



Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ) при поддержке Агентства США по международному развитию (АМР США). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

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

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

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

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

November 03, 2005

http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=51

Рекомендации по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у детей

3 ноября 2005 г.

Настоящие рекомендации разработаны
Рабочей группой по антиретровирусной
терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей,
созданной Национальным центром ресурсов
Центра Франсуа-Ксавье Банью,
Медицинским и стоматологическим
университетом Нью-Джерси (UMDNJ),
Управлением ресурсов и служб
здравоохранения (HRSA) и Национальным
институтом здравоохранения (NIH).

Антиретровирусная терапия в педиатрии стремительно совершенствуется. Рабочая группа по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей, непрерывно отслеживая новые данные, регулярно обновляет свои рекомендации. Самые последние сведения можно получить на сайте *AIDSinfo* (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

Рекомендации по антиретровирусной терапии при ВИЧ- инфекции у детей

Содержание

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- Принципы разработки рекомендаций в педиатрии
- Выявление перинатального контакта с ВИЧ
- Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ РЕБЕНКОМ

- Иммунологические показатели у детей
- Концентрация вирусной РНК у детей
- Интерпретация и сопоставимость данных о концентрации вирусной РНК
- Особенности антиретровирусной терапии у подростков
- Соблюдение врачебных назначений ВИЧ-инфицированными детьми и подростками

- *Общие сведения*
- *Оценка и контроль соблюдения врачебных назначений*
- *Методы улучшения соблюдения врачебных назначений*
- *Методы, ориентированные на режим лечения*
- *Методы, ориентированные на ребенка и его семью*
- *Методы, ориентированные на медицинских работников*
- *Соблюдение врачебных назначений подростками*

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

- Общие сведения
- Показания к антиретровирусной терапии (табл. 6, табл. 7)
- Показания к антиретровирусной терапии у детей младше 12 месяцев (табл. 6)
- Показания к антиретровирусной терапии у детей 12 месяцев и старше (табл. 7)

ПЕРВАЯ СХЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ТАБЛ. 8—11)

- Общие сведения

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (табл. 8)
- Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (табл. 8)
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (табл. 9)
- Ингибиторы протеазы (табл. 10)
- Ингибиторы слияния

ВЫБОР ПЕРВОЙ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ТАБЛ. 11)

НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПЕРВЫЕ СХЕМЫ

АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (ТАБЛ. 11)

- Настоятельно рекомендуемые схемы на основе ИП
- Настоятельно рекомендуемые схемы на основе ННИОТ

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПЕРВЫЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (ТАБЛ. 11)

- Рекомендуемые схемы на основе ИП
- Рекомендуемые схемы на основе ННИОТ
- Рекомендуемые схемы на основе НИОТ

УСЛОВНО РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПЕРВЫЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (ТАБЛ. 11)

НЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПЕРВЫЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (ТАБЛ. 11)

МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ПЕРВЫЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ (ТАБЛ. 11)

ДОЗЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

- Показания к изменению схемы антиретровирусной терапии
- Вирусологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии
- Иммунологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии
- Клинические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии
- Подбор новой схемы антиретровирусной терапии
- Выявление лекарственной устойчивости

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

- Инфекционные осложнения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТАБЛИЦЫ И РИСУНКИ

ЛИТЕРАТУРА

Приложения

**ПРИЛОЖЕНИЕ А. ОПИСАНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ДАННЫЕ О КОНФЛИКТАХ ИНТЕРЕСОВ В РАБОЧЕЙ ГРУППЕ
ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, 2005 г.**

Вспомогательные материалы (на английском языке)

[Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

[Вспомогательный материал II. Лечение осложнений ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию](#)

[Вспомогательный материал III. Побочные эффекты лекарственных средств](#)

Перечень таблиц и рисунков

Таблицы

Таблица 1. Классификация ВИЧ-инфекции у детей: иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4 у детей разного возраста. Пересмотренная классификация 1994 года.

Таблица 2. Классификация ВИЧ-инфекции у детей: клинические стадии ВИЧ-инфекции. Пересмотренная классификация 1994 года.

Таблица 3. Риск СПИДа и смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих лечения, либо получающих монотерапию зидовудином.

Таблица 4. Долгосрочный риск смерти ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от исходной концентрации вирусной РНК и доли лимфоцитов CD4

Таблица 5. Меры, позволяющие повысить соблюдение антиретровирусной терапии

Таблица 6. Показания к антиретровирусной терапии у детей младше 12 месяцев

Таблица 7. Показания к антиретровирусной терапии у детей 12 месяцев и старше

Таблица 8. Преимущества и недостатки нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы

Таблица 9. Преимущества и недостатки ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

Таблица 10. Преимущества и недостатки ингибиторов протеазы

Таблица 11. Рекомендации в отношении первой схемы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей

Таблица 12. Показания к изменению схемы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей

Рисунки

Рисунок 1. Риск СПИДа в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

Рисунок 2. Риск смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

Рисунок 3. Риск СПИДа в ближайшие 12 месяцев в зависимости от концентрации вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

Рисунок 4. Риск смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от концентрации вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

Список сокращений

ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИП	ингибиторы протеазы
КФК	креатинфосфокиназа
МЖК	мягкие желатиновые капсулы
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НтИОТ	нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
об%	объемные проценты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТЖК	твердые желатиновые капсулы
ЦНС	центральная нервная система
AUC	площадь под фармакокинетической кривой (area under the curve)
C _{max}	максимальная сывороточная концентрация
C _{min}	минимальная сывороточная концентрация
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств

Рекомендации по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у детей

Состав Рабочей группы по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей

Настоящие рекомендации разработаны:

Рабочей группой по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей, созданной Национальным центром ресурсов Центра Франсуа-Ксавье Банью, Медицинским и стоматологическим университетом Нью-Джерси (UMDNJ),

Управлением ресурсов и служб здравоохранения (HRSA) и

Национальным институтом здравоохранения (NIH).

