целиком
TDF/3TC/DOR	таблетки (300/300/100 мг)	нет		Таблетку нужно проглатывать целиком
EFV	таблетки (600 мг)	да		Трудно растворяется; раствор обладает меньшей биодоступностью; если масса тела > 40 кг, использовать дозу 720 мг
	капсулы (50, 100, 200 мг)	нет	да	
	раствор (30 мг/мл)			
ETV	таблетки (200 мг)	нет		Разболтать в воде (≥ 5 мл). В стакан следует добавить воду по несколько раз, каждый раз раствор должен быть полностью выпит, чтобы гарантировать потребление целой дозы препарата.
NVP	таблетки (200, 400 мг) ⁽ⁱⁱ⁾ суспензия (10 мг/мл)	да ⁽ⁱⁱ⁾		Растворить в воде
RPV	таблетки (25 мг)	нет		Измельчение таблеток и добавление в жидкость не рекомендуется. RPV нерастворим в воде в широком диапазоне pH
TDF/FTC/EFV	таблетки (300 ⁽ⁱ⁾ /200/600 мг)	нет		
TAF/FTC/RPV	таблетки (25/200/25 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, измельчать или дробить
TDF/FTC/RPV	таблетки (300 ⁽ⁱ⁾ /200/25 мг)	нет		Измельчение таблеток и добавление в жидкость не рекомендуется. RPV нерастворим в воде в широком диапазоне pH.
ИП				
ATV	капсулы (150, 200, 300 мг)	нет	нет	Не открывать; проглотить целиком
ATV/c	таблетки (300/150 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
DRV	таблетки (75, 150, 400, 600, 800 мг) раствор (100 мг/мл)	да		Принимать во время еды. Измельченные таблетки можно добавить в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
DRV/c	таблетки (800/150 мг)	нет		В инструкции по применению измельчение таблеток не рекомендуется. Однако, основываясь на данных с комбинированной таблеткой с фиксированной дозой (TAF/FTC/DRV/c), дробление таблеток не оказывает существенного влияния на фармакокинетику DRV/c ^(viii)
LPV/r	таблетки (200/50 мг) раствор (80/20 мг/мл)	нет		Спирт 42%, не разводить в воде (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); принимать во время еды, горький вкус: развести в молочно-шоколадном напитке
RTV	таблетки (100 мг) раствор (80 мг/мл)	нет		Спирт 43%, не разбавлять раствор (может произойти осаждение), запить молоком (не водой); горький вкус; принимать во время еды
TAF/FTC/DRV/c	таблетки (10/200/800/150 мг) ^(v)	yes		Измельчение таблеток не оказывает существенного влияния на фармакокинетику TAF/FTC (примечание: биодоступность TAF снижается на 20% (дробление), но это уменьшение вряд ли будет клинически значимым (биодоступность TAF не изменяется при дроблении таблетки) ^(viii)
Другие				
DTG	таблетки (50 мг)	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
MVC	таблетки (150, 300 мг)	да		Хотя производитель не приводит какой-либо специфической информации о фармакокинетики, измельчение таблеток не предполагает негативного эффекта на биодоступность

Препарат	Форма выпуска	Измельчать таблетки	Открывать капсулы	Примечания
RAL ^(vi)	таблетки (400 мг) жев. таблетки (25, 100 мг)	да		Жевательные таблетки имеют более высокую биодоступность: 300 мг жевательной таблетки (= 400 мг таблетки в пленочной оболочке)
RPV/DTG	таблетки (25/50 мг)	нет		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
TAF/FTC/BIC	таблетки (25/200/50 мг) ^(v)	по		Необходимо проглотить таблетку целиком. Таблетку не следует разжевывать, разламывать, разрезать или измельчать
TAF/FTC/EVG/c	таблетки (10/200/150/150 мг)	нет		В инструкции по применению измельчение таблеток не рекомендуется. Однако, основываясь на данных с комбинированным препаратом с фиксированной дозировкой (TAF/FTC/DRV/c), измельчение таблеток не оказывает существенного влияния на фармакокинетику TAF/FTC (примечание: биодоступность TAF снижается на 20% (дробление), но это уменьшение вряд ли будет клинически значимым) ^(viii) Подобным образом, измельчение TDF/FTC/ EVG/c не влияет на фармакокинетический профиль EVG/c ^(iv)
TDF/FTC/EVG/c	таблетки (300 ⁽ⁱ⁾ /200/150/150 мг)	нет		Измельчение таблеток практически не влияет на фармакокинетический профиль ^(iv)
ABC/3TC/DTG ^(vi)	таблетки (600/300/50 мг)	да		Измельченные таблетки могут быть добавлены в небольшое количество полутвердой пищи или в жидкость, которые следует употребить немедленно
Профилактика/лечение оппортунистических инфекций				
Азитромицин	таблетки (250, 500 мг) суспензия (40 мг/мл)	нет		
Котримоксазол	таблетки (400/80, форте 800/160 мг) раствор (40/8 мг на мл)	да; форте трудно		Разбавить раствор водой в 3-5 раз (высокая осмоляльность)
Флуконазол	капсулы (50, 200 мг) суспензия (40 мг/мл)	нет	да	
Пириметамин	таблетки (25 мг)	да		Принимать во время еды
Валганцикловир	таблетки (450 мг) раствор (50 мг/мл)	нет	нет	Трудно растворяется
Рифампицин	таблетки (450, 600 мг)	да		Принимать натощак
	капсулы (150, 300 мг)	нет	да	
	суспензия (20 мг/мл)			
Рифабутин	капсулы (150 мг)	нет	да	Смешайте с яблочным пюре, сиропом (нерастворим в воде)
Изониазид	таблетки (100, 150 мг)	да		Принимать натощак
Пиразинамид	таблетки (500 мг)	да		
Этамбутол	таблетки (100, 400 мг)	да		Трудно растворяется Лучше: использовать раствор внутривенно
Рифампицин/ изониазид	таблетки (150/100, 150/75 мг)	да		Принимать натощак
Рифатер (рифампицин, изониазид, пиразинамид)	таблетки (120/50/300 мг)	да		Принимать натощак
Римстар (рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол)	таблетки (150/75/400/275 мг)	да		Принимать натощак
Рибавирин	капсулы (200 мг)	нет	да	Разболтать в апельсиновом соке, принимать во время еды

Для рекомендаций по профилактике/лечению оппортунистических инфекций см. [Часть VI Оппортунистические Инфекции](#)

- i В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, что показывает количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат)
- ii Эффект продленного высвобождения теряется. Примечание: прием NVP 400 мг 1 раз в день (немедленное высвобождение) для пациентов с большой массой тела (≥ 90 кг) может привести к минимальным субтерапевтическим концентрациям, как при приеме NVP 200 мг дважды в день. Таким образом, для людей с большой массой тела предпочтительным является прием NVP два раза в день
- iii Измельчение таблеток не рекомендуется в инструкции по применению препарата, тем не менее абсорбция RAL не изменялась при измельчении препарата, растворении в 60 мл теплой воды и введении через гастростомическую трубку [2]. Кроме того, абсорбция RAL при применении 400 мг RAL 2pсут была выше у тех ЛЖВ, которые разжевывали таблетки, а не глотали их целиком [3]
- iv Измельчение таблеток не рекомендуется в инструкции по применению препарата, тем не менее фармакокинетический профиль TDF/FTC/ EVG/c существенно не изменился после того, как комбинированный препарат (Stribild) был измельчен и принимался во время еды или в виде капельного вливания, по сравнению с приемом целой таблетки [4]
- v TAF применяется в дозировке 10 мг, если принимается одновременно с препаратами, которые ингибируют Р-гликопротеин, и в дозировке 25 мг, если принимается одновременно с препаратами, которые не оказывают ингибирующего влияния на Р-гликопротеин
- vi Фармакокинетические профили ABC/3TC/DTG не изменились до клинически значимой степени, после того, как таблетка с фиксированной дозировкой (Triumeq) была измельчена и добавлена в воду или в энтеральное питание (примечание: дробление приводит к увеличению воздействия DTG на 26%) [5]
- vii Было доказано, что биодоступность раствора 3TC значительно снижается зависимым от дозы образом от сорбитола, присутствующего в других жидких препаратах (например, ABC, NVP, котримоксазол) [6]
- viii Дробление таблеток не рекомендуется в инструкции по применению, однако отдельные фармакокинетические профили TAF/FTC/ DRV/c менялись незначительно, когда комбинированная таблетка с фиксированной дозировкой (Symtuza) принималась измельченной или разделенной по сравнению с целой таблеткой [7]

Модификация дозировки АРВ-препаратов при нарушении функции

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

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью А: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью В: 300 мг 1 р/сут (небустированный)
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендуется
ATV/c	Классификация по Чайлд-Пью А: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью В или С: не рекомендуется
COBI	См. рекомендации по основному ИП
DRV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
TAF/FTC/DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
LPV/r	Нет рекомендаций по дозировке; для пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью
RTV	См. рекомендации по основному ИП
ИС	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации с большой вероятностью увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки
EVG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
DTG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
BIC	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных, не рекомендуется
TAF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
ABC/3TC/DTG	Применять в виде отдельных препаратов, см. корректировку дозировки по каждому препарату отдельно
TAF/FTC/BIC	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных

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

Модификация дозировки АРВ-препаратов при нарушении функции почек

		pCKФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
НИОТ						
Отдельные препараты						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 мг каждые 12 ч или 600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется			
FTC^(iv)		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч ^(iv)
3TC^(v)		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч ^(vi)	50-25 мг каждые 24 ч ^(vi)	50-25 мг каждые 24 ч ^(iv, vi)
TDF^(vii)		300 ^(viii) мг каждые 24 ч	300 ^(viii) мг каждые 48 ч	Не рекомендуется (300 ^(viii) мг каждые 72-96 часов, если нет альтернативы)	Не рекомендуется (300 ^(viii) мг каждые 7 дней, если нет альтернативы)	300 ^(viii) мг каждые 7 дней ^(iv)
TAF^(ix, x)		25 ^(xi) мг каждые 24 часа			нет данных	ограниченные данные
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч ^(iv)
Комбинированные препараты						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)		600/300 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ZDV/3TC		300/150 мг каждые 12 ч				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 мг каждые 12 ч				
TAF^(ix)/FTC^(iv)		25 ^(xi) /200 мг каждые 24 ч		Использовать в виде отдельных препаратов ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)		300 ^(viii) /200 мг каждые 24 ч	300 ^(viii) /200 мг каждые 48 ч	Использовать в виде отдельных препаратов		
ННИОТ						
EFV		600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется			
ETV		200 мг каждые 12 ч				
NVP		200 мг каждые 12 ч				
RPV		25 мг каждые 24 ч				
TAF^(ix)/FTC^(iv)/RPV		25 ^(xi) /200/25 мг каждые 24 ч		Использовать в виде отдельных препаратов ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)/RPV		300 ^(viii) /200/25 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
DOR		100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется; < 10: нет данных по ФК			
TDF^(vii)/3TC^(v)/DOR		300 ^(viii) /300/100 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ИП^(vii)						
ATV/c		300/150 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
ATV/r		300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DRV/r		800/100 мг кажд. 24 ч 600/100 мг кажд. 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DRV/c		800/150 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/DRV/c		10/200/800/150 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
LPV/r		400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
Другие АРВ-препараты						
RAL		1 x 400 мг каждые 12 ч или 2 x 600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DTG		50 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
3TC^(v)/DTG		300/50 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)/DTG		600/300/50 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/BIC		25/200/50 мг каждые 24 ч	Не рекомендуется (нет данных по ФК BIC для pCKФ < 15 мл/мин)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/EVG/c		10/200/150/150 мг каждые 24 ч	Не рекомендуется ^(xv)			
TDF^(vii)/FTC^(iv)/EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 мг каждые 24 ч Не начинать, если pCKФ < 70 мл/мин	Не рекомендуется			
MVC: входит в схему лечения, без ингибиторов СУРЗА4^(xiv)		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
MVC: входит в схему лечения, с ингибиторами СУРЗА4^(xiv)		Если pCKФ < 80 мл/мин 150 мг каждые 24 часа ^(xv)				

- i рСКФ, в соответствии с формулой СКД-EPI. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта см. [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii Для непрерывного амбулаторного перитонеального диализа (CAPD) может использоваться дозировка для гемодиализа. Тем не менее, устранение препаратов в CAPD варьируется в зависимости от условий CAPD. Поэтому рекомендуется ТЛМ
- iii Потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний при приеме АВС может увеличить риск ССЗ, связанный с почечной недостаточностью
- iv После диализа
- v Большое накопление в организме при нарушении функции почек. Хотя сродство к митохондриальной ДНК-полимеразе низкое и клиническая токсичность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью встречается редко, долгосрочная митохондриальная токсичность возможна и должна контролироваться (полиневропатия, панкреатит, лактатацидоз, липидистрофия, метаболические нарушения)
- vi Ударная дозировка 150 мг
- vii TDF и (бустированные) ИП связаны с нефротоксичностью; рассмотрите альтернативные препараты АРТ при ХЗП, факторах риска ХЗП и/или снижение рСКФ, см. [Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами и Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение](#)
- viii В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фуларата (тенофовира дизопроксил фуларат)
- ix Ограниченные клинические данные подтверждают ограниченное накопление при гемодиализе. Тем не менее, нет никаких долгосрочных данных об остаточной функции почек и токсичности для костей. Нет данных для рСКФ <10 мл/мин, но не применять во время диализа
- x Одобрен только для лечения гепатита В
- xi 10 мг, если применяется с бустирующим агентом (ингибирование Р-гликопротеина)
- xii Обычно назначения TAF/FTC/EVG/c в виде комбинированной таблетки следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Однако TAF/FTC/EVG/c можно применять с осторожностью, если предполагается, что потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски. Одно клиническое исследование продемонстрировало безопасность TAF/FTC/EVG/c для ЛЖВ на хроническом диализе [27]
- xiii Ограниченные данные о применении у пациентов с почечной недостаточностью; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется
- xiv См. описание характеристик препарата для поиска конкретных рекомендаций; применять с осторожностью, если рСКФ ≤ 30 мл/мин, в дозировке 10 мг при совместном введении с бустирующим агентом (ингибирование Р-гликопротеина, Р-gp)
- xv Обычно назначения TAF/FTC и TAF/FTC/RPV в виде комбинированных препаратов следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Тем не менее, эти комбинации могут использоваться с осторожностью, если считается, что потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски.
- xvi Обычно назначения АВС/ЗТС/DTG в виде комбинированного препарата следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Недавнее исследование серии случаев показало, что применение АВС/ЗТС/DTG является безопасным и эффективным вариантом для ЛЖВ на хроническом диализе [28]

Модификация дозировок некоторых не-АРВ-препаратов при почечной недостаточности

Терапевтический класс и препарат	Порог CL_{CRT} для коррективы ^{a,b}	Дополнительная информация ^c
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ^d		
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	≤ 60 мл/мин	
Левифлоксацин	≤ 50 мл/мин	
Офлоксацин	≤ 50 мл/мин	
Цефалоспорины		
Цефподоксим	≤ 40 мл/мин	
Цефтазидим	≤ 50 мл/мин	
Цефепим	≤ 50 мл/мин	
Пенициллины		
Амоксициллин/клавуланат	≤ 30 мл/мин	
Бензилпенициллин (парентер.)	≤ 60 мл/мин	
Пиперациллин/тазобактам	≤ 40 мл/мин	
Аминогликозиды		
Амикацин	≤ 70 мл/мин	Зависимая от дозировки ото- и нефротоксичность. Если есть альтернативы, избегайте при почечной недостаточности, в противном случае выполнить ТЛМ
Гентамицин	≤ 70 мл/мин	
Тобрамицин	≤ 70 мл/мин	
Другие		
Нитрофурантоин		
Триметоприм-сульфаметоксазол	≤ 30 мл/мин	
Ванкомицин	≤ 50 мл/мин	Зависимая от дозировки нефротоксичность. Рекомендуется ТЛМ
Противогрибковые		
Флуконазол	≤ 50 мл/мин	Корректировка не требуется при однократном приеме
Противовирусные		
Рибавирин	≤ 50 мл/мин	
Валациклоvir	переменная	Коррекция дозировки зависит от показаний и характеристик человека (<30, <50 или <75 мл/мин)
Противотуберкулезные		
Этамбутол	≤ 30 мл/мин	
Антикоагулянты		
Апиксабан	< 50 мл/мин	Коррекция дозировки зависит от показаний и характеристик человека. Может потребоваться для $CL_{CRT} < 50$ мл/мин. Избегайте, если $CL_{CRT} < 15$ мл/мин
Дабигатран	≤ 50 мл/мин	Противопоказано, если $CL_{CRT} < 30$ мл/мин
Эдоксабан	≤ 50 мл/мин	Избегайте, если $CL_{CRT} < 15$ мл/мин
Эноксапарин	< 30 мл/мин	Коррекция дозировки зависит от показаний и характеристик человека
Ривароксабан	< 50 мл/мин	Коррекция дозировки зависит от показаний и характеристик человека. Может потребоваться для $CL_{CRT} < 50$ мл/мин. Не требуется корректировка дозировки, если рекомендуемая дозировка составляет 10 мг 1 р/сут. Избегайте, если $CL_{CRT} < 15$ мл/мин
БЕТА-БЛОКАТОРЫ		
Атенолол	≤ 35 мл/мин	
Соталол	≤ 60 мл/мин	
ИНГИБИТОРЫ АПФ		
Эналаприл	≤ 80 мл/мин	Коррекция для начальной дозировки
Лизиноприл	≤ 80 мл/мин	Коррекция для начальной дозировки
Периндоприл	< 60 мл/мин	
Рамиприл	< 60 мл/мин	
КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ		
Дигоксин	≤ 100 мл/мин	Коррекция для поддерживающей и ударной дозировки. Избегайте при почечной недостаточности, если есть альтернативы
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ		
Бигуанид		
Метформин	< 60 мл/мин	Противопоказано, если $CL_{CRT} < 30$ мл/мин
Агонист GLP-1		
Эксенатид	≤ 50 мл/мин	Избегайте, если $CL_{CRT} < 30$ мл/мин

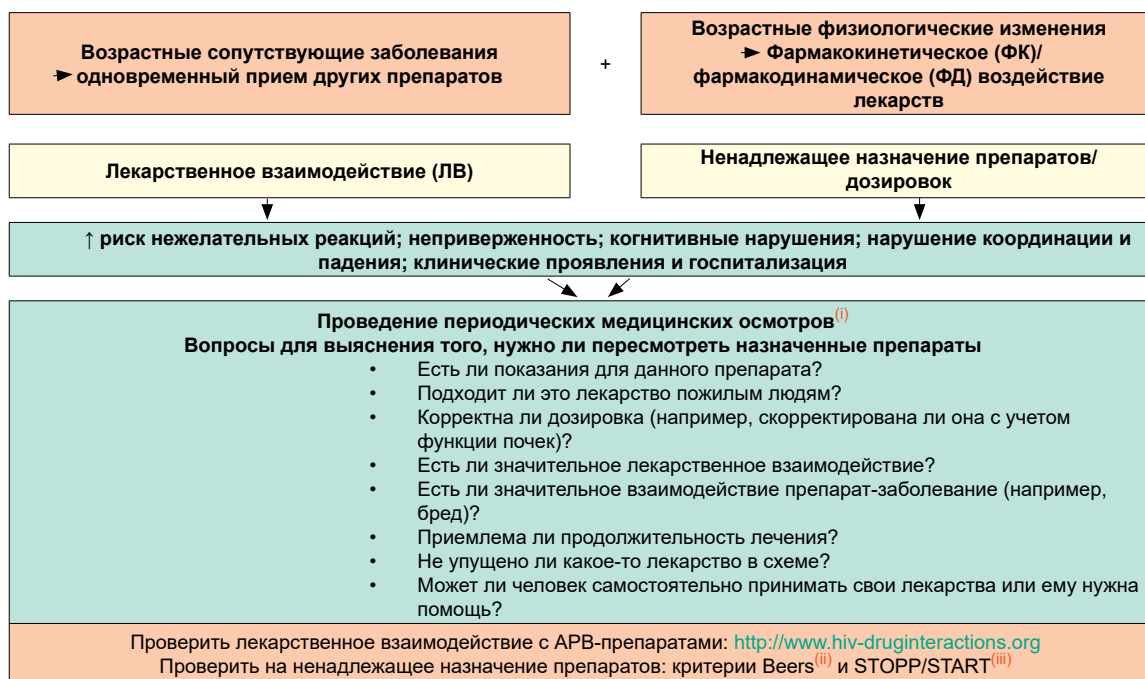
Ингибитор ДПП-4		
Алоглиптин	≤ 50 мл/мин	
Саксаглиптин	< 45 мл/мин	
Ситаглиптин	< 45 мл/мин	
Вилдаглиптин	< 50 мл/мин	
Ингибиторы SGLT2		
Канаглифлозин	< 60 мл/мин	Не следует начинать, если $CL_{CRT} < 60$ мл/мин. Коррекция дозировки, если CL_{CRT} падает ниже 60 мл/мин во время лечения, и прекратить, если $CL_{CRT} < 45$ мл/мин (недостаточная эффективность)
Дапаглифлозин	-	Не следует начинать, если $CL_{CRT} < 60$ мл/мин. Прекратить, если $CL_{CRT} < 45$ мл/мин (недостаточная эффективность)
Эмпаглифлозин	< 60 мл/мин	Не следует начинать, если $CL_{CRT} < 60$ мл/мин. Коррекция дозировки, если CL_{CRT} падает ниже 60 мл/мин во время лечения, и прекратить, если $CL_{CRT} < 45$ мл/мин (недостаточная эффективность)
Препараты для лечения подагры		
Аллопуринол	≤ 50 мл/мин	
Колхицин	≤ 50 мл/мин	Токсичность зависит от дозировки. Рекомендуется плановый мониторинг побочных реакций колхицина
Препараты для лечения болезни Паркинсона		
Прамипексол	≤ 50 мл/мин	Коррекция дозировки зависит от показаний
ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ		
НПВС	-	Избегайте хронического использования у людей с любой стадией почечной недостаточности
Морфин	-	Риск угнетения дыхания у пациентов с почечной недостаточностью из-за накопления 6-морфина-глюкуронида (высокоактивный метаболит). Избегайте, если есть альтернативы; или титрование для адекватного контроля боли с тщательным мониторингом признаков передозировки
Оксикодон	< 50 мл/мин	Начальная дозировка: уменьшенная дозировка в начале и последующее титрование для адекватного контроля боли и тщательного контроля за признаками передозировки
Трамадол	< 30 мл/мин	Увеличьте интервал дозировки до 8-12 часов. Максимальная суточная доза 200 мг
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ		
Габапентин	< 80 мл/мин	
Леветирацетам	< 80 мл/мин	
Прегабалин	< 60 мл/мин	
ТРАНквилизаторы		
Литий	< 90 мл/мин	Уменьшенная дозировка и медленное титрование. Рекомендуется ТЛМ. Избегайте, если $CL_{CRT} < 30$ мл/мин
БОЛЕЗнь-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (БМАРП)		
Метотрексат (низкая дозировка)	< 60 мл/мин	Токсичность зависит от дозировки. Противопоказано, если $CL_{CRT} < 30$ мл/мин

Условные обозначения:

- a Почечная функция оценивается для корректировки дозировки в основном на основе формулы Кокрофта (CL_{CRT} : клиренс креатинина)
- b Людям с клиренсом креатинина <15 мл/мин или пациентам, находящимся на диализе, - необходимо проконсультироваться с нефрологом
- c Следует свериться с инструкцией по применению лекарственного средства для уточнения конкретных дозировок
- d Коррекция ударной дозировки антибактериального препарата не требуется

[1], [8], [9]

Назначение препаратов пожилым ЛЖВ



Адаптировано из [10], [11], [12]

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

Топ-10 классов препаратов, которые не следует назначать пожилым ЛЖВ

Класс препарата	Проблемы/альтернативы
Антигистаминные препараты первого поколения например, клемастин, дифенгидрамин, доксиламин, гидроксизин	Сильные антихолинергические свойства, риск нарушения когнитивных функций, делирия, падений, периферические антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, запоры, нарушение зрения, задержка мочи). Альтернативы: цетиризин, дезлоратадин, лоратадин
Трициклические антидепрессанты например, amitриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин	Сильные антихолинергические свойства, риск нарушения когнитивных функций, делирия, падений, периферические антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, запоры, нарушение зрения, задержка мочи). Альтернативы: циталопрам, эсциталопрам, мirtазапин, венлафаксин
Бензодиазепины Бензодиазепины длительного и короткого действия например, клоназепам, диазепам, мидазолам Небензодиазепиновые снотворные например, золпидем, зопиклон	Пожилые люди более чувствительны к их воздействию, риску падения, переломам, делирию, когнитивным нарушениям, лекарственной зависимости. Используйте с осторожностью, в самой низкой дозировке и на короткое время. Альтернативы: немедикаментозное лечение нарушений сна/гигиена сна.
Атипичные антипсихотики например, клозапин, оланзапин, кветиапин	Антихолинергические побочные реакции, повышенный риск развития инсульта и смертности (все антипсихотики). Альтернативы: арипипразол, zipразидон
Урологические спазмолитики например, оксibuтинин, солифенацин, толтеродин	Сильные антихолинергические свойства, риск нарушения когнитивных функций, делирия, падений, периферические антихолинергические побочные реакции (сухость во рту, запоры, нарушение зрения, задержка мочи). Альтернативы: немедикаментозное лечение (упражнения для мышц тазового дна).
Стимулирующие слабительные например, сенна, бисакодил	Длительное использование может вызвать дисфункцию кишечника. Альтернативы: пищевые волокна, употребление достаточного количества воды, осмотические слабительные
НПВС например, диклофенак, индометацин, кеторолак, напроксен	Избегайте регулярного, длительного применения НПВС из-за риска желудочно-кишечных кровотечений, почечной недостаточности, ухудшения сердечной недостаточности. Альтернативы: парацетамол, слабые опиоиды
Дигоксин Дозировка > 0,125 мг/сут	Избегайте дозировок, превышающих 0,125 мг/сут из-за риска токсичности. Альтернативы для мерцательной аритмии: бета-блокаторы
Сульфонилмочевины длительного действия например, глибурид, хлорпропамид	Может вызвать тяжелую длительную гипогликемию. Альтернативы: метформин или другие антидиабетические классы
Лекарства от простуды Большинство из этих препаратов содержат антигистаминные средства (например, дифенгидрамин) и противоотечные средства (например, фенилэфрин, псевдоэфедрин)	Антигистаминные препараты первого поколения могут вызывать центральные и периферические антихолинергические побочные реакции, как описано выше. Пероральные противозастойные средства могут увеличить кровяное давление. Избегать.

Аббревиатуры

НПВС нестероидное противовоспалительное средство

[1]

Рекомендованные дозировки препаратов гормональной терапии при их использовании в высоких дозировках при гендерном переходе

		АРВ-препараты	Начальная дозировка	Средняя дозировка	Максимальная дозировка
Эстрогены	Эстрадиол п/о	Нет прогнозируемого влияния a	2 мг/сут	4 мг/сут	8 мг/сут
		Ингибирует метаболизм b	1 мг/сут	2 мг/сут	4 мг/сут
		Индукцирует метаболизм c	При необходимости увеличьте дозировку эстрадиола, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Эстрадиол гель (предпочтительно для > 40 лет и/или курильщиков)	Нет прогнозируемого влияния a	0,75 мг 2 p/сут	0,75 мг 3 p/сут	1,5 мг 3 p/сут
		Ингибирует метаболизм b	0,5 мг 2 p/сут	0,5 мг 3 p/сут	1 мг 3 p/сут
		Индукцирует метаболизм c	При необходимости увеличьте дозировку эстрадиола, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Эстрадиол пластырь (предпочтительно для > 40 лет и/или курильщиков)	Нет прогнозируемого влияния a	25 мкг/сут	50-100 мкг/сут	150 мкг/сут
		Ингибирует метаболизм b	25 мкг/сут*	37,5-75 мкг/сут	100 мкг/сут
		Индукцирует метаболизм c	При необходимости увеличьте дозировку эстрадиола, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Конъюгированный эстроген†	Нет прогнозируемого влияния a	1,25-2,5 мг/сут	5 мг/сут	10 мг/сут
		Ингибирует метаболизм b	0,625-1,25 мг/сут	2,5 мг/сут	5 мг/сут
		Индукцирует метаболизм c	При необходимости увеличьте дозировку эстрадиола, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
Этинилэстрадиол	Нет прогнозируемого влияния a	Взаимодействие не ожидается, но не рекомендуется из-за риска тромбообразования			
	Ингибирует метаболизм b	Не рекомендуется			
	Индукцирует метаболизм c	Не рекомендуется			
Блокаторы андрогена‡	Спиринолактон	Нет прогнозируемого влияния a	50 мг/сут	150 мг/сут	400 мг/сут
		Ингибирует метаболизм d	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
		Induces metabolism e	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
	Финастерид	Нет прогнозируемого влияния a	2,5 мг/сут	2,5 мг/сут	5 мг/сут
		Ингибирует метаболизм d	Финастерид имеет большой резерв безопасности. Регулировка дозировки не требуется.		
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку финастерида, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Ципротерон ацетат	Нет прогнозируемого влияния a	50 мг/сут	150 мг/сут	150 мг/сут
		Нет прогнозируемого влияния a	25 мг/сут	75 мг/сут	75 мг/сут
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку ципротерона, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Гозерелин	Нет прогнозируемого влияния a	3,6 мг/мес	3,6 мг/мес	3,6 мг/мес
		Ингибирует метаболизм d	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
		Индукцирует метаболизм e	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
	Лейпрорелин ацетат	Нет прогнозируемого влияния a	3,75 мг/мес	3,75 мг/мес	3,75 мг/мес
		Ингибирует метаболизм d	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
		Индукцирует метаболизм e	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
	Трипторелин	Нет прогнозируемого влияния a	3,75 мг/мес	3,75 мг/мес	3,75 мг/мес
		Ингибирует метаболизм d	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
		Индукцирует метаболизм e	Взаимодействие не ожидается. Корректировать дозировку не требуется		
Андрогены	Тестостерон гель для наружного применения 1%	Нет прогнозируемого влияния a	12,5-25 мг утром	50 мг утром	100 мг утром
		Ингибирует метаболизм d	12,5-25 мг утром	25-50 мг утром	50-100 мг утром
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку тестостерона, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Тестостерон энантат или ципионат	Нет прогнозируемого влияния a	Неприменимо	50-100 мг/week	Неприменимо
		Ингибирует метаболизм d	Неприменимо	25-50 мг/week	Неприменимо
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку тестостерона, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Ундеканоат тестостерона	Нет прогнозируемого влияния a	Неприменимо	750 мг в/м, повторить через 4 недели и затем каждые 10 недель	Неприменимо
		Ингибирует метаболизм d	Неприменимо	375-500 в/м, повторить через 4 недели и затем каждые 10 недель	Неприменимо
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку тестостерона, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		
	Эфиры тестостерона	Нет прогнозируемого влияния a	Неприменимо	250 мг/2-3 нед	Неприменимо
		Ингибирует метаболизм d	Неприменимо	125 мг/2-3 нед	Неприменимо
		Индукцирует метаболизм e	При необходимости увеличьте дозировку тестостерона, основываясь на клинических эффектах и контролируемых уровнях гормонов		

Комментарии

a АРВ-препараты без прогнозируемого влияния: DOR, RPV, MVC, BIC, DTG, RAL, ABC, FTC, 3TC, TAF, TDF, ZDV

b АРВ-препараты, которые потенциально могут ингибировать метаболизм эстрогена: ATV отдельно, ATV/c, DRV/c, EVG/c

c АРВ-препараты, которые потенциально могут индуцировать метаболизм эстрогена: ATV/r, DRV/r, LPV/r, EFV, ETV, NVP

d АРВ-препараты, которые потенциально могут ингибировать метаболизм блокаторов андрогена и андрогена: ATV отдельно, ATV/c, DRV/c, EVG/c, ATV/r, DRV/r, LPV/r

e АРВ-препараты, которые потенциально могут индуцировать метаболизм блокаторов андрогена и андрогена: EFV, ETV, NVP

* Трансдермальный пластырь матричного типа можно разрезать, чтобы уменьшить количество гормона в день

† Конъюгированный эстроген связан с высоким риском тромбозов и поэтому его

применения следует избегать

‡ Лечение андрогенной депривацией может продлить интервал QT. Следует соблюдать осторожность при применении с АРВ-препаратами, которые могут потенциально продлить интервал QT (например, ATV отдельно, ATV/c, ATV/r, LPV/r, RPV)

Рекомендации по изменению дозировки

• Изменения дозировки в присутствии ингибиторов метаболизма эстрогена основаны на предположении, что величина ЛВ, как ожидается, будет менее выраженной для трансдермального или местного применения, чем для перорального введения препарата, так как избегается метаболизм первого прохождения

• Изменения дозы в присутствии ингибиторов метаболизма тестостерона основаны на предположении, что величина ЛВ, как ожидается, будет менее выраженной при местном и внутримышечном применении, чем при пероральном введении лекарственного средства, так как избегается метаболизм первого прохождения [13] [14] [15] [16]



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

Успешное ведение ЛЖВ выходит за рамки предоставления эффективной АРТ, причем все большее внимание уделяется надлежащему ведению сопутствующих заболеваний с целью обеспечения наилучших результатов для ЛЖВ. Признанные сопутствующие заболевания, которые влияют на ЛЖВ в большей мере, чем на другие группы пациентов, включают сердечно-сосудистые, легочные, печеночные, метаболические, онкологические, почечные, костные заболевания, нарушения центральной нервной системы, а также нарушение половой функции. По мере старения многие из этих заболеваний значительно влияют на население. Признавая, что пожилые люди составляют значительную долю многих групп населения, живущих с ВИЧ, в нынешней версии Руководства предлагаются конкретные возрастные показатели, связанные с ВИЧ, для скрининга многих из этих сопутствующих заболеваний, а также вводится новый раздел с рекомендациями по скринингу возрастной астении у пожилых ЛЖВ.

Потенциальный вклад в патогенез сопутствующих заболеваний включает более высокую распространенность признанных факторов риска, потенциальную токсичность от воздействия АРТ и ВИЧ-инфекции (или сопутствующих инфекций, таких как ЦМВ и ВГС), вызывающих иммунную дисфункцию/дисрегуляцию, хроническую иммунную активацию и воспаление. Принимая это во внимание, особое внимание следует уделить отказу от курения, что способствует возникновению многих описанных сопутствующих заболеваний.