Председатели Рабочей группы

Джеймс Олеске, MD, MPH	Медицинский и стоматологический университет Нью-Джерси, Медицинский институт Нью-Джерси, Ньюарк, Нью-Джерси
Гвендолин Скотт, MD	Медицинский факультет Университета Майами, Майами, Флорида
Питер Хейвенз, MD	Висконсинская детская больница, Милуоки, Висконсин

Члены Рабочей группы, принявшие участие в разработке настоящих рекомендаций

Элейн Абрамс, MD Майкл Бреди, MD Каролин Барр RN, Ed.D	Гарлемский больничный центр, Нью-Йорк, Нью-Йорк Колумбусская детская больница, Колумбус, Огайо Центр Франсуа-Ксавье Банью, Медицинский и стоматологический университет Нью-Джерси, Ньюарк, Нью-Джерси
Эдмунд Каппарелли, MD Дайана Кларки, PharmD Кен Домингез, MD	Калифорнийский университет, Сан-Диего, Калифорния Бостонский медицинский центр, Бостон, Массачусетс Центры контроля и профилактики заболеваний, Атланта, Джорджия
Брайан Фит	Управление ресурсов и служб здравоохранения, Роквилл, Мэриленд
Патрисия Флинн, MD	Медицинский центр св. Джуда, Мемфис, Теннесси
Питер Хейвенз, MD Ненси Хаттон, MD	Висконсинская детская больница, Милуоки, Висконсин Медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд
Джордж Джонсон, MD	Южнокалифорнийский медицинский университет, Чарлстон, Южная Калифорния
Линда Льюис, MD	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, Роквилл, Мэриленд
Кетлин Мак-Ганн, MD	Медицинский факультет Вашингтонского университета, Сент-Луис, Миссури
Марк Мирочник, MD	Бостонский медицинский центр, Бостон, Массачусетс
Лин Мофенсон, MD	Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд (ответственный секретарь)
Джеймс Олеске, MD, MPH	Медицинский и стоматологический университет Нью-Джерси, Медицинский институт Нью-Джерси, Ньюарк, Нью-Джерси
Мери Пол, MD Гвендолин Скотт, MD	Бейлорский медицинский колледж, Хьюстон, Техас Медицинский факультет Университета Майами, Майами, Флорида
Лесли Серчак, MD	Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Дебора Сторм, PhD	Медицинский и стоматологический университет Нью-Джерси, Медицинский институт Нью-Джерси, Ньюарк, Нью-Джерси

Рассл Ван Дайк, MD
Джефри Винберг, MD
Эндрю Уизниа, MD

Медицинский факультет университета Тулейна, Новый Орлеан, Луизиана
Медицинский факультет Рочестерского университета, Рочестер, Нью-Йорк
Медицинский центр Якоби, Бронкс, Нью-Йорк

Реферат

Патогенез ВИЧ-инфекции и основные вирусологические и иммунологические ориентиры для антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых едины. В то же время, при ведении ВИЧ-инфицированных новорожденных, детей и подростков необходимо учитывать ряд особенностей:

- а) многие случаи ВИЧ-инфекции у детей обусловлены заражением ВИЧ в перинатальном периоде;
- б) большинство детей, инфицированных ВИЧ в перинатальном периоде, внутриутробно, во время родов или в период новорожденности подвергались воздействию зидовудина и других антиретровирусных препаратов;
- в) для диагностики ВИЧ-инфекции, приобретенной в перинатальном периоде, детям младше 15—18 месяцев необходимо проводить вирусологические исследования;
- г) иммунологические показатели (в частности, число лимфоцитов CD4) зависят от возраста;
- д) с возрастом фармакокинетика лекарственных средств меняется, это обусловлено развитием органов и систем, участвующих в метаболизме и выведении лекарственных средств;
- е) ВИЧ-инфекция, приобретенная в перинатальном периоде, развивается в растущем организме с незрелой иммунной системой, поэтому клиническая картина и вирусологические показатели при ВИЧ-инфекции у детей обладают рядом особенностей;
- ж) при ведении детей и подростков требуется особый подход к вопросам соблюдения врачебных назначений.

Данный документ посвящен особенностям антиретровирусной терапии у детей и содержит практические рекомендации для медицинских работников, участвующих в ведении новорожденных, детей и подростков.* Антиретровирусная терапия в педиатрии быстро совершенствуется. В связи с этим Рабочая группа по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей, непрерывно отслеживая новые данные, регулярно обновляет свои рекомендации. Самые современные сведения можно получить на сайте *AIDSinfo* (<http://aidsinfo.nih.gov>). Настоящие рекомендации разработаны для США и в других странах могут быть невыполнимы. Рекомендации для стран и районов с ограниченными ресурсами размещены на сайте Всемирной организации здравоохранения: <http://www.who.int/entity/hiv/topics/arv/en/>

Введение

В 1993 году Центр Франсуа-Ксавье Банью при Медицинском и стоматологическом университете Нью-Джерси (<http://www.fxbcenter.org/>) созвал Рабочую группу по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей, включающую специалистов по ведению ВИЧ-инфицированных новорожденных, детей и подростков. Исходя из научных данных и клинического опыта, Рабочая группа пришла к выводу о необходимости антиретровирусной терапии всем детям с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции и признаками серьезного иммунодефицита (в соответствии с данными о числе и доле лимфоцитов CD4 с учетом возрастных норм), либо клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. В качестве основного метода исходной терапии была рекомендована монотерапия зидовудином. Детям с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или минимальными ее проявлениями (изолированной лимфаденопатией или гепатомегалией) и нормальным иммунным статусом назначать антиретровирусную терапию не рекомендовали [1].

* Сведения о препаратах, представленные в настоящих рекомендациях, могут не соответствовать данным, которые одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для помещения на этикетки и в инструкции по применению. В частности, использованные в данном документе термины «безопасность» и «эффективность» могут не соответствовать таковым, принятым FDA в качестве юридических стандартов для одобрения препаратов.

Благодаря научным и клиническим исследованиям, сегодня о ВИЧ-инфекции известно гораздо больше, чем в 1993 году, когда вышли первые рекомендации Рабочей группы. Установлено, что на всех стадиях ВИЧ-инфекции скорость и объем репродукции ВИЧ существенно выше, чем полагали ранее, а ее недостаточное подавление антиретровирусными препаратами позволяет вирусу приобретать лекарственную устойчивость [2, 3]. Вошедшие в повседневную практику методы количественного определения концентрации вирусной РНК в плазме позволяют точно определять прогноз ВИЧ-инфекции и оценивать эффективность антиретровирусной терапии. Новые группы антиретровирусных средств позволяют снижать вирусную нагрузку до неопределимой и уже спасли от СПИДа и смерти многих ВИЧ-инфицированных. Все это изменило подходы к лечению ВИЧ-инфекции, и теперь оно направлено на раннее применение комбинированной антиретровирусной терапии, способной максимально подавлять репликацию ВИЧ, препятствовать развитию лекарственной устойчивости и поддерживать иммунную систему. Исследованиями Группы клинических испытаний при СПИДе у детей (РАСТГ) 076 было установлено, что курсы зидовудина, назначаемые ВИЧ-инфицированной женщине во время беременности и родов, а также ее ребенку, значительно сокращают риск перинатальной передачи ВИЧ [4]. В связи с этим в США были приняты рекомендации, которые требуют назначать всем беременным дородовое консультирование и тестирование на ВИЧ, широко использовать антиретровирусную терапию и кесарево сечение у ВИЧ-инфицированных беременных, а также отказываться от грудного вскармливания при ВИЧ-инфекции у матери. Благодаря этим мерам, сегодня в США частота передачи ВИЧ от матери ребенку не превышает 2%.

Достижения последних лет привели к серьезным изменениям в методах лечения и наблюдения ВИЧ-инфицированных в США. Общие принципы лечения ВИЧ-инфекции были сформулированы Согласительной комиссией по определению принципов лечения ВИЧ-инфекции при NIH [5]. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков были усовершенствованы Согласительной комиссией по клиническому ведению и методам лечения ВИЧ-инфекции при Министерстве здравоохранения и социальных служб США [5]. Эти рекомендации регулярно обновляются в соответствии с новейшими опубликованными данными, а ознакомиться с их последней редакцией можно на сайте <http://AIDSinfo.nih.gov>.

Патогенез ВИЧ-инфекции и основные вирусологические и иммунологические принципы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых одинаковы. В то же время, при ведении ВИЧ-инфицированных новорожденных, детей и подростков необходимо учитывать ряд особенностей. Большинство случаев ВИЧ-инфекции у детей обусловлено заражением в перинатальном периоде: либо во время родов, либо незадолго до рождения, либо вскоре после него. Таким образом, лечение можно начать на самой ранней стадии ВИЧ-инфекции (чтобы выявить ее как можно раньше, необходимо использовать наиболее чувствительные диагностические методы). ВИЧ-инфекция, приобретенная в перинатальном периоде, развивается в растущем организме с незрелой иммунной системой, поэтому и клинические ее проявления, и динамика вирусологических и иммунологических показателей отличаются от таковых у взрослых. Следует также учитывать, что ребенок, заразившийся ВИЧ в перинатальном периоде, внутриутробно и сразу после рождения подвергался воздействию зидовудина и других антиретровирусных препаратов — их могла получать как его мать для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку или лечения, так и он сам [6, 7]. Кроме того, пока ребенок растет, фармакокинетика препаратов в его организме меняется, поэтому подбор их доз и контроль побочного действия у новорожденных и детей требуют особого внимания. Наконец, при ведении детей и подростков для улучшения соблюдения врачебных назначений тоже необходимо использовать особые подходы.

Для обновления вышедших в 1993 году рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции у детей [1] и создания их по образцу рекомендаций для взрослых [5], Национальный центр ресурсов борьбы с ВИЧ-инфекцией в педиатрии и семейной медицине, Управление ресурсов и служб здравоохранения и Национальный институт здравоохранения вновь создали Рабочую группу по антиретровирусной терапии и лечению ВИЧ-инфекции у детей. В нее вошли специалисты по ведению ВИЧ-инфицированных детей и подростков, родственники ВИЧ-инфицированных детей, представители государственных организаций. В июне 1996 года и июле 1997 года состоялись заседания Рабочей группы, на которых были утверждены новые рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных новорожденных, детей и подростков. В 1998 году они были опубликованы — сначала в регулярно обновляемом Еженедельном отчете по заболеваемости и смертности (MMWR) [8], а затем в приложении к журналу «*Pediatrics*» [9]. Приложение содержало рекомендации как по антиретровирусной терапии, так и по лечению осложнений ВИЧ-инфекции. В ближайших версиях настоящих рекомендаций появится ссылка на эту публикацию.

С 1998 года Рабочая группа проводит свои заседания ежемесячно. На них она знакомится с новыми данными, рассматривает предложения по внесению поправок и при необходимости вносит их в рекомендации. С последним выпуском рекомендаций можно ознакомиться на сайте *AIDSinfo* (<http://AIDSinfo.nih.gov/>).

Приведенные ниже обновленные рекомендации основаны на опубликованных и не опубликованных данных по лечению ВИЧ-инфекции у новорожденных, детей и взрослых, а при отсутствии однозначных данных — на клиническом опыте сотрудников Рабочей группы. Рабочая группа предлагает свои рекомендации в качестве ориентира, который не должен препятствовать опытным специалистам руководствоваться собственным клиническим мышлением.

Общие сведения

Принципы разработки рекомендаций в педиатрии

Настоящие рекомендации разработаны на основании изложенных ниже принципов.

- Важнейшим условием эффективности лечения ВИЧ-инфицированной женщины и ее ребенка, а также профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, является выявление ВИЧ-инфекции до беременности или во время нее. В связи с этим в США добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ должно быть непременной частью ведения беременных [10-12].
- Включение в клинические испытания ВИЧ-инфицированных женщин, новорожденных из группы риска внутриутробного заражения ВИЧ, а также ВИЧ-инфицированных новорожденных, детей и подростков — наилучшее средство поиска безопасных и эффективных методов лечения.
- Фармацевтические компании и федеральное правительство должны следить за тем, чтобы новые антиретровирусные препараты, которые изучаются у взрослых, выпускались также в лекарственных формах для новорожденных и детей младшего возраста.
- Судить об эффективности антиретровирусных препаратов у детей отчасти можно по данным клинических испытаний среди взрослых. Однако соответствующие клинические испытания среди детей необходимы: именно они должны определить, насколько препарат способен повлиять на специфические проявления ВИЧ-инфекции у детей — нарушения роста и развития, неврологические расстройства. В то же время, отсутствие данных клинических испытаний III фазы (испытаний эффективности) у детей не мешает назначить ребенку одобренный к применению препарат, даже если в инструкции к нему нет указаний по его использованию у детей.
- Лечение ВИЧ-инфекции у новорожденных, детей и подростков быстро совершенствуется и становится все более сложным. В связи с этим его, по возможности, должен проводить специалист по лечению ВИЧ-инфицированных детей и подростков. Если это невозможно, с таким специалистом должен регулярно консультироваться лечащий врач.
- ВИЧ-инфицированный новорожденный, ребенок или подросток, равно как и его семья нуждаются в разносторонней помощи. Предоставить ее способна многопрофильная бригада, в которую входят врачи, медицинские сестры, стоматологи, социальные работники, психологи, диетологи, работники санитарного просвещения и фармацевты.
- Концентрация вирусной РНК, число или доля лимфоцитов CD4 — важнейшие показатели, позволяющие оценивать эффективность антиретровирусной терапии у ребенка, подростка или взрослого и при необходимости корректировать ее. Следовательно, определять эти показатели следует регулярно.
- При назначении антиретровирусной терапии ребенку и подростку, медицинские работники должны учитывать факторы, влияющие на соблюдение врачебных назначений:
 - а) наличие препарата в лекарственной форме для детей и его вкус;
 - б) влияние режима терапии на качество жизни ребенка (число препаратов, количество таблеток или объем раствора, кратность приема, возможность одновременно принимать несколько препаратов, связь с приемом пищи);
 - в) способность ребенка или взрослого, который за ним ухаживает, соблюдать сложный режим терапии и возможность предоставить им вспомогательные средства, облегчающие эту задачу;
 - г) лекарственные взаимодействия.
- При подборе схемы антиретровирусной терапии необходимо учитывать, насколько она способна ограничить выбор препаратов в дальнейшем. В частности, важно учесть наличие и риск лекарственной устойчивости. Доказано, что исследования на лекарственную устойчивость помогают как при выборе первой схемы терапии, так и при замене неэффективных препаратов, но для интерпретации их данных требуется специальная подготовка.
- Важнейшим элементом лечения ВИЧ-инфицированного ребенка является наблюдение за его ростом и развитием. У детей задержка физического и психического развития, неврологические расстройства могут быть проявлениями ВИЧ-инфекции. Следует также помнить, что искусственное питание