Медицинские работники, помимо специалистов по ВИЧ-инфекции, которые занимаются лечением ЛЖВ и не знакомы с применением АРТ, должны проконсультироваться со своими коллегами-специалистами по ВИЧ-инфекции, прежде чем вводить или изменять какие-либо методы лечения сопутствующих заболеваний. Поскольку интервалы между посещениями медицинских учреждений, специализирующихся на ВИЧ, все больше увеличиваются, ЛЖВ могут нуждаться в более частом осмотре их лечащим врачом, и мы поощряем создание официальных механизмов совместного ухода для оптимизации лечения сопутствующих заболеваний и предотвращения нежелательных лекарственных взаимодействий.

И наоборот, многие врачи, работающие с ВИЧ, не являются специалистами по лечению сопутствующих заболеваний и должны обращаться за советом к специалисту, когда это необходимо, для профилактики и лечения таких заболеваний. Ситуации, когда рекомендуется такая консультация, также указаны в данном документе.

В частности, среди ЛЖВ, получающих АРТ, у некоторых людей могут возникнуть множественные сопутствующие заболевания, которые могут приводить к старческой астении и инвалидности. Такие обстоятельства могут потребовать всесторонней многопрофильной мультидисциплинарной оценки «гериатрического типа», нацеленной на надлежащее выявление совокупности медицинских, психосоциальных и функциональных возможностей и ограничений у ЛЖВ пожилого возраста. Предложения по такому подходу включены в данную версию Руководства. Одной из областей, требующих дальнейшего изучения, это влияние сопутствующих заболеваний на общее качество жизни, и соответствующий подход для их уменьшения. В будущем эта проблема будет в центре внимания группы по разработке данных Рекомендаций.

В зависимости от результатов будущих клинических исследований, эти Рекомендации будут регулярно обновляться. В онлайн-версии на www.eacsociety.org и в приложении EACS Guidelines App можно найти более подробные сведения и ссылки на другие тематически близкие сайты; эти ресурсы в будущем будут регулярно обновляться.

В данных рекомендациях освещаются сопутствующие заболевания, которые часто встречаются в ходе регулярного клинического наблюдения за ЛЖВ, а также наблюдения за случаями, которые требуют особого внимания.

Наркомания и наркозависимость

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

Свойство	Метадон	Бупренорфин
Дозировка, необходимая для предотвращения абстиненции, в соответствии со степенью опиоидной зависимости	Линейная зависимость (от 10-300 мг в день)	Линейная зависимость, только для людей с низкой опиоидной зависимостью – эффект насыщения (максимальная суточная доза – 24 мг).
Взаимодействие с АРВ-препаратами	Если применяется вместе с ННИОТ или ИП, то концентрация метадона в плазме крови снижается: <ul style="list-style-type: none"> • NVP и EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ < 10%⁽ⁱⁱ⁾ • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ < 10% 	Концентрации бупренорфина (B) и активного метаболита норбупренорфина (N) в плазме крови снижаются, если он применяется вместе с ННИОТ, и возрастают при его совместном применении с некоторыми ИП или ИИ. <ul style="list-style-type: none"> • EFV: ↓ не более 50% (B) и 70% (N) • ETV ↓ 25% (B) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B и N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • Внимание: B снижает концентрацию ATV; не использовать без бустирования RTV или COBI • EVG/c, ↑ 35-42% (B и N) • (BIC, DTG, RAL, RPV и LPV/r не влияют на метаболизм B и N)
	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: симптомы абстиненции при совместном приеме с АРВ-препаратами, которые понижают концентрацию в плазме крови, а прерывание приема таких препаратов чревато риском лекарственной токсичности; для АРВ-препаратов, повышающих концентрацию в плазме крови, имеет место обратный эффект.	
Риск передозировки	Да	Нет, если применяется в комбинации с налоксоном
Вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ	Да (зависимость "доза-ответ") ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Нет
Риск запора	высокий	высокий
Лекарственная форма, способ применения	Жидкость или таблетки	Таблетки для сублингвального применения
Риск дальнейшего ухудшения, если уже имеется нарушение функции печени	Да	Да

ⁱ См. [Взаимодействие АРВ-препаратов с анальгетиками](#)

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

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

Рак: методы скрининга⁽ⁱ⁾

Проблема	Пациенты	Процедуры	Подтверждение эффективности	Интервал скрининга	Дополнительные примечания
Рак анального канала	МСМ и пациенты с дисплазией, ассоциированной с ВПЧ ⁽ⁱⁱ⁾	Ректальное исследование ± анальная цитология	Эффективность неизвестна; утверждается некоторыми экспертами	Раз в 1-3 года	При аномальной анальной цитологии, провести аноскопию
Рак груди	Для женщин 50-70 лет	Маммография	↓ смертность от рака груди	Раз в 1-3 года	
Рак шейки матки	ВИЧ-инфицированные женщины старше 21 года	ПАП-тест или жидкостный цитологический анализ шейки матки	↓ смертность от рака шейки матки	Раз в 1-3 года	Тестирование на ВПЧ может способствовать проведению ПАП-теста/жидкостного цитологического анализа
Колоректальный рак	Пациенты 50-80 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	Анализ кала на скрытую кровь ежегодно или сигмоидоскопия каждые 5 лет или колоноскопия каждые 10 лет	↓ смертность от рака кишечника	Раз в 1-3 года	
Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)	Пациенты ВГС и ВГВ с циррозом и пациенты с ВГВ без цирроза, скрининг на ГЦК согласно текущим рекомендациям EASL* см. стр. 7, 71 и 95 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	УЗИ (и тест на альфа-фетопротеин)	Ранняя диагностика, позволяющая повысить возможность удаления посредством хирургического вмешательства	Каждые 6 месяцев	*Факторы риска ГЦК в этой группе населения включают семейный анамнез ГЦК, этническую принадлежность (азиаты, африканцы), ВГД и возраст > 45 лет. Рекомендации EASL предлагают использовать оценку PAGE-B у представителей европеоидной расы для оценки риска ГЦК, однако эта методология не была подтверждена у ЛЖВ
Рак простаты	Мужчины старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет	Анализ на специфический антиген простаты (PSA)	Сведения о применении PSA противоречивы	Раз в 2-4 года	За: ↑ ранняя диагностика и умеренное ↓ смертности от рака простаты Против: избыточность лечения; влияние побочных эффектов лечения на качество жизни пациента

- ⁱ Рекомендации по скринингу составлены на основе рекомендаций для общего населения. Эти обследования предпочтительно проводить в рамках национальных программ по скринингу всего населения. Следует также регулярно проводить тщательный осмотр кожи для обнаружения таких видов рака как саркома Капоши, базальноклеточный рак и злокачественная меланома.
- ⁱⁱ Включает анальную интраэпителиальную неоплазию, цервикальную интраэпителиальную неоплазию, цервикальную интраэпителиальную неоплазию, вагинальную интраэпителиальную неоплазию и вульварную интраэпителиальную неоплазию.
- ⁱⁱⁱ Рекомендуется проведение скрининга на ГЦК среди всех пациентов с циррозом вне зависимости от причины (даже если инфекция ВГС была вылечена и репликация ВГВ с медицинской точки зрения подавлена) в условиях, где доступно лечение ГЦК. Хотя экономическая эффективность скрининга ГЦК у лиц с фиброзом F3 является неопределенной, эпиднадзор может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). У пациентов с ВГВ без цирроза, скрининг ГЦК должен соответствовать современным рекомендациям EASL. Факторы риска ГЦК в этой группе населения включают семейный анамнез ГЦК, этническую принадлежность (азиаты, африканцы), ВПЧ и возраст > 45 лет. В рекомендациях EASL предлагается использовать оценку PAGE-B у представителей европеоидной расы для оценки риска развития ГЦК, однако эта методология не была подтверждена у ЛЖВ, см. стр. 71 и 95.
- ^{iv} Хотя скрининг рака простаты с помощью PSA может снизить смертность от рака простаты, абсолютное снижение риска очень мало. Учитывая ограничения в разработке и представлении отчетов о рандомизированных исследованиях, сохраняются опасения в отношении того, что преимущества скрининга нивелируются потенциальным риском снижения качества жизни, включая значительные риски для диагностики и осложнений при лечении.

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

Изменение образа жизни⁽ⁱ⁾

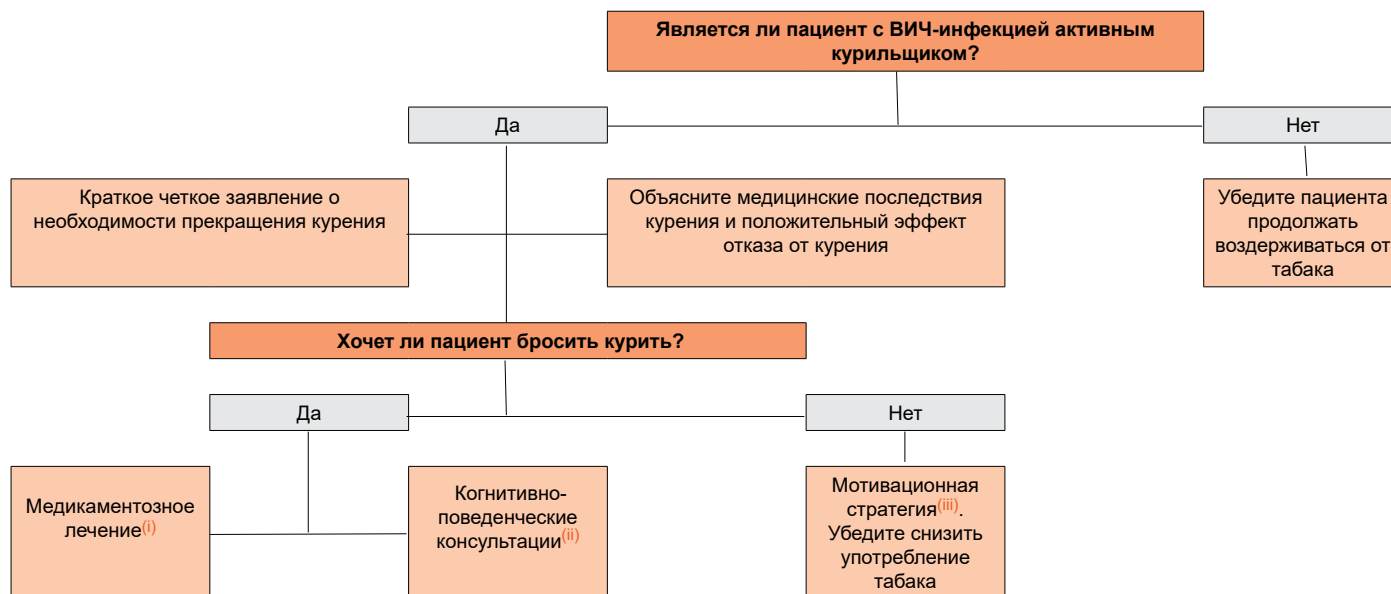
<p>Советы по режиму питания</p>	<ul style="list-style-type: none"> Изменения режима питания не должны противоречить требованиям к рациону, который необходим для надлежащего усвоения принимаемых АРВ-препаратов (например, прием достаточного количества калорий для RPV) Поддерживайте баланс между потреблением калорий и затратами энергии. Ограничьте потребление насыщенных жиров, холестерина и рафинированных углеводов Следует снизить общее потребление жира до < 30% и пищевого холестерина до < 300 мг/сутки. Подчеркните необходимость включения в рацион овощей, фруктов, зерновых продуктов с высоким содержанием клетчатки. Сократите потребление напитков и пищи с добавлением сахара Выбирайте продукты и готовьте пищу с малым содержанием соли или вообще без соли. Рекомендованное количество натрия для взрослых - не более 1,5 г (соответствует 3,8 соли в день) Необходимо включить в рацион рыбу, птицу (без кожи) и постное мясо Рассмотрите возможность консультации диетолога, ведение дневника потребления пищи и напитков в течение недели, чтобы найти «скрытые» калории Избегайте компульсивного потребления пищи («диета йо-йо»). Пациентов с ВИЧ-ассоциированным истощением и дислипидемией нужно прежде всего лечить от истощения, а затем, при необходимости, направлять к диетологу Пациентов с явно избыточным весом следует стимулировать к снижению веса. "Голодные" диеты не рекомендуются (т.к. они могут ослабить механизмы иммунной защиты). При выявлении недостаточности питания, необходимо ее исправить. Нормальный диапазон ИМТ: 18,5 - 24,9; Избыточный вес: 25,0 -29,9; Ожирение: > 30,0 кг/м² 	<ul style="list-style-type: none"> Ниже приводятся вопросы, с помощью которых можно определить, в среднем, потребление алкоголя: <ol style="list-style-type: none"> 1. Как часто вы потребляете спиртные напитки: никогда, реже чем 1 раз в месяц, 2-4 раза в месяц, 2-3 раза в неделю, чаще чем 4 раза в неделю 2. Если вы потребляете спиртные напитки, то обычно сколько за один раз: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 напитков 3. Как часто вам случается выпивать 6 или больше алкогольных напитков за один раз: никогда, < 1 раза в месяц, 1 раз в месяц, 1 раз в неделю, более или менее ежедневно Потребление алкоголя следует сократить до не более чем 1 напитка в день для женщин и 2 напитка для мужчин (< 20-40 г/сутки). В частности, пациентов, у которых имеется заболевание печени см. НАЖБП, проблемы с приверженностью к лечению, неадекватное увеличение количества клеток CD4, опухоли, туберкулез в анамнезе, диарея и другие патологии, связанные с высоким потреблением алкоголя, следует побуждать к снижению или прекращению потребления алкоголя. <p>Увеличение физических нагрузок и упражнений</p> <ul style="list-style-type: none"> Пропаганда активного образа жизни для предупреждения и лечения ожирения, гипертонии и диабета Поощрение самостоятельных регулярных физических упражнений средней тяжести (хождение пешком по лестнице, велосипедные или пешие прогулки, плавание, пеший туризм и т.п.). Подчеркивание важности регулярных физических нагрузок средней тяжести, которые предпочтительнее интенсивных физических упражнений Достижение хорошей формы сердечно-сосудистой системы (например, 30 минут быстрой ходьбы > 5 дней в неделю). Поддержание мышечной силы и гибкости суставов.
--	---	---

ⁱ На основании рекомендаций US Preventive Services Task Force

ⁱⁱ [1]

Отказ от курения

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



Адаптировано из [2] и [3]

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

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

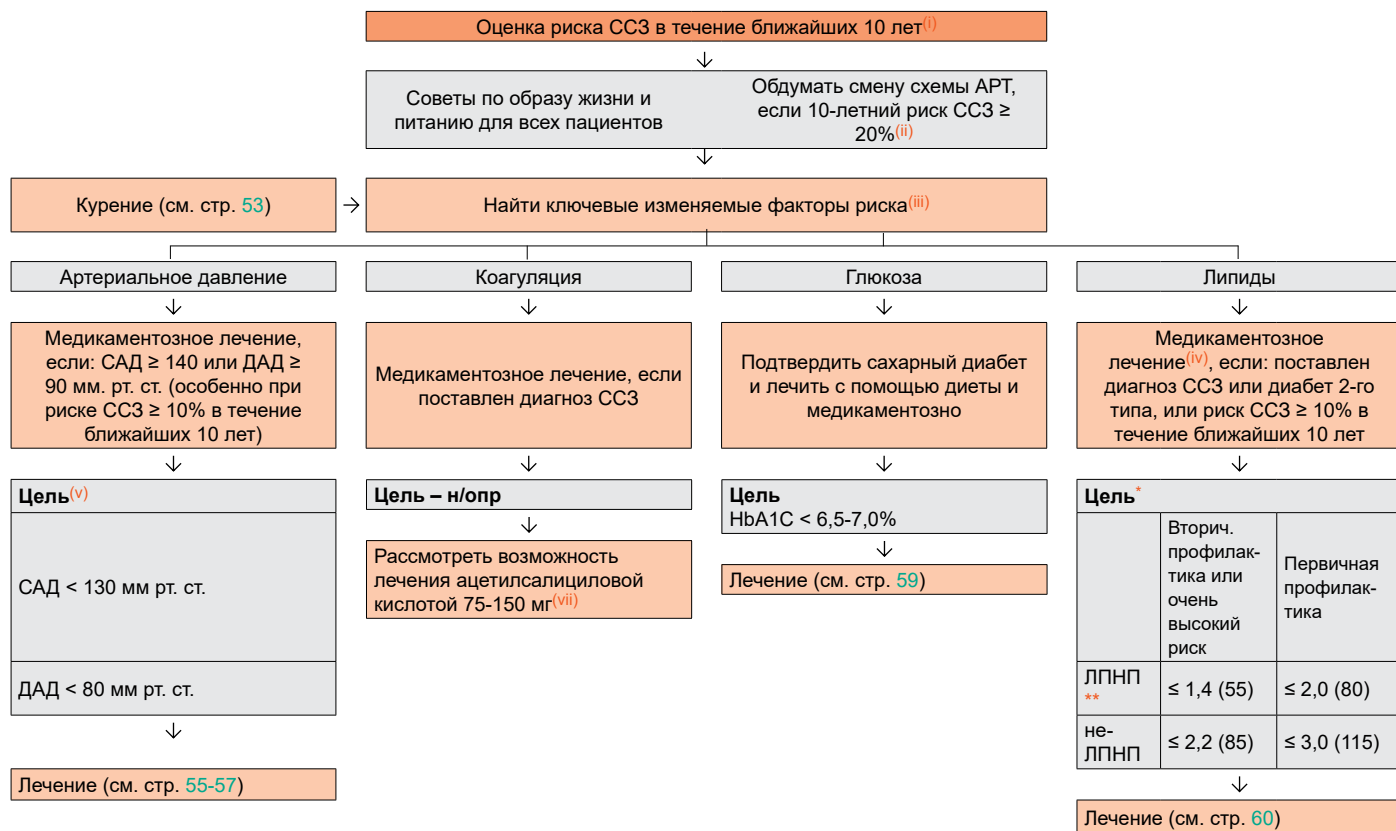
ⁱⁱⁱ Мотивационная стратегия: Определите потенциальный риск для здоровья курильщика и сформулируйте уровни рисков возникновения как острых (например, обострение хронической обструктивной болезни легких), так и продолжительных заболеваний (например, бесплодие, рак). Расскажите пациенту с ВИЧ-инфекцией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

На данный момент ни ЕМА, ни FDA не одобряют электронные сигареты в качестве средства для прекращения курения. Нет данных о долгосрочных результатах у ЛЖВ, и невозможно добавить более конкретные рекомендации. EACS следует заявлению, выпущенному CDC в 2018 году [4]

- Электронные сигареты могут принести пользу взрослым курильщикам, которые не беременны, если их использовать в качестве полной замены обычных сигарет и других табачных изделий, предназначенных для курения.
- Электронные сигареты небезопасны для людей, которые в настоящее время не употребляют табачные изделия.
- Электронные сигареты могут принести пользу одним людям и нанести вред другим, однако окончательно не установлено, эффективны ли электронные сигареты для отказа от курения.
- Электронные сигареты не следует рекомендовать лицам, которые никогда не курили и не употребляли другие табачные изделия или электронные сигареты.
- Электронные сигареты могут иметь потенциальную выгоду, если используются в качестве полной замены табака, но не считаются безопасными для людей, которые в настоящее время не употребляют табак.

Профилактика ССЗ

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



* Можно использовать образцы натоцак или не натоцак
 ** ≥ 50% снижение от базовой линии

- i** Используйте формулу оценки по Фремингемской шкале или любую другую систему, рекомендованную государственными нормативными документами; имеется формула, специально разработанная для оценки рисков развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов: см. <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. Эта оценка и соответствующие обследования, приведенные в этой диаграмме, должны проводиться ежегодно для всех пациентов, находящихся под наблюдением (см. стр. 7), с целью обеспечения своевременных вариантов вмешательства.
- ii** В число вариантов смены схемы АРТ входят следующие:
 - (1) Заменить на ННИОТ, ИИ или другой ИП/р, вызывающий меньше метаболических нарушений, и/или с меньшим риском развития ССЗ; см. стр. 11
 - (2) Рассмотрите замену ZDV или ABC на TDF или используйте схемы без НИОТ
- iii** Для всех вышеприведенных изменяемых факторов риска, медикаментозное лечение показано только определенным подгруппам пациентов, для которых польза от лечения превышает возможный вред. Следует обратить внимание на то, что в выделенных целевых группах имеет место кумулятивный эффект от различных мероприятий. Снижение систолического давления крови на каждые 10 мм рт. ст., снижение общего холестерина на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл), применение ацетилсалициловой кислоты – каждый из этих факторов дает снижение риска ИБС на 20-25%; эффект имеет кумулятивный характер. Observационные исследования показывают, что отказ от курения дает снижение риска ИБС примерно на 50%, и это снижение складывается со снижениями, которые вызваны другими вмешательствами
- iv** См. обсуждение медикаментозного лечения пациентов с более низким риском ССЗ в Руководстве по лечению дислипидемии ESC/ EAS, EHJ, сентябрь 2019 г. [5]

- v** Возраст 65+: цель - 130-139 САД
 Возраст 18-65: 120-129 САД
- vi** Целевые уровни предлагаются в качестве ориентира и не являются определяющими. Они выражены в ммоль/л, и при этом значение в мг/дл приводится в скобках. В случае, когда показатель ЛПНП не может быть рассчитан из-за высокого уровня триглицеридов, следует использовать целевой уровень холестерина не-ЛПВП (ОХ минус ЛПВП). Целевые значения для триглицеридов - < 1,7 (65), но независимое влияние их уровня на риск ССЗ неизвестно
- vii** В острых ситуациях (после ИМ, ишемии, инсульта или введения стента) рекомендуется двойная антикоагуляция на срок до 1 года

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

Гипертония: диагностика, определение степени и лечение

Другие факторы риска, бессимптомное повреждение органов или заболевание	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)	Артериальное давление (мм рт.ст.)
	Повышенное нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	Гипертензия 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	Гипертензия 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	Гипертензия 3 степени САД \geq 180 или ДАД \geq 110
Никаких других факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни⁽ⁱ⁾ Никаких вмешательств для АД 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ на несколько месяцев Затем добавить препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ на несколько недель Затем добавить препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Немедленно препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾
1-2 факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Никаких вмешательств для АД 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ на несколько недель Затем добавить препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ на несколько недель Затем добавить препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Немедленно препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾
\geq 3 факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Никаких вмешательств для АД 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ на несколько недель Затем добавить препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Немедленно препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾
Повреждение органов, ХЗП 3 стадии или диабет	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Рассмотреть возможность применения препаратов для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Немедленно препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾
Симптоматическое ССЗ, ХЗП стадии \geq 4 или сахарный диабет с поражением органов / факторами риска	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Рассмотреть возможность применения препаратов для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения образа жизни⁽ⁱ⁾ Немедленно препараты для АД с целью $<130/80$⁽ⁱⁱ⁾

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

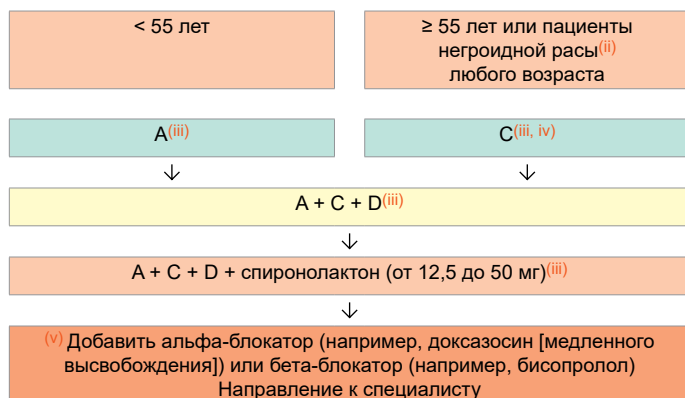
Для стратификации должны использоваться повторные измерения артериального давления

- i Рекомендуемые вмешательства в отношении образа жизни, см. 53
 ii Возраст 18-65: 120-129
 Возраст 65+: цель 130-139

Таблица адаптирована из [6] и Рекомендаций ESC/ESH 2018 по лечению артериальной гипертонии [7]

Гипертензия: алгоритм назначения препаратов

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



- A Ангиотензинпревращающий фермент (иАПФ) (например, периндоприл, лизиноприл или рамиприл) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (например, лозартан, кандесартан).
- C Дигидропиридиновый блокатор кальциевого канала (например, амлодипин). При непереносимости или если высокий риск сердечной недостаточности, можно заменить на препараты 'D'. В случае, если препарат C предпочтителен, но не переносится, можно использовать верапамил или дилтиазем (примечание: при применении совместно с ИП следует выбирать дозировку с большой осторожностью, потому что ИП могут повысить концентрацию этих блокаторов кальциевого канала в плазме крови, что может вызвать токсические реакции).
- D Диуретик тиазидного типа* (например, индапамид или хлорталидон) в качестве первого выбора. Это исключает тиазиды (например, гидрохлоротиазид (HCTZ), бендрофлуметиазид и т. д.). Тем не менее, если диуретики тиазидного типа недоступны, в качестве альтернативы лечения можно использовать низкие дозировки тиазидов.

- i Два гипотензивных препарата (в идеале - в виде комбинированного препарата в одной таблетке, если доступно) все чаще рекомендуются как в качестве терапии первой линии (A + C или A + D), так и терапии второй линии, особенно если исходное САД до лечения составляет ≥ 160 мм рт.ст.
- ii Пациенты негроидной расы – это пациенты африканского или карибского происхождения; к ним не относятся пациенты смешанного происхождения, а также пациенты азиатского или китайского происхождения. Можно применять A + C или C + D
- iii Подождите 4-6 недель, чтобы проверить, достигнута ли цель; см. стр. 55, – если нет, то переходите к следующему шагу.
- iv Некоторые блокаторы кальциевого канала незначительно влияют на фармакокинетику АРВ-препаратов; см. [Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными средствами](#)
- v Если для лечения гипертензии требуется 4-5 препаратов, необходим специалист со специальной подготовкой.

* Применять A + B при непереносимости C

Взаимодействие АРВ-препаратов с гипотензивными препаратами

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

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- E Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- ↑E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с гипотензивными препаратами

Комментарии

- a Концентрация исходного препарата снижается, а активного метаболита увеличивается
- b Концентрация исходного препарата увеличивается, а активного метаболита снижается
- c Риск удлинения интервала PR
- d Рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- e Применять с осторожностью, поскольку как LPV, так и блокаторы кальциевых каналов увеличивают интервал PR. Рекомендуется клиническое наблюдение

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

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

Диабет 2-го типа: диагностика

Диагностические критерии⁽ⁱ⁾

	Гликемия натощак, ммоль/л (мг/дл) ⁽ⁱⁱ⁾	Оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ), уровень через 2 часа, ммоль/л (мг/дл) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	НbA1c ^(iv) (ммоль/моль)
Диабет	≥ 7,0 (126) ИЛИ →	≥ 11,1 (200)	≥ 6,5% (≥ 48)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	< 7,0 (126) И →	7,8 – 11,0 (140-199)	Предиабет 5,7-6,4% (39-47)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	5,7– 6,9 И (100-125)	< 7,8 (140)	

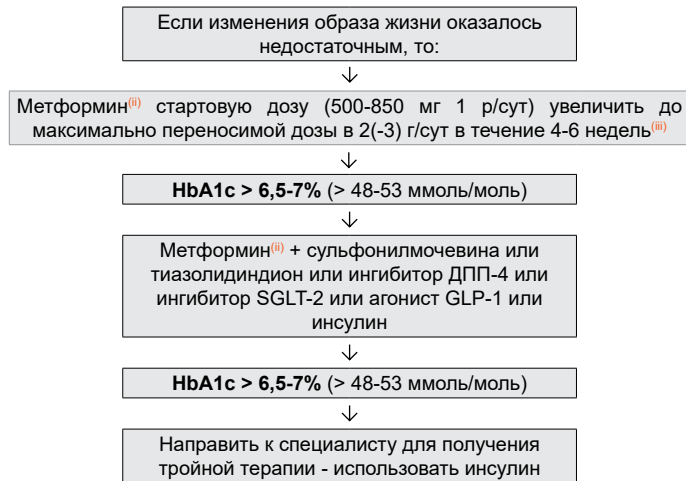
ⁱ По определению ВОЗ, [8] и [9]

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

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

^{iv} Не используйте НbA1c при наличии гемоглобинопатии, повышенного метаболизма эритроцитов, либо тяжелых нарушениях функции печени или почек. Ложно высокие значения наблюдаются при добавлении железа, витамина С или Е, а также у пожилых пациентов (если возраст > 70 лет, то: НbA1c + 0,4%). Значения НbA1c у ЛЖВ, получающих лечение, в особенности АВС, таковы, что риск диабета 2-го типа может быть недооценен. И НТГ, и НГН повышают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также повышают риск развития диабета в 4-6 раз. Для таких пациентов необходимо изменение образа жизни, а также выявление и устранение факторов риска ССЗ.

Диабет 2-го типа⁽ⁱ⁾: лечение



Цели лечения:

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

- Нормальное содержание липидов в крови, см. стр. 60, и артериальное давление ниже 130/80 мм рт. ст., см. стр. 55
- Возможно применение ацетилсалициловой кислоты (75-150мг/сутки) у диабетиков с повышенным исходным риском ССЗ (см. стр. 54).
- Скрининг на нефропатию, полинейропатию и ретинопатию проводится так же, как и у диабетиков без ВИЧ
- Рекомендуется консультация эндокринолога.

- i Лечение диабета 1-го типа должно проводиться согласно национальным протоколам лечения
- ii Метформин может усилить липодистрофию. Нет данных относительно любых пероральных противодиабетических средств в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов. Исследование инкретинов (ингибиторов ДПП-4 [например, линаглиптин, саксаглиптин (снизить дозировку при применении с бустером), ситаглиптин и вилдаглиптин] и агонистов GLP-1 [например, лираглутид и эксенатид]; ингибиторов SGLT-2 [например, дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин] у ЛЖВ не проводилось, но применение некоторых препаратов [например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, лираглутид] демонстрирует снижение смертности от ССЗ; выбор лекарств зависит от различных индивидуальных и специфических для заболевания факторов. Клинически значимых лекарственных взаимодействий и побочных эффектов на показатели CD4 не ожидается; клиническое использование пиоглитазона находится под вопросом в связи с побочными эффектами; у пожилых пациентов с длительно протекающим диабетом 2-го типа и явными признаками ССЗ верхним пределом целевых значений HbA1c является 7,5%.
- iii Рассмотрите применение меньшей дозировки у ЛЖВ с легкой или умеренной формой ХЗП или у пациентов, принимающих DTG.