** В некоторых районах имеется возможность включить ребенка в клинические испытания — ее необходимо обсудить с опекунами ребенка. Сведения о клинических испытаниях среди ВИЧ-инфицированных детей и взрослых можно получить на сайте AIDSinfo (http://aidsinfo.nih.gov/clinical_trials) и по телефону 1-800-448-0440.

отражается на состоянии иммунной системы, качестве жизни ребенка, биодоступности антиретровирусных препаратов.

Выявление перинатального контакта с ВИЧ

Чтобы должным образом помогать ВИЧ-инфицированным новорожденным, необходимо как можно раньше выявлять детей, подвергшихся риску перинатального заражения ВИЧ. Для этого в первую очередь необходимо выявлять ВИЧ-инфекцию у женщин — до беременности и во время нее. Служба общественного здравоохранения, Американская академия педиатрии и Американская коллегия акушеров и гинекологов рекомендовали сделать всеобщее консультирование по вопросам ВИЧ и добровольное тестирование на ВИЧ обязательным компонентом ведения беременных в США [10-12].

Раннее выявление ВИЧ-инфекции у женщин имеет решающее значение как для их здоровья, так и для ведения их детей — и тех, кто только контактировал с ВИЧ, и ВИЧ-инфицированных. Выявление ВИЧ-инфекции у беременной позволяет:

- а) лечить саму женщину — проводить антиретровирусную терапию и профилактику оппортунистических инфекций;
- б) проводить антиретровирусную профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку — назначить зидовудин женщине во время беременности и родов, а также новорожденному [4, 6, 7];
- в) предупредить ВИЧ-инфицированную женщину о риске передачи ВИЧ через грудное молоко и посоветовать ей отказаться от естественного вскармливания, если она проживает в США или другой стране, в которой доступны безопасные заменители грудного молока [13];
- г) с 4—6 недели жизни начать профилактику пневмоцистной пневмонии каждому ребенку, подвергшемуся внутриутробному и перинатальному риску заражения ВИЧ (в соответствии с рекомендациями Службы общественного здравоохранения) [14];
- д) проводить раннюю диагностику ВИЧ-инфекции среди детей ВИЧ-инфицированных женщин и безотлагательно назначать ВИЧ-инфицированным новорожденным действенную антиретровирусную терапию.

Не обследованным на ВИЧ во время беременности женщинам необходимо рекомендовать пройти консультирование и тестирование на ВИЧ в раннем послеродовом периоде. Если женщина не была обследована на ВИЧ ни до родов, ни в раннем послеродовом периоде, необходимо провести консультирование матери и обследовать на антитела к ВИЧ ее ребенка — с согласия женщины либо без него, если это допустимо по законам штата [15]. Перинатальный контакт с ВИЧ должен быть выявлен как можно скорее, поскольку профилактику ВИЧ-инфекции зидовудином у новорожденных следует начинать в самые ранние сроки, а профилактику пневмоцистной пневмонии каждому ребенку ВИЧ-инфицированной женщины — с 4—6 недели жизни. Все новорожденные, от которых отказались родители, которые перешли под опеку государства или у которых получены положительные данные токсикологических проб, относятся к группе высокого риска перинатального контакта с ВИЧ. Необходимо разработать механизмы, упрощающие скорейшее обследование таких детей.

Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

Вирусологические исследования на ВИЧ позволяют выявить большинство ВИЧ-инфицированных детей на первом месяце жизни и всех ВИЧ-инфицированных детей к 6-му месяцу жизни. Тесты на антитела к ВИЧ, в том числе новейшие методы экспресс-диагностики, у новорожденных не применимы, поскольку в их крови могут содержаться материнские антитела, поэтому для диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных следует использовать только вирусологические исследования [10]. Положительный результат вирусологического теста (например, выделение ВИЧ в культуре клеток, положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР), либо определение концентрации вирусной ДНК или РНК) — основание для предположительного диагноза, и его необходимо как можно быстрее подтвердить или опровергнуть с помощью повторного вирусологического теста с другим образцом крови. Вирусологические тесты следует проводить не позднее чем через 48 часов жизни ребенка, а также в возрасте 1—2 и 3—6 месяцев. Иногда установить диагноз на раннем сроке позволяет дополнительное исследование в возрасте 14 суток.

Предпочтительный метод диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных — ПЦР на вирусную ДНК. Как показал метаанализ опубликованных данных о 271 ребенке, ПЦР на вирусную ДНК является чувствительным методом диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных. В первые 48 ч жизни она оказалась положительной у 38% (90% доверительный интервал 29%—46%) ВИЧ-инфицированных новорожденных [16]. Чувствительность теста в течение первой недели жизни существенно не менялась, однако на второй неделе значительно возросла, и к 14-му дню жизни ВИЧ-инфекция была выявлена уже у 93% ВИЧ-инфицированных детей (90%

доверительный интервал 76%—97%). К 28-му дню жизни чувствительность ПЦР на вирусную ДНК в моноцитах крови составила 96%, специфичность — 99% [16].

По-видимому, в ранней диагностике ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных женщин пробы на вирусную РНК не менее чувствительны, чем ПЦР на вирусную ДНК. Несколькими исследованиями показано, что их чувствительность в первые недели жизни ребенка составляет 25—40%, а к 2—3 месяцам достигает 90—100% [17-22]. Специфичность проб на вирусную ДНК и РНК тоже примерно одинакова, но при низкой концентрации вирусной РНК (до 10 000 мл⁻¹) результаты ее исследования часто не воспроизводимы, а потому интерпретировать их следует осторожно. Целесообразность обследования новорожденных одновременно на вирусную РНК и ДНК не изучалась, но иногда пробу на вирусную РНК используют для подтверждения положительного результата ПЦР на вирусную ДНК. Проба на вирусную РНК позволяет не только подтвердить результат ПЦР на вирусную ДНК, но и сократить затраты, поскольку после нее повторная ПЦР не требуется. Кроме того, концентрация вирусной РНК служит ориентиром для антиретровирусной терапии.

Выделение ВИЧ в культуре клеток не уступает в чувствительности ПЦР на вирусную ДНК [23]. В то же время это исследование сложнее и дороже ПЦР, а его окончательный результат часто получают лишь через 2—4 недели. Тесты на антиген ВИЧ p24 (свободный и в составе иммунных комплексов) обладают высокой специфичностью и для диагностики ВИЧ-инфекции у детей используются, но их чувствительность ниже, чем у других вирусологических проб. Исследование на антиген p24 нельзя применять в качестве единственного метода диагностики или исключения ВИЧ-инфекции у детей младше 1 месяца, поскольку в этом возрасте повышена частота его ложноположительных результатов [24].

Первое вирусологическое обследование следует провести в первые 48 часов жизни ребенка, поскольку на этом этапе выявить ВИЧ удастся у 40% ВИЧ-инфицированных новорожденных. Использовать для теста пуповинную кровь нельзя, поскольку в нее может попасть материнская кровь. Для ВИЧ-инфекции, приобретенной внутриутробно или во время родов, были предложены рабочие определения. По ним, ВИЧ-инфекция, которую вирусологическими методами удалось выявить в первые 48 часов жизни ребенка, считается ранней (приобретенной внутриутробно), а ВИЧ-инфекция, выявляемая вирусологическими методами только после первой недели жизни, — поздней (приобретенной во время родов) [25]. Предполагалось, что ранняя ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее поздней и, соответственно, требует более решительной терапии [25, 26]. Однако недавние проспективные когортные исследования показали, что поначалу у детей с положительными результатами вирусологических исследований в первые 48 часов жизни и у детей с такими результатами только после 7 суток жизни действительно имеются серьезные различия в концентрации вирусной РНК, но после 2 месяцев жизни они утрачивают статистическую значимость [27]. Установлено, что более надежным основанием для прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции служит не возраст, в котором вирусологические пробы становятся положительными, а концентрация вирусной РНК у ребенка старше 1 месяца [27]. Если вирусологическая проба в первые 48 часов жизни оказалась отрицательной, повторить исследование можно, когда ребенку исполнится 14 суток, поскольку в первые две недели жизни чувствительность вирусологических проб очень быстро растет, а раннее выявление ВИЧ-инфекции позволит прекратить профилактику зидовудином и при необходимости начать комбинированную антиретровирусную терапию (см. раздел «Показания к антиретровирусной терапии у детей младше 12 месяцев» и табл. 6).

Если результат первого исследования на ВИЧ у новорожденного отрицателен, повторное исследование следует провести, когда ребенку исполнится 1—2 месяца. Поскольку профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку зидовудином применяется все чаще, большинство детей ВИЧ-инфицированных женщин получает этот препарат на протяжении первых 6 недель жизни. Теоретически, антиретровирусная профилактика способна повлиять на предсказательную ценность вирусологических проб. Однако, по данным исследования RASTG 076, монотерапия зидовудином не влияет на сроки появления положительного результата выделения ВИЧ в культуре клеток у ребенка, равно как и на чувствительность и предсказательную ценность других вирусологических проб [4, 20-22, 28]. Влияет ли на них более мощная комбинированная антиретровирусная терапия, назначаемая сегодня ВИЧ-инфицированным беременным, не известно. Кроме того, предстоит выяснить, изменится ли чувствительность диагностических исследований у детей ВИЧ-инфицированных женщин в случае использования более сложной антиретровирусной профилактики перинатальной передачи ВИЧ.

Если результаты вирусологических проб были отрицательными и при первом исследовании, и в возрасте 1—2 месяцев, ребенка необходимо повторно обследовать в 3—6 месяцев. В любом возрасте для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции требуется два положительных результата вирусологических проб с разными образцами крови. Достоверно исключить ВИЧ-инфекцию у детей на искусственном вскармливании позволяют два отрицательных результата вирусологических проб, полученные у ребенка в возрасте 1 месяца и старше, причем один из них — не ранее, чем в 4 месяца [14]. У ребенка с нормальными клиническими и вирусологическими показателями достоверно исключить ВИЧ-инфекцию позволяют два и более отрицательных результата серологических тестов на антигела класса IgG к ВИЧ, полученные с интервалом не менее 1 месяц в возрасте старше 6 месяцев. Если двух отрицательных результатов серологических проб получить не удалось, повторное исследование следует провести, когда ребенку исполнится 12 месяцев. Его отрицательный результат позволит убедиться, что из крови ребенка исчезли полученные внутриутробно

материнские антитела к ВИЧ. Если результат окажется положительным, исследование на антитела к ВИЧ необходимо повторить в 15—18 месяцев [29]. У ребенка с ранее зарегистрированной отрицательной ПЦР на вирусную ДНК исчезновение антител к ВИЧ достоверно исключает ВИЧ-инфекцию. Присутствие антител к ВИЧ у ребенка старше 18 месяцев подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции [10].

В США основным возбудителем ВИЧ-инфекции является ВИЧ подтипа В, но в некоторых странах преобладают прочие подтипы ВИЧ. Так, в Африке и Индии наиболее распространен ВИЧ подтипа С, а в большей части Юго-Восточной Азии — ВИЧ подтипа Е [21]. Применяемая сегодня ПЦР на вирусную ДНК менее чувствительна к ВИЧ не подтипа В, и известны случаи ее ложноотрицательных результатов у детей, инфицированных более редкими подтипами ВИЧ [30-32].