Дислипидемия

Принципы: При повышении уровня ЛПНП-холестерина увеличивается риск ССЗ, а при его снижении этот риск уменьшается (см. ниже таблицу, в которой представлены препараты, применяемые по этому показанию). Для холестерина ЛПВП, вероятно, имеет место обратная зависимость, но результаты исследований менее убедительны. Что касается зависимости риска ССЗ от увеличения уровня триглицеридов выше нормы, то она еще менее очевидна, поскольку никогда не было надлежащим образом показано, что сам по себе этот уровень дает возможность судить о риске ССЗ. Более того, клиническая эффективность лечения умеренной гипертриглицеридемии не очевидна; при очень высоких уровнях ТГ (> 10 ммоль/л или > 900 мг/дл) может повыситься риск панкреатита

Снижение калорийности, увеличение уровня физической нагрузки, снижение веса и отказ от курения обычно способствуют коррекции (увеличению) уровня ЛПВП. Потребление рыбы, сокращение потребления калорий, насыщенных жиров и алкоголя снижает уровень триглицеридов. При отсутствии результата следует подумать о переходе на другую схему АРТ, а затем рассмотреть вопрос о назначении гиполипидемических препаратов; см. стр. 54. Статины следует назначать всем пациентам, у которых диагностировано сосудистое заболевание, в том числе пациентам с диабетом 2-го типа или высоким риском ССЗ, независимо от уровня липидов

Препараты, используемые для снижения уровня ЛПНП-холестерина

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

- i** В качестве терапии первой линии предпочитают статины; различные статины имеют различную способность понижать уровень холестерина ЛПНП
- ii, iii, iv** Целевые уровни холестерина ЛПНП: см. стр. 41. ЛЖВ, у которых трудно снизить уровень холестерина ЛПНП до целевых уровней, следует направлять к специалисту. Ожидаемые диапазоны снижения холестерина ЛПНП: **ii** 1,5-2,5 ммоль/л (60-100 мг/дл), **iii** 0,8-1,5 ммоль/л (35-60 мг/дл), **iv** 0,2-0,5 ммоль/л (10-20 мг/дл)
- v, vi** Препараты АРТ могут **v** ингибировать экскрецию статинов (токсичность статинов, снижение дозы) или **vi** ее индуцировать (снижение эффективности статинов, постепенное повышение дозы для достижения ожидаемого результата **ii, iii**)
- vii** **Исключение:** если пациент принимает DRV/r, то следует начинать с более низкой дозы правастатина.
- viii** Данный препарат можно назначать ЛЖВ, плохо переносящим статины, или же использовать совместно со статином при недостаточном понижении уровня ЛПНП не смотря на максимально переносимый статин.
- ix** Опытные данные о заболеваемости/смертности в отношении питавастатина пока отсутствуют для вынесения рекомендаций по его использованию, но препарат может иметь преимущества, проявляющиеся в снижении иммунной активации и артериального воспаления, меньшем лекарственном взаимодействии, повышении уровня ЛПВП и меньшем уровне негативного воздействия на глюкозу по сравнению с другими статинами.
- x** Следует рассматривать их назначение пациентам с высоким риском и недостаточным воздействием максимальных доз статинов или с непереносимостью статинов

Заболевания костей: выявление и диагностика

Заболевание	Характеристики	Факторы риска	Диагностические тесты									
Остеопороз • Женщины в постменопаузе и мужчины в возрасте ≥ 50 лет, МПК у которых T-балл $\leq -2,5$ в шейке бедра, бедренной кости и поясничном отделе позвоночника • Женщины в пременопаузе и мужчины в возрасте < 50 лет, имеющие МПК Z-балл ≤ -2 и патологический перелом	<ul style="list-style-type: none"> Сниженная масса костей Повышенная частота возникновения переломов у ЛЖВ Протекает бессимптомно до первого перелома Многофакторная этиология Уменьшение МПК, наблюдаемое в начале АРТ (в основном, в течение первого года) Значительное уменьшение МПК в начале приема некоторых АРВ-препаратов⁽ⁱ⁾ 	Оценить классические факторы риска ⁽ⁱⁱ⁾ и риск перелома с использованием FRAX для пациентов старше 40 лет Рассмотреть возможность DXA-сканирования для всех пациентов, у которых имеется ≥ 1 риска: ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 1. Женщины в постменопаузе 2. Мужчины ≥ 50 лет 3. Высокий риск падений ^(iv) 4. Пациенты в возрасте 40-50 лет с высоким риском переломов ($>20\%$ 10-летний риск развития остеопоротического перелома на основе FRAX без DXA) 5. Низкотравматичный перелом в анамнезе 6. Клинический гипогонадизм (симптоматический – см. Нарушения половой функции) 7. Прием пероральных глюкокортикоидов (не менее чем 5 мг преднизона или эквивалент в день в течение >3 мес.)	DXA-сканирование Предпочтительно выполнять DXA у пациентов с предшествующими факторами риска до начала АРТ Добавьте результат DXA в FRAX® для уточнения прогноза риска перелома (http://www.shef.ac.uk/FRAX) • Может недооценивать риск у ЛЖВ • Рассмотреть возможность того, что ВИЧ является причиной вторичного остеопороза ^(v) Исключить причины вторичного остеопороза при аномальных значениях МПК низкой^(vi) Боковая рентгенограмма позвоночника (поясничный и грудной отделы) при низкой МПК позвоночника, в случае обнаружения остеопороза посредством DXA, а также если имеется значительная потеря роста или развивается кифоз. (В качестве альтернативы для оценки риска перелома позвоночника вместо боковой рентгенограммы можно использовать DXA-сканирование).									
Остеомаляция	<ul style="list-style-type: none"> Нарушенная минерализация костей Связана с дефицитом витамина D Повышенный риск переломов и боль в костях Дефицит витамина D может вызвать слабость проксимальных мышц Высокая распространенность ($>80\%$) недостаточности витамина D в некоторых ВИЧ+ когортах и у населения в целом 	<ul style="list-style-type: none"> Темная кожа Недостаточность питания Стремление избегать воздействия солнечных лучей Мальабсорбция Ожирение Потеря фосфатов^(vii) через почки 	У всех пациентов при постановке диагноза измерять 25-ОН-витамин D В случае дефицита или недостаточности, проверить уровень ПТГ Рассмотреть возможность замещения витамина D, при наличии клинических показаний; см. стр. 62 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>нг/мл</th> <th>нмоль/л</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дефицит</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>Недостаточность</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Рентген и биопсия кости также могут помочь в диагностике</p>		нг/мл	нмоль/л	Дефицит	< 10	< 25	Недостаточность	< 20	< 50
	нг/мл	нмоль/л										
Дефицит	< 10	< 25										
Недостаточность	< 20	< 50										
Остеонекроз	<ul style="list-style-type: none"> Инфаркт эпифизарного хряща длинных костей, вызывающий острую боль в костях Заболевание редкое, но среди ЛЖВ распространенность выше 	Факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> Низкие уровни CD4 Прием глюкокортикоидов Потребление инъекционных наркотиков Алкоголь Нарушения свертываемости крови 	MPT									

ⁱ Значительное снижение МПК, наблюдаемое в начале применения схем лечения, содержащих TDF или некоторые ИП. Дополнительные потери МПК, наблюдаемые при переходах на TDF-содержащую схему АРТ, и восстановление МПК при переходах с таких схем на какие-либо другие. Клиническая значимость для оценки риска переломов не определена. TAF связан с меньшей потерей костной ткани, чем TDF. Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если у пациента:

- Остеопороз / прогрессирующая остеопения
- Патологический перелом в анамнезе
- Калькулятор FRAX для основного остеопоротического перелома $> 10\%$
- ИП в качестве третьего препарата

* Данные об использовании ИП и изменениях после их замены ограничены.

** Мнение экспертов, ожидаются результаты клинических исследований

*** Количество данных по использованию TAF при рСКФ ≤ 30 мл/мин ограничено; долгосрочные результаты неизвестны.

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

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

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

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

^{vi} В число причин вторичного остеопороза входят: гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гипертиреоз, мальабсорбция, гипогонадизм или аменорея, сахарный диабет, хронические заболевания печени.

^{vii} О диагностике и лечении потери фосфатов через почки, см. [Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию \(ПТПТ\)](#).

Дефицит витамина D: диагностика и лечение

Витамин D	Тест	Терапия ⁽ⁱ⁾
Дефицит: < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) ⁽ⁱⁱ⁾ Недостаточность: < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	25-гидроксивитамин D (25(OH) витамин D) в плазме Если есть дефицит, рассмотреть вопрос о проверке уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция, фосфатов ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , щелочной фосфатазы	Если есть дефицит витамина D, то рекомендуется восполнение. Предлагаются различные схемы лечения ^(iv) Предусмотреть повторный контроль уровня 25(OH) витамина D через 3 месяца после восполнения. После восполнения, принимать 800-2000 МЕ витамина D ежедневно.
Дефицит витамина D встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов столь же часто, как и у неинфицированных. По-видимому, нет прямой зависимости между ним и ВИЧ-инфекцией. Факторы, связанные с пониженным уровнем витамина D: <ul style="list-style-type: none"> • Темная кожа • Недостаточность питания • Стремление избегать воздействия солнечных лучей • Мальабсорбция • Ожирение • Хроническое заболевание почек • Некоторые АРВ-препараты^(v) 	Проверить уровень витамина D у пациентов, имеющих в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> • низкую МПК и/или перелом • высокий риск перелома Рассмотреть вопрос об оценке уровня витамина D у пациентов с другими факторами, связанными с недостатком витамина D (см. в таблице столбец слева).	Восполнение и/или добавление 25(OH) витамина D рекомендуется для пациентов, у которых имеется недостаточность витамина D ^(vi) и что-то одно из перечисленного ниже: <ul style="list-style-type: none"> • остеопороз; • остеомалация; • повышенный уровень ПТГ (при том, что причина была установлена). Рассмотреть вопрос о повторном проведении теста после 6 месяцев приема витамина D.

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

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

ⁱⁱⁱ Необходимо иметь в виду, что гипофосфатемия может быть связана с приемом TDF. Потеря фосфатов вследствие проксимальной почечной тубулопатии может быть независимой от низкого уровня витамина D, см. стр. 66. Сочетание факторов "низкий уровень кальция + низкий уровень фосфатов +/- высокий уровень щелочной фосфатазы" может быть признаком остеомалации и недостаточности витамина D.

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

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

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

Концепция уменьшения числа переломов у ЛЖВ

Снижение риска переломов	<ul style="list-style-type: none">• Целенаправленное снижение количества падений риска путем устранения рисков падения⁽ⁱ⁾.• Обеспечение достаточного потребления кальция (1-1,2 г в день) и витамина D (800-2000 МЕ в день) с пищей⁽ⁱⁱ⁾.• Рассмотреть скрининг с помощью DXA-сканирования⁽ⁱⁱⁱ⁾• Исключить причины вторичного остеопороза при низкой МПК• При наличии показаний - скрининг на остеопороз⁽ⁱⁱⁱ⁾ и применение принятых в стране/регионе рекомендаций по лечению остеопороза;<ul style="list-style-type: none">– если рекомендаций нет, то можно назначить бисфосфонат всем женщинам^(iv)– Лечение на основе результатов калькулятора FRAX (см. раздел Заболевания костей: выявление и диагностика).– Обеспечение достаточного потребления кальция и витамина D– Нет значимого взаимодействия между бисфосфонатами и антиретровирусными препаратами– Если диагностирован остеопороз и требуется терапия, оптимизируйте статус витамина D и рассмотрите возможность использования АРТ, которая сохраняет или улучшает МПК^(v)• Оптимальное лечение старческой астении и саркопении включает в себя оптимизацию питания, физические упражнения (аэробные упражнения и тренировки с отягощениями) и заместительную гормональную терапию в случаях дефицита, см. раздел о старческой астении, стр. 92• В сложных случаях (например, молодые мужчины, женщины в пременопаузе, рецидивирующий перелом, несмотря на защитную терапию костей), обратитесь к специалисту по остеопорозу• Если вы принимаете бисфосфонат, повторите DXA через 2 года и оцените необходимость продолжения лечения после 3-5 лет
Субъекты с высоким риском переломов: - Ослабленные или люди с саркопенией - Низкая МПК	<ul style="list-style-type: none">i Методика и инструментарий для оценки риска падений (FRAT); см. https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-toolsii На стр. 62 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с витамином Diii На стр. 61 можно прочитать о диагностике и лечении нарушений, связанных с заболеваниями костей у ВИЧ-инфицированных пациентовiv Лечение бисфосфонатами с применением одного из следующих препаратов: алендронат 70 мг раз в неделю п/о; ризедронат 35 мг раз в неделю п/о; ибандронат 150 мг п/о раз в месяц или 3 мг раз в 3 месяца в/в; золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год в/вv Самые большие потери МПК происходят в течение первого года после начала АРТ, с большей потерей МПК при применении схем лечения, включающих TDF и некоторых ИП. Переключение с TDF может привести к увеличению МПК. Необходимо рассмотреть вопрос о рисках и пользе применения этих препаратов для пациентов с высоким риском переломов. Прием пищевых добавок с витамином D может снизить потерю МПК при начале АРТ

Заболевания почек: диагностика и лечение

Диагностика заболеваний почек

		pСКФ ⁽ⁱ⁾			
		> 60 мл/мин	> 60 мл/мин, но есть ускоренное снижение pСКФ*	> 30 - ≤ 60 мл/мин	≤ 30 мл/мин
Протеинурия (мг/ммоль) ⁽ⁱⁱ⁾	AM/K ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 3	Регулярное наблюдение			<ul style="list-style-type: none"> Контролировать факторы риска ХЗП и прием нефротоксичных препаратов, включая АРТ^(iv). При необходимости, отменить или изменить дозировку лекарств^(v). Проводить УЗИ почек В срочных случаях обратиться к нефрологу
	AM/K ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 3-30	<ul style="list-style-type: none"> Оценить факторы риска ХЗП^(x) и нефротоксичности лекарств, включая АРВ-препараты^(iv,x) При необходимости, отменить или изменить дозировку лекарств^(v) Провести УЗИ почек При гематурии и любом уровне протеинурии направить к нефрологу В случае нового ХЗП или нарастающего снижения pСКФ направить к нефрологу 			
	AM/K ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 30				

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

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек^(vi)

Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности	Примечания
1. АРТ	<p>Начинать АРТ немедленно при ВИЧ-ассоциированной нефропатии (ВИЧАН)^(vii) или серьезных подозрениях на болезнь иммунного комплекса при ВИЧ. Иммуносупрессивная терапия может способствовать проявлению иммунокомплексной гиперчувствительности. Рекомендуется биопсия почек для гистологического подтверждения</p> <p>Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> - БМ/К 15-50 мг/ммоль (см. разд. о тубулопатии) - pСКФ > 60 мл/мин, но есть снижение pСКФ на 5 мл/мин в год в течение как минимум 3-х последовательных лет или подтверждено снижение на 25% pСКФ от исходного уровня - сопутствующие заболевания с высоким риском ХЗП (например, диабет и гипертензия) - масса тела < 60 кг - использование ИП/р в качестве третьего препарата <p>Рассмотреть возможность замены TDF** на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pСКФ ≤ 60 мл/мин - БМ/К > 50 мг/ммоль - сопутствующий нефротоксический препарат - была предыдущая токсичность TDF (проксимальная почечная тубулопатия) <p>** Экспертное заключение в ожидании клинических данных</p> <p>*** Имеются ограниченные данные об использовании TAF при pСКФ ≤ 30 мл/мин, долгосрочное воздействие неизвестно</p>
2. Начать прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина-II, если имеет место:	<p>Тщательно отслеживать уровень pСКФ и К+ в начале терапии и при увеличении дозы.</p> <p>а. Целевое артериальное давление: < 130/80 мм рт. ст.</p>
3. Общие меры:	<p>ХЗП и протеинурия являются независимыми факторами риска ССЗ</p>
а. Избегать применения нефротоксичных препаратов;	
б. Изменение образа жизни (курение, вес, питание);	
в. Лечение дислипидемии ^(vi-ii) и диабета ^(ix)	
д. При необходимости, изменение дозировки лекарств ^(v)	

- i Для pСКФ: использовать формулу СКД-EP1 на основании следующих параметров: уровень креатинина в сыворотке крови, пол, возраст и этническая принадлежность, т.к. количественный анализ pСКФ действителен при >60 мл/мин. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу модификации диеты при почечных заболеваниях (сМДПЗ) или формулу Кокрофта-Голта <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>.
Определение ХЗП: pСКФ < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев (см. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). При отсутствии ХЗП в анамнезе, подтвердить патологический уровень pСКФ в течение 2 недель. Использование DTG, RPV, COBI и ИП, бустированных RTV, связано с повышением уровня креатинина/снижением pСКФ в сыворотке крови (10-15 мл/мин/1,73 м²) вследствие ингибирования транспорта креатинина в проксимальных канальцах без ущерба для фактической фильтрации клубочков: установите новое значение через 1-2 месяца
- ii Анализ мочи: использовать полосковый анализ мочи для скрининга на гематурию. Для скрининга на протеинурию используйте полосковый анализ мочи, и если результат ≥ 1+, то нужно проверить соотношение альбумин/креатинин в моче (AM/K) для скрининга на гломерулярные заболевания или соотношение белок/креатинин в моче (БМ/К) для скрининга на гломерулярные и тубулярные заболевания, см. **iii** и **Токсические поражения почек, вызванные АРВ-препаратами**. Протеинурия считается персистирующей, если она подтверждается в более чем 2 случаях с интервалом > 2-3 недели
- iii AM/K в значительной степени определяет гломерулярные заболевания и может использоваться для скрининга ВИЧ-ассоциированного заболевания почек, а также у диабетиков, но не годится для скрининга на тубулярную протеинурию на фоне нефротоксичности, вызванной лекарственными препаратами (например, TDF), где должен использоваться анализ БМ/К (см. **Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию**). Значения KDIGO для AM/K: < 3, 3-30 и > 30 мг/ммоль и для БМ/К < 15, 15-50, > 50 мг/ммоль [10], [11]. Показатель AM/K и БМ/К вычисляется как отношение альбумина в моче (или белка) (мг/л) к креатинину в моче (ммоль/л); может также выражаться в мг/мг. Коэффициент для пересчета креатинина из мг в ммоль равен 0,000884
- iv Повторить pСКФ и анализ мочи, согласно таблице скрининга; см. стр. 8
- v См. **Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек**
- vi Совместное ведение пациента вместе с нефрологом
- vii ВИЧАН подозревается, если негроидная раса и АБМ/К > 30 мг/ммоль и нет гематурии
- viii См. стр. 60
- ix См.стр. 58-59
- x Разработаны различные модели для расчета 5-летнего показателя риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных АРВ-препаратов, объединяющих не связанные и связанные с ВИЧ факторы риска, см. [12], [13]

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

Токсические поражения почек, вызванные АРВ-препаратами

Почечная патология*	АРВ-преп.	Лечение ^(vi)
Проксимальная тубулопатия в сочетании со всеми или некоторыми следующими симптомами: 1. Протеинурия: полосковый анализ мочи > 1, либо подтвержденное увеличение БМ/К > 15 мг/ммоль ⁽ⁱ⁾ . 2. Прогрессирующее снижение рСКФ и рСКФ ≤ 90 мл/мин ⁽ⁱⁱ⁾ . 3. Фосфатурия ⁽ⁱⁱⁱ⁾ : подтвержденная гипофосфатемия на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой. 4. Глюкозурия у пациентов, не страдающих диабетом	TDF**	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> Тесты на проксимальную почечную тубулопатию/почечный синдром Фанкони⁽ⁱⁱⁱ⁾ Если гипофосфатемия имеет почечное происхождение, рассмотреть возможность наличия нефрогенной патологии костей; необходимо сделать анализы на 25(OH) витамин D и ПТТ, а также DEXA Рассмотреть возможность замены TDF на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF***, если: <ul style="list-style-type: none"> установлена тубулярная протеинурия и/или глюкозурия прогрессирующее снижение рСКФ, для которой нет других причин подтвержденная гипофосфатемия почечного происхождения, для которой нет других причин; остеопения/остеопороз на фоне возрастающего выведения фосфатов с мочой
Нефролитиаз: 1. Кристаллурия 2. Гематурия ^(iv) 3. Лейкоцитурия 4. Боль в пояснице 5. Острая почечная недостаточность	IDV ATV (DRV)	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> Анализ мочи на кристаллурию и камни в почках Исключить другую причину нефролитиаза Визуализация почечных протоков, включая компьютерную томографию Возможно, прекратить ATV/IDV, если: <ul style="list-style-type: none"> подтверждено наличие камней в почках; периодически возникают боли в пояснице +/- гематурия
Интерстициальный нефрит: 1. Прогрессирующее снижение рСКФ ⁽ⁱⁱ⁾ 2. Тубулярная протеинурия ⁽ⁱⁱⁱ⁾ / гематурия 3. Эозинофиурия (если нефрит острый) 4. Лейкоцитарные цилиндры	IDV ATV	Обследование: <ul style="list-style-type: none"> УЗИ почек Направление к нефрологу Возможно, прекратить ATV/IDV, если имеет место: <ul style="list-style-type: none"> Прогрессирующее снижение рСКФ, для которого нет других причин
Прогрессирующее снижение рСКФ при поражениях, не упомянутых выше^(v)	TDF** ИП/р	Полное обследование: <ul style="list-style-type: none"> Факторы риска ХЗП^(vi) (см. Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение) ПТТ, АМ/К, БМ/К (см. Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение и Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)) УЗИ почечных протоков Рассмотреть возможность отмены АРТ при возможном токсическом поражении почек, если имеет место: <ul style="list-style-type: none"> Прогрессирующее снижение рСКФ при отсутствии других причин^(vi)

* Использование DTG, RPV, COBI, а также ИП/р, связано с повышением уровня креатинина в сыворотке крови и снижением рСКФ (10-15 мл/мин/1,73 м²), так как они подавляют проксимальный канальцевый транспорт креатинина, не ухудшая при этом состояние клубочковой фильтрации: пересмотреть варианты целевого значения через 1-2 месяца

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

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

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

ii Для рСКФ: используйте формулу СКД-EPI на основе креатинина сыворотки, пола, возраста и этнической принадлежности, поскольку количественная оценка СКФ подтверждена > 60 мл/мин. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную модификацию диеты при заболеваниях почек (МДПЗ) или уравнение Кокрофта-Голта (КГ); см. <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

iii См. [Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию \(ППТ\)](#)

iv Обычно имеет место микрогематурия

v Разработаны различные модели для определения 5-летней шкалы риска ХЗП при использовании различных нефротоксичных препаратов АРТ, с учетом как связанных, так и не связанных с ВИЧ факторов риска [12], [13]

Показания и тесты на проксимальную почечную тубулопатию (ППТ)

Показания к обследованию на проксимальную почечную тубулопатию:	Обследование на проксимальную почечную тубулопатию ^(iv) , в том числе:	Рассмотреть возможность замены TDF на препараты, не содержащие тенофовир, или TAF*, если:
<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующее снижение рСКФ⁽ⁱ⁾ и рСКФ < 90 мл/мин при отсутствии других причин и/или • Подтвержденная гипофосфатемия⁽ⁱⁱ⁾ и/или • подтвержденное увеличение БМ/К⁽ⁱⁱⁱ⁾, • Почечная недостаточность при общем стабильном состоянии (СКФ < 60 мл/мин), • Тубулярная протеинурия^(v). 	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на фосфаты крови и выведение фосфата с мочой^(vi), • Тест на глюкозу крови и глюкозурию, • Анализ на сывороточный бикарбонат и pH мочи^(vii), • Определение уровня мочевой кислоты в крови и выведения мочевой кислоты с мочой^(viii). • Определение уровня калия в сыворотке крови и выведения калия с мочой. 	<ul style="list-style-type: none"> • Подтверждена проксимальная почечная тубулопатия при отсутствии других возможных причин.

- i** Для рСКФ: использовать формулу СКД-ЕРІ. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта., см. <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>
- ii** Определяется, если сывороточный фосфат < 0,8 ммоль/л или в зависимости от официально принятых пороговых значений; исключить нефрогенную патологию костей, особенно если уровень щелочной фосфатазы повышен по сравнению с исходным: сделать анализы на 25(ОН) витамин D и ПТГ
- iii** БМ/К в разовой порции мочи показывает общий белок мочи, в том числе белок гломерулярного или тубулярного происхождения. Полосковый анализ мочи, в основном, показывает альбуминурию, как маркер заболевания почечных клубочков, и непригоден для выявления заболевания канальцев
- iv** Остается неясным, какие тесты лучше всего позволяют определить нефротоксический эффект тенофовира. Проявления проксимальной почечной тубулопатии: протеинурия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипоурикемия, почечный ацидоз, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови. Возможные сопутствующие проявления: почечная недостаточность и полиурия. Чаще всего наблюдаются только некоторые из этих нарушений.
- v** В число тестов на тубулярную протеинурию входят тесты на ретинол-связывающий белок, $\alpha 1$ или $\beta 2$ – микроглобулинурию, цистатин в моче, аминокислотурию
- vi** Рассчитывается как фракционная экскреция фосфата (ФЭфосф): $(PO_4(\text{мочи}) / PO_4(\text{сыворотки})) / (Креатинин(\text{мочи}) / Креатинин(\text{сыворотки}))$ в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,2 (> 0,1 при фосфате сыворотки < 0,8 ммоль/л)
- vii** Бикарбонат сыворотки <21 ммоль/л и pH мочи >5,5 указывает на возможный почечный тубулярный ацидоз
- viii** Фракционная экскреция мочевой кислоты (ФЭмоч.к-ты): $(\text{Мочевая кислота}(\text{мочи}) / \text{Мочевая кислота}(\text{сыворотки})) / (Креатинин(\text{мочи}) / Креатинин(\text{сыворотки}))$ в одноразовой порции мочи, собранной утром натощак. Патология имеет место при > 0,1
- *** В частности, если рСКФ > 30 мл/мин, поскольку имеются ограниченные данные об использовании TAF с рСКФ ≤ 30 мл/мин

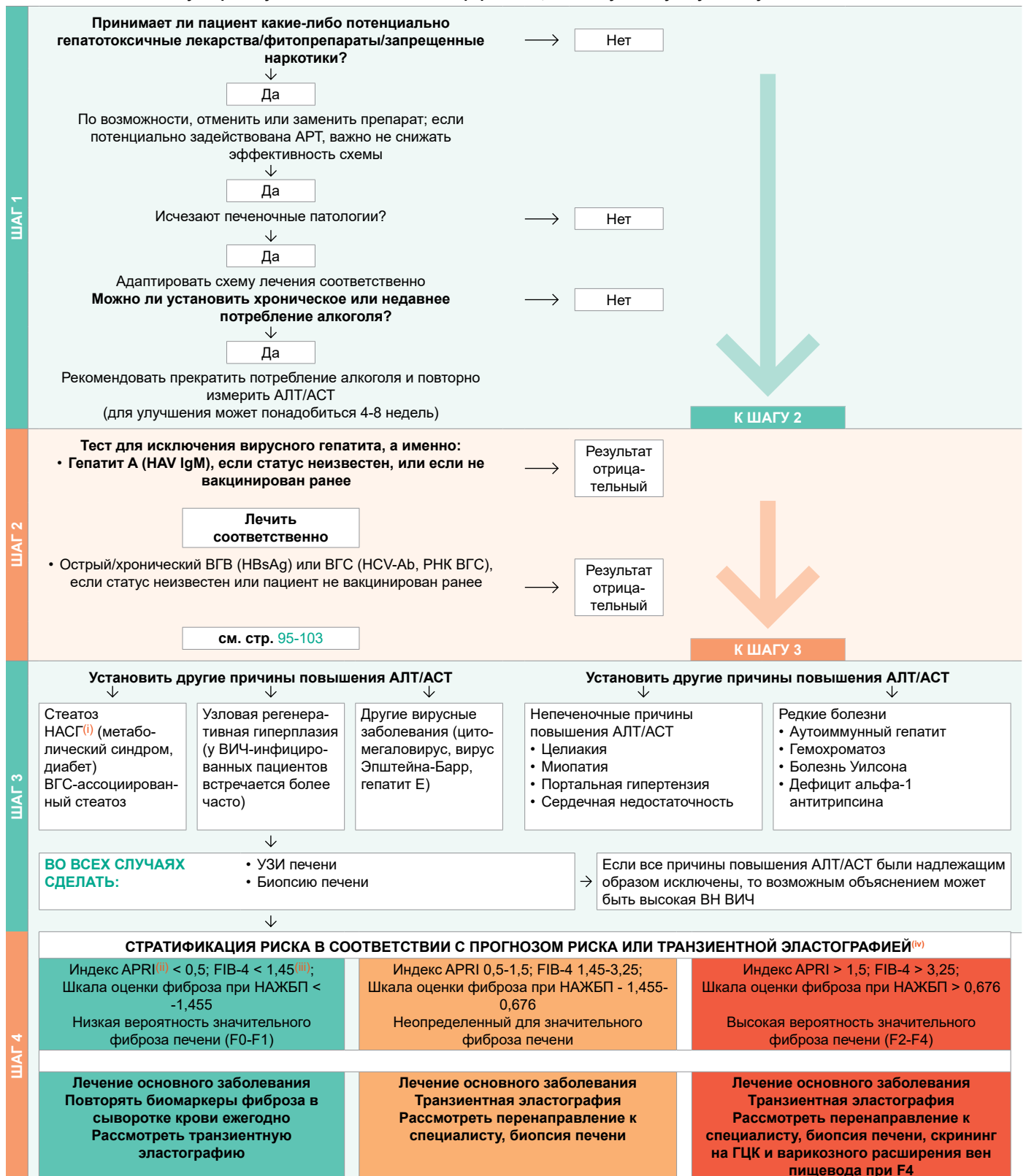
Модификация дозировки АРВ-препаратов при нарушении функции почек

		pСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
НИОТ						
Отдельные препараты						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 мг каждые 12 ч или 600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется			
FTC ^(v)		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч ^(iv)
3TC ^(v)		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч ^(vi)	50-25 мг каждые 24 ч ^(vi)	50-25 мг каждые 24 ч ^(iv, vi)
TDF ^(vii)		300 ^(viii) мг каждые 24 ч	300 ^(viii) мг каждые 48 ч	Не рекомендуется (300 ^(viii) мг каждые 72-96 часов, если нет альтернативы)	Не рекомендуется (300 ^(viii) мг каждые 7 дней, если нет альтернативы)	300 ^(viii) мг каждые 7 дней ^(iv)
TAF ^(ix, x)			25 ^(xi) мг каждые 24 часа		нет данных	ограниченные данные
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч ^(iv)
Комбинированные препараты						
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(v)		600/300 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ZDV/3TC		300/150 мг каждые 12 ч				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 мг каждые 12 ч				
TAF ^(ix) /FTC ^(v)			25 ^(xi) /200 мг каждые 24 ч		Использовать в виде отдельных препаратов ^(xv)	
TDF ^(vii) /FTC ^(v)		300 ^(viii) /200 мг каждые 24 ч	300 ^(viii) /200 мг каждые 48 ч		Использовать в виде отдельных препаратов	
ННИОТ						
EFV		600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется			
ETV		200 мг каждые 12 ч				
NVP		200 мг каждые 12 ч				
RPV		25 мг каждые 24 ч				
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /RPV			25 ^(xi) /200/25 мг каждые 24 ч		Использовать в виде отдельных препаратов ^(xv)	
TDF ^(vii) /FTC ^(v) /RPV		300 ^(viii) /200/25 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
DOR		100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется; < 10: нет данных по ФК			
TDF ^(vii) /3TC ^(v) /DOR		300 ^(viii) /300/100 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ИП^(vii)						
ATV/c		300/150 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
ATV/r		300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DRV/r		800/100 мг кажд. 24 ч 600/100 мг кажд. 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DRV/c		800/150 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /DRV/c		10/200/800/150 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
LPV/r		400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
Другие АРВ-препараты						
RAL		1 x 400 мг каждые 12 ч или 2 x 600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
DTG		50 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
3TC ^(v) /DTG		300/50 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов			
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(v) /DTG		600/300/50 мг каждые 24 ч	Использовать в виде отдельных препаратов ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /BIC		25/200/50 мг каждые 24 ч	Не рекомендуется (нет данных по ФК BIC для pСКФ < 15 мл/мин)			
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /EVG/c		10/200/150/150 мг каждые 24 ч	Не рекомендуется ^(xiii)			
TDF ^(vii) /FTC ^(v) /EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 мг каждые 24 ч Не начинать, если pСКФ < 70 мл/мин	Не рекомендуется			
MVC: входит в схему лечения, без ингибиторов СУРЗА4 ^(xiv)		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(xiii)			
MVC: входит в схему лечения, с ингибиторами СУРЗА4 ^(xiv)			Если pСКФ < 80 мл/мин 150 мг каждые 24 часа ^(xv)			

- i рСКФ, в соответствии с формулой СКД-EPI. В качестве альтернативы можно использовать сокращенную формулу МДПЗ (модификация диеты при почечных заболеваниях) или формулу Кокрофта-Голта см. [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii Для непрерывного амбулаторного перитонеального диализа (CAPD) может использоваться дозировка для гемодиализа. Тем не менее, устранение препаратов в CAPD варьируется в зависимости от условий CAPD. Поэтому рекомендуется ТЛМ
- iii Потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний при приеме АВС может увеличить риск ССЗ, связанный с почечной недостаточностью
- iv После диализа
- v Большое накопление в организме при нарушении функции почек. Хотя сродство к митохондриальной ДНК-полимеразе низкое и клиническая токсичность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью встречается редко, долгосрочная митохондриальная токсичность возможна и должна контролироваться (полиневропатия, панкреатит, лактат-ацидоз, липодистрофия, метаболические нарушения)
- vi Ударная дозировка 150 мг
- vii TDF и (бустированные) ИП связаны с нефротоксичностью; рассмотрите альтернативные препараты АРТ при ХЗП, факторах риска ХЗП и/или снижение рСКФ, см. [Токсические поражения почек, вызванные антиретровирусными препаратами и Заболевания почек: понятие, диагностика и лечение](#)
- viii В некоторых странах TDF выпускается с маркировкой 245 мг, а не 300 мг, чтобы показать количество пролекарства (тенофовира дизопроксил), а не солей фумарата (тенофовира дизопроксил фумарат)
- ix Ограниченные клинические данные подтверждают ограниченное накопление при гемодиализе. Тем не менее, нет никаких долгосрочных данных об остаточной функции почек и токсичности для костей. Нет данных для рСКФ <10 мл/мин, но не применять во время диализа
- x Одобрен только для лечения гепатита В
- xi 10 мг, если применяется с бустирующим агентом (ингибирование Р-гликопротеина)
- xii Обычно назначения TAF/FTC/EVG/c в виде комбинированной таблетки следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Однако TAF/FTC/EVG/c можно применять с осторожностью, если предполагается, что потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски. Одно клиническое исследование продемонстрировало безопасность TAF/FTC/EVG/c для ЛЖВ на хроническом диализе [27]
- xiii Ограниченные данные о применении у пациентов с почечной недостаточностью; фармакокинетический анализ показывает, что коррекция дозировки не требуется
- xiv См. описание характеристик препарата для поиска конкретных рекомендаций; применять с осторожностью, если рСКФ ≤ 30 мл/мин, в дозировке 10 мг при совместном введении с бустирующим агентом (ингибирование Р-гликопротеина, Р-gp)
- xv Обычно назначения TAF/FTC и TAF/FTC/RPV в виде комбинированных препаратов следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Тем не менее, эти комбинации могут использоваться с осторожностью, если считается, что потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски. Обычно назначения АВС/ЗТС/DTG в виде комбинированного препарата следует избегать при лечении ЛЖВ с терминальной стадией почечной недостаточности на хроническом диализе. Недавнее исследование серии случаев показало, что применение АВС/ЗТС/DTG является безопасным и эффективным вариантом для ЛЖВ на хроническом диализе [28]
- xvi

Обследование и лечение ЛЖВ с повышенными АЛТ/АСТ

Установите потенциальную причину повышения печеночных ферментов, используя следующую схему:



См. стр. 70-71 и 73-74

i Неалкогольная жировая болезнь печени, см. НАЖБП

ii Индекс APRI, индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов = (АСТ в МЕ/л) / (АСТ, верхний предел нормы в МЕ/л) / (тромбоциты в 10⁹/л)

iii FIB-4 = возраст [лет] x АСТ [Е/л] / ((тромбоциты [10⁹/л]) x АЛТ [Е/л]). Предельные уровни этиологии для НАЖБП по FIB-4 следующие: <1,30 (низкий риск), > 2,67 высокий риск. Пороговое значение для FIB-4 <2,0 следует рассматривать у лиц в возрасте > 65 лет

iv [14]

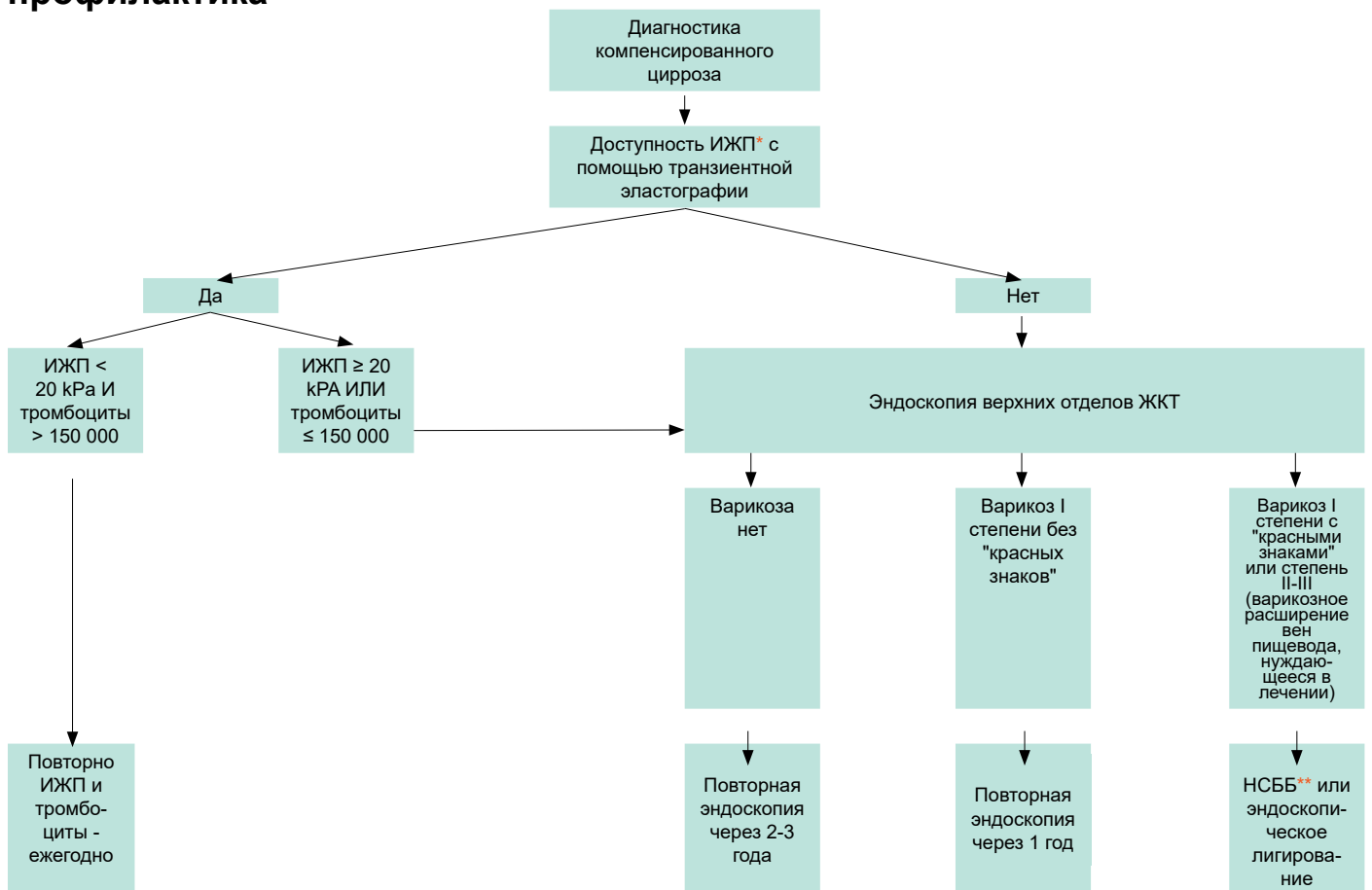
Цирроз печени: классификация и наблюдение

Классификация степеней тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью

	Баллы ⁽¹⁾		
	1	2	3
Общий билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Альбумин в сыворотке крови, г/л (мкмоль/л)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
МНО	< 1,7	1,7-2,20	> 2,20
Асцит	Нет	Легкий / Умеренный (чувствительный к диуретикам)	Тяжелая (нечувствительный к диуретикам)
Печеночная энцефалопатия	Нет	Степень I-II (или уменьшается на фоне лечения)	Степень III-IV (или нечувствительный)

i 5-6 баллов: Класс А
7-9 баллов: Класс В
10-15 баллов: Класс С

Методика ведения варикозного расширения вен и первичная профилактика



На основе консенсуса Бавено VI (EASL) и руководства по портальной гипертензии (AASLD) [15], [16]

* ИЖП, измерение жесткости печени;

** НСББ, неселективный бета-блокатор, например, пропранолол 80-160 мг/сут или карведилол 6,25-50 мг/сут

Лицам с компенсированным циррозом печени без варикозных изменений при эндоскопическом скрининге следует повторять эндоскопию каждые 2 года (с текущим повреждением печени или сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение и употребление алкоголя) или каждые 3 года (если повреждение печени является неактивным, например, после элиминации вируса, алкогольной абстиненции)

Градиент печеночного венозного давления (ГПВД), если таковой имеется, позволяет непосредственно измерять портальную гипертензию и прогностическую стратификацию для пациентов с компенсированным циррозом печени. ГПВД < 6 мм рт.ст.: нет портальной гипертензии; ГПВД 6-9 мм рт.ст.: портальная гипертензия, не клинически значимая; ГПВД ≥ 10 мм рт.ст.: клинически значимая портальная гипертензия

В первичной и вторичной профилактике варикозного кровотечения измерение ГПВД позволяет контролировать эффективность бета-блокаторов

Цирроз печени: лечение

Лечение ЛЖВ с циррозом печени необходимо проводить в сотрудничестве со специалистами по заболеваниям печени. Более общие указания по лечению см. ниже.