Таким образом, к отрицательному результату ПЦР на вирусную ДНК у ребенка, мать которого может быть инфицирована ВИЧ не подтипа В, следует относиться осторожно. Некоторые современные методы выявления вирусной РНК более чувствительны к редким подтипам ВИЧ [33-35], хотя и они не всегда способны выявить возбудителя, особенно ВИЧ группы О [36]. У ребенка, который мог контактировать в перинатальном периоде с редким подтипом ВИЧ отрицательный результат ПЦР на вирусную ДНК, рекомендуется подтверждать с помощью наиболее современных проб на вирусную РНК, чья повышенная чувствительность к таким возбудителям доказана (это, в частности, пробы на ВИЧ-1 Amplicor HIV-1 1.5 и Nuclisens HIV-1 QT, а также проба по методу разветвленной ДНК Quantiplex 3.0). Если подозрение на ВИЧ-инфекцию, вызванную ВИЧ редкого подтипа, сохраняется, а результаты ПЦР на вирусную ДНК и проб на вирусную РНК отрицательны, следует проконсультироваться со специалистом по ВИЧ-инфекции у детей, установить строго клиническое наблюдение за ребенком и в возрасте 18 месяцев окончательно подтвердить или исключить ВИЧ-инфекцию с помощью серологического теста.

Наблюдение за ВИЧ-инфицированным ребенком

Иммунологические показатели у детей

Оценивая содержание лимфоцитов CD4, необходимо учитывать возраст ребенка. У здоровых новорожденных число и доля лимфоцитов CD4 значительно выше, чем у здоровых взрослых. С возрастом эти показатели постепенно снижаются и достигают взрослого уровня к 6 годам [37, 38]. В классификации ВИЧ-инфекции у детей степень иммунодефицита определяется с учетом возрастных норм (табл. 1 и табл. 2) [39]. В отличие от абсолютного числа лимфоцитов CD4 (показатель тяжести иммунодефицита), доля лимфоцитов CD4 (критерий определения иммунологической стадии ВИЧ-инфекции) с возрастом не меняется. Соответственно, судить о прогрессировании ВИЧ-инфекции у детей целесообразно по изменению доли лимфоцитов CD4. И у детей, и у взрослых прогрессирование ВИЧ-инфекции приводит к сокращению числа лимфоцитов CD4, и чем оно ниже, тем хуже прогноз (табл. 3).

Поскольку состояние иммунитета (число или доля лимфоцитов CD4) имеет решающее значение для ведения ВИЧ-инфицированных детей, число и долю лимфоцитов CD4 следует определить сразу после получения положительного результата вирусологического исследования и затем контролировать каждые 3 месяца [40, 41]. Если в первые 6 месяцев жизни у ребенка наблюдаются признаки нарушения функции тимуса (число лимфоцитов CD4 < 1900 мкл⁻¹, число лимфоцитов CD8 ≤ 850 мкл⁻¹), прогноз ВИЧ-инфекции хуже [42].

Прогностическую ценность доли лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК изучал крупный метаанализ клинических случаев, в котором были учтены данные 17 исследований о 3941 нелеченном или получавшем только монотерапию зидовудином ребенке [43]. Оценивался краткосрочный (в ближайшие 12 месяцев) риск СПИДа или смерти у детей разного возраста с учетом исходных доли лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК. Зависимость риска СПИДа и смерти в течение года от исходной доли лимфоцитов CD4 у детей разного возраста показана на рис. 1 и рис. 2, а также в табл. 3. Было установлено, что у детей старше 1 года с долей лимфоцитов CD4 более 25% риск СПИДа в течение года не достигает 10%, а смерти — 2%. В то же время при равных исходных данных у детей до 1 года риск СПИДа и смерти существенно выше, чем у старших. Так, при исходной доле лимфоцитов CD4 25% риск СПИДа в течение года у годовалого ребенка больше примерно в 4 раза, чем у 5-летнего, а смерти — в 6 раз (рис. 1). Однако при низкой доле лимфоцитов CD4 (менее 15—20%) риск смерти и СПИДа стремительно растет во всех возрастных группах. Эти оценки риска неблагоприятных исходов легли в основу рекомендаций по показаниям к началу антиретровирусной терапии у нелеченных ВИЧ-инфицированных детей (см. раздел «Показания к антиретровирусной терапии»). Рассчитать краткосрочный риск СПИДа и смерти у ребенка, который не получал действенной терапии, с учетом возраста, доли лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки можно самостоятельно: на сайте <http://www.pentatrials.org/hppmcs> имеется калькулятор риска, разработанный на основании данных Объединенного исследования прогностических данных у ВИЧ-инфицированных детей (HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study) [43].

У детей старше 1 года число и доля лимфоцитов CD4 влияют на решения относительно антиретровирусной терапии и первичной профилактики пневмоцистной пневмонии. Однако эти показатели достаточно изменчивы и часто ненадолго сокращаются даже при легком заболевании или после иммунизации, поэтому определять их следует только на фоне стабильного клинического состояния. Падение числа или доли лимфоцитов CD4 не является показанием к изменению антиретровирусной терапии, пока не будет подтверждено хотя бы еще одним исследованием не ранее, чем через неделю.

Концентрация вирусной РНК у детей

Чтобы измерить вирусную нагрузку, используют количественный анализ вирусной РНК, то есть определяют ее концентрацию в периферической крови. У взрослых в острую лихорадочную фазу ВИЧ-инфекции концентрация вирусной РНК стремительно растет, пока не достигнет максимума. Через 6—12 месяцев после острой лихорадочной фазы в результате активации гуморального и клеточного иммунитета концентрация вирусной РНК, сократившись на 2—3 log, достигает некоей постоянной величины — вирусологической контрольной точки, которая свидетельствует, что между репликацией и элиминацией вируса установилось равновесие [44, 45]. Несколькими исследованиями среди взрослых показано, что чем ниже концентрация вирусной РНК в момент установления вирусологической контрольной точки, тем медленнее прогрессирует ВИЧ-инфекция и тем лучше выживаемость [46, 47]. Исходя из этого, у ВИЧ-инфицированных взрослых при принятии решений относительно начала и коррекции антиретровирусной терапии рекомендуется ориентироваться на концентрацию вирусной РНК [5]. Эти рекомендации применимы также в отношении подростков (прежде всего, инфицированных ВИЧ недавно) и, вероятно, детей старше 3 лет, инфицированных в перинатальном периоде.