Коррекция дозировок АРВ-препаратов см. [Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции печени](#).

На терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП) назначение EFV может повысить риск появления симптомов со стороны ЦНС.

Тем не менее, АРТ также (если не указано иное) приносит пользу пациентам с циррозом печени.

См. [Диагностика и лечение гепаторенального синдрома \(ГРС\)](#).

Лечение гиперволемиической гипонатриемии	Стратегия лечения печеночной энцефалопатии (ПЭ)
<ol style="list-style-type: none"> Ограничение потребления жидкости: 1000-1500 мл/сутки (для потребления бульона ограничений нет) Если ограничение потребления жидкости неэффективно, то рассмотр-реть вопрос о применении толпаптама п/о <ol style="list-style-type: none"> Начать в стационаре в дозировке 15 мг/сутки в течение 3-5 дней, затем повышать до 30-60 мг/сутки и применять до нормализации концентрации натрия в сыворотке; продолжительность лечения неизвестна, поскольку его эффективность и безопасность определялись лишь в краткосрочных (1 месяц) клинических исследованиях. Концентрация натрия в сыворотке крови должна быть предметом пристального наблюдения, особенно в первые дни лечения, и каждый раз, когда увеличивается дозировка препарата или изменяется клиническое состояние пациента. Следует избегать быстрых изменений концентрации натрия в сыворотке (более чем на 8 ммоль/сутки), чтобы предотвратить появление синдрома осмотической демелинизации Пациент может быть выписан из стационара после того как уровень концентрации натрия в сыворотке стабилизируется и в дальнейшем корректировать дозировку препарата не требуется 	<p>Общая терапия</p> <ol style="list-style-type: none"> Выявить и лечить провоцирующий фактор (желудочно-кишечное кровотечение, инфекция, преренальная азотемия, запор, успокоительные средства) При тяжелой форме печеночной энцефалопатии может оказаться, что необходимо на краткий срок (не более 72 часов) сократить потребление белков <p>Специфическая терапия</p> <p>30 см³ лактулозы п/о каждые 1-2 часа до тех пор, пока не опорожнится кишечник, затем подобрать дозировку для обеспечения двух-трехразовой дефекации в день оформленным стулом (обычно эта дозировка составляет 15-30 см³ п/о 2 р/сут.</p> <p>Клизмы с лактулозой (300 см³ на 1 л воды) для пациентов, которые не могут принимать препарат П/О. Лечение лактулозой может быть прервано, если устранен провоцирующий фактор</p>

Стратегии лечения асцитов без осложнений	
Общая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Асцит следует лечить после того, как вылечены остальные осложнения Избегайте применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) Профилактика норфлоксацином (400 мг п/о 1 р/сут) для пациентов с 1) содержанием белка в асцитической жидкости < 1,5 мг/дл, 2) нарушениями функции почек (уровень креатинина в сыворотке > 1,2 мг/дл, АМК > 25 мг/дл), 3) концентрацией натрия в сыворотке крови < 130 экв/л, или 4) тяжелой печеночной недостаточностью (классификация по Чайлд-Пью > 9, уровень сывороточного билирубина > 3 мг/дл)
Специфическая терапия	<ul style="list-style-type: none"> Ограничение потребления соли: 1-2 г/сутки. Смягчить ограничение, если оно привело к снижению потребления пищи Парацентез с удалением большого количества жидкости, в качестве начальной терапии, только для пациентов с напряженным асцитом Ввести внутривенно альбумин (= 6-8 г/литр извлеченной асцитической жидкости)
Дальнейшие цели	<ul style="list-style-type: none"> Регулировать дозировку диуретика каждые 4-7 дней Взвешивать пациентов не реже чем еженедельно, уровни АМК, креатинина и электролитов нужно определять с интервалом в 1-2 недели, пока корректируется дозировка Увеличивать дозировку диуретиков вдвое, если потеря веса < 2 кг в неделю, а уровни АМК, креатинина и электролитов стабильны Уменьшать дозировку диуретиков вдвое или их отменить, если потеря веса ≥ 0,5 кг/сутки или имеются аномальные значения уровней АМК, креатинина или электролитов Максимальная дозировка диуретиков: спиронолактон (400 мг 1 р/сут) и фуросемид (160 мг 1 р/сут)

Питание пациентов с циррозом печени	
<p>Потребность в калориях</p> <ul style="list-style-type: none"> 25-30 ккал/кг веса тела в день при нормальном весе тела <p>Потребность в белках</p> <ul style="list-style-type: none"> Не рекомендуется ограничивать потребление белков (см выше об исключении из этого правила в случае печеночной энцефалопатии) 	<ul style="list-style-type: none"> Тип: с высоким содержанием аминокислот (неароматических) с разветвленными цепями Некоторые исследования подтверждают, что парентеральные белки несут в себе меньше риска энцефалопатии, если они не преобразованы бактериями толстой кишки в NH₃ <p>Микроэлементы</p> <ul style="list-style-type: none"> Мг и Zn

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

Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК)	
<ul style="list-style-type: none"> Скрининг на ГЦК показан всем ко-инфицированным ЛЖВ с ВГВ или ВГС (даже если инфекция ВГС была излечена и репликация ВГВ лекарственно подавлена) в условиях, где доступно лечение ГЦК. Хотя экономическая эффективность скрининга ГЦК у ЛЖВ с фиброзом F3 является неопределенной, эпиднадзор может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/ У пациентов с ВГВ без цирроза скрининг на ГЦК должен соответствовать текущим рекомендациям EASL. Факторы риска ГЦК в этой группе включают семейный анамнез ГЦК, этническую принадлежность (азиаты, африканцы), ВГД и возраст > 45 лет. Рекомендации EASL предлагают использовать оценку PAGE-B у представителей европеоидной расы для оценки риска ГЦК, однако эта оценка не была подтверждена у ЛЖВ; см. стр. 8, 52 и 95. Таблица по предельным значениям фиброза, стр. 102 УЗИ, с или без теста на альфа-фетопротеин, каждые 6 месяцев. Альфа-фетопротеин (АФП) не следует применять отдельно. АФП является неоптимальным инструментом наблюдения из-за низкой чувствительности и специфичности 	

Когда нужно делать трансплантацию печени Лучше всего на ранней стадии, так как болезнь прогрессирует быстро	
<p>= оценка по шкале MELD⁽¹⁾ 10-12 баллов (если 15 баллов – внести в лист ожидания трансплантации).</p> <p>Декомпенсированный цирроз печени (имеется не менее одного из нижеперечисленных осложнений)</p> <ul style="list-style-type: none"> Асцит Печеночная энцефалопатия Варикозное кровотечение Спонтанный бактериальный перитонит Гепаторенальный синдром Гепатопульмональный синдром Цирроз при НАСГ ГЦК <p>См. Пересадка паренхиматозных органов (ППО) у ЛЖВ</p>	

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Распространенность НАЖБП выше у ЛЖВ (30-40% в США), чем среди населения в целом [17]. Почти у половины ЛЖВ, которые проходят обследования необъяснимых изменений в печени, выявляется НАЖБП. Диагноз НАЖБП требует исключения как вторичных причин, так и ежедневного потребления алкоголя ≥ 30 г для мужчин и ≥ 20 г для женщин

Типы НАЖБП

Часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома:

НАЖБП определяется как:

- стеатоз печени с поражением $> 5\%$ гепатоцитов
- часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома
- исключение как вторичных причин, так и алкогольной жировой болезни печени (определяется как ежедневное потребление алкоголя ≥ 30 г для мужчин и ≥ 20 г для женщин)

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

- Ранний НАСГ: отсутствует или легкий (F0-F1) фиброз
- Фиброзный НАСГ: значительная ($\geq F2$) или продвинутая ($\geq F3$, мостовидная) стадия фиброза
- Цирроз при НАСГ (F4)
- ГЦК (может возникать при отсутствии цирроза и гистологических признаков НАСГ)

Наиболее распространенные сопутствующие заболевания

- АЖБП - алкогольная жировая болезнь печени
- Жировая болезнь печени, вызванная лекарствами
- Жировая болезнь печени, вызванная ВГС (ГТЗ)

Выбор АРВ-препаратов

- Рассмотреть возможность использования липид-нейтральных схем у пациентов с риском НАЖБП или с НАЖБП

Диагностика

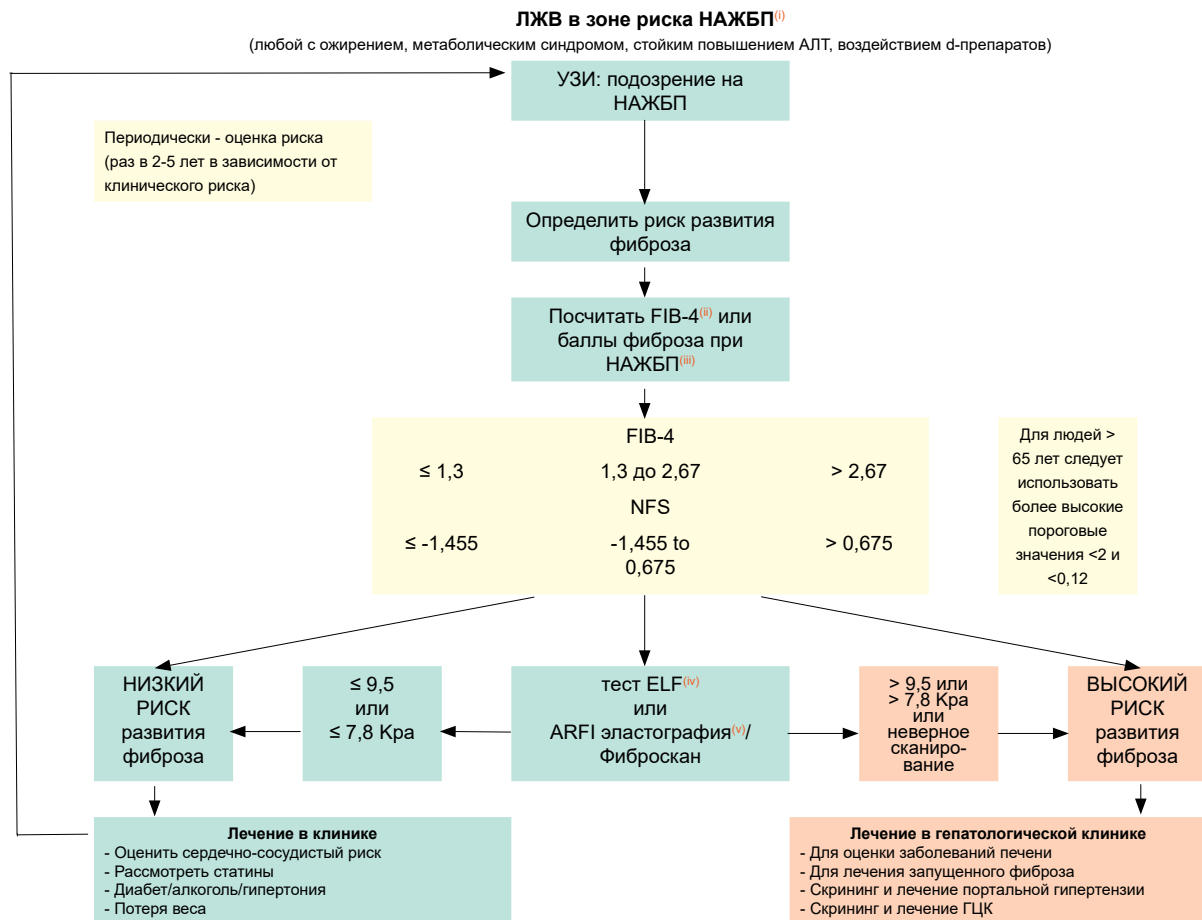
- Предпочтительной первой диагностической процедурой при диагностике НАЖБП является ультразвук
- Если инструменты визуализации недоступны или невозможны, приемлемой альтернативой для диагностики являются сывороточные биомаркеры и баллы

- Там, где это возможно и в центрах с достаточной экспертизой, для диагностики НАЖБП, связанной с ВИЧ, можно использовать транзиентную эластографию с контролируемым параметром ослабления, хотя предельные значения пока не установлены
- Количественная оценка жира в печени может быть получена только с помощью MRS и MRI-PDFF. Этот метод имеет ценность в клинических и экспериментальных исследованиях, но он дорогостоящий и не рекомендуется в условиях медицинского учреждения
- НАСГ должен быть диагностирован с помощью проведения биопсии печени, показывающей стеатоз, вспучивание гепатоцитов и лобулярное воспаление

Лечение НАЖБП

- Краеугольным камнем лечения являются изменение образа жизни и снижение веса
- Ограничение питания ПЛЮС прогрессивное увеличение аэробных упражнений/силовых тренировок: ограничение калорий (500-1000/день) нацелено на снижение веса на 7-10% у лиц с центральным ожирением и/или избыточным весом; 150-200 мин/неделя аэробных физических нагрузок средней интенсивности в 3-5 сеансов
- Фармакотерапия должна быть зарезервирована для людей с НАСГ, особенно для пациентов со значительным фиброзом $\geq F2$ и пациентов с менее тяжелым заболеванием, но с высоким риском более быстрого прогрессирования заболевания (например, с диабетом, метаболическим синдромом, постоянным повышением АЛТ, высоким уровнем некровоспаления).
- Лечение НАСГ следует обсудить с гепатологами. Схемы с доказанной эффективностью включают в себя пиоглитазон, витамин Е и бариатрическую хирургию, хотя нет каких-либо исследований, связанных с ВИЧ
- Статины можно безопасно использовать, но они не показали никакого влияния на заболевание печени. То же для n-3 полиненасыщенных жирных кислот.

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



Эти рекомендации в значительной степени основаны на Руководстве EASL-EASD-EASO по клинической практике лечения неалкогольной жировой болезни печени: Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Европейская Ассоциация по изучению ожирения [18]

- i НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени
- ii FIB-4 = Возраст (лет) x АСТ [Е/л] / (тромбоциты [10⁹/л] x АЛТ [Е/л])
- iii Баллы фиброза при НАЖБП = -1,675 + 0,037 x возраст (годы) + 0,094 x ИМТ (кг/м²) + 1,13 x нарушение глюкозы натощак/сахарный диабет^(iv) (да=1/нет=0) + 0,99 x соотношение АСТ/АЛТ-0,013 x тромбоциты (x10⁹)-0,66 x альбумин (г/дл)
- iv Тест ELFTM, Расширенный тест на фиброз печени - это анализ крови, который позволяет оценить степень тяжести фиброза печени путем измерения гиалуроновой кислоты (HA), аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (PIIINP), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1)
- v ARFI эластография, импульс акустического излучения

Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)

Диагностика	<p>Если у ЛЖВ цирроз и асцит, а уровень креатинина > 1,5 мг/дл – подозрение на гепаторенальный синдром. Этот диагноз ставится методом исключения – прежде чем его поставить, нужно исключить или устранить следующие нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сепсис (необходимо комплексное бактериологическое обследование различных сред организма); • дегидратация (кровотечение, диарея, чрезмерный диурез); • сосудорасширяющие факторы; • органическая почечная недостаточность (осадок мочи, УЗИ почек). <p>Необходимо прервать прием диуретиков и увеличить интраваскулярный объем посредством внутривенного введения альбумина.</p> <p>Если, несмотря на все вышеперечисленное, дисфункция остается, то ставится диагноз ГРС.</p>		
Рекомендуемая терапия	<p>Трансплантация печени (приоритет согласно количеству баллов по шкале MELD, см. стр. 71). Если пациент внесен в список направленных на трансплантацию печени, то его оценка (количество баллов) по шкале MELD должна ежедневно отслеживаться и передаваться в трансплантационный центр, См. Пересадка паренхимальных органов (ППО) у ЛЖВ</p>		
Альтернатива ("шунтирующая терапия")	Вазоконстрикторы	октреотид	100-200 мкг подкожно 3 раза в день → Цель: повысить среднее артериальное давление на 15 мм рт. ст.
		+ мидодрин	5-15 мг п/о 3 р/сут
		или терлипрессин	0,5-2,0 мг внутривенно каждые 4-6 часов
	и внутривенно альбумин (и то, и другое в течение не менее чем 7 дней)		50-100 г внутривенно 1 р/сут

Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции печени

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

ИП	
ATV	Классификация по Чайлд-Пью А: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью В: 300 мг 1 р/сут
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
ATV/c	Классификация по Чайлд-Пью А: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью В или С: не рекомендовано
COBI	См. рекомендации для первичного ИП
DRV	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
TAF/FTC/DRV/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: не рекомендовано
LPV/r	Без рекомендаций по дозировке; у пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью.
RTV	См. рекомендации для первичного ИП
Ингибитор фузии	
ENF	Без коррекции дозировки
Ингибитор CCR5	
MVC	Без рекомендаций по дозировке. Для пациентов с нарушениями функции печени концентрации, вероятно, увеличатся
ИИ	
RAL	Без коррекции дозировки
EVG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
DTG	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
BIC	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных, не рекомендуется
TAF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
TDF/FTC/EVG/c	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных
ABC/3TC/DTG	Использовать отдельные компоненты, см. соответствующие коррекции
TAF/FTC/BIC	Классификация по Чайлд-Пью А или В: без коррекции дозировки
	Классификация по Чайлд-Пью С: нет данных

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

Липодистрофия и ожирение: профилактика и лечение

Липодистрофия	
Профилактика <ul style="list-style-type: none">• Не применять d4T и ZDV или заранее заменить их в схеме АРТ. Нет доказательств преимущества от смены других антиретровирусных препаратов• Избегайте чрезмерной потери веса в связи с диетой и физическими упражнениями• У пациентов, ранее не принимавших АРТ, обычно жировые отложения на конечностях увеличиваются после начала АРТ, не включающей d4T или ZDV, что означает «возврат к здоровью» в ответ на лечение	Лечение <ul style="list-style-type: none">• Модификация АРТ: отмена d4T или ZDV:<ul style="list-style-type: none">– увеличение общего количества жира на конечностях примерно на 400-500 г в год (в течение первых 2-х лет);– Новый препарат может вызвать токсические поражения; см. Нежелательное действие АРВ-препаратов (по классам)• Хирургическое вмешательство:<ul style="list-style-type: none">– По косметическим причинам только при (лицевой) липоатрофии

i Доступны видео-лекции он-лайн [ССЗ](#), [ХЗП](#) и [Эндокринология](#) вебкурса EACS по лечению ВИЧ

Ожирение

Определение:

Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²

Также жировая ткань > 25% (мужчины) или > 33% (женщины) у людей с низкой мышечной массой

Окружность талии является показателем жира в брюшной полости и полезным предиктором кардиометаболических заболеваний. Точки отсечения, указывающие на более высокий риск заболеваний ССЗ, связанных с нарушением метаболизма, составляют > 88 см для женщин и > 102 см для мужчин. Естественно, разные этнические группы имеют разное телосложение и пропорции. У азиатов более узкая, миниатюрная фигура, и поэтому обхват талии у японцев, китайцев и жителей Южной Азии меньше, чем у представителей европеоидной расы.

Площадь висцеральной жировой ткани ≥ 130 см² является подтвержденным порогом для увеличения кардиометаболического риска

Последствия:

Не только косметическая проблема

Ухудшение результатов при хирургических вмешательствах и острых инфекциях (например, пневмония, грипп)

Повышенный риск сахарного диабета, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака, обструктивного апноэ во сне, желчнокаменной болезни, эректильной дисфункции, неалкогольной жировой болезни печени, остеоартрита и депрессии

Способствующие факторы:

Возраст

Сидячий образ жизни

Потребление избыточных или "пустых" калорий (например, насыщенных жиров, обработанных углеводов)

Избыточное потребление алкоголя

Некоторые лекарства (например, психотропные препараты, стероиды, препараты от диабета)

Эндокринные расстройства (например, дефицит гормона роста, гипотиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм)

Оценка:

Вес, окружность талии и ИМТ, см. стр. [53](#)

Липиды и глюкоза натощак, см. стр. [54](#), [58](#) и [60](#)

Лечение дислипидемии, см. стр. [60](#)

Оценка НАЖБП, см. стр. [72](#)

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, см. стр. [54](#)

Цель:

Цель снижения веса на 5% от первоначального веса может оказать благотворное влияние на сопутствующие заболевания, связанные с ожирением

Лечение:

Структурированные упражнения

Диета

Нет данных о смене схем АРТ

Лечение основных или связанных заболеваний

Существует несколько лекарств, одобренных для лечения ожирения (например, орлистат, фентермин/топирамат, лорказерин, налтерксон/бупропион, лираглутид), но они должны назначаться эндокринологом или экспертом по ожирению. Все они могут иметь побочные эффекты и лекарственное взаимодействие с АРТ

У людей с ИМТ ≥ 40 кг/м² или ≥ 35 кг/м² с сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением, невосприимчивыми к серьезным попыткам изменения образа жизни, может рассматриваться бариатрическая хирургия, и ее следует координировать с помощью специализированной программы борьбы с ожирением. Рассмотреть терапевтический лекарственный мониторинг и коррекцию дозировки препарата после бариатрической операции

Для локализованных липом и накопления жира в дорсоцервикальной области может быть рассмотрено хирургическое вмешательство (только в косметических целях)

Гиперлактатемия и лактатацидоз: диагностика, профилактика и лечение

Факторы риска	Профилактика / Диагностика	Симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Ко-инфекция ВГС/ВГВ • Прием рибаривина • Заболевания печени • Низкий уровень CD4 • Беременность • Женский пол • Ожирение 	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартное отслеживание лактата в сыворотке не рекомендуется, поскольку не позволяет выявить риск лактатацидоза. • Измерение лактата сыворотки, бикарбоната и газов в артериальной крови + pH показано в случае наличия симптомов, предполагающих гиперлактатемию • Тщательный мониторинг симптомов, если имеется более 1 фактора риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперлактатемия: необъяснимая тошнота, боли в животе, гепатомегалия, повышенная АЛТ и/или АСТ, потеря веса. • Ацидемия: астения, диспноэ, аритмии. • Синдром, похожий на синдром Гийена-Барре.

Лечение

Лактат сыворотки (ммоль/л)	Симптомы	Действия
> 5 ⁽ⁱ⁾	Да/Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Повторить тест в стандартных условиях, чтобы подтвердить и получить значения артериального pH и бикарбоната⁽ⁱ⁾ • Если подтверждается, исключить другие причины: <ul style="list-style-type: none"> – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат ↓⁽ⁱ⁾: отменить все НИОТ; – артериальное pH ↓ и/или бикарбонат в норме: смена схемы НИОТ с препаратов высокого риска на препараты низкого риска и тщательный мониторинг ИЛИ отмена всех НИОТ
2-5	Да	Исключить другие причины; если ничего не найдено: внимательно наблюдать пациента ИЛИ обдумать смену НИОТ высокого риска на НИОТ низкого риска ИЛИ отменить НИОТ
2-5	Нет	Повторить тест Если подтверждается: внимательно наблюдать
< 2		Нет

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

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

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

Поездки

Общие предосторожности	<ul style="list-style-type: none"> Отложить поездку до клинической стабилизации и назначения лечения В неотложных случаях предоставить рецепт на лекарственное средство и направление к врачу Для ввоза личных медикаментов и шприцов предоставить медицинскую справку При перевозке АРВ-препаратов нужно часть положить в багаж, а другую часть – в ручную кладь Остерегаться поддельных лекарств
АРТ	<ul style="list-style-type: none"> При переезде в другой часовой пояс сохраняйте те же часы приема лекарств (например, в 23 часа местного времени), укорачивая временной интервал до следующего приема, если летите по направлению на восток.
Уведомление о повышенной восприимчивости⁽ⁱ⁾ ВИЧ-инфицированных	<p>1. Соблюдать пищевую гигиену</p> <ul style="list-style-type: none"> Особенно важно для путешественников, посещающих друзей и родственников Бактериальный энтероколит, например диареегенные <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i> Оппортунистический кишечный паразитоз Циклоспоры, криптоспоридии, изоспоры, микроспоридии <p>2. Избегать укусов насекомых</p> <ul style="list-style-type: none"> Репелленты (ДЭТА ≥ 30%), опрыскивайте одежду инсектицидами (перметрин) Сон под противомоскитной сеткой Малярия химиофилактика / неотложная в режиме постоянной готовности медицинская помощь⁽ⁱⁱ⁾ Желтая лихорадка, см. стр. 79 Лейшманиоз - остерегаться песчаных блох (собак)

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

- i Кишечная восприимчивость повышается по причине ВИЧ-ассоциированного разрушения лимфоретикулярной ткани кишечника, а также низкого уровня CD4. Более тяжелая малярия с количеством CD4 <350 клеток/мкл
- ii В соответствии с риском малярии в месте пребывания и национальными руководствами советы по приверженности имеют особенно важное значение для пациентов, которые посещают друзей или родственников. См. [Взаимодействие АРВ- и противомалярийных препаратов](#)

Взаимодействие APB- и противомаларийных препаратов

Противомаларийные препараты	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
амодиахин	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑ ^a	↓?	↓29% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
артемизинин	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
атоваквон	↔	↓10%	↔	↓ ^b	↓74% ^b	↔	↓75% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
хлорохин	↔ ^{c,d}	↔ ^{c,d}	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^{c,d}	↔	↔ ^e	↔ ^f	↔ ^f	↔ ^g	↔	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
клиндамицин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
доксикалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
люмефантрин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑175%	↑382% ^c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔ ^g	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
мефлохин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓28% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
пиперахин	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	E	↓	↓	↓	E ^g	E	E	↔	↑ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔
примахин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^h	↔ ^h	↔ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
прогуанил	↔	↓41% ^b	↔	↓ ^b	↓38% ^b	↔	↓44% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
пириметамин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
хинин	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓56% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
сульфадоксин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Взаимодействие с ZDV

Амодиахин, атоваквон, примахин, пириметамин, сульфадоксин (возможна накопительная гематотоксичность)

Comments

- a** Печеночная токсичность
- b** Принимать с пищей с высоким содержанием жиров; рассмотреть увеличение дозы
- c** Рекомендуется мониторинг ЭКГ
- d** Концентрации хлорохина могут увеличиваться, но в умеренной степени. Корректировка дозировки не требуется, но необходим мониторинг токсичности
- e** Концентрации хлорохина могут увеличиваться или уменьшаться. Коррекция дозировки не требуется, но необходим мониторинг токсичности и эффективности
- f** Концентрации хлорохина могут уменьшаться, но в умеренной степени. Коррекция дозировки не требуется, но необходим мониторинг эффективности
- g** Оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT (только при сверхтерапевтической дозировке RPV)
- h** Увеличение гематотоксических метаболитов

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Вакцинация

<ul style="list-style-type: none"> Вакцинация проводится в соответствии с национальными рекомендациями для здоровых людей, желательно после достижения подавленной вирусемии и восстановления иммунной системы (CD4 > 200 кл/мкл) Рассматривать возможность повторных прививок, которые проводятся при CD4 < 200 кл/мкл (< 14%) или при определяемой вирусной нагрузке после адекватной иммуновосстановительной терапии (ВН ВИЧ не определяется и CD4 > 200 кл/мкл) Поскольку ответы на вакцины могут быть значительно ниже у ЛЖВ (т. е., более низкие показатели сероконверсии, более быстрое снижение титра), не используйте быстрые графики и учитывайте титры антител для оценки их эффективности, если вакцинация проводится при количестве CD4 < 200 клеток/мкл или при неподавленной вирусемии (например, бешенство, клещевой энцефалит, ВГА, менингококки) Избегайте использования полисахаридных вакцин. Для дополнительной информации см. http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx 	<ul style="list-style-type: none"> Для ослабленных живых вакцин⁽ⁱ⁾ (в дополнение к общим ограничениям для населения в целом): <ul style="list-style-type: none"> *Прививки от ветряной оспы, кори, свинки, краснухи и желтой лихорадки противопоказаны, если CD4 < 200 кл/мкл (14%) и/или в случае СПИД Ослабленная защита после вакцинации у пациентов с вирусной нагрузкой Пероральные прививки от брюшного тифа Противопоказано, если CD4 < 200 кл/мкл (14%); используйте инактивированную парентеральную полисахаридную вакцину. Предпочитаемый способ, если CD4 > 200 кл/мкл (> 14%).
---	---

Инфекция	Основания для вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов	Примечания
Вирус гриппа	Повышенная заболеваемость пневмонией. Настоятельно рекомендуется для всех ЛЖВ	Ежегодно
Вирус папилломы человека (ВПЧ)	Сочетанный с ВИЧ риск заражения. Повышенная заболеваемость раком шейки матки и раком анального канала	Вакцинация всех ЛЖВ тремя дозами в возрасте до 26 лет/в возрасте от 9 до 40 лет, если МСМ (медицинское страхование различается по странам в зависимости от возраста, пола, сексуальной ориентации). При наличии используйте 9-ти валентную вакцину. Пациентки, проходящие лечение от дисплазии шейки матки высокой степени, могут пройти полный курс вакцинации для вторичной профилактики
Вирус гепатита В (ВГВ)	Равный с ВИЧ риск заражения. ВИЧ ускоряет развитие заболевания печени	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Повторять дозировку до тех пор, пока результат теста на антитела не станет ≥ 10 МЕ/л или ≥ 100 МЕ/л (в соответствии с национальными рекомендациями). При результате теста на антитела < 10 МЕ/л для того, чтобы достичь ≥ 100 МЕ/л у пациентов, не отвечающих на вакцинацию, повторно ввести 3 дозы; 1 дозу, если < 100 МЕ/л ⁽ⁱⁱ⁾ . Рассмотреть возможность удвоения дозировки (40 мкг) для пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ, особенно в случае низкого уровня CD4 и высокой ВН ВИЧ. См. стр. 95
Вирус гепатита А (ВГА)	В зависимости от характера риска (поездки, близкий контакт с детьми, МСМ, внутривенное употребление наркотиков, активный гепатит В или С, хроническое заболевание печени)	Вакцинация проводится в случае серонегативности пациента. Рассмотреть возможность проверки титра антител у ЛЖВ из групп риска. Возможен слабый иммунный ответ на комбинированную вакцину от ВГА/ВГВ. См. стр. 95
<i>Neisseria meningitidis</i>	В зависимости от характера риска (поездки, близкий контакт с детьми, МСМ)	Использовать конъюгированную ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 4-валентную вакцину (2 дозы с интервалом 1-2 месяца) при наличии. Вторичная вакцинация каждые 5 лет, если риск инфицирования сохраняется. Полисахаридная вакцина больше не рекомендуется
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Повышенная заболеваемость и повышенная степень тяжести инвазивной инфекции. Настоятельно рекомендуется для всех ЛЖВ	Одна доза 13-валентной конъюгированной вакцины (CPV-13) для вакцинации всех ЛЖВ, а также для тех, кто был вакцинирован ранее полисахаридной вакциной PPV-23 ⁽ⁱⁱ⁾ . Нет рекомендаций о необходимости повторной иммунизации. Рекомендации некоторых стран предусматривают введение всем ЛЖВ одной дозы вакцины PPV-23 минимум через 2 месяца после CPV-13.
Вирус ветряной оспы (VZV)	Повышенная заболеваемость и повышенная степень тяжести ветряной оспы и опоясывающего лишая	Проведите серологический анализ, если при отсутствии в анамнезе контакта с инфекцией. Проведите вакцинацию при отрицательной серологической реакции. О противопоказаниях см.* Для предотвращения опоясывающего лишая следует рассматривать адьювантную субъединичную вакцину, а не живую ослабленную вакцину в соответствии с национальными рекомендациями
Вирус желтой лихорадки	Обязательна для поездок в определенные страны (предоставить освобождение от прививок, если в действительности нет риска заражения).	Противопоказано, если имеется (в текущий момент или в анамнезе) гематологическая неоплазия или удаление/облучение тимуса. О других противопоказаниях см.* Ревакцинация каждые 10 лет.
Бешенство		Для ЛЖВ с количеством CD4 < 200 клеток/мкл или неподавленной вирусемией рассмотрите возможность вакцинации перед заражением - тремя дозами (0, 7, 28 дней) и контроля титра через 14 дней, а также иммуноглобулинов после заражения для всех невакцинированных

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

Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией

Скрининговые вопросы о сексуальном и репродуктивном здоровье, а также о состоянии половой функции необходимо задавать при каждой консультации в связи с ВИЧ

Действенные меры по предотвращению передачи ВИЧ половым путем	
Мера	Комментарий
Использование женского или мужского презерватива	<ul style="list-style-type: none">Эффективно для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих или не получающих лечение
Постконтактная профилактика (ПКП)	<ul style="list-style-type: none">Рекомендуется после незащищенного анального или вагинального секса, когда у одного партнера определяется ВН ВИЧ, а второй партнер серонегативенНачинать надо как можно раньше, не позднее чем через 48/72 часа после полового контакта. См. Постконтактная профилактика (ПКП)
Доконтактная профилактика (ДКП)	<ul style="list-style-type: none">Эффективна для ВИЧ-отрицательных пациентов с рискованным сексуальным поведением, см. Доконтактная профилактика (ДКП)
АРТ для ВИЧ-положительного партнера	<ul style="list-style-type: none">Считается эффективной после 6 месяцев полностью супрессивной терапии, при отсутствии активных ИПППРекомендуется, например, для ВИЧ-дискордантных пар⁽¹⁾

Неопределяемый = Непередающий, Н = Н [19], [20]. В настоящее время очевидны доказательства того, что люди, живущие с ВИЧ, с неопределяемой ВН не передают ВИЧ половым путем. В последние годы были проведены масштабные исследования по передаче ВИЧ-инфекции половым путем среди серо-дискордантных пар (один партнер - ВИЧ-положительный, второй - ВИЧ-отрицательный). В этих исследованиях не было ни одного случая связанной передачи ВИЧ половым путем от ЛЖВ с неопределяемой ВН ВИЧ-отрицательному партнеру. Тем не менее, человек может узнать, подавлена ли у него или ее вирусная нагрузка только при прохождении теста на ВН.

ⁱ см. стр. 11

Репродуктивное здоровье

Крайне важно, чтобы женщин и мужчин, живущих с ВИЧ, спрашивали об их репродуктивных целях при постановке диагноза ВИЧ и в последующем наблюдении, а также чтобы они получали надлежащее и постоянное консультирование по вопросам репродуктивного здоровья. Предоставление консультаций по вопросам контрацепции и планирования семьи женщинам, живущим с ВИЧ, необходимо, если беременность в настоящее время нежелательна

Концепция:

Вопросы, касающиеся репродуктивного здоровья, должны обсуждаться в первоочередном порядке с обоими партнерами, особенно в дискордантных парах. См. [Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами](#)

Советы для ВИЧ-дискордантных пар, желающих иметь детей:

Начать АРТ у партнера, живущего с ВИЧ, если он ранее не получал лечение.

Обследование на ИППП (и лечение, если требуется) обоих партнеров является обязательным.

АРТ женщин, живущих с ВИЧ, желающих зачать ребенка, см. стр. 17-18

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

- Незащищенный секс в периоды максимальной фертильности (определяемые путем мониторинга овуляции), если у ВИЧ-положительного партнера не определяется ВН ВИЧ
- Если партнер-мужчина не является ВИЧ-инфицированным: введение семенной жидкости шприцем во влагалище в периоды максимальной фертильности

В очистке спермы с применением интрацитоплазматического введения спермы или без него больше нет необходимости, так как эффективная АРТ устраняет риск передачи ВИЧ при зачатии у ВИЧ-инфицированных мужчин с неопределяемой ВН ВИЧ.

Контрацепция

Женщинам детородного возраста, живущим с ВИЧ, следует предлагать консультации по контрацепции. Если предпочтительными вариантами являются гормональные контрацептивы, следует избегать ЕФV, так как это может снизить эффективность метода контрацепции. Бустированные схемы могут применяться с некоторыми методами контрацепции, см. [Взаимодействие АРВ-препаратов с контрацептивами](#). В противном случае в качестве предпочтительного варианта должно быть предложено внутриматочное устройство из-за его высокой эффективности, хорошо зарекомендовавшей себя безопасности и отсутствия ЛВ. Наряду с консультированием по вопросам контрацепции необходимо тщательно обсудить риск передачи ИППП и ВИЧ

Сексуальное здоровье в пост-репродуктивном возрасте

Ежегодный скрининг симптомов перименопаузы у женщин ≥ 40 лет, при диагностике ВИЧ и до начала АРТ

Нарушения половой функции

Имеются применимые для всех групп населения рекомендации по лечению нарушений половой функции у мужчин, но для женщин таких рекомендаций нет. Перенаправлять к специалисту по мере необходимости. См. [Нарушения половой функции](#) и [Лечение нарушений половой функции у мужчин, живущих с ВИЧ](#)

Скрининг и лечение ИППП

Для всех ВИЧ-инфицированных пациентов, живущих половой жизнью, скрининг на ИППП должен проводиться при постановке диагноза ВИЧ, а затем ежегодно, либо в случае появления признаков ИППП и при беременности. Диагностика должна проводиться в соответствии с местными или национальными рекомендациями. Более детальные рекомендации можно найти по ссылке: <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>

ЛЖВ и их половых партнеров необходимо обследовать на наличие следующих ИППП:

	Лечение	Примечание
Хламидиоз	Рассмотреть возможность назначения доксицилина (100 мг 2 р/сут п/о в течение 7-10 дней, противопоказан при беременности) при уретрите или цервиците. Для <i>Lymphogranuloma venereum (LGV)</i> назначить доксицилин (100 мг 2 р/сут п/о на 21 день) Альтернатива: эритромицин (500 мг каждые 6 часов п/о ⁽ⁱ⁾) или левофлоксацин (500 мг/сут) в течение 7 дней (или 21 дня в случае LGV)	<ul style="list-style-type: none"> У ВИЧ-инфицированных МСМ может вызвать стойкий к лечению проктит Учитывать ко-инфекцию с <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Гонорея	Цефтриаксон (500 мг в/м один раз) ⁽ⁱⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> Может вызвать проктит, простатит и эпидидимит У женщин - часто бессимптомное протекание заболевания Высокая резистентность к фторхинолонам во всех регионах
ВГВ ВГС	См. таблицу по ко-инфекциям ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ на стр. 96-97	<ul style="list-style-type: none"> Прерывание приема TDF, 3ТС или FTC может привести к реактивации ВГВ Кластеры острой инфекции ВГС в Европе у ВИЧ-инфицированных МСМ
Вирус папилломы человека	Существует несколько методов лечения генитальных папиллом. Нет каких-либо доказательств того, что один подход лучше другого. Рассмотреть возможность оперативного удаления с помощью лазерной хирургии, инфракрасной коагуляции, криотерапии и т.д. Лечение преинвазивных поражений шейки матки, а также внутрианальных и перианальных поражений должно проводиться в соответствии с местными или национальными рекомендациями	<ul style="list-style-type: none"> В большинстве случаев инфекция является бессимптомной; рецидивы генитальных папиллом встречаются часто Для всех ВИЧ-инфицированных женщин рекомендуется проводить цитологическое исследование соскоба шейки матки (ПАП-мазок). Всем ЛЖВ, которые занимаются анальным сексом, рекомендуется проводить скрининг анальных папиллом и цитологию В случае обнаружения подозрительных клеточных образований рекомендуется проведение аноскопии высокого разрешения (ректальной пальпации и внешнего осмотра недостаточно)
Вирус простого герпеса (HSV)	Первичная инфекция: ацикловир (400–800 мг п/о 3 р/сут), фамцикловир (250-500 мг 3 р/сут) или валацикловир (1000 мг п/о 2 р/сут) в течение 7-10 дней. Повторные эпизоды: ацикловир (400 мг п/о 3 р/сут) или валацикловир (500 мг п/о 2 р/сут) в течение 5-10 дней. Терапия по подавлению вируса: Постоянная супрессивная терапия обычно предлагается людям, у которых возникает шесть или более клинических эпизодов в год, или которые испытывают значительную тревогу или стресс, связанные с клиническими рецидивами. Постоянная супрессия: ацикловир (400 - 800 мг 2 р/сут) или фамцикловир 500 мг 2 р/сут или валацикловир 500 мг 2 р/сут.	<ul style="list-style-type: none"> Лечение генитального вирусного герпеса 2-го типа не предотвращает передачу ВИЧ-инфекции и лишь умеренно предотвращает прогрессирование ВИЧ
Сифилис	"Золотым стандартом" лечения пациентов с беременностью и без является пенициллин. Первичный/вторичный сифилис: бензатин пенициллин G (2,4 млн МЕ в/м однократно). При раннем сифилисе дополнительное лечение преднизолоном (20-60 мг в день в течение 3 дней) предотвращает зрительный неврит, увеит и реакцию Яриша-Герксгеймера. Альтернативная схема лечения - доксицилин 100 мг 2 р/сут п/о в течение 14 дней Латентный сифилис на поздней стадии, или сифилис неизвестной продолжительности: бензатин пенициллин (2,4 млн МЕ в/м 1 раз/неделю в дни 1, 8 и 15); альтернатива - доксицилин (100 мг п/о 2 раза в день в течение 4 недель) считаются менее эффективными Нейросифилис: Пенициллин G (6 x 3-4 млн МЕ в/в в течение не менее 2 недель). Нет никаких данных, чтобы дать общую рекомендацию по применению преднизолона для этого заболевания Альтернативная схема: цефтриаксон (2 г в/в ежедневно в течение 10–14 дней), если человека можно безопасно лечить другими препаратами бета-лактама. Доксицилин (200 мг перорально 2 р/сут) в течение 21 дня также является альтернативным подходом, но его следует применять в исключительных случаях. Эта схема имеет очень ограниченные подтверждающие данные ⁽ⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> Возможны атипичные результаты серологического теста и клинические проявления Рассмотреть возможность анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с неврологическими симптомами (признаки антител интратекального происхождения, плеоцитоз и т.д.). Успешное лечение устраняет клинические симптомы и снижает результат VDRL-теста (серологической пробы на сифилис) в 4 раза на протяжении 6-12 месяцев

ⁱ См. национальные рекомендации

ⁱⁱ Редко используется

Нарушения половой функции

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

Лечение нарушений половой функции у мужчин, живущих с ВИЧ

Лечение эректильной дисфункции	Лечение преждевременной эякуляции
<p>Прежде всего, пероральный прием ингибиторов PDE5 (силденафил, тадалафил, варденафил).</p> <ul style="list-style-type: none">• Не менее чем за 30 минут до начала полового акта.• Снизить дозировку, если применяется ИП/р:<ul style="list-style-type: none">– силденафил (25 мг каждые 48 часов);– тадалафил, начальная дозировка 5 мг, максимальная – 10 мг за 72 часа;– варденафил, максимальная доза 2,5 мг за 72 часа. <p>Предупреждение: Попперс обладает синергетическим эффектом с блокаторами PD5, что может привести к глубокой гипотонии, поэтому одновременное использование не рекомендуется</p> <ul style="list-style-type: none">• тадалафил лицензирован также для применения в качестве ежедневного лечения	<p>Рассмотреть возможность коррекции поведения и/или консультации сексопатолога.</p> <p>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты, кломипрамин и местно-анестезирующие средства:</p> <ul style="list-style-type: none">• Снизить дозировку кломипрамина и других трициклических антидепрессантов, если применяется ИП/р• Дапоксетин, СИОЗС краткого действия – единственный препарат, утвержденный в Европе для эпизодического применения (по мере необходимости) при лечении преждевременной эякуляции• Лечение следует продолжать, так как после его отмены возникает высокий риск рецидива

Депрессия: выявление и диагностика

Значение

- Распространенность депрессии среди ВИЧ-инфицированных (20-40%, согласно имеющимся данным) гораздо выше, чем среди общего населения (7%)
- Депрессия существенно снижает дееспособность пациента и ослабляет эффективность лечения ВИЧ-инфекции
- Депрессивные расстройства часто связаны со значительной тревожностью и плохим общим самочувствием

Выявление и диагностика

Кого обследовать?	Как обследовать?	Как ставить диагноз?
<p>Рекомендовано обследование всех ЛЖВ ввиду высокой распространённости депрессии</p> <p>Признаки особо высокого риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • депрессия в семейном анамнезе • эпизод депрессии в собственном анамнезе • пожилой возраст • подростковый возраст • наличие в анамнезе наркотической зависимости, психиатрических, неврологических или тяжелых соматических заболеваний • использование EFV • употребление нейротропных средств и рекреационных наркотиков • В рамках исследования нарушения нейрокогнитивной функции см. стр 88 	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг каждые 1-2 года • Два основных вопроса: <ol style="list-style-type: none"> 1. Часто ли в последние месяцы вы испытывали чувства подавленности, грусти и безнадежности? 2. Потеряли ли вы интерес к видам деятельности, которые раньше вам нравились? • Особые симптомы у мужчин: – стресс, синдром выгорания, вспышки гнева, погружение в работу или алкоголь • Исключить органическую причину (гипотиреоз, гипогонадизм, болезнь Аддисона, не-АРВ препараты, недостаток витамина B12) 	<p>Симптомы (оценивать регулярно):</p> <p>А. Как минимум 2 недели подавленного настроения ИЛИ</p> <p>В. Потеря интереса ИЛИ</p> <p>С. Сниженное чувство удовольствия</p> <p>ПЛЮС 4 из 7 следующих факторов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Изменение массы тела на $\geq 5\%$ за месяц или длительное изменение аппетита; 2. Бессонница или частая сонливость; 3. Изменение скорости мышления и движения; 4. Усталость; 5. Чувство вины и собственной бесполезности; 6. Снижение концентрации внимания и способности принимать решения; 7. Суицидальные настроения или попытка суицида⁽ⁱ⁾

ⁱ EFV связан с более высоким риском возникновения склонности к самоубийству

Депрессия: лечение

Степень депрессии	Количество симптомов (см. стр. 84: А, В или С + 4/7)	Лечение	Консультация специалиста
Нет	< 4	Нет	
Легкая	4	<ul style="list-style-type: none">• Проблемно-ориентированная консультация.• Рассмотреть возможность лечения антидепрессантами⁽ⁱ⁾• Рекомендовать физические упражнения	<ul style="list-style-type: none">• Всегда, когда лечащий врач не знаком с применением антидепрессантов• Если депрессия не поддается лечению• Если у пациента имеются суицидальные мысли• В сложных случаях (наркотическая зависимость, тревожные расстройства, расстройства личности, деменция, тяжелое жизненное событие в острой фазе)
Средняя	5-6	Начать лечение антидепрессантами ⁽ⁱ⁾	
Тяжелая	> 6	Обращение к специалисту (ключевой момент)	

ⁱ См. Взаимодействие АРВ-препаратов с антидепрессантами

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

Классификация, дозировки, безопасность и нежелательные явления антидепрессантов

Механизмы действия и классификация	Начальная доза	Стандартная доза	Смертность от передозировки	Бессонница и возбуждение	Седативный эффект	Тошнота и желудочно-кишечные эффекты	Нарушения половой функции	Прибавление в весе
мг/сутки								
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)⁽ⁱ⁾								
Пароксетин	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	++	++
Сертралин	25-50	50-150	низкая	+	- / +	+	+	+
Циталопрам	10-20	20-40	низкая	+	- / +	+	+	+
Эсциталопрам	5-10	10-20	низкая	+	- / +	+	+	+
Ингибиторы обратного захвата смешанного или двойного действия								
Венлафаксин	37,5-75	75-225	умеренная	++	- / +	+	+	- / +
Новейшие действующие вещества смешанного действия								
Миртазапин	30	30-60	низкая	- / +	++	- / +	- / +	++

- нет
- + в умеренной степени
- ++ в тяжелой степени

- i У многих ЛЖВ могут проявиться нежелательные явления от применения СИОЗС (расстройства ЖКТ, головокружения, тревожное состояние, приступы паники). Эти проявления можно уменьшить, если начать с более низких доз (10, 25 и 10 мг, соответственно, пароксетина, сертралина, циталопрама), а затем увеличить до вышеуказанных начальных доз через 4-7 дней, если не обнаружится непереносимость
- ii Бессонница может проявляться в связи со схемами лечения АРТ, содержащей DTG и другие ИИ, и использованием некоторых антидепрессантов. Лечащие врачи должны учитывать это при совместном назначении DTG и ИИ и антидепрессантов

Взаимодействие APB-препаратов с антидепрессантами

Антидепрессанты	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
СИОЗС	циталопрам	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	эсциталопрам	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↑9%	↔
	дулоксетин	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	венлафаксин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
ТЦА	амитриптилин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	кломипрамин	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дезипрамин	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	доксепин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	имипрамин	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	нортриптилин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	тримипрамин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
TeЦА	мапротилин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	миансерин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	миртазапин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Другие	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ламотриджин	↔	↓32%с	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	нефазодон	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	зверобой	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	D	↔
	тразодон	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительные действия, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

- СИОЗС** селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН** селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норепинефрина
- ТЦА** трициклические антидепрессанты
- TeЦА** тетрациклические антидепрессанты

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с антидепрессантами

Комментарии

- a** Рекомендуется регулярно отслеживать показатели ЭКГ
- b** Применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
- c** Без изменений в ФК при применении небустированного ATV
- d** В инструкции по применению EMA рекомендуется применение DTG 50 мг 2 p/сут в схемах лечения пациентов без резистентности к ИИ. В инструкции по применению FDA США рекомендуется избегать совместного применения, так как недостаточно данных для выработки рекомендаций по дозированию

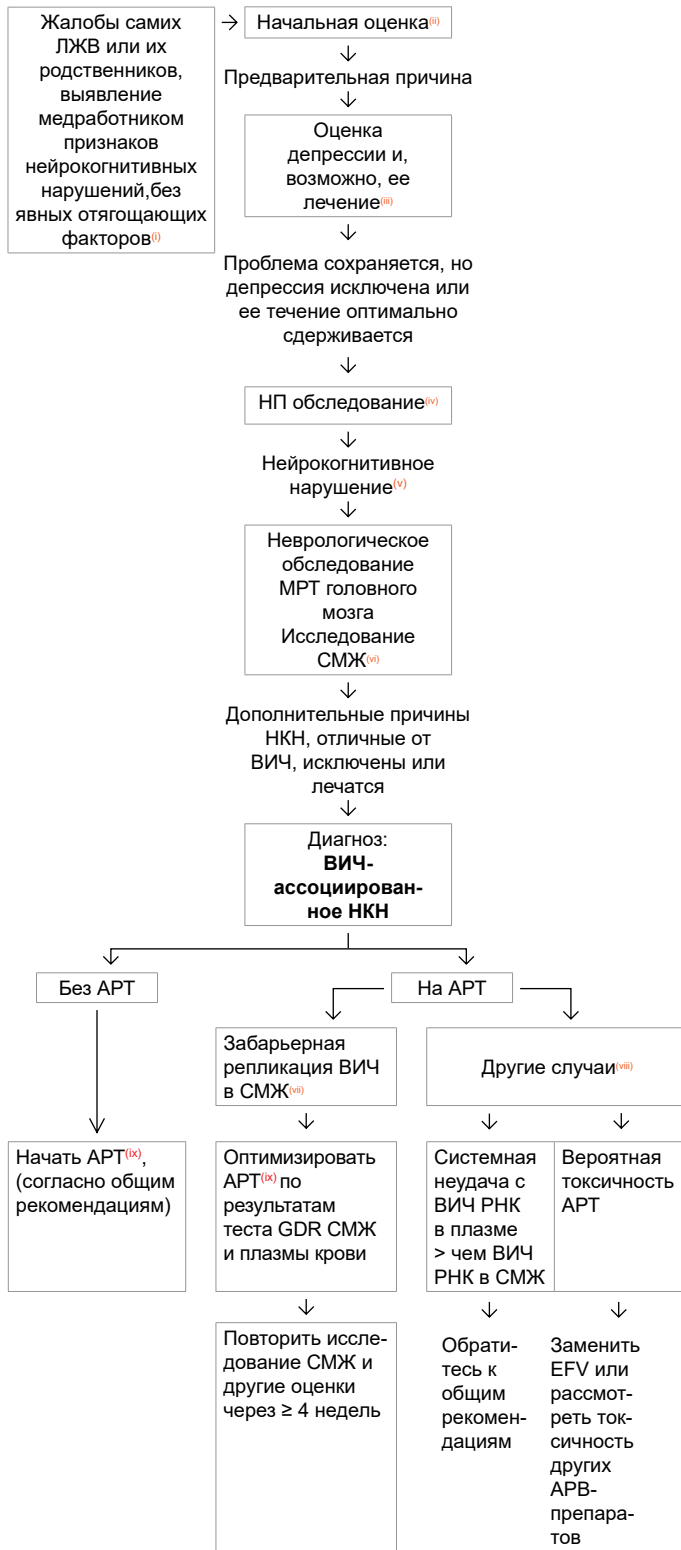
Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

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

Сокращения

СМЖ	спинномозговая жидкость
ТГР	тест на генотипическую резистентность к препаратам
ВАД	ВИЧ-ассоциированная деменция
ЛКР	легкое нейрокогнитивное расстройство
МРТ	магнитно-резонансная томография
НП	нейропсихологическое
ОИ	оппортунистические инфекции
ПКО	предел количественного определения
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования



- i К явным отягощающим факторам относятся:
 1. Тяжелые психиатрические заболевания
 2. Злоупотребление психотропными препаратами
 3. Злоупотребление алкоголем
 4. Последствия ОИ ЦНС или других неврологических заболеваний
 5. Текущие ОИ ЦНС или другие неврологические заболевания
- ii Можно использовать следующие вопросы для направления процедуры оценки
 1. Часто ли у вас бывают случаи потери памяти (например, вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?
 2. Чувствуете ли вы, что стали медленнее соображать, строить планы, решать проблемы?
 3. Бывает ли вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

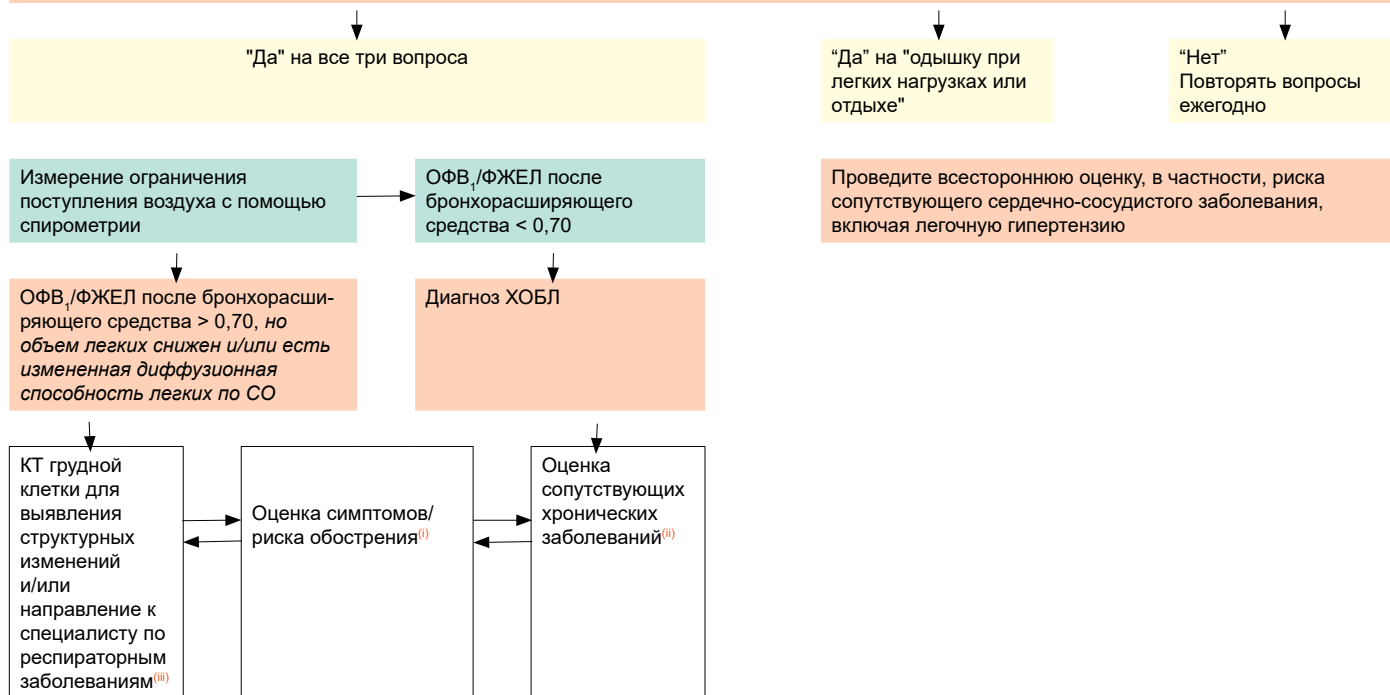
Считается, что имеются когнитивные нарушения, если человек ответил "да" на один или более вопросов, хотя это не всегда может быть связано с ВИЧ.
- iii См. [Депрессия: выявление и диагностика](#)
- iv НП обследование должно включать в себя тесты для изучения следующих когнитивных характеристик: речевая беглость, исполнительские функции, скорость восприятия информации, внимание/рабочая память, вербальное и визуальное научение, вербальная и визуальная память, двигательные навыки и оценка повседневной деятельности
- v НКН определяется нарушением когнитивной функции при вышеуказанном нейропсихологическом тесте, где данные сравниваются с возрастными нормами и проводится их соответствие уровню образования пациента и считаются клинически значимыми
- vi Неврологический осмотр, МРТ головного мозга и исследование СМЖ нужны для того, чтобы в дальнейшем исключить другие патологии и затем охарактеризовать ВИЧ-ассоциированные НКН, используя определение концентрации РНК ВИЧ в СМЖ и, если есть к тому показания, определение генотипической резистентности к препаратам в двойной пробе СМЖ и плазмы крови
- vii **Забарьерная репликация ВИЧ в СМЖ:** либо определяемая ВН ВИЧ выше ПКО в СМЖ и ВН ВИЧ в плазме крови ниже ПКО; либо ВН ВИЧ и в СМЖ, и в плазме крови выше ПКО, при этом ВН ВИЧ в СМЖ выше, чем в плазме крови. При забарьерной репликации:
 - не применять би-терапию
 - не применять ATV (бустированный или небустированный) из-за забарьерной репликации ВИЧ в ретроспективных когортах
 - не применять RAL 1200 мг 1 р/сут и COBI в качестве бустера через недостаточное количество данных при забарьерной репликации
- viii Включая все случаи, которые не соответствуют определению забарьерной репликации ВИЧ в СМЖ, но может помочь оптимизация схем АРТ
- ix Не применять EFV из-за его негативного влияния на когнитивную функцию в РКИ и потенциально смешанных эффектов со стороны ЦНС из-за психоневрологического влияния

Доступны видео-лекции он-лайн [ЦНС и ВИЧ-Часть 1](#) и [ЦНС и ВИЧ-Часть 2](#) веб-курса EACS по лечению ВИЧ

Хронические заболевания легких у ВИЧ-инфицированных пациентов

Вопросы при подозрении на хронические заболеваний легких:

- Ваш возраст 40 лет или старше?
 - Вы курили совокупно более 10 лет?
- Затем проверьте респираторные симптомы:
- Присутствует ли у вас постоянно ЛЮБОЙ из следующих симптомов: 1) одышка во время подъема по пологому холму или при быстрой ходьбе по ровной местности; 2) кашель и/или мокрота; 3) свистящее дыхание



Лечение ХОБЛ^(iv)



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

Регулярно оценивать и корректировать в соответствии с реакцией на лечение в отношении одышки и/или обострений

Существуют три жизнеспасающих стратегии:

1. Прекращение курения
2. Назначение кислорода, если пациент стабилен (без обострений), и показатели в состоянии покоя SpO₂ ≤ 88% (или PaO₂ ≤ 55 мм рт. ст.)
3. Неинвазивная вентиляция легких (НИВ) пациентам с острой гиперкапнической респираторной недостаточностью после обострения

- i Оценка одышки с использованием mMRC, см. <https://www.verywell.com/guidelines-for-the-mmrc-dyspnea-scale-914740> или симптомов с использованием CAT™, см. <http://www.catestonline.org/> и анамнез обострений (включая предварительные госпитализации)
- ii ХОБЛ сама по себе обладает значительными внелегочными (системными) эффектами, включая потерю веса, нарушения питания и дисфункцию скелетных мышц
- iii Основываясь на мнениях экспертов
- iv Любое лечение фармакологическими препаратами должно подбираться индивидуально и быть ориентированным на тяжесть симптомов, риск обострений, побочных эффектов, сопутствующих заболеваний, доступность и стоимость лекарств и реакцию пациента, предпочтения и способность использовать различные аппараты. Ингаляционная техника должна регулярно проверяться. Длительное применение пероральных глюкокортикоидов не имеет доказанной эффективности при ХОБЛ и повышает риск пневмонии. Из-за риска развития пневмонии и доказанного превосходства LABA/LAMA над LABA/ИК добавление ИК к LABA рекомендуется только у пациентов с историей частых обострений и/или астмы и/или эозинофилии (больше 3%) или у пациентов, применения комбинации LAMA/LABA для которых недостаточно. ИК не рекомендуются к использованию у пациентов с эозинопенией (меньше 1%).

Не используйте ингаляционные глюкокортикоиды с бустированными АРВ-препаратами, см. [Лекарственное взаимодействие АРВ-препаратов с кортикостероидами](#)
 Вакцинация против гриппа и пневмококков снижает показатели инфекций нижних дыхательных путей, см. [Вакцинация](#)

Взаимодействие APB-препаратов с бронхорасширяющими препаратами

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

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительные действия, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-APB препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-APB препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия APB-препарата
- E Возможно увеличение воздействия APB-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

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

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с бронхорасширяющими препаратами

Комментарии

- a** Применять с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать удлинение интервала QT
- b** Воздействие может быть увеличено до 2 раз, однако это увеличение не вызывает каких-либо проблем, основанных на данных о безопасности индакатерола
- c** Рекомендуется отслеживать показатели ЭКГ
- d** Увеличение концентрации активного метаболита, наблюдаемое только при использовании RTV 100 мг 2 р/сут, но без значительного влияния на функцию надпочечников. Предостережение по-прежнему оправдано, используйте минимально возможную дозу кортикостероидов и мониторьте побочные эффекты кортикостероидов

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Взаимодействие APB-препаратов с препаратами для лечения легочной гипертензии

Препараты для лечения легочной гипертензии		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
АЭР	амбризентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	бозентан	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	D	↓	↓	↓ ^b	D	D	D	D	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	мацитентан	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ФДЭ-5	силденафил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓3%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	тадалафил	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
рГЦ	риоцигуат	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АП	эпопростенол	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	илопрост	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	трепростинил	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АРП	селексипаг	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↑120% ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

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

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с препаратами для лечения легочной гипертензии

Комментарии

- a** Совместный прием не рекомендуется EMA, но FDA США рекомендует следующие модификации дозировок: При начале терапии бозентаном у пациентов, которые уже принимают схемы с ИП/р, ИП/к или EVG/c, доза бозентана должна составлять 62,5 мг 1 р/сут или через день. Следует прекратить прием бозентана по крайней мере за 36 часов до начала приема ИП/р, ИП/к или EVG/c или начать прием заново через как минимум 10 дней (62,5 мг в 1 р/сут или через день).
- b** Потенциальная накопительная гепатотоксичность
- c** Увеличение воздействия исходного препарата увеличилось, но воздействие активного метаболита не изменилось
- d** Маловероятно, что это изменение будет клинически значимым

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Астения в контексте старения

Старческая астения определяется как возрастное истощение гомеостатических резервов. Человек с астенией подвержен повышенной уязвимости к стрессам и связанному риску негативных последствий для здоровья. Гериатрический синдром, включающий биологические, психологические и социальные проблемы, более распространен, чем ожидалось, у ЛЖВ по сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции [21]. Наиболее распространенные инструменты для измерения старческой астении включают фенотип астении [22] и индекс астении [23]

Аспект	Фенотип астении	Индекс астении
Клиническое определение	На основании присутствия признаков, симптомов (синдром пред-инвалидности)	На основании присутствия заболеваний, инвалидности (накопление нарушений)
Как проводить оценку	Оценивается пять специфических особенностей [22]: 1. потеря веса (со слов пациента) (а) 2. истощение (со слов пациента) (б) 3. низкий уровень физической активности, измеренный с помощью опросника по физической активности Minnesota Leisure (с) 4. измеренное время ходьбы 4 м (d) 5. измеренная сила захвата (е)	Индекс астении рассчитывается на основе количества нарушений здоровья из > 30 оцененных нарушений здоровья [23] Переменные состояния здоровья, включая признаки и симптомы заболевания, лабораторные измерения и данные со слов пациента Данные, регулярно собираемые в медицинских учреждениях, также могут быть включены, если они характеризуют возрастные, приобретенные нарушения здоровья, которые охватывают целый ряд физиологических систем
Как интерпретировать	Категориальные переменные Всего 5 баллов: 0 нарушений = норма 1-2 нарушения = пред-астения 3 + нарушений = астения	Непрерывные переменные Индекс колеблется от 0 до 1: > 0,25 = норма 0,25 - 0,4 = астения > 0,4 = сильная астения
Как устранить астению [24]	Рекомендовать всестороннюю гериатрическую оценку (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA), направленную на персонализацию вмешательств в соответствии с преимуществами/приоритетами для конкретного человека посредством междисциплинарного процесса диагностики и лечения, который выявляет медицинские, психосоциальные и функциональные ограничения, направленные на максимальное улучшение общего состояния здоровья при старении и улучшение качества жизни	
Рекомендации [25], [26]	У ЛЖВ с астенией: 1. Поддержка и восстановление нарушений физических функций и саркопении, увеличение физической активности и введение компонентов силовой тренировки. 2. Борьба с приемом большого количества лекарств (полипрагмазии) путем сокращения или отмены назначения каких-либо неподходящих/излишних препаратов, см. Назначение лекарств для пожилых людей, живущих с ВИЧ . 3. Проведение скрининга и устранение тех причин усталости, которые поддаются корректировке. 4. Для ЛЖВ, у которых проявляется непреднамеренная потеря веса, - проведение скрининга обратимых причин и рассмотрение возможности обогащения пищи и добавления белков/калорий. 5. Назначение витамина D пациентам с дефицитом витамина D, см. стр. 62.	