Динамика концентрации вирусной РНК у новорожденных, инфицированных в перинатальном периоде, иная. Вирусная нагрузка у них очень долго остается высокой [48, 49]. Как показало одно проспективное исследование, при рождении у таких детей концентрация вирусной РНК невелика (менее $10\,000\text{ мл}^{-1}$), но к 2 месяцам резко возрастает (в среднем $>100\,000\text{ мл}^{-1}$, диапазон — от неопределимой до $>10\,000\,000\text{ мл}^{-1}$), а затем медленно снижается, и в среднем на первом году жизни составляет $185\,000\text{ мл}^{-1}$ [27]. Затем концентрация вирусной РНК продолжает медленно снижаться в течение нескольких лет, а не стабилизируется, как у взрослых [27, 50-52]. По-видимому, особенности динамики вирусной нагрузки у детей объясняются более слабым ответом незрелой, но развивающейся иммунной системы на репродукцию вируса и, возможно, более значительным числом уязвимых для ВИЧ клеток.

Судя по некоторым данным, у детей младше 12 месяцев высокая ($>299\,000\text{ мл}^{-1}$) концентрация вирусной РНК может быть связана с риском прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти. Однако очень часто этот показатель у младенцев с быстро прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и более благоприятным ее течением совпадает [27, 49]. Тем не менее, высокая концентрация вирусной РНК ($>100\,000\text{ мл}^{-1}$), особенно в сочетании с низкой долей лимфоцитов CD4 ($<15\%$), указывает на повышенный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти [51] (табл. 4). Это подтверждается предварительными результатами исследования PACTG 152, в котором риск прогрессирования заболевания и смерти за период наблюдения определяли относительно исходных вирусологических показателей [52]. Было установлено, что сокращение исходной вирусной нагрузки на каждый порядок сопровождается падением относительного риска прогрессирования заболевания на 54%.

Наиболее надежные на сегодня данные о предсказательной ценности концентрации вирусной РНК получены в упомянутом выше крупном метаанализе клинических случаев — Объединенном исследовании прогностических данных у ВИЧ-инфицированных детей (см. раздел «Иммунологические показатели у детей») [43]. В этом исследовании по концентрации вирусной РНК (как и по доле лимфоцитов CD4) оценивали риск СПИДа и смерти. Подтвердились данные прежних исследований [51, 52]: риск СПИДа и смерти резко возрастает, как только концентрация вирусной РНК начинает превосходить $100\,000\text{ мл}^{-1}$ ($0,5\text{ log}$). При более низкой вирусной нагрузке различия в риске неблагоприятного исхода заметнее у старших детей (рис. 3, рис. 4, табл. 3). В то же время, по мере увеличения вирусной нагрузки риск растет более плавно, чем по мере сокращения доли лимфоцитов CD4, и установить критическую вирусную нагрузку оказалось сложнее. При равной вирусной нагрузке риск смерти и СПИДа у детей младше 1 года выше, чем у более старших, хотя и не настолько существенно, как при одинаковой доле лимфоцитов CD4.

Хотя связь между высокой концентрацией вирусной РНК и прогрессированием ВИЧ-инфекции установлена, предсказательная ценность исходной концентрации вирусной РНК не так уж велика [51]. На первом году жизни ребенка строить прогноз по концентрации вирусной РНК сложно — она высока и часто одинакова у детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции и с более благоприятным ее течением [48]. Кроме того, прогнозировать течение ВИЧ-инфекции у детей помогает исходная доля лимфоцитов CD4 и ее динамика, так что целесообразнее ориентироваться на оба показателя [51, 52]. К аналогичным выводам пришли некоторые исследования среди ВИЧ-инфицированных взрослых [53-55].

Для оценки прогноза ВИЧ-инфекции у детей данные о концентрации вирусной РНК и доле лимфоцитов CD4 можно использовать как вместе, так и по отдельности (табл. 4). Соответственно, концентрация вирусной РНК (как и доля лимфоцитов CD4) является важнейшим показателем состояния ребенка. Его необходимо определить как можно быстрее после вирусологического подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции и затем исследовать раз в 3—4 месяца. Более частые исследования показаны при резком ухудшении вирусологических и клинических показателей, для подтверждения неожиданных результатов, а также вскоре после начала антиретровирусной терапии или изменения ее схемы (см. раздел «Вирусологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии»).

Интерпретация и сопоставимость данных о концентрации вирусной РНК

При определении концентрации вирусной РНК необходимо учитывать ряд особенностей [56], которые подробно описаны [5]. Концентрацию вирусной РНК определяют разными количественными методами с разной чувствительностью. В пределах одного метода результаты сопоставимы, однако абсолютное число копий вирусной РНК в данном образце крови, определенное разными методами, может различаться в два (0,3 log) и более раз [57-60]. На сегодня FDA одобрено три тест-системы для определения вирусной нагрузки:

- тест-система для количественной ПЦР с обратной транскриптазой ВИЧ-1 (Amplicor HIV-1 Monitor[®] Test, version 1.5, Roche Diagnostics);
- тест-система для анализа по методу амплификации последовательностей нуклеиновых кислот ВИЧ-1 (NucliSens[®] HIV-1 QT, bioMérieux);
- тест-система для анализа по методу амплификации сигнала ВИЧ-1 *in vitro* с помощью разветвленной ДНК (VERSANT[®] HIV-1 RNA 3.0 Assay [bDNA]).

Первые две тест-системы более чувствительны: их нижний порог чувствительности составляет 50 мл⁻¹, тогда как у тест-системы для анализа по методу разветвленной ДНК — 75 мл⁻¹. Поскольку тест-системы основаны на разных методах исследования, а их результаты обладают количественными различиями, для наблюдения за каждым больным необходимо всегда использовать одну и ту же тест-систему.

В США преобладающим возбудителем ВИЧ-инфекции является ВИЧ подтипа В. Именно для его выявления изначально разрабатывались тест-системы. Современные тест-системы чувствительны ко всем штаммам ВИЧ [34, 35]. Это крайне важно как для стран, в которых распространены другие подтипы ВИЧ, так и для США, где инфекция более редкими штаммами ВИЧ тоже встречается [30-32]. При выборе тест-системы, особенно когда речь идет о наблюдении за маленьким ребенком, важно учитывать, какой объем крови необходим для исследования. Наименьший объем требует тест-система NucliSens[®] (100 мкл плазмы), чуть больше — Amplicor HIV-1 Monitor[™] (200 мкл плазмы), и еще больше — VERSANT[®] (1 мл плазмы).