(а) Непреднамеренное снижение веса (отмеченное со слов пациента) присутствует, если оно превысило 4,5 кг в минувшем году или 2,3 кг в течение последних 6 месяцев.

(б) Истощение присутствует, если человек отвечает «время от времени» или «большую часть времени» на одно из следующих утверждений: как часто на прошлой неделе вы чувствовали, что (i) все, что вы делали, было через усилие, или (ii) вы не могли «начать»

(с) Низкая физическая активность присутствует, если человек отвечал «да, сильно ограничивает», когда его спрашивали, ограничивает ли его здоровье такие активные действия как бег, подъем тяжелых предметов, участие в тяжелых видах спорта

(d) Скорость ходьбы, измеряется тестом скорости ходьбы на 4 метра в обычном темпе, один подход. Нарушения распределяются в соответствии со следующими гендерными критериями

- мужчины: рост ≤ 173 см и скорость ≤ 0,6531 м/с; рост > 173 см и скорость ≤ 0,762 м/с

- женщины: рост ≤ 159 см и скорость ≤ 0,6531 м/с; рост > 159 см и скорость ≤ 0,762 м/с

(е) Максимальная сила захвата оценивается с помощью ручного динамометра; это среднее значение трех последовательных измерений ведущей руки (с поправкой на пол и квартиль ИМТ на основе популяции CHS [23]):

- мужчины: ИМТ ≤ 24 кг и сила <29 кг; ИМТ 24,1–26 и прочность <30 кг; ИМТ 26,1–28 и прочность <30 кг; ИМТ > 28 и прочность <32 кг

- женщины: ИМТ ≤ 23 и сила <17 кг; ИМТ 23,1–26 и прочность <17,3 кг; ИМТ 26,1–29 и прочность <18 кг; ИМТ > 29 и сила <21 кг

Пересадка паренхиматозных органов (ППО) у ЛЖВ

Общая информация

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

Критерии в отношении органов для ППО

- Решения по трансплантации в отношении ЛЖВ должны приниматься на основании тех же показаний, что и для ВИЧ-отрицательных пациентов. ЛЖВ с ГЦК могут быть кандидатами на трансплантацию печени, если они соответствуют Миланским критериям⁹.

Донорство органов

- ЛЖВ могут получать органы от живых (почки) и умерших (все типы ППО) ВИЧ-отрицательных доноров.
- В некоторых европейских странах разрешено использование органов от ВИЧ-положительных доноров, но эффективность и безопасность этого подхода в настоящее время оценивается в контексте научных исследований.

Критерии по ВИЧ-инфекции для ППО

В соответствии с большинством международных рекомендаций, ЛЖВ должны соответствовать следующим критериям для ППО:

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

Подготовка ЛЖВ к ППО

АРВ-терапия

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

Ко-инфекция вирусного гепатита

Для кандидатов на пересадку печени необходимо сделать все возможное для излечения основного вирусного гепатита, независимо от баллов по шкале MELD, см. стр. [95-101](#). Использование ПППД для лечения пациентов с ко-инфекцией ВГС может улучшить у них функцию печени и, возможно, улучшить их состояние, которое позволит удалить их из листа ожидания на трансплантацию.

Профилактика инфекций

- Несмотря на то, что скрининг и лечение латентного ТБ рекомендуется всем ЛЖВ, см. стр. [116](#), это особенно важно для пациентов до и после трансплантации - из-за дополнительного использования иммунодепрессантов. Схемы вакцинации и протоколы диагностики перед трансплантацией такие же, как и для ВИЧ-отрицательных кандидатов на ППО.

Наблюдение после пересадки органов

АРВ-терапия

- Такие же рекомендации, как и для кандидатов на трансплантацию
- Дополнительно, АРВ-препараты могут усугублять неблагоприятное действие иммунодепрессантов (нарушение функции почек, подавление работы костного мозга, лекарственное повреждение печени и т. д.). Поэтому препараты следует подбирать очень тщательно, см. [Побочные эффекты антиретровирусных препаратов \(по классам\)](#)
- TAF является предпочтительным по сравнению с TDF, где это это возможно, для снижения аддитивной нефротоксичности к иммунодепрессантам

Первичная и вторичная химиопрофилактика

- Пациенты-реципиенты органов, живущие с ВИЧ, должны получать такое же наблюдение, профилактику и схемы вакцинации в отношении ОИ, как и ВИЧ-отрицательные пациенты после ППО.
- Скрининг и лечение латентного туберкулеза является приоритетным, см. стр. [116](#)

Ко-инфекция вирусного гепатита

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

Схемы иммунодепрессантов

- Те же, что и для ВИЧ-отрицательных реципиентов органов. Однако риск острого отторжения вдвое превышает риск у ВИЧ-отрицательных реципиентов и, следовательно, требуется более тщательный мониторинг
- Особое внимание к лекарственному взаимодействию с АРВ-препаратами, см. [Лекарственное взаимодействие между АРВ-препаратами и иммунодепрессантами \(для ППО\)](#)
- Фармакологические бустеры (RTV или COBI) и некоторые ННИОТ следует использовать с осторожностью; необходим тщательный мониторинг иммунодепрессантов, см. [Лекарственное взаимодействие между АРВ-препаратами и иммунодепрессантами \(для ППО\)](#)

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

Взаимодействие АРВ-препаратов с иммунодепрессантами (для ППО)

Иммунодепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
КК	преднизон	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
АМ	азатиоприн	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	микофенолат	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
ИК	циклоспорин	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
	такролимус*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
mTOR	эверолимус	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	сиролимус	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
Другие	анти-тимоцит глобулин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	базиликсимаб	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	белатацепт	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 р/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 р/сут)

* доступен в пролонгированной форме

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

- АМ** антиметаболиты
- ИК** ингибиторы кальциневрина
- КК** кортикостероиды
- mTOR** ингибиторы mTOR

Взаимодействие с ZDV

Азатиоприн (возможный риск накопительной гематотоксичности).
 Микофенолат (потенциальное изменение уровня микофенолата, мониторинг концентрации в плазме)

Комментарии

- a** Рекомендовано терапевтическое наблюдение за приемом иммунодепрессанта
- b** Мониторинг функции почек

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Часть V Ведение и лечение ко-инфекции вирусных гепатитов у ЛЖВ

Все пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ должны получать безинтерфероновую терапию с применением ПППД для излечения ВГС независимо от стадии фиброза печени в контексте более быстрого развития фиброза печени у ко-инфицированных пациентов и доступности ПППД с высокой переносимостью и эффективностью. Показатели излечения и переносимость ПППД у ко-инфицированных пациентов и у пациентов с моно-инфекцией схожи. Соответственно, показания и схемы лечения рекомендуются такие же, как для моно-инфицированных пациентов с ВГС. Если в анамнезе нет непереносимости к тенофовиру, во все схемы лечения пациентов с ВГВ/ВИЧ должны входить TDF или TAF. Все пациенты с HBsAg-положительным результатом должны пройти обследование на гепатит D (ВГД)

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

Первичный скрининг

- Для всех ЛЖВ скрининг на ВГС должен проводиться при постановке диагноза ВИЧ, а затем повторяться ежегодно⁹⁰. В программу скрининга должен входить тест на антитела к ВГС⁹⁰. Если результат теста положительный, нужно определить наличие РНК ВГС и генотип. В качестве альтернативы может быть проведен тест на антитела к ядерному антигену гепатита С для установления хронической инфекции ВГС. Пациентам с повышенными факторами риска передачи ВГС⁹⁰ следует проводить тест на ВГС каждые 3-6 месяцев. У ЛЖВ с подозрением на недавно приобретенную первичную инфекцию ВГС с отрицательным тестом на антитела к ВГС, необходимо провести тест на РНК ВГС. Тест на наличие РНК ВГС или антител к ядерному антигену ВГС также рекомендован для ЛЖВ с высоким риском повторного инфицирования после успешного лечения или спонтанного самоизлечения с интервалом 3-6 месяцев.
- ЛЖВ должны проходить скрининг на ВГА и ВГВ. ЛЖВ, у которых тест на антитела к ядерному антигену гепатита В (anti-HBc) дал положительный результат, а результат теста на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) отрицательный, в частности, те из них, у кого повышены печеночные трансаминазы, должны пройти скрининг на ДНК ВГВ в дополнение к тесту на HBsAg для исключения латентной инфекции ВГВ
- Всех пациентов с положительным HBsAg нужно обследовать на наличие антител к ВГД
- ЛЖВ с сопутствующей инфекцией вирусного гепатита следует обследовать на наличие одновременных причин заболеваний печени, таких как употребление алкоголя, сердечные заболевания, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, генетические или метаболические заболевания печени (например, генетический гемохроматоз, сахарный диабет или ожирение) и вызванная лекарственными средствами гепатотоксичность
- Оценку поврежденной печени следует проводить у всех ЛЖВ с ко-инфекцией вирусного гепатита с проведением полного анализа крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, АЛП, синтетической функции печени (например, коагуляция, альбумин, холинэстераза) и стадии фиброза (например, FibroScan, биопсия печени, маркеры сывороточного фиброза⁹¹), см. **Предельные значения неинвазивных тестов для выявления значительного фиброза и цирроза**

Скрининг осложнений

- Скрининг на ГЦК показан всем ЛЖВ с ВГВ с циррозом или ко-инфекцией ВГС с циррозом (даже если инфекция ВГС была вылечена и репликация ВГВ лекарственно подавлена) в условиях, где доступно лечение ГЦК. Хотя экономическая эффективность скрининга ГЦК у пациентов с фиброзом F3 является недоказанной, на основе индивидуальной оценки риска может рассматриваться эпиднадзор, см. стр. 52. У пациентов с ВГВ без цирроза скрининг на ГЦК должен проводиться согласно действующим рекомендациям по ГЦК EASL (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Факторы риска ГЦК в этой группе включают семейный анамнез ГЦК, этническую принадлежность (азиаты, африканцы), ВГД и возраст > 45 лет. Рекомендации EASL предлагают использовать оценку PAGE-B у представителей европеоидной расы для оценки риска развития ГЦК, однако оценка не была одобрена для применения у ЛЖВ, см. стр. 8, 52 и 71
- Также показан скрининг варикозного расширения вен пищевода при диагностике цирроза у пациентов с ко-инфекцией (затем каждые 2-3 года в зависимости от присутствия продолжающегося заболевания печени, если варикозное расширение вен пищевода не было обнаружено при первоначальном скрининге), см. стр. 70

Терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП)

- ЛЖВ с циррозом печени требуют тех же мер для лечения варикозного расширения вен пищевода, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии или асцита, как ВИЧ-отрицательные люди, см. стр. 70-71 и раздел **Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)**
- Пациентам с ко-инфекцией вирусного гепатита и ВИЧ, страдающим ТСЗП, необходимо особое внимание при лечении печеночной недостаточности, см. **Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушении функции печени**. АРТ у ЛЖВ с циррозом улучшает общую выживаемость
- Для пациентов с ГЦК либо с оценкой > 15⁹⁴ по шкале MELD, CD4 > 100 кл/мл и для которых имеются возможности эффективного и длительного лечения АРТ, следует рассмотреть вопрос об ортотопической трансплантации печени, см. **Пересадка паренхиматозных органов (ППО) у ЛЖВ**
- Часто встречаются осложнения со стороны почек, см. стр. 64 и **Диагностика и лечение гепаторенального синдрома (ГРС)**

Вакцинация, см. стр. 79

- ЛЖВ с недостаточным уровнем анти-ВГА IgG антител или антител к anti-HBs, независимо от уровня CD4, для предотвращения инфицирования следует предлагать вакцинацию против соответствующих вирусов. Реакция на вакцину от ВГВ зависит от уровня CD4 и уровня ВН ВИЧ. У ЛЖВ с низким уровнем CD4 (< 200 кл/мл) и активной репликацией ВИЧ АРТ должна быть начата до соответствующей вакцинации. Ввиду недостатка данных о последствиях иммунизации у пациентов с изолированным положительным анти-НВс IgG (т.е. таких, у которых тест на HBsAg отрицательный, тест на HBc-антиген положительный и тест на HBs-антиген отрицательный), в настоящее время не рекомендуется проводить вакцинацию таких пациентов. Однако, если результаты на анти-НВс отсутствуют, вакцинация против ВГВ рекомендуется всем ЛЖВ с отрицательным HBs-Ag.
- Для ЛЖВ, вакцинированных от ВГВ, с недостаточным ответом (анти-НВс < 10 МЕ/л) следует рассмотреть возможность повторной вакцинации. Двойная доза (40 мкг) в 3-4 временных периодах (месяцы 0, 1, 6 и 12) может помочь улучшить показатели ответа на вакцину против ВГВ. Пациенты, у которых не происходит сероконверсии после вакцинации против ВГВ и которые подвергаются риску заражения ВГВ, должны проходить ежегодные серологические тесты для подтверждения на ВГВ. У таких пациентов АРТ на основе TDF связана с профилактикой инфекции ВГВ, им рекомендуются схемы с TDF или TAF

Профилактика/Поддержка

- Пациентам, употребляющим алкоголь, необходимо предоставить психиатрическую, психологическую, социальную и медицинскую поддержку для того, чтобы они бросили пить
- Следует поощрять заместительную терапию (опиоидную заместительную терапию) у пациентов с активным употреблением наркотиков в качестве способа прекращения активного употребления наркотиков. Предоставление помощи (например, в рамках программ обмена игл и шприцев) снижает риск повторного заражения, включая парентеральную передачу (стратегия снижения вреда), см. **Наркомания и наркозависимость**
- Поскольку ВГВ и ВИЧ, а иногда и ВГС, передаются половым путем, рекомендуется адекватное консультирование, в том числе и об использовании презервативов. Необходимо предоставить информацию о риске передачи ВГС из-за травматических сексуальных практик, связанных со слизистыми оболочками, с высокой вероятностью контакта с кровью или продолжающееся употребление инъекционных наркотиков, «химсекс» (секс под воздействием рекреационных препаратов, принимаемых преимущественно внутривенно непосредственно перед и/или во время половых контактов), а также обсудить вопросы снижения риска
- У женщин детородного возраста лечение ВГС следует начинать до зачатия из-за ограниченности данных о безопасности во время беременности, а также для снижения риска передачи ВГС от матери к ребенку
 - Интервалы скрининга для выявления недавно приобретенной инфекции ВГС должны быть адаптированы к индивидуальным оценкам риска и местной эпидемиологии, как описано в консенсусном заявлении Европейской сети по лечению СПИДа (NEAT), www.neat-id.org
 - Антитела к ВГС: положительный результат через 1-6 месяцев после инфицирования; были случаи поздней сероконверсии; в редких случаях может быть успешна из-за иммуносупрессии
 - Не существует стандартной формулы для преобразования количества РНК ВГС из копий/мл, в количество, указанное в МЕ/мл. Коэффициент преобразования составляет примерно от одной до пяти копий РНК ВГС на МЕ/мл
 - Риск передачи ВГС при использовании оборудования для инъекционного употребления наркотиков; риск передачи ВГС через слизистую оболочку, включая фистинг, анальные половые контакты (принимающий партнер) без презерватива, совместное использование оборудования во время назального употребления наркотиков, совместное использование секс-игрушек, совместное использование оборудования для анального спринцевания и половой акт, травмирующий прямую кишку и вызывающий кровотечение; наличие язвенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), увеличивает риск передачи ВГС
 - Маркеры фиброза в сыворотке включают APRI, FIB-4, гиалуроновую кислоту, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore и др. Комбинация биомаркеров крови, измерения жесткости печени и анализов крови или повторные обследования могут улучшить точность (<https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>) и стр. 102. Для ГЦК, см. **Общие рекомендации для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусного гепатита, Рак: методы скрининга и Цирроз печени: лечение**
 - Калькулятор MELD, см. стр. 71

Лечение и наблюдение пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ

Назначение лечения

1. Все ЛЖВ с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ должны получать АРТ, включающую TDF или TAF, если только в анамнезе не было непереносимости тенофовира
2. Следует избегать прекращения активной АРВ-терапии против ВГВ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ из-за высокого риска тяжелых вспышек гепатита и декомпенсации, вызванных реактивацией ВГВ

Выбор препаратов

3. Если TDF или TAF строго противопоказаны, ЛЖВ, которые ранее не принимали ЗТС, и чья схема АРТ полностью активна, может быть назначен энтекавир
4. ЛЖВ с циррозом печени и низким количеством CD4 требуют тщательного наблюдения в первые месяцы после начала АРТ, чтобы не упустить из виду синдром иммунного восстановления и последующую декомпенсацию работы печени из-за резкого повышения ферментов печени (для лечения ЛЖВ с циррозом печени см. стр. 70-74). Обратите внимание, что у пациентов, уже принимающих лечение ВГВ, диагностика цирроза может быть затруднена
5. Необходимо соблюдать осторожность при переходе с режима на основе TDF/TAF на препараты с более низким генетическим барьером, например FTC или ЗТС, в частности, у ЛЖВ с циррозом, ранее получавших ЗТС, так как у них вероятен вирусологический прорыв из-за архивных мутаций YMDD. Это также было отмечено у пациентов с предыдущей резистентностью ВГВ к ЗТС, которым TDF был заменен на энтекавир
5. До того, как упростить схемы АРТ, и перехода на схемы без TDF/TAF необходимо перепроверить статус ВГВ
7. Для пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВИЧ с изменениями МПК или ХЗП см. [Модификация дозировок АРВ-препаратов при нарушениях функции почек](#) и страницы 61-66

Цель лечения

8. Оптимальная продолжительность лечения нуклеоз(т)идными аналогами с активностью против ВГВ пока не определена, и специалисты рекомендуют пожизненную терапию. У тех, кто находится на АРТ и нуждается в изменении нуклеозидной основы, терапию против ВГВ можно с осторожностью прекратить у HBeAg-положительных ЛЖВ без цирроза, у которых была достигнута HBe-сероконверсия в течение не менее одного года или после подтвержденной HBe-сероконверсии у HBeAg-отрицательных пациентов. У ЛЖВ с циррозом печени прекращение эффективного лечения ВГВ не рекомендуется, чтобы избежать декомпенсации печени из-за резкого повышения ферментов печени

Мониторинг лечения

9. Анализы крови следует делать каждые 3 месяца в течение первого года и затем каждые 6-12 месяцев
10. ДНК ВГВ следует определять каждые 3-6 месяцев в течение первого года и затем каждые 12 месяцев
11. HBeAg следует проверять с интервалом в 12 месяцев, по крайней мере, до исчезновения HBeAg

Реактивация ВГВ

12. У HBeAg-отрицательных, анти-HBe-положительных ЛЖВ, находящихся в состоянии иммуносупрессии:
 - Пациенты, получающие тяжелую иммуносупрессивную терапию (химиотерапию при лимфоме/лейкемии или трансплантации стволовых клеток или паренхиматозных органов), должны получать терапию с TDF/TAF для предотвращения реактивации ВГВ. Для пациентов с другими маркерами возможного воздействия ВГВ, включая изолированную позитивность против HBe (без истории вакцинации), требуется тщательный мониторинг реактивации ВГВ
 - У ЛЖВ, получавших препараты, разрушающие В-клетки (ритуксимаб, офатумумаб, натализумаб, алектумаб, ибритумомаб), TDF/TAF должны быть частью АРТ. Если TDF/TAF противопоказаны, препараты второго ряда включают ЗТС и FTC. Однако были описаны случаи реактивации из-за резистентности к ЗТС
 - Пациентам, получавшим другую иммуносупрессивную терапию (например, ингибитор TNF-альфа), при реактивации ВГВ необходим тщательный мониторинг за ДНК ВГВ и HBeAg. Если это невозможно, рекомендуется добавить TDF/TAF

Лечение и наблюдение пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Назначение лечения

1. Каждый человек с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ должен получать терапию для лечения ВГС на основе ПППД (без IFN и, предпочтительно, также без RBV) независимо от стадии фиброза печени
2. Из-за сходных показателей излечения ВГС и переносимости терапии у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и моно-инфекцией ВГС при лечении ПППД, показания и схемы лечения должны быть такими же, как и при моно-инфекции ВГС

Выбор препаратов

3. В настоящее время стандартом лечения хронического ВГС являются комбинации ПППД без IFN и, предпочтительно, также без RBV, см. [Схемы лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ](#). Схемы лечения ВГС, содержащие IFN, более не рекомендуются. Для диагностики и ведения пациентов, получающих схемы лечения ВГС, содержащие IFN, обратитесь к предыдущим версиям данного Руководства, доступным в Интернете по адресу http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
4. Выбор комбинаций ПППД зависит от генотипа ВГС⁰, стадии фиброза печени, предыстории лечения и мутаций, ассоциированных с резистентностью (RAS), если есть возможность провести такое тестирование
5. Применение старых ИП первого поколения для лечения ВГС (боцепрепир и теллапрепир) более не рекомендуется из-за повышенной токсичности
6. Из-за лекарственного взаимодействия, в частности, ИП для лечения ВИЧ и ВГС, срочно рекомендуется тщательная проверка взаимодействий перед началом лечения ВГС, см. [Взаимодействие АРВ-препаратов с ПППД](#) или <http://www.hep-druginteractions.org>
7. Тест на резистентность, там где таковой имеется, должен проводиться перед повторным лечением пациентов, которые потерпели неудачу после ИП и/или ингибиторов NS5A. Тройная комбинация SOF/VEL/VOX в течение 12 недель является рекомендованной схемой для повторного лечения, особенно если тестирование на резистентность не доступно. У пациентов со сложными мутационными паттернами также можно рассматривать SOF + GLE/PIB + RBV в течение 12-16 недель. В случае недоступности SOF/VEL/VOX или SOF + GLE/PIB можно комбинировать другие схемы с по крайней мере двумя активными ПППД, отдавая предпочтение одному препарату с высоким генетическим барьером к резистентности, увеличив продолжительность лечения и с потенциальным добавлением RBV. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени единственным доступным вариантом повторного лечения в случае противопоказаний к трансплантации печени является схема SOF/VEL + RBV в течение 24 недель

Цель лечения

8. Основной целью лечения ВГС является УВО₁₂, то есть неопределяемая РНК ВГС через 12 недель после окончания лечения (оценка проводится с помощью чувствительных молекулярных тестов) или неопределяемый уровень ядерного антигена ВГС, если тесты на РНК ВГС недоступны или слишком дорого стоят. В подавляющем большинстве случаев УВО₁₂ соответствует окончательному излечению инфекции ВГС

- i Если ЛЖВ является кандидатом на получение пангенотипических препаратов, определять ГТ ВГС перед началом лечения ВГС не обязательно. Повторное определение ГТ и подтипа следует проводить у пациентов, у которых тесты проводились до того, как стали доступны тесты второго поколения (анализ олигонуклеотидными зондами или ПЦР-анализ в реальном времени), или у пациентов с риском «суперинфекции», для которых тест на ГТ/подтип должен быть выполнен на самом последнем доступном образце

См. видео-лекции [Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 1](#), [Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 2](#) и [Ко-инфекция ВГС/ВИЧ-Часть 3](#) он-лайн курса EACS по лечению ВИЧ-инфекции

Мониторинг лечения

9. У ЛЖВ с прогрессирующим фиброзом ($\geq F3$) рекомендуется дифференциальный анализ крови, измерение креатинина, ферментов печени, билирубина, альбумина и МНО через 2-4 недели терапии. В случае HBsAg-отрицательных ЛЖВ с положительным анти-НВс, в случае повышения АЛТ рекомендуется мониторинг АЛТ и ДНК ВГВ
10. У ЛЖВ с нарушенной функцией почек, проходящих курс лечения на основе SOF, следует также проводить мониторинг креатинина
11. Определение РНК ВГС во время лечения следует проводить только для оценки приверженности и/или вирусологического прорыва у ЛЖВ, ранее принимавших пероральные ПППД; РНК ВГС следует измерять в конце лечения и на 12 или 24 неделе после прекращения лечения (для оценки УВО). У ЛЖВ, получающих полностью пероральную схему лечения ПППД, не было обнаружено никакой связи между вирусной нагрузкой в любой момент времени во время терапии и УВО. Если определение РНК ВГС недоступно, УВО может быть идентифицировано как отрицательный ядерный антиген ВГС через 24 недели после окончания лечения.
12. ВН ВИЧ каждые 12 недель

Мониторинг после завершения лечения

13. Наблюдение за ГЦК и варикозным расширением вен пищевода следует продолжать, если соответствующие показания присутствовали до лечения, несмотря на достижение УВО, см. стр. [8](#), [52](#), [70](#) и [71](#)
14. Все ЛЖВ с сопутствующими причинами заболевания печени должны проходить периодические медицинские осмотры
15. После достижения УВО может наблюдаться увеличение массы тела и изменения обмена липидов и глюкозы. Таким образом, после УВО следует обеспечить наблюдение, консультирование и лечение ожирения и метаболических изменений, см. стр. [75](#).

Лечение недавно приобретенной инфекции ВГС

16. Схемы лечения ВГС, содержащие IFN, более не рекомендуются. Для диагностики и лечения ВГС схемами, содержащими IFN, см. онлайн-руководство EACS v8.2 http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
17. После диагностики недавно приобретенной инфекции ВГС, РНК ВГС должна быть повторно измерена через 4 недели. Лечение рекомендуется ЛЖВ без снижения РНК ВГС на 2*log через 4 недели по сравнению с исходной РНК ВГС из-за очень низкой вероятности спонтанного клиренса, а также пациентам с персистирующей РНК ВГС в сыворотке через 12 недель после постановки диагноза недавно приобретенного ВГС, см. [Алгоритм лечения острого ВГС у ЛЖВ](#). Для снижения дальнейшей передачи вируса ЛЖВ с постоянным рискованным поведением сразу после постановки диагноза рекомендуется лечение ВГС. Лечение без IFN, но с применением ПППД рекомендуется как для ранее не получавших лечения пациентов без цирроза (за исключением тех, у кого ранее был цирроз), см. стр. [98-99](#)
18. Для получения более подробной информации о лечении недавно приобретенной инфекции ВГС см. рекомендации Европейской сети по лечению СПИДа (NEAT), www.neat-id.org

Схемы лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Предпочтительные схемы лечения ВГС с помощью ПППД (за исключением пациентов, ранее леченных ингибиторами протеазы или NS5A)				
ГТ ВГС	Схема лечения	Продолжительность лечения и использование RBV		
		Без цирроза	Компенсированный цирроз	Декомпенсированный цирроз, СТП класс В/С
1 & 4	EBR/GZR	12 недель ⁽ⁱ⁾		Не рекомендуется
	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/LDV +/- RBV	8-12 недель без RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 недель с RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
2	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV
3	GLE/PIB	8 недель ^(iv)	12 недель ^(iv)	Не рекомендуется
	SOF/VEL +/- RBV	12 недель ^(v)	12 недель с RBV ^(vi) или 24 недели без RBV	
	SOF/VEL/VOX	-	12 недель	Не рекомендуется
5 & 6	GLE/PIB	8 недель	12 недель	Не рекомендуется
	SOF/LDV +/- RBV	12 недель +/- RBV ^(vii)	12 недель с RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL	12 недель		12 недель с RBV

EBR = элбасвир

GLE = глекапревир

GZR = гразопревир

LDV = ледипасвир

PIB = пибрентасвир

RBV = рибавирин

SOF = софосбувир

VEL = велпатасвир

VOX = воксилапревир

RAS = мутации, ассоциированные с резистентностью

- i Продление курса лечения до 16 недель и добавление RBV у ЛЖВ с ГТ 1а с начальной РНК ВГС > 800 000 МЕ/мл и/или RAS к NS5A, вызывающих по крайней мере, 5-кратное снижение активности EBR, чтобы минимизировать риск неудачи лечения, а также у ранее леченных пациентов с ГТ 4 с РНК ВГС > 800 000 МЕ/мл. Для пациентов с ГТ 1b с F0-F2, ранее не получавших лечение, можно рассмотреть длительность курса лечения в 8 недель.
- ii Курс лечения 8 недель без RBV только для пациентов без опыта лечения с F < 3 и начальной РНК ВГС < 6 млн МЕ/мл.
- iii У пациентов с непереносимостью RBV курс лечения может быть продлен до 24 недель. Можно не использовать RBV для лечения ЛЖВ с компенсированным циррозом, ранее получавших лечение, или без опыта лечения, если в исходных параметрах не было RAS NS5A.
- iv Длительность курса лечения ВГС ГТ 3 у пациентов с неудачей предыдущего лечения с применением IFN и RBV +/- SOF или SOF и RBV должна составлять 16 недель.
- v Добавление RBV только у ранее леченных ЛЖВ с исходными RAS NS5A, если доступны тесты на RAS; если пациенты с непереносимостью RBV, то лечение следует продлить до 24 недель без RBV
- vi Если тестирование на RAS доступно и демонстрирует отсутствие NS5A RAS Y93H, при лечении ЛЖВ с компенсированным циррозом печени, ранее не получавших лечение, RBV можно не добавлять
- vii У ЛЖВ, ранее получавших лечение (схема IFN/RBV/SOF), схема с RBV в течение 12 недель или продление курса лечения до 24 недель без RBV

Схемы лечения ВГС с помощью ПППД (за исключением пациентов, ранее леченных ингибиторами протеазы или NS5A), если предпочтительные схемы недоступны

ГТ ВГС	Схема лечения	Продолжительность лечения и использование RBV		
		Без цирроза	Компенсированный цирроз	Декомпенсированный цирроз, СТП класс В/С
1 & 4	OBV/PTV/r + DSV	8 ⁽ⁱ⁾ –12 недель при ГТ1b	12 недель при ГТ 1b	Не рекомендуется
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 недель при ГТ1a	24 недель при ГТ 1a	Не рекомендуется
	OBV/PTV/r + RBV	12 недель при ГТ 4		Не рекомендуется
	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 недель с RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 недель ^(iv)	12 недель	Не рекомендуется
2	SOF + DCV	12 недель		12 недель с RBV
	SOF/VEL/VOX	8 недель ^(iv)	12 недель	Не рекомендуется
3	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV ^(v) или 24 недели без RBV	24 недель с RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 недель ^(iv)	12 недель	Не рекомендуется
5 & 6	SOF + DCV +/- RBV	12 недель +/- RBV или 24 недели без RBV ^(vi)	12 недель с RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 недель ^(iv)	12 недель	Не рекомендуется

DCV = даклатасвир

DSV = дасабувир

OBV = омбитасвир

PTV/r = паритапревир/RTV

RBV = вибавирин

SOF = софосбувир

VEL = велпатасвир

VOX = воксилапревир

RAS = мутации, ассоциированные с резистентностью

i Длительность курса 8 недель без RBV только у ЛЖВ без цирроза

ii Добавление RBV при ГТ 1a у ранее леченных ЛЖВ, но не у ЛЖВ без RAS к NS5A, если доступно тестирование на RAS

iii У ЛЖВ с непереносимостью RBV курс лечения может быть продлен до 24 недель. RBV можно не добавлять в схему у ЛЖВ, ранее не получавших лечения или ранее леченных, с компенсированным циррозом печени без изначальных RAS NS5A

iv Продление курса лечения до 12 недель у ЛЖВ, ранее получавших ПППД

v Добавление RBV только у ранее леченных ЛЖВ с исходными RAS NS5A, если доступны тесты на RAS; если пациенты с непереносимостью RBV, то лечение следует продлить до 24 недель без RBV

vi У ЛЖВ, ранее получавших лечение (схема IFN/RBV/SOF), схема с RBV в течение 12 недель или продление курса лечения до 24 недель без RBV

Взаимодействие АРВ-препаратов с ПППД

Препараты для лечения ВГС		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
ПППД	даклатаксир	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%	
	элбасвир/ гразопревир	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%	
	глекапре- вир/ пибрентас- вир	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	E29%	
	парита- превир/r/ омбитасвир/ дасабувир	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	E	↓16% ↓1% ↓15%	
	парита- превир/r/ омбитасвир	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	↔	E	↔	
	симепревир	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
	софосбувир	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↔	↔	↓6%
	софосбувир/ ледипасвир	↑h	↑8% ↑113% h	↑h	↑34% ↑39% h	↔h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E	↔	↔
	софосбувир/ велпатасвир	↔h	↑22% ↑142% h	↔h	↓28% ↓16% h	↓29% ↓2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	E	↔	↓8% ↓9%	↑h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E h
	софосбувир/ велпатас- вир/ воксилапре- вир	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔	E h

Цветовые обозначения

- Клинически значимых взаимодействий не ожидается
- Эти препараты не должны применяться одновременно
- Вероятно взаимодействие, при котором может потребоваться дополнительное наблюдение, изменение дозировки препарата или времени приема
- Вероятно взаимодействие небольшой интенсивности. Дополнительных действий, наблюдения или изменения дозировки не требуется

Условные обозначения

- ↑ Возможно увеличение воздействия не-АРВ препарата
- ↓ Возможно снижение воздействия не-АРВ препарата
- ↔ Без значимых взаимодействий
- D Возможно снижение воздействия АРВ-препарата
- E Возможно увеличение воздействия АРВ-препарата

ATV/c ATV, бустированный COBI (300/150 мг 1 p/сут)
 DRV/c DRV, бустированный COBI (800/150 мг 1 p/сут)

Числами обозначено снижение/увеличение AUC, полученное в исследованиях лекарственных взаимодействий.

Первая/вторая цифры относятся к изменению AUC для EBR/GZR или GLE/PIB или SOF/LDV или SOF/VEL.

Первая/вторая/третья цифры относятся к изменению AUC для SOF/VEL/VOX

Взаимодействие с ZDV

Не ожидается клинически значимых взаимодействий ZDV с ПППД

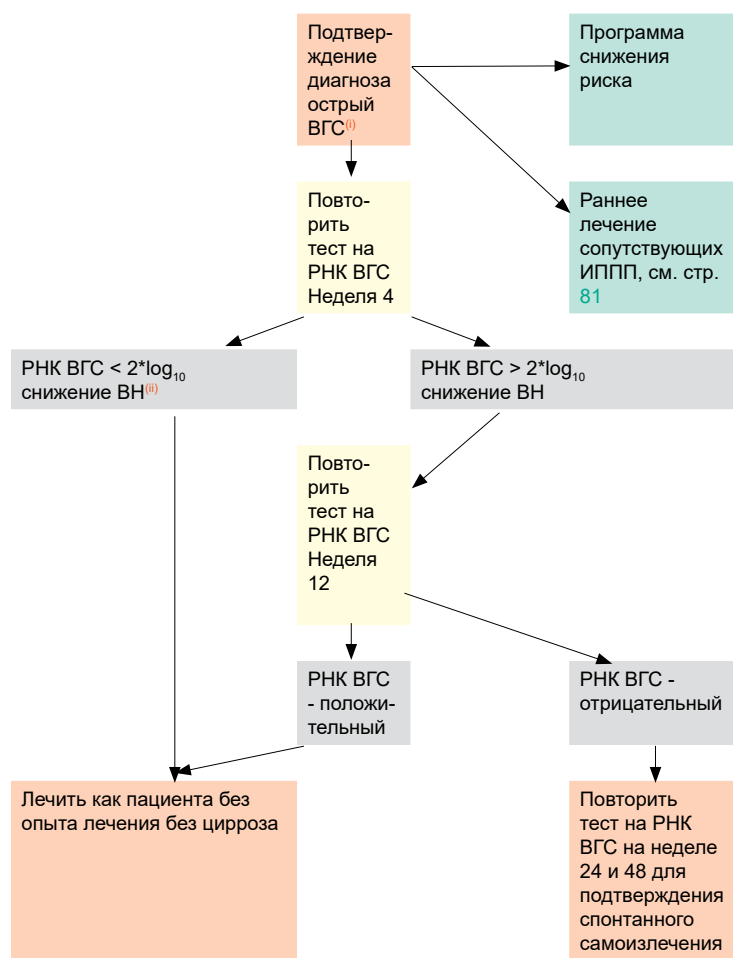
Комментарии

- a** Дозировку DCV следует уменьшить до 30 мг 1p/сут при применении с ATV/c, ATV/r или EVG/c. Для небустированного ATV снижения дозировки не требуется
- b** Дозировку DCV следует увеличить до 90 мг 1p/сут
- c** В исследованиях результаты применения небустированного ATV. Применять только с небустированным ATV (ATV повышает воздействие PTV вследствие ингибиции CYP3A4 и OATP1B1/3, не рекомендуется без DSV)
- d** Совместное применение снижает остаточную концентрацию DRV приблизительно на 50%. Хотя совместное применение DRV с OBV/PTV/r + DSV не рекомендовано FDA США, согласно рекомендациям EMA, DRV (в дозировке 800 мг 1 p/сут одновременно с OBV/PTV/r + DSV) может применяться при отсутствии обширной резистентности ВИЧ к ИП и без дополнительного RTV.
- e** Не рекомендуется по причине увеличения воздействия PTV при совместном применении с DRV 800 мг и OBV, PTV, RTV (Viekirax). Стоит отметить: воздействие PTV значительно, чем отмеченное в исследованиях фазы 2, в которых клинически значимого влияния на безопасность не ожидалось
- f** Острая проблема переносимости
- g** Не рекомендовано кроме случаев, когда преимущества превосходят риск вследствие возможного удлинения интервала QT при более высокой концентрации RPV. Совместное назначение должно рассматриваться только для пациентов без установленного ранее удлиненного интервала QT и не принимающих другие препараты, которые могут удлинить QT
- h** Рекомендуется мониторинг функции почек из-за увеличения концентрации тенофовира, если в схему входит TDF
- i** В исследованиях результаты применения небустированного DRV/r с приемом 1 p/сут. DRV с приемом 2 p/сут не изучался и должен применяться с осторожностью, так как концентрации VOX могут увеличиваться сильнее, чем при DRV с приемом 1 p/сут (это может иметь значение для пациентов с циррозом). Рекомендуется мониторинг функции почек из-за увеличения концентрации тенофовира, если в схему входит TDF

Дополнительная информация

Более подробные данные о лекарственных и фармакокинетических взаимодействиях и изменениях дозировки можно найти на <http://www.hiv-druginteractions.org> (Университет Ливерпуля)

Алгоритм лечения острого ВГС у ЛЖВ



ⁱ Там, где это возможно, немедленно начать лечение на основе ПППД у пациентов с риском дальнейшей передачи

ⁱⁱ Снижение РНК ВГС $< 2 * \log_{10}$ на 4-й неделе считается хронической инфекцией ВГС

Предельные значения неинвазивных тестов для выявления значительного фиброза и цирроза

Ко-инфекция ВИЧ/гепатит С (в соответствии с рекомендациями EASL по лечению гепатита С 2018 [1])

Тест	Стадия фиброза	Предельное значение (кПа)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Положительное предсказуемое значение (%)	Отрицательное предсказуемое значение (%)
Фиброскан	F3*	10	72	80	62	89
	F4*	13	72-77	85-90	42-56	95-98
APRI	F4	2	48	94	n.a.	n.a.
		1	77	75	n.a.	n.a.
Fib-4	F4	3,25	55	92	n.a.	n.a.
		1,45	90	58	n.a.	n.a.

Эти пороговые значения были получены из различных исследований, и оптимальные значения в разных популяциях могут различаться и должны интерпретироваться вместе с индивидуальной клинической оценкой

*Различие между F3 и F4 часто неточное и должно интерпретироваться в индивидуальном клиническом контексте

Ко-инфекция ВИЧ/гепатит В [2], [3], [4]

Тест	Стадия фиброза	Предельное значение (кПа)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Положительное предсказуемое значение (%)	Отрицательное предсказуемое значение (%)
Fibroscan	F3	7,6	85	87	77	92
	F4	9,4	92	94	79	98
APRI	F4	2	35	89	26	92
		1	65	75	22	95

Гепатиты D и E у ЛЖВ

Вирус гепатита D (ВГД)

1. Всех ЛЖВ с положительным результатом на HBsAg необходимо проверять на антитела к ВГД
2. У ЛЖВ с положительными антителами к ВГД для оценки активности заболевания следует измерять РНК ВГД
3. У ЛЖВ с хронической ко-инфекцией ВГД и значительным фиброзом печени ($\geq F2$) необходимо рассмотреть долгосрочное (не менее 12 месяцев) лечение с помощью PEG-IFN в сочетании с АРТ на основе TDF
4. Неинвазивные маркеры фиброза (транзиентная эластография и сывороточные маркеры) у ЛЖВ с хронической инфекцией ВГД следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нет четко установленных пороговых значений
5. К PEG-IFN необходимо добавить TDF/TAF из-за его активности против ВГВ, чтобы уменьшить вирусную нагрузку ДНК ВГВ
6. ЛЖВ без ответа на лечение PEG-IFN следует направить в университетские центры и, если возможно, включить их в исследования новых препаратов, активных против ВГД
7. Эффективность лечения необходимо контролировать с помощью измерений ДНК ВГВ и РНК ВГД, если есть такая возможность, с последующей оценкой биохимических показателей и фиброза печени
8. Идеальными целями противовирусного лечения ВГД являются стойкое отрицательное значение РНК ВГД после лечения и сероконверсия анти-HBs, даже если они могут быть получены только у меньшинства ЛЖВ. Гистологическая ремиссия заболеваний печени - менее амбициозная, но более вероятная цель
9. У ЛЖВ с ВГД и терминальной стадией болезни печени или ГЦК, решительно рассмотреть возможность пересадки печени от HBsAg-отрицательных доноров. После трансплантации печени и последующей профилактики ВГВ происходит излечение инфекции ВГВ и ВГД

Вирус гепатита E (ВГЕ)

10. Скрининг на ВГЕ оправдан у ЛЖВ с симптомами, соответствующими острому гепатиту, необъяснимым ростом аминотрансфераз (даже при подозрении на лекарственное повреждение печени), необъяснимым повышенным тестам функции печени, невралгической амиотрофии, синдромом Гийена-Барре, энцефалитом или протеинурией
11. Скрининг должен включать анти-ВГЕ IgG и IgM и РНК ВГЕ в крови и, если возможно, в кале
12. Лечение RBV (600 мг в день) может рассматриваться в случаях тяжелой острой ВГЕ, острой-хронической печеночной недостаточности, внепеченочной болезни, связанной с ВГЕ, или у людей с персистирующей репликацией ВГЕ через три месяца после первого обнаружения РНК ВГЕ. RBV следует назначать в течение 12 недель с последующими измерениями РНК ВГЕ в сыворотке и стуле. Если РНК ВГЕ не обнаруживается в обоих случаях, RBV можно прекратить. У ЛЖВ, у которых РНК ВГЕ все еще обнаруживается в сыворотке и/или стуле, RBV можно продолжать еще в течение трех месяцев. В условиях хронической инфекции ВГЕ у людей с иммуносупрессией следует учитывать снижение иммуносупрессии

Часть VI Оппортунистические инфекции

Эта глава представляет:

- Рекомендации по срокам начала АРТ у ЛЖВ с ОИ без предшествующего приема АРТ
- Обзор по ВСВИ и рекомендации по его лечению
- Обзор наиболее важных аспектов в лечении наиболее частых ОИ, встречающимися у ЛЖВ в Европе

Для более подробного обсуждения, мы обращаемся к национальным рекомендациям.

Доступны видео-лекции он-лайн [ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 1](#), [ВИЧ и лечение ВСВИ-Часть 2](#), [ВИЧ и инфекции легких-Часть 1](#), [ВИЧ и инфекции легких-Часть 2](#), [ВИЧ и инфекции легких-Часть 3](#), [ЦНС и ассоциированные с ВИЧ оппортунистические инфекции Часть-1](#), [ЦНС и ассоциированные с ВИЧ оппортунистические инфекции Часть 2](#), [Ко-инфекция туберкулез и ВИЧ-Часть 1](#) и [Ко-инфекция туберкулез и ВИЧ-Часть 2](#) веб-курса EACS по лечению ВИЧ.

Когда начинать АРТ ЛЖВ с оппортунистическими инфекциями (ОИ)

	Количество CD4	Начало АРТ	Примечание
Общие рекомендации	Любое	Как можно скорее и в течение 2 недель после начала лечения оппортунистической инфекции	
Туберкулез	< 50 кл/мкл > 50 кл/мкл	Как можно скорее и в течение 2 недель после начала лечения ТБ Можно отложить до 8 недель после начала лечения ТБ, особенно если возникают проблемы с приверженностью, лекарственным взаимодействием или токсичностью	Порог в 100 кл/мкл может быть более подходящим из-за вариабельности оценок количества CD4 Пороговые значения CD4 также применяются для туберкулезного менингита - при тщательном мониторинге из-за повышенного риска побочных эффектов Подробнее см. АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ , стр. 20
Криптококковый менингит	Любое	Отложить начало АРТ в течение по крайней мере 4 недель (некоторые специалисты рекомендуют отсрочку на 6-10 недель при тяжелом криптококковом менингите)	
Поражения при ЦМВ	Любое	Можно отложить максимум на 2 недели	Особенно для людей с хориоретинитом и энцефалитом из-за риска ВСВИ

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

Определение	
Парадоксальный ВСВИ	Симптомы парадоксального ухудшения в течение периода индуцированного АРТ восстановления иммунитета в сочетании с воспалительными признаками (при физикальном обследовании, визуализации или биопсии ткани) после исключения ожидаемого течения леченной/нелеченной ОИ или лекарственной токсичности [1]
Демаскирующий ВСВИ	Новое проявление симптомов в течение периода индуцированного АРТ восстановления иммунитета в сочетании с воспалительными признаками (при физикальном обследовании, визуализации или биопсии ткани) после исключения ожидаемого течения леченной/нелеченной ОИ или лекарственной токсичности [1]
Профилактика	
Криптококковый менингит:	
парадоксальный ВСВИ	Начать лечение амфотерицином В плюс флуцитозин и отложить начало АРТ по крайней мере на 4 недели
демаскирующий ВСВИ	Определить сывороточный криптококковый антиген у вновь диагностированных ЛЖВ с количеством CD4 <100 кл/мкл. Если криптококковый антиген обнаружен, исключите активную криптококковую инфекцию и, в частности, изучите СМЖ, чтобы исключить криптококковый менингит. Если менингит исключен, начните превентивную терапию. Подробнее см. ниже отдельный раздел о криптококковой инфекции
Туберкулез	
парадоксальный ВСВИ	Одновременное начало АРТ и профилактическое назначение преднизона у ЛЖВ с числом CD4 <100 кл/мкл, которые начали лечение туберкулеза, в течение 30 дней до АРТ может снизить риск развития ТБ-ВСВИ на 30%. Доза преднизона: 40 мг 1 р/сут в течение 2 недель, затем 20 мг 1 р/сут в течение 2 недель [2]
Лечение	
В целом, ОИ-ВСВИ проходят в течение нескольких недель с продолжением специфического лечения ОИ, без прекращения АРТ и без противовоспалительного лечения В случаях, когда врач рассматривает противовоспалительное лечение, могут использоваться кортикостероиды или нестероидные противовоспалительные средства. Тем не менее, существует мало или отсутствуют данные в пользу их использования или специфических мероприятий по лечению отдельных заболеваний	
ТВ-ВСВИ	Рекомендуется применять системные кортикостероиды (например, перорально преднизон 1,5 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем 0,75 мг/кг/сут в течение 2 недель) [3]
Жизнеугрожающие ЦНС-ВСВИ:	
ТБ-менингит	Перорально преднизон (1,5 мг/кг/сут в течение 2 недель, затем постепенное снижение дозировки) [4]
ПМЛ	в/в метилпреднизолон (1 г/сут в течение 3-5 дней или в/в дексаметазон 0,3 мг/кг/сут в течение 3-5 дней), затем пероральный прием и постепенное снижение дозировки

Первичная профилактика ОИ согласно стадии иммунодефицита

Порог количества CD4/показания			
Если CD4 < 200 кл/мкл, CD4% < 14%, рецидивирующий оральный кандидоз или соответствующее сопутствующее угнетение иммунитета*			
Профилактика пневмоцистной пневмонии (ПЦП) и токсоплазмоза			
Прекратить: если CD4 > 100 кл/мкл и неопределяемая ВН ВИЧ более 3 месяцев			
* например, использование кортикостероидов с эквивалентом преднизона > 20 мг в сутки в течение более 2 недель, химиотерапия при онкологии, высокомолекулярные лекарственные средства, такие как ритуксимаб и другие. Решения о начале и прекращении в таких ситуациях должны приниматься индивидуально.			
	Препарат	Дозировка	Примечание
Положительная или отрицательная серология на токсоплазмоз	триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX)	800/160 мг 3 р/нед п/о или 400/80 мг 1 р/сут п/о или 800/160 мг 1 р/сут п/о	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	пентамидин	300 мг в 6 мл стерилизованной воды 1 х ингаляция/мес	Не предотвращает редкие внелегочные проявления <i>P. jirovecii</i>
Отрицательная серология на токсоплазмоз	дапсон	100 мг/сутки п/о	Контроль недостаточности G6PD
Отрицательная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия	1500 мг/сутки п/о (с едой)	
Положительная серология на токсоплазмоз	дапсон + пириметамин + фолиновая кислота	200 мг 1 р/нед п/о 75 мг 1 р/нед п/о 25-30 мг 1 р/нед п/о	Контроль недостаточности G6PD
Положительная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия +/- пириметамин + фолиновая кислота	1500 мг/сут п/о (с едой) 75 мг/нед п/о 25-30 мг/нед п/о	
Если CD4 < 50 кл/мкл			
Профилактика нетуберкулезных микобактерий (НТМ) (комплекс <i>M. avium</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. kansasii</i>)			
Профилактика не рекомендуется, если начата АРТ			
Можно рассмотреть профилактику для ЛЖВ с количеством CD4 < 50 кл/мкл, у которых ВН остается определяемой на АРТ (лекарственно-устойчивый ВИЧ без возможности достижения вирусологического контроля); исключить диссеминированное заболевание МАС перед началом			
Перечисленные схемы являются альтернативными	азитромицин	1200-1250 мг/нед п/о	См. лекарственное взаимодействие с АРВ-препаратами Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или кларитромицин	500 мг 2 р/сут п/о	
	или рифабутин	300 мг 1 р/сут п/о	См. лекарственное взаимодействие с АРВ-препаратами Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

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

Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

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

Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия

Прекратить: если CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ не обнаруживается более 3 месяцев

	Препарат	Дозировка	Примечание
Отрицательная или положительная серология на токсоплазмоз	TMP-SMX	800/160 мг 3 р/нед п/о или 400/80 мг 1 р/сут п/о или 800/160 мг 1 р/сут п/о	
Отрицательная серология на токсоплазмоз	пентамидин	300 мг в 6 мл стерилизованной воды 1 х ингаляция/мес	Не предотвращает редкие внелегочные проявления <i>P. jirovecii</i>
Отрицательная серология на токсоплазмоз	дапсон	100 мг/сутки п/о	Контроль недостаточности G6PD
Отрицательная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия	1500 мг/сутки п/о (с едой)	
Положительная серология на токсоплазмоз	дапсон + пириметамин + фолиновая кислота	200 мг 1 р/нед п/о 75 мг 1 р/нед п/о 25-30 мг 1 р/нед п/о	Контроль недостаточности G6PD
Положительная серология на токсоплазмоз	атоваквон суспензия +/- пириметамин + фолиновая кислота	1500 мг/сут п/о (с едой) 75 мг/нед п/о 25-30 мг/нед п/о	

Токсоплазмозный энцефалит

Первичная профилактика

Начать: если CD4 < 200 кл/мкл, CD4% < 14%, рецидивирующий кандидоз полости рта или соответствующее сопутствующее угнетение иммунитета (см. выше)

Прекратить: если CD4 > 200 кл/мкл более 3 месяцев или CD4 100-200 кл/мкл и ВН ВИЧ неопределяемая более 3 месяцев

	Препарат	Дозировка	Примечание
Предпочтительная профилактика	TMP-SMX	800/160 мг 3 р/нед п/о или 400/80 мг 1 р/сут п/о или 800/160 мг 1 р/сут п/о	Все указанные схемы лечения также эффективны против ПЦП
Альтернативная профилактика	атоваквон суспензия	1500 мг/сутки п/о (с едой)	
	дапсон + пириметамин + фолиновая кислота	200 мг 1 р/нед п/о 75 мг 1 р/нед п/о 25-30 мг 1 р/нед п/о	Контроль недостаточности G6PD
	атоваквон суспензия +/- пириметамин + фолиновая кислота	1500 мг/сут п/о (с едой) 75 мг/нед п/о 25-30 мг/нед п/о	

Лечение

Лечить 6 недель, затем вторичная профилактика пока число клеток CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ не обнаруживается в течение > 6 месяцев

Диагноз:

- **Окончательный диагноз:** клинические симптомы, типичная радиология мозга И цитологическое/гистологическое обнаружение

- **Предположительный диагноз:** клинические симптомы, типичная радиология И реакция на эмпирическое лечение. Является стандартом в большинстве клинических условий

Диагноз:	Препарат	Дозировка	Примечание
Предпочтительная терапия	пириметамин	День 1: 200 мг 1 р/сут п/о, затем • если ≥ 60 кг: 75 мг 1 р/сут п/о • если < 60 кг: 50 мг 1 р/сут п/о	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению
	+ сульфадиазин	• если ≥ 60 кг: 3000 мг 2 р/сут п/о / В/В • если < 60 кг: 2000 мг 2 р/сут п/о / В/В	Сульфадиазин связан с кристаллурией и может привести к почечной недостаточности и мочекаменной болезни. Важна хорошая гидратация. Проверьте функцию почек и осадок мочи на микрогематурию и кристаллурию
	+ фолиновая кислота	10-15 мг 1 р/сут п/о	
Альтернативное лечение	пириметамин	День 1: 200 мг 1 р/сут п/о, затем • если ≥ 60 кг: 75 мг 1 р/сут п/о • если < 60 кг: 50 мг 1 р/сут п/о	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению
	+ клиндамицин + фолиновая кислота	600-900 мг 4 р/сут п/о / В/В 10-15 мг 1 р/сут п/о	Необходима дополнительная профилактика ПЦП
	или TMP-SMX	5 мг TMP/кг 2 р/сут В/В / п/о 25 мг SMX/кг 2 р/сут В/В / п/о	Предпочтительная схема для внутривенного введения, если пероральный прием невозможен
	или пириметамин	День 1: 200 мг 1 р/сут п/о, затем • если ≥ 60 кг: 75 мг 1 р/сут п/о • если < 60 кг: 50 мг 1 р/сут п/о	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению
	+ атоваквон + фолиновая кислота	1500 мг 2 р/сут п/о (с едой) 10-15 мг 1 р/сут п/о	
	или сульфадиазин	• Если ≥ 60 кг: 3000 мг 2 р/сут п/о / В/В • если < 60 кг: 2000 мг 2 р/сут п/о / В/В	Сульфадиазин связан с кристаллурией и может привести к почечной недостаточности и мочекаменной болезни. Важна хорошая гидратация. Проверьте функцию почек и осадок мочи на микрогематурию и кристаллурию
+ атоваквон	1500 мг 2 р/сут п/о (с едой)		
или пириметамин	День 1: 200 мг 1 р/сут п/о, затем • если ≥ 60 кг: 75 мг 1 р/сут п/о • если < 60 кг: 50 мг 1 р/сут п/о	Контролировать миелотоксичность пириметамина, главным образом нейтропению	
+ азитромицин + фолиновая кислота	900-1200 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о		

Вторичная профилактика / поддерживающая терапия			
Прекратить: если CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ не обнаруживается более 6 месяцев			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернативных	сульфадиазин + пириметамин + фолиновая кислота	2000-3000 мг 2-4 р/сут п/о 25-50 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о	Необходима дополнительная профилактика ПЦП
	или клиндамицин + пириметамин + фолиновая кислота	600 мг 3 р/сут п/о 25-50 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о	
	или атовакон суспензия + пириметамин + фолиновая кислота	750-1500 мг 2 р/сут п/о (с едой) 25-50 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о	
	или атовакон суспензия	750-1500 мг 2 р/сут п/о (с едой)	
	или TMP-SMX	800/160 мг 2 р/сут п/о	

Криптококкоз - заболевание, вызванное *Cryptococcus neoformans*

Лечение
<p>Криптококковый менингит является наиболее частым проявлением криптококкоза. Криптококковая инфекция также может вызывать пневмонит, который трудно отличить от пневмоцистной пневмонии. Инфекция может также поражать другие органы или быть диссеминированной</p> <p>Первичная профилактика: Результаты большого рандомизированного КИ в Африке (исследование REALITY [5]) говорят о том, что усиленная профилактика инфекции у людей с тяжелой иммуносупрессией (<50 CD4 кл/мкл), включая изониазид в течение 12 недель, флуконазол 100 мг/сут в течение 12 недель, азитромицин 500 мг/сут в течение 5 дней и однократная доза альбендазола 400 мг может в целом уменьшить оппортунистические инфекции (включая криптококковый менингит) и смертность. Из-за различной эпидемиологии оппортунистических инфекций в Африке и в Европе эти результаты могут не распространяться на европейские страны</p> <p>Диагноз: положительная микроскопия, ИЛИ обнаружение антигена в сыворотке или СМЖ ИЛИ культура из СМЖ, крови или мочи. Тест на сывороточный криптококковый антиген следует проводить у всех вновь диагностированных ЛЖВ с количеством CD4 <100 кл/мкл. См. Превентивная терапия ниже</p> <p>Лечение (криптококковый менингит и диссеминированный криптококкоз) 14 дней индукционной терапии, затем 8 недель консолидационной терапии, затем вторичная профилактика в течение не менее 12 месяцев. Прекратить, если количество CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ не обнаруживается в течение 3 месяцев</p>

	Препарат	Дозировка	Примечание
Превентивная терапия	флуконазол	800 мг 1 р/сут п/о в течение 2 недель, затем 400 мг 1 р/сут п/о в течение 8 недель	В случае: - Положительного результата анализа сыворотки крови на криптококковый антиген - Бессимптомного течения при CD4 < 100 кл/мкл - Исключается криптококковый менингит, инфекция в легких или других органах
Индукционная терапия	липосомальный амфотерицин В + флуцитозин	3 мг/кг 1 р/сут В/В 25 мг/кг 1 р/сут П/О	14 дней - Выполнить повторные люмбальные пункции (ЛП), пока давление открытия не станет <20 см. H ₂ O: - если культура CSF стерильна, переключитесь на пероральный режим - Повторные ЛП или шунтирование СМЖ необходимы для лечения повышенного внутричерепного давления, что связано с лучшей выживаемостью - Кортикостероиды не влияют на снижение повышенного внутричерепного давления, могут нанести ущерб; их применение противопоказано - Дозировка флуцитозина должна быть подобрана в зависимости от почечной функции - Отложить начало АРТ как минимум на 4 недели, так как раннее начало АРТ связано с уменьшением выживаемости - Из-за существенной нефротоксичности амфотерицин В дезоксихолат следует применять только в том случае, если липосомальный амфотерицин В недоступен. - Флуцитозин может быть доступен не во всех европейских странах. Попробуйте заменить его флуконазолом 800 мг в сутки во время фазы индукции. - В условиях ограниченных ресурсов большое рандомизированное клиническое исследование показало, что приемлемой схемой индукционной терапии могут быть одна неделя амфотерицина В + флуцитозин или две недели флуконазола 1200 мг 1 р/сут и флуцитозина [6]
	или амфотерицин В дезоксихолат + флуцитозин	0,7 мг/кг 1 р/сут В/В 25 мг/кг 1 р/сут П/О	
Консолидационная терапия	флуконазол	400 мг 1 р/сут п/о (ударная доза 800 мг в первый день)	8 недель. См. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия			
По крайней мере 12 месяцев			
Рассмотреть прекращение: если количество CD4 >100 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется больше 3 месяцев			
	Препарат	Доза	Комментарии
	флуконазол	200 мг 1 р/сут п/о	см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами

Кандидоз

Орофарингеальный кандидоз			
Диагноз: типичное клиническое проявление, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами , для всех азольных препаратов			
	Препарат	Дозировка	Примечание
Предпочтительная альтернатива	флуконазол	150-200 мг 1 р/сут п/о	Единоразово или до улучшения (5-7 дней)
	нистатин	3-6 пастилок по 400 000 единиц (прибл. 4-6 мл суспензии для п/о приема)/сут	7-14 дней
	или амфотерицин В	П/О суспензия 1-2 г 2-4 р/сут	
Эзофагит			
Окончательный диагноз: макроскопический осмотр при эндоскопии ИЛИ гистология биопсии, ИЛИ цитология образца с поверхности слизистых оболочек			
Предварительный диагноз: если недавнее начало дисфагии И орофарингеальный кандидоз			
	Препарат	Дозировка	Примечание
Предпочтительная альтернатива	флуконазол	400 мг 1 р/сут или 400 мг ударная доза, затем 200 мг 1 р/сут п/о	3 дня 10-14 дней
	рассмотреть позаконазол или вориконазол или каспофунгин и другие эхинокандины	400 мг 2 р/сут п/о 200 мг 2 р/сут п/о День 1 - 70 мг 1 р/сут в/в, после 50 мг 1 р/сут	В случае рефрактерного заболевания лечить в соответствии с результатами теста на резистентность. Подобрать дозировку позаконазола и вориконазола в соответствии с минимальной ингибирующей концентрацией кандиды и минимальным уровнем препарата в крови

Гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*)

Лечение			
В высокоэндемичных регионах (Французская Гвинея) гистоплазмоз является наиболее распространенным ОИ.			
Диагноз: Обнаружение антигена в крови, моче или бронхо-альвеолярной жидкости ИЛИ положительная микроскопия ИЛИ микологическая культура крови, мочи, бронхо-альвеолярной жидкости, спинномозговой жидкости или биопсия ткани, ИЛИ ПЦР в крови или других клинических образцах. Коммерческие анализы на антигены доступны не во всех странах Европы, и методы ПЦР разрабатываются, но не всегда доступны. Тесты на <i>Aspergillus galactomanan</i> могут быть полезны для диагностики распространенных инфекций, поскольку возникает перекрестная реактивность.			
Примечание: СМЖ, которая обычно показывает лимфатический плеоцитоз, как правило, микроскопически и культурально отрицательная. Тесты на антигены или антитела к гистоплазме более чувствительны. Несмотря на это, клинический диагноз возможен в случае отрицательного антигена или антитела гистоплазмы в СМЖ, если присутствует диссеминированный гистоплазмоз, а инфекция ЦНС не объясняется никакой другой причиной. Флуконазол не следует применять для лечения гистоплазмоза. Мало клинических данных для использования вориконазола или позаконазола. Имейте в виду взаимодействия азолов с АРТ , см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами . Рекомендуется проводить измерение концентрации итраконазола и вориконазола в плазме крови для выбора оптимального лечения, и пероральная суспензия итраконазола должна быть предпочтительной из-за лучшей биодоступности. Концентрация итраконазола в сыворотке должна составлять не менее 1 мкг/мл при измерении с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).			
	Препарат	Дозировка	Примечания
Тяжелый диссеминированный гистоплазмоз	Индукционная терапия: липосомальный амфотерицин В	3 мг/кг 1 р/сут В/В	В течение 2 недель или до улучшения
	Консолидационная терапия: итраконазол	200 мг 2 р/сут п/о в течение 3 дней, затем 2 x 200 мг/сутки п/о	По крайней мере 12 месяцев
Умеренный диссеминированный гистоплазмоз	итраконазол	3 x 200 мг/сутки п/о в течение 3 дней затем 200мг 2 р/сут п/о	По крайней мере 12 месяцев
Гистоплазменный менингит	Индукционная терапия: липосомальный амфотерицин В	5 мг/кг 1 р/сут В/В	4-6 недель
	Консолидационная терапия: итраконазол	200 мг 2-3 р/сут п/о	По крайней мере, 12 месяцев и до нормализации аномальных результатов СМЖ. Измерить концентрацию итраконазола в плазме крови.
Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия			
Прекратить: если количество CD4 > 150 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется > 6 месяцев, отрицательная грибковая культура крови, антиген гистоплазмы < 2 мкг/л или отрицательная ПЦР, и > 1 года лечения			
Рассмотрите долгосрочную подавляющую терапию в тяжелых случаях менингита и в случае рецидива, несмотря на адекватное лечение			
	итраконазол	200 мг 1 р/сут п/о	

Таларомироз (*Talaromyces* (ранее *Penicillium marneffei*))

Лечение [7]			
<p>Диагноз может быть поставлен ЛЖВ, жившим в Азии. Диагноз: обнаружение антигена в крови, моче или бронхо-альвеолярной жидкости, ИЛИ положительная микроскопия, ИЛИ микологическая культура крови, мочи, бронхо-альвеолярной жидкости, СМЖ или биопсии ткани или ПЦР в крови ИЛИ других клинических образцах. Тесты на <i>Aspergillus galactomanan</i> могут быть полезны для диагностики распространенных инфекций, поскольку возникает перекрестная реактивность.</p>			
	Препарат	Дозировка	Примечания
Тяжелый диссеминированный таларомироз	Индукционная терапия: липосомальный амфотерицин В	3 мг/кг 1 р/сут в/в	В течение 2 недель или до улучшения По крайней мере 10 недель (с последующей вторичной профилактикой)
	Консолидационная терапия: итраконазол	200 мг 3 р/сут п/о в течение 3 дней, затем 200 мг 2 р/сут п/о	
Умеренный таларомироз	итраконазол	200 мг 3 р/сут п/о в течение 3 дней, затем 200 мг 2 р/сут п/о	8 недель (с последующей вторичной профилактикой)
Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия			
<p>Вторичная профилактика: итраконазол 200 мг 1 р/сут п/о Прекратить: если CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется более 6 месяцев, отрицательная грибковая культура крови или отрицательная ПЦР/отрицательный антиген</p>			

Инфекции вируса простого герпеса (ВПГ)

Лечение			
<p>Диагноз: тест на антиген / ПЦР / культура мазка / СМЖ / биопсия. Клиническое проявление кожных поражений не надежно Во время лечения: контролировать функцию почек, корректировка дозировки препарата при почечной недостаточности</p>			
	Препарат	Дозировка	Примечания
Первичный и рецидивирующий ВПГ гениталий/кожи и слизистых			См. раздел Сексуальное и репродуктивное здоровье женщин и мужчин с ВИЧ-инфекцией на стр. 80
Тяжелые поражения кожи и слизистых	ацикловир	5 мг/кг 3 р/сут в/в	После того, как поражения начнут регрессировать, переключить на пероральную терапию до исчезновения поражений
Энцефалит	ацикловир	10 мг/кг 3 р/сут в/в	14-21 дней
Инфекция ВПГ кожи и слизистых с устойчивостью к ацикловиру	фоскарнет	90 мг/кг 2 р/сут в/в	До клинического ответа

Инфекции вируса ветряной оспы (VZV)