Установлено, что концентрация вирусной РНК подвержена индивидуальным колебаниям. Так, у взрослого на фоне стабильного состояния данные двух исследований, проведенных в один и тот же или разные дни, могут различаться втрое (0,5 log) [5, 55, 60]. У ВИЧ-инфицированных новорожденных и детей младшего возраста колебания концентрации вирусной РНК могут быть еще значительнее. У детей, инфицированных ВИЧ в перинатальном периоде, в первые годы жизни концентрация вирусной РНК снижается даже без лечения, но все равно остается выше, чем у большинства ВИЧ-инфицированных взрослых [27, 50, 51]. В первые 12—24 месяца жизни концентрация вирусной РНК падает особенно стремительно — в среднем на 0,6 log (почти в 4 раза) в год, затем, примерно до 4—5 лет, она сокращается медленнее — в среднем на 0,3 log (в 2 раза) в год. Эти особенности необходимо учитывать при наблюдении за динамикой концентрации вирусной РНК. Так, у детей младше 2 лет клинически и биологически значимым можно считать лишь подтвержденное повторным исследованием изменение концентрации вирусной РНК в 5 раз (0,7 log), а у детей 2 лет и старше — минимум в 3 раза (0,5 log). При ведении ребенка в качестве ориентира желательно использовать среднюю исходную концентрацию вирусной РНК, определенную как среднее арифметическое результатов двух исследований. Основанием для изменения терапии может служить только такое значимое изменение концентрации вирусной РНК, которое подтверждено вторым исследованием. Учитывая методологические трудности определения вирусной нагрузки, а также возрастные особенности ее динамики, принимать клинические решения на основании данных о концентрации вирусной РНК у ребенка необходимо с помощью специалиста по ВИЧ-инфекции у детей.

Особенности антиретровирусной терапии у подростков

ВИЧ-инфицированные подростки — весьма неоднородная группа. Они отличаются по социальному положению, демографическим характеристикам, пути заражения ВИЧ, половому и наркологическому

анамнезу, клиническому и иммунологическому состоянию, уровню психосоциального развития и готовности к лечению. Многие из этих особенностей влияют на решение о начале терапии и выбор антиретровирусных препаратов.

В ведении ВИЧ-инфицированных подростков, недавно заразившихся ВИЧ половым или инъекционным путем, применимы рекомендации для взрослых, поскольку у них ВИЧ-инфекция протекает скорее как у взрослых, а не как у детей [5]. Иммунологические и вирусологические особенности ВИЧ-инфекции у подростков известны. Большинство заражается ВИЧ в 10—20 лет, ВИЧ-инфекция у них находится на ранней стадии, что открывает возможность раннего лечения. Не так много, но все больше ВИЧ-инфицированных подростков живут с этим заболеванием давно, заразившись ВИЧ в детстве — в перинатальном периоде или при переливании крови. У них заболевание протекает иначе, чем у остальных подростков [61].

Поскольку многие ВИЧ-инфицированные подростки ведут половую жизнь, с ними необходимо обсуждать вопросы контрацепции и профилактики передачи ВИЧ. При выборе схемы антиретровирусной терапии приходится учитывать и возможность наступления беременности. Так, женщинам детородного возраста с большой осторожностью следует назначать эфавиренз — его допустимо использовать только после подробного консультирования и просвещения о потенциальном воздействии препарата на плод, исключения беременности, при строгом врачебном наблюдении и четко высказанном женщиной намерении придерживаться эффективной контрацепции.

При подборе доз антиретровирусных препаратов и средств для лечения и профилактики оппортунистических инфекций следует ориентироваться не на возраст подростка [40], а на стадию полового развития по Таннеру [62]. На ранних стадиях полового развития (на стадиях 1 или 2 по Таннеру), препараты назначают в детских дозах, тогда как на поздних (скажем, на стадии 5 по Таннеру) требуются взрослые дозы. У подростков, инфицированных ВИЧ в перинатальном периоде, нередко наблюдается задержка полового развития, поэтому у них доза, рассчитанная по формуле для детей (на килограмм массы тела) может оказаться выше взрослой. Данные, которые позволили бы определять оптимальные дозы конкретных антиретровирусных средств для этой группы подростков, отсутствуют. В связи с этим решать, когда пора перевести подростка на взрослые дозы, следует с учетом побочных эффектов, количества назначаемого препарата (числа таблеток, объема сиропа), дисциплинированности больного, вирусологических и иммунологических показателей. В период ускорения роста (стадия 3 по Таннеру у девушек, стадия 4 — у юношей), равно как и при переходе на взрослые дозы, требуется тщательно контролировать эффективность и побочные эффекты терапии, ведется ли она в соответствии с рекомендациями для взрослых или для детей.

В подростковом периоде развиваются внутренние органы и половые признаки, у девушек нарастает масса жировой, а у юношей — мышечной ткани. Теоретически, эти изменения способны повлиять на фармакокинетику лекарственных средств (особенно препаратов с узким терапевтическим диапазоном, назначенных в сочетании с препаратами, связывающимися с белками или влияющими на активность печеночных ферментов). Исследования, однако, показали, что фармакокинетика нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) на фоне физиологических изменений у подростков меняется незначительно и практической роли не играет [63]. Об изменениях эффективности и фармакокинетики ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) у подростков на переходных стадиях полового развития известно меньше.

Соблюдение врачебных назначений ВИЧ-инфицированными детьми и подростками

Общие сведения

Соблюдение врачебных назначений — залог успеха антиретровирусной терапии. О его важности для сокращения вирусной нагрузки на фоне лечения свидетельствуют данные исследований как среди взрослых, так и среди детей [64-66]. Низкая соблюдаемость врачебных назначений часто приводит к вирусологической неудаче лечения. По данным проспективных исследований среди взрослых, риск вирусологической неудачи лечения растет по мере увеличения доли пропущенных доз [64, 67]. Из-за нарушения режима лечения сывороточная концентрация препаратов оказывается ниже терапевтической, а это способствует развитию лекарственной устойчивости к одному или более препаратам схемы, а иногда и перекрестной устойчивости к другим препаратам группы. Таким образом, недисциплинированность больного, чреватая появлением устойчивых штаммов ВИЧ, способна ограничить выбор антиретровирусных средств в будущем.

Известно, что при лечении детей недостаточная соблюдаемость врачебных назначений встречается часто. Так, по данным опроса взрослых, ухаживающих за детьми, в ходе рандомизированного исследования, за последние три дня хотя бы раз пропустили прием дозы антиретровирусного препарата 30% детей [65]. В другом — наблюдательном — исследовании о по крайней мере одной пропущенной ребенком дозе за последнюю неделю

сообщили 42% опрошенных [68]. Учет пополнения запасов препаратов по аптечным формулярам пациентов на фоне многопрофильной программы улучшения соблюдения врачебных назначений