Лечение			
<p>Диагноз: типичная клиническая картина с/без тестирования на антитела ИЛИ тестирование на антиген / ПЦР / культура мазка / СМЖ / биопсия Во время лечения: контролировать функцию почек, корректировка дозировки препарата при почечной недостаточности</p>			
	Препарат	Доза	Комментарии
Первичная инфекция ветряной оспы (ветрянка)	валацикловир	1000 мг 3 р/сут п/о	5-7 дней
Herpes Zoster (опоясывающий лишай): Не диссеминированный	валацикловир	1000 мг 3 р/сут п/о	7-10 дней
	или фамцикловир	500 мг 3 р/сут п/о	7-10 дней
	или ацикловир	800 мг 5 р/сут п/о	
Herpes Zoster: диссеминированный	ацикловир	10 мг/кг 3 р/сут в/в	10-14 дней
Энцефалит (включая васкулит)	ацикловир	10-15 мг/кг 3 р/сут в/в	14-21 дней

Инфекции цитомегаловируса (ЦМВ)

Лечение			
Диагноз ретинита: клиническое появление типичных поражений сетчатки И реакции на терапию. ПЦР водного и стекловидного тела опционально			
Диагноз эзофагита/колита: эндоскопическое наличие изъязвления И типичной гистологической картины (пористые/внутриклеточные тельца-включения)			
Диагноз энцефалита/миелита: клинический внешний вид И положительный результат ПЦР спинномозговой жидкости. Тестирование антител и ПЦР в крови не является полезным для диагностики заболеваний органов-мишеней			
Во время лечения: контролировать функцию почек, корректировка дозировки препарата при почечной недостаточности			

	Препарат	Дозировка	Примечания
Ретинит, непосредственно угрожающие зрению поражения	ганцикловир	5 мг/кг 2 р/сут в/в	3 недели, затем вторичная профилактика
	или фоскарнет	90 мг/кг 2 р/сут в/в	Фоскарнет применяют в качестве альтернативной терапии при токсичности или резистентности к ганцикловиру. Некоторые эксперты добавляют интравитреальные инъекции ганцикловира (2 мг) или фоскарнета (2,4 мг) для 1-4 доз в течение 7-10 дней в сочетании с системным лечением ЦМВ
Ретинит, малые периферийные поражения сетчатки	валганцикловир	900 мг 2 р/сут п/о (с едой)	2-3 недели, затем вторичная профилактика
	или фоскарнет	90 мг/кг 2 р/сут в/в	
Эзофагит/колит	ганцикловир	5 мг/кг 2 р/сут в/в	3-6 недель до исчезновения симптомов, затем вторичная профилактика
	или фоскарнет	90 мг/кг 2 р/сут в/в	
	или валганцикловир	900 мг 2 р/сут п/о (с едой)	При более легких формах заболевания, если пероральное лечение переносится
Энцефалит/миелит	ганцикловир	5 мг/кг 2 р/сут в/в	До исчезновения симптомов и прекращения репликации ЦМВ в СМЖ (при отрицательной ПЦР ДНК ЦМВ в СМЖ). Лечение индивидуально в соответствии с клиническими симптомами и ответом на лечение. Некоторые клинические руководства рекомендуют ганцикловир в сочетании с фоскарнетом
	фоскарнет	90 мг/кг 2 р/сут в/в	

Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия: цитомегаловирусный ретинит

Прекратить: если количество CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется более 3 месяцев			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернативных	валганцикловир	900 мг 2 р/сут п/о (с едой)	
	или ганцикловир	5 мг/кг 2 р/сут в/в	
	или фоскарнет	90-120 мг/кг 1 р/сут в/в в течение 5 дней	
	или цидофовир + пробенацид + NaCl 0,9% гидратация	5 мг/кг каждые 2 недели в/в	

Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Лечение	
Окончательный диагноз (лаборатория): свидетельство ДНК вируса Джона Каннингема (ВДК) в СМЖ И наличие совместимой клинко-рентгенологической картины	
Окончательный диагноз (гистология): типичные гистологические результаты наряду с in-situ проявлением антигена ДНК ВДК или ДНК ВДК И наличие совместимой клинко-рентгенологической картины	
Предварительный диагноз: совместимая клинко-рентгенологическая картина, если ДНК ВДК в СМЖ отрицательна или не выявлена. ДНК ВДК в плазме может дополнять диагноз ПМЛ, особенно если недоступна СМЖ. Может также быть маркером прогрессирования заболевания [8].	
Пациент, не принимающий АРТ	Начать АРТ немедленно (использовать общие принципы для лечения см. Стартовые схемы для взрослых ЛЖВ, впервые начинающих АРТ) Применение ИИ может быть предпочтительным и обоснованным, учитывая важность быстрого восстановления иммунной системы при ПМЛ. Особое внимание должно быть уделено ВСВИ (см. раздел ВСВИ)
Пациент, принимающий АРТ, неудача подавления ВН ВИЧ	Оптимизировать АРТ (следуя общим рекомендациям по лечению, см. Вирусологическая неудача) Использование ИИ может быть предпочтительным и обоснованным, учитывая важность быстрого восстановления иммунной системы при ПМЛ. Особое внимание должно быть уделено ВСВИ (см. раздел ВСВИ)
Пациент, не принимающий АРТ, на терапии в течение недель-месяцев или при эффективной АРТ	Продолжить назначенную АРТ
Примечание: нет какого-либо специфического лечения инфекции ВДК, которое доказало свою эффективность при ПМЛ, кроме редких историй болезни, поэтому не рекомендуется использовать следующие препараты, которые ранее или иногда использовались при ПМЛ: Альфа-ИФН, сидофовир, кортикостероиды (за исключением лечения ВСВИ-ПМЛ, см. раздел ВСВИ), цитарабин, внутривенно иммуноглобулины, мефлохин, мirtазапин. Новые иммунологические подходы показали некоторую эффективность, включая интерлейкин-7, инфузию специфических для полиомавируса Т-клеток, соответствующих HLA, ингибиторы анти-PD1, но в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих их применение в клинической практике	

Бактериальный ангиоматоз (*Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*)

Лечение			
Диагноз: типичная гистология			
	Препарат	Доза	Комментарий
	доксциклин	100 мг 2 p/сут п/о	До улучшения (до 2 месяцев) Возможное взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или klarитромицин	500 мг 2 p/сут п/о	

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

Первичная профилактика			
Профилактика не рекомендуется, если начата АРТ Профилактика может быть рассмотрена для пациентов с количеством CD4 <50 кл/мкл с определяемой ВН ВИЧ при АРТ (лекарственно-устойчивый ВИЧ без возможности достижения вирусологического контроля); исключить диссеминированную болезнь МАС перед началом			
Перечисленные схемы применяются в качестве альтернативных	азитромицин	1200-1250 мг 1 p/нед п/о	Проверить на взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами
	или klarитромицин	500 мг 2 p/сут п/о	

Лечение			
Диагноз: клиническая картина и культуры крови, лимфатических узлов, костного мозга или других обычно стерильных образцов. Для любой схемы лечения проверьте взаимодействие с АРВ-препаратами, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами			
Комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> (МАС)			

Предпочтительная терапия			
	klarитромицин + этамбутол +/- рифабутин	500 мг 2 p/сут п/о 15-20 мг/кг 1 p/сут п/о 300 мг 1 p/сут п/о (или 150 мг 1 p/сут, если ИП/Б)	12 месяцев, затем вторичная профилактика Рифабутин особенно важен при тяжелых случаях, если подозревается устойчивость к макролидам или этамбутолу, тяжелый иммунодефицит (количество CD4 <50 кл/мкл), высокая бактериальная нагрузка (> 2*log КОЕ/мл крови) и пациент не на АРТ
	рифабутин можно заменить на: + левофлоксацин или + амикацин	500 мг 1 p/сут п/о 10-15 мг/кг 1 p/сут в/в	левофлоксацин или амикацин можно рассматривать как 4-й препарат при диссеминированном или тяжелом/рефрактерном заболевании (нет данных о дополнительной клинической пользе)
	или азитромицин + этамбутол	500 мг 1 p/сут п/о 15 мг/кг 1 p/сут п/о	Рассмотреть дополнительные препараты, как описано выше

<i>Mycobacterium kansasii</i>			
	рифампицин + изониазид + этамбутол	600 мг 1 p/сут п/о (или рифабутин 300 мг 1 p/сут п/о) 300 мг 1 p/сут п/о 15-20 мг/кг 1 p/сут п/о	12 месяцев после отрицательной культуры
	или рифампицин + klarитромицин + этамбутол	600 мг 1 p/сут п/о (или рифабутин 300 мг 1 p/сут п/о) 500 мг 2 p/сут п/о 15-20 мг 1 p/сут п/о	12 месяцев после отрицательной культуры

Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия при МАС			
Прекратить: если количество CD4 > 100 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется в течение 6 месяцев и лечение МАС проходит не менее 12 месяцев			
Инфекция <i>Mycobacterium avium</i> (МАС) Перечисленные схемы применяются в качестве альтернативных	klarитромицин + этамбутол	500 мг 2 p/сут п/о 15-20 мг 1 p/сут п/о	
	ог азитромицин + этамбутол	500 мг 1 p/сут п/о 15-20 мг/кг 1 p/сут п/о	

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

Лечение			
Диагноз криптоспоридиоза ставится у ЛЖВ с хронической диареей, в основном в случаях с количеством CD4 <100 кл/мкл с помощью иммунофлуоресценции, быстрого кислотного окрашивания, по криптоспоридиевому антигену или ПЦР стула или ткани. Если диарея длится > 4 недели, диагноз криптоспоридиоза является СПИД-индикаторным заболеванием Основным направлением терапии является применение АРТ для восстановления иммунной компетентности с CD4 > 100 кл/мкл. Дополнительные меры представляют собой симптоматическое лечение, регидратацию и коррекцию дефицита и возмещение потери электролитов Все приведенные ниже противопаразитарные препараты могут быть использованы дополнительно к АРТ в тяжелых случаях, но этого недостаточно для достижения уничтожения простейших без восстановления иммунитета.			
	Препарат	Доза	Комментарий
	нитазоксанид	500-1000 мг 2 p/сут п/о	14 дней
	или паромомицин	500 мг 4 p/сут п/о	14-21 дней

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

Лечение			
<p>Диагностика СПИД-ассоциированного цистоизоспороза может быть осуществлена только в случае хронической диареи с помощью УФ-флюоресценции или микроскопии стула, материала двенадцатиперстной кишки или биопсии ткани кишечника. Если диарея длится > 4 недель, диагноз цистоизоспороза является СПИД-индикаторным заболеванием</p> <p>Кроме противопротоzoного лечения, дополнительные меры представляют собой симптоматическое лечение, регидратацию и возмещение потери электролитов</p>			
	Препарат	Дозировка	Примечания
Предпочтительная терапия	TMP-SMX	1600/320 мг 2 р/сут п/о или 800/160 мг 2 р/сут п/о	Лечить минимум 10 дней, увеличить продолжительность лечения до 3-4 недель, если симптомы ухудшаются или сохраняются Лечить минимум 10 дней, увеличить дозировку до 2 x 2 таблеток/сут, если симптомы ухудшаются или сохраняются
Альтернативная терапия при непереносимости TMP-SMX	пириметамин + фолиновая кислота или ципрофлоксацин	50-75 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о 500 мг 2 р/сут п/о	10 дней При применении пириметамина необходимо наблюдение на предмет развития миелотоксичности, в основном, нейтропении 7 дней
Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия			
<p>Прекратить: если количество CD4 > 200 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется более 6 месяцев и нет никаких признаков стойкого цистоизоспороза</p>			
Предпочтительная терапия	TMP-SMX	800/160 мг 3 р/нед п/о или 800/160 мг 1 р/сут п/о или 1600/320 мг 3 р/нед п/о	
Альтернативная терапия при непереносимости TMP-SMX	пириметамин + фолиновая кислота	25 мг 1 р/сут п/о 10-15 мг 1 р/сут п/о	При применении пириметамина необходимо наблюдение на предмет развития миелотоксичности, в основном, нейтропении

Лейшманиоз

Лечение			
<p>Диагностика: микроскопия или ПЦР в мазках, жидкостях организма или тканях</p>			
	Препарат	Дозировка	Примечания
Предпочтительная терапия	липосомальный амфотерицин В или липосомальный амфотерицин В	2-4 мг/кг 1 р/сут в/в 10 дней подряд 4 мг/кг 1 р/сут в/в в дни 1-5, 10, 17, 24, 31 и 38	Затем вторичная профилактика
Альтернативная терапия	амфотерицин В (липидный комплекс) или амфотерицин В дезоксихолат или пятивалентная соль сурьмы ("Глюкантим") или милтефозин	3 мг/кг 1 р/сут в/в 0,5-1 мг/кг 1 р/сут в/в (общая доза 1,5-2 г) 20 мг/кг 1 р/сут в/в или в/м 100 мг/кг 1 р/сут п/о	10 дней 4 недели 4 недели
Вторичная профилактика / Поддерживающая терапия			
<p>Рассмотреть возможность прекратить: если CD4 > 200-350 кл/мкл и ВН ВИЧ не определяется более 3 месяцев, нет рецидива по крайней мере в течение 6 месяцев и отрицательная ПЦР в крови или отрицательный тест на антиген в моче</p>			
Предпочтительная терапия	липосомальный амфотерицин В или амфотерицин В (липидный комплекс)	4 мг/кг каждые 2-4 недели в/в 3 мг/кг каждые 3 недели в/в	
Альтернативная терапия	пятивалентная соль сурьмы ("Глюкантим") или милтефозин или пентамидин	20 мг/кг каждые 4 недели в/в или в/м 100 мг 1 р/сут п/о 300 мг каждые 3 - 4 недели в/в	

Диагностика и лечение ТБ у ЛЖВ

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

О стандартном лечении туберкулеза у ЛЖВ, в том числе о том, как правильно выбрать антиретровирусные препараты, см. [АРТ при ко-инфекции ТБ/ВИЧ](#)

Доступны видео-лекции он-лайн [ТБ и ко-инфекция ВИЧ-Часть 1](#) and [ТБ и ко-инфекция ВИЧ-Часть 2](#) веб-курса EACS по лечению ВИЧ

Заболевание	Препарат	Дозировка	Примечания
Лекарственно-чувствительная микобактерия туберкулёза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) [9]			
Начальная фаза	рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол	В зависимости от веса	Начальная фаза в течение 2-х месяцев, затем фаза продолжения (рифампицин + изониазид) в зависимости от типа ТБ (см ниже) Можно не использовать этамбутол, если установлено, что микобактерии туберкулеза обладают полной чувствительностью к лечению Превентивная стероидная терапия может быть рассмотрена как опция для избежания ВСВИ
Альтернативная схема	рифабутин + изониазид + пиразинамид + этамбутол	В зависимости от веса	Начальная фаза в течение 2 месяцев затем фаза продолжения согласно типу ТБ (см. ниже) Можно не использовать этамбутол, если установлено, что микобактерии туберкулеза обладают полной чувствительностью к лечению
Фаза продолжения	рифампицин/рифабутин + изониазид согласно типу ТБ		Полная продолжительность терапии: 1. Легочный, восприимчивый к препаратам для лечения ТБ: 6 месяцев 2. Легочный ТБ и положительный анализ на культуру на 8 неделе лечения ТБ: 9 месяцев 3. Внелегочный ТБ с поражением ЦНС или диссеминированный туберкулёз: 9-12 месяцев 4. Внелегочный туберкулез с поражением костей/суставов и других органов и тканей: 6-9 месяцев

* Прерывистый режим приема 2-3 раза в неделю ЛЖВ противопоказан. Пропуск приема препаратов может привести к неудаче лечения, рецидиву или лекарственной устойчивости [10]

ii Подробную информацию о дозировках см. в отдельной таблице на стр. 117

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

Туберкулез с МЛУ/ШЛУ следует предполагать в следующих случаях:

- Лечение от туберкулеза в анамнезе
- Контакт с МЛУ/ШЛУ ТБ
- Рождение, пребывание или работа в местности, где распространен МЛУ-ТБ
- Плохая приверженность в анамнезе
- Отсутствие клинического улучшения при обычном лечении и/или бактериоотделение в мокроте после 2 месяцев лечения или положительная культура по прошествии 3 месяцев
- Бездомность/отсутствие постоянного места жительства, а в некоторых странах - тюремное заключение (недавнее или в настоящий момент)
- Регионы с очень высокой распространенностью МЛУ/ШЛУ

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

Быстрое определение

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

Лечение резистентного ТБ

Изониазид-резистентный ТБ [11]

- RIF или RFB + Z + E в течение 2 месяцев и RIF или RFB + E в течение 10 месяцев
- RIF + E + Z + FQ в течение 6 месяцев

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

Рифампцин-резистентный и МЛУ/ШЛУ-ТБ

Лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ является специализированным направлением. ВОЗ недавно опубликовала новые руководящие принципы [12].

Мнения других специалистов могут различаться и практика лечения может отличаться

Начальная терапия должна включать 4 вероятно эффективных противотуберкулезных препарата, а лечение должно включать как минимум 3 активных препарата после прекращения приема бедаквилина.

Соблюдение режима лечения имеет решающее значение. При необходимости каждый прием схемы лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ следует назначать как DOT (прием под непосредственным наблюдением) на протяжении всего периода лечения

Хирургия

Хирургическая резекция может быть частью лечения отдельных пациентов с очаговым легочным МЛУ/ШЛУ-ТБ

Выбор препаратов

Каждый эмпирический режим следует пересмотреть и модифицировать при необходимости как только будут получены результаты анализов на лекарственную чувствительность

Группа А: Назначить три препарата	<ul style="list-style-type: none">• левофлоксацин (LFX) или моксифлоксацин (MFX)• бедаквилин (BED)• линезолид (LZD)
Группа В: Добавить один или оба препарата	<ul style="list-style-type: none">• клофазимин (CFZ)• циклосерин (CS) или теризидон (TRD)
Группа С: Другие основные препараты второго ряда	<ul style="list-style-type: none">• этамбутол (E)• деламанид (DLM)• пиразинамид (Z)• амикацин (AMK) (или стрептомицин (S) - только если есть чувствительность)• имипенем-циластатин (IPM/CLN) или меропенем (MPM) с амоксициллином + клавулановая кислота (AMX)• этионамид (ETO) или протионамид (PTO)• пара-аминосалициловая кислота (PAS)

Продолжительность лечения МЛУ/МШУ-ТБ

6-месячная интенсивная фаза с использованием 4 или более препаратов, а затем в течение 12-24 месяцев - прием 3 препаратов, в зависимости от реакции на лечение.

Лечение пациентов с рифампцин-резистентным или МЛУ-ТБ, которые ранее не получали лечение схемами второго ряда или у которых исключена (или крайне маловероятна) резистентность к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, вместо обычного режима может быть рассмотрен сокращенный режим лечения МЛУ-ТБ в течении 9-12 месяцев [13,14].

Для ШЛУ-ТБ - комбинация из 3 препаратов: претоманида, бедаквилина и линезолида в течение 6 месяцев (3 дополнительных месяца, если культура положительная на 4-м месяце) показывает многообещающие результаты [15]

Взаимодействие схем лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с антиретровирусными препаратами

При лечении МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ перед началом АРТ необходимо тщательно изучить ЛВ и потенциальную токсичность.

Латентный туберкулез

Показания: туберкулиновая кожная проба > 5 мм или положительный тест IGRA или близкие контакты с открытой формой туберкулеза. См. [Обследование ЛЖВ при первичном и последующих посещениях](#). Национальные рекомендации некоторых стран также принимают во внимание этническую принадлежность, количество CD4 и использование АРТ для определения показаний для лечения латентного туберкулеза

Схема*	Комментарии
изониазид 5 мг/кг/сут (макс. 300 мг) п/о + пиридоксин (вит В6) 25 мг/сут п/о	6-9 месяцев В странах с высокой распространенностью ТБ рекомендуется длительность приема на протяжении 9 месяцев
рифампицин 600 мг/сутки п/о или рифабутин** п/о (дозировка в соответствии с текущей схемой АРТ)	4 месяца, проверить взаимодействие с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами и таблицу по лекарственному взаимодействию АРВ-препаратов с рифампицином и рифабутином, стр. 20
рифампицин 600 мг/сут п/о или рифабутин** п/о (дозировка в соответствии с текущей кАРТ) + изониазид 5 мг/кг/сут (макс 300 мг) п/о + пиридоксин (вит В6) 25 мг/сут п/о	3 месяца, проверить взаимодействие с АРТ, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами и таблицу по лекарственному взаимодействию АРВ-препаратов с рифампицином и рифабутином, стр. 20
рифампицин 600 мг 2 р/нед п/о + изониазид 900 мг 2 р/нед п/о + пиридоксин (вит В6) 300 мг 1 р/нед п/о	3 месяца, проверить взаимодействие с АРТ, см. Взаимодействие антиретровирусных препаратов с другими лекарственными средствами
рифапентин*** 900 мг 1 р/нед п/о + изониазид 900 мг 1 р/нед п/о	3 месяца, в Европе рифапентин пока не доступен
рифапентин 450 мг (< 45 кг) или 600 мг (> 45 кг)/сут п/о + изониазид 300 мг/сут п/о + пиридоксин (вит В6) 25 мг/сут п/о [16]	4 недели, в Европе рифапентин пока не доступен

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

** Рифабутин не включен в рекомендованные ВОЗ схемы

*** Рифапентин не получил одобрения ЕМА

Дозировки препаратов для лечения ТБ [12,17]

Название препарата	Дозировка	Примечания
Препараты первого ряда		
Изониазид	5 мг/кг 1 р/сут (обычная дозировка 300 мг)	Максимально 375 мг 1 р/сут С осторожностью: нейротоксичность, добавить пиридоксин 20 мг 1 р/сут
Рифампицин	10 мг/кг 1 р/сут (обычная дозировка 600 мг)	Рифампицин не рекомендуется у пациентов, принимающих ИП, ETR, RPV, EVG/c или TAF, см. Взаимодействие АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами и таблицу по лекарственному взаимодействию АРВ-препаратов с рифампицином и рифабутином, стр. 20
Рифабутин без ИП, EFV, RPV с ИП с EFV с TAF или EVG/c	5 мг/кг 1 р/сут (обычная дозировка 300 мг) 150 мг 1 р/сут 450-600 мг 1 р/сут Не рекомендуется	
Пиразинамид 40-55 кг 56-75 кг 76-90 кг > 90 кг	1000 мг 1 р/сут 1500 мг 1 р/сут 2000 мг 1 р/сут 2000 мг 1 р/сут	
Этамбутол 40-55 кг 56-75 кг > 75 кг	800 мг 1 р/сут 1200 мг 1 р/сут 1200 мг 1 р/сут	Максимально 1600 мг 1 р/сут С осторожностью: неврит зрительного нерва Необходимо проверить исходное цветное зрение
Другие препараты		
Левифлоксацин 30-46 кг > 46 кг	750 мг 1 р/сут 1000 мг 1 р/сут	Максимально 1500 мг 1 р/сут
Моксифлоксацин	400 мг 1 р/сут	Максимально 800 мг 1 р/сут (используется в стандартизированной сокращенной схеме лечения МЛУ-ТБ) Мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT
Бедаквилин	400 мг 1 р/сут в течение 2 недель 200 мг 1 р/сут 3 р/нед в течение 22 недель	EFV, ETV: потенциальное снижение воздействия и активности бедаквиллина. Не рекомендуется Бустированные схемы: увеличение воздействия бедаквиллина. Потенциальный риск продления интервала QT, Рекомендуется мониторинг ЭКГ. Избегайте совместного приема > 14 дней
Линезолид	600 мг 1 р/сут	Максимально 1200 мг 1 р/сут С осторожностью: гематологические побочные эффекты и нейротоксичность, в том числе оптическая невропатия
Клофазимин	100 мг 1 р/сут	Альтернатива: 200 мг в течение 2 месяцев, затем 100 мг 1 р/сут С осторожностью: токсическое воздействие на кожу Мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT
Циклосерин или теризидон 30-46 кг > 46 кг	500 мг 1 р/сут 750 мг 1 р/сут	Максимально 1000 мг 1 р/сут С осторожностью: нейротоксичность, добавить пиридоксин, до 50 мг/250 мг циклосерина
Деламамид	100 мг 2 р/сут в течение 24 недель	Мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QT
Имипенем/циластатин	1000/1000 мг 3 р/сут в/в	
Меропенем	1000 мг 3 р/сут в/в	
Амоксициллин/клавулановая кислота	500/125 мг 3 р/сут	Только для использования с карбапенемами (имипенем/меропенем)
Амикацин 30-35 кг 36-45 кг 46-55 кг > 55 кг	625 мг 1 р/сут в/в 750 мг 1 р/сут в/в 750-1000 мг 1 р/сут в/в 1000 мг 1 р/сут в/в	После начальной фазы можно сократить до 3 р/нед Необходимо провести исходную аудиометрию С осторожностью: мониторинг функции почек, аудиометрию и уровни препарата
Стрептомицин	12-18 мг/кг 1 р/сут в/в	Максимально 1000 мг 1 р/сут в/в
Этионамид или протионамид 30-45 кг 46-70 кг > 70 кг	500 мг 1 р/сут 750 мг 1 р/сут 1000 мг 1 р/сут	Желудочно-кишечная токсичность; добавить пиридоксин, до 50 мг/250 мг протионамида
Пара-аминосалициловая кислота	4000 мг 2 р/сут	При весе > 70 кг можно увеличить до 4000-6000 мг 2 р/сут С осторожностью: желудочно-кишечная токсичность

Ссылки на видео-материалы

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

Литература

Зеленый цвет относится к специфическим ссылкам, используемым в каждом разделе

Черный цвет относится к общим ссылкам, используемым в каждом разделе

Часть I Обследование ЛЖВ при первичном и последующих посещениях

См. ссылки к Части IV

Часть II АРТ у ЛЖВ

1. Insight Start study group: Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27; 373(9):795-807
2. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1600693
3. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T, et al for the PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019, 393(10189), 2428–2438. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0)
4. Langewitz W, Denz M, Keller A, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325:682-683
5. Glass TR, De Geest S, Hirschel B, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther.* 2008;13(1):77-85
6. WHO 2003 p.95-107
7. Arroll, B., Goodyear-Smith, F., Crengle, S., Gunn, J., Fishman, T., Falton, K., Hatcher, S. (2010). Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to Screen for Major Depression in Primary Care Population. *Annals of Family Medicine*, 8(4), 348-353
8. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Oct 1; 58(2):181-7
9. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS.* 2010 Jun 1;24(9):1243-50
10. a) Bowring AL, Gouillou M, Hellard M et al. Comparing short versions of the AUDIT in a community-based survey of young people. *BMC Public Health.* 2013 Apr 4;13(1):301
b) Manual for the Fast Alcohol Screen Test (FAST), available at <http://www.dldocs.stir.ac.uk/documents/fastmanual.pdf>
c) Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Oct 1;52(2):180-202
11. Fehr J, Nicca D, Langewitz W, Haerry D, Battegay M. Assessing a patient's readiness to start and maintain ART (Revision 2015). Available at http://www.ready4therapy.ch/pdf/cART_english.pdf
12. NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa1904340
13. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa190282
14. Ryom L, Lundgren J, EL-Sadr W et al for D:A:D *Lancet HIV* 2018 Jun;5(6): e291-e300
15. Halvas EK, Joseph K, Brandt L et al. Nonsuppressible viremia on ART from large cell clones carrying intact proviruses. *CROI* 2019. Oral abstract 23
16. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019 Jul 22 doi: 10.1056/NEJMoa1905230
17. Török ME et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011 Jun 1; 52:1374
18. Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(20), 1915–1925. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa180076>
19. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al for ANRS 12300 Reflate TB2 study group. Virologic efficacy of Raltegravir vs. Efavirenz based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: w48 results of the ANRS 12300 REFLATE TB2 Trial. *IAS* 2019.

Mondi A, Lorenzini P, Taveilli A et al., "Effectiveness of Single- vs Multiple-Tablet Regimens as First-Line ART in ICONA Cohort," *CROI* 2019, #511

Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107), 2063–2072. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7)

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

Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107), 2073–2082. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1)

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR et al. Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI Studies. *IAS* 2019.

Molina, J.-M., Squires, K., Sax, P. et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 2018, 5(5), e211–e220. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30021-3](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30021-3)

Orkin, C., Squires, K. E., Molina, J.-M., et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(4), 535–544. <http://doi.org/10.1093/cid/ciy540>

Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1942-51. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3

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

Llibre, J. M., Hung, C.-C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-ripirovirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018, 391(10123), 839–849. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7)

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Switching to DTG + 3TC Fixed-Dose Combination (FDC) Is Non-inferior to Continuing a TAF-Based Regimen (TBR) in Maintaining Virologic Suppression Through 24 Weeks (TANGO Study). *IAS* 2019

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

Molina J.-M., Charreau I, Spire B., et al. For ANRS IPERGAY study group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *The Lancet HIV* 2017, 4(9), e402–e410. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30089-9](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30089-9)

McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53–60

Часть III Лекарственное взаимодействие и назначение других препаратов ЛЖВ

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94
2. Sandkovsky S, Moore R, et al. Acceptable raltegravir and etravirine concentrations in plasma when administered via gastrostomy tube. *Pharmacotherapy*. 2012 Feb 31 (2); 142-147
3. Cattaneo D et al. *AAC* 2012
4. Jongbloed-de Hoon M et al. *JAIDS* 2017, 74 :571-574
5. Roskam-Kwint M et al. *J Antimicrob Chemother* 2018
6. Adkison K et al. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 42
7. Brown K et al. *EACS* 2017
8. <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed on 28 May 2019)
9. Ashley C, Dunleavy A, editors. *The Renal Drug Handbook*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2019
10. Holmes HM et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006
11. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015
12. O'Mahony D et al. *Age Ageing* 2015
13. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria. *Royal College of Psychiatrists, London, 2013, Document CR181*
14. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Hembree WC et al. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9):3132-54*
15. Guidelines for the primary and gender-affirming care of transgender and gender nonbinary people. *Department of Family & Community Medicine, University of California, 2016*
16. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Meriggiola MC, Gava G. Clin Endocrinol (Oxf). 2015, 83(5):597-606*
21. Kooij KW et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS*. 2016 Jan;30(2):241-50
22. Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56
23. Searle SD, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8:24
24. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, Sun J, Bakaki PM, Smyth KA, et al. Combinations of chronic conditions, functional limitations, and geriatric syndromes that predict health outcomes. *J Gen Intern Med* 2016; 31:630-637
25. Dent E, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jul 1;18(7):564-575
26. Theou O, et al Reversing Frailty Levels in Primary Care Using the CARES Model. *Can Geriatr J*. 2017 Sep; 20(3): 105-111
27. Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R et al. Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV* 2018 Dec 13. S2352-3018(18)30296-0. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30296-0
28. Michienzi SM, Schriever CA and Badowski ME. Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J STD AIDS* 2019 doi: 10.1177/0956462418800865

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

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

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

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Часть IV Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ЛЖВ

1. <http://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway>
2. European Smoking Cessation Guidelines (http://www.ensp.org/sites/default/files/ENSP-ESCG_FINAL.pdf)
3. Calvo-Sanchez M et al. *HIV Med* 2015; 16: 201-210
4. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/index.htm
5. ESC/EAC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias *Eur Heart J* September 2019
6. EHS 2013 Guidelines. *J. Hypertens*; 2013;7:1281-1357
7. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension *EHJ*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005
9. American Diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes*. 2017 Jan;35(1):5-26
10. <https://kdigo.org/guidelines>
11. Swanepoel CR, Atta Mr, D'Agati et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):545-559
12. Mocroft et al. for the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015 Mar 31;12(3)
13. Scherzer R et al. for the VA cohort. *AIDS*. 2014 Jun 1;28(9):1289-95
14. Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS* 2019 Jul 1;33(8):1267-1282
15. Roberto de Franchis on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 63(3):743-752
16. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):310-335
17. Maurice JB et al. *AIDS* 2017; 31:1621-32
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease *European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO)*. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402
19. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839
20. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final



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

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
<https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools>
<http://www.shef.ac.uk/FRAX>
<http://www.hivpv.org/>
<http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>
<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>

Часть V Ведение и лечение ко-инфекции вирусных гепатитов у ЛЖВ

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>
2. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61-69
3. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. <https://easl.eu/publication/management-of-hepatitis-b-virus-infection/>

AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. February 2018. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13

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

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

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

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

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

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

Часть VI Оппортунистические инфекции

1. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:167-70
2. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al.; PredART Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018; 379:1915-1925
3. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morrioni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24:2381-90
4. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:e96-107
5. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ et al for the REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20;377(3):233-245
6. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):1004-1017
7. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, Cuong DD, Phuc PTH, Vinh VH, Hanh DTH, Tam VV, Thanh NT, Thuy TP, Hang NT, Long HB, Nhan HT, Wertheim HFL, Merson L, Shikuma C, Day JN, Chau NVV, Farrar J, Thwaites G, Wolbers M; IVAP Investigators. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. *N Engl J Med* 2017;376(24):2329-40
8. Ferretti F, Bestetti A, Yiannoutsos CT, et al. Diagnostic and prognostic value of JC virus DNA in plasma in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 15. doi: 10.1093/cid/ciy030
9. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e147-95
10. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018. Apr 1;178(4):485-493
11. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>
13. Aung, K. J. M., Van Deun, A., Declercq, E., Sarker, M. R., Das, P. K., Hossain, M. A., Rieder, H. L. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* Volume 18, Number 10, 1 October 2014, pp. 1180-1187(8)
14. A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith, C.-Y. Chiang, F. Conradie, D. Dalai, A. van Deun, P.-T. Dat, N. Lan, I. Master, T. Mebrahtu, D. Meressa, R. Moodliar, N. Ngubane, K. Sanders, S.B. Squire, G. Torrea, B. Tsogt, and I.D. Rusen, for the STREAM Study Collaborators. A Trial of

1. a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *NEJM,* March 13, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867
2. F Conradie, A Diacon, D Everitt, C Mendel, A Crook, P Howell, K Comins, M Spigelman. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid. 49th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 2018. Abstract OA03-213-25
3. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808
4. BHIVA guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update). <https://www.bhiva.org/TB-guidelines>

Великобритания: British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine* (2011), 12 (Suppl. 2), 1-140 (<http://www.bhiva.org/OI-guidelines.aspx>)

США: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Франция: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf

Испания: GESIDA/SEIMC Writing Committee. Recomendaciones de GESIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el VIH. Actualización Mayo 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf

Германия и Австрия: Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Härter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Träger C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C; Deutsche AIDS Gesellschaft; Österreichische AIDS-Gesellschaft. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). *Infection.* 2013 Sep;41 Suppl 2:S91-115. doi: 10.1007/s15010-013-0504-1. Epub 2013 Sep 14.

Италия: Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol.* 2018 Oct;41(4):247-255. http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2018/4/247.pdf and http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

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

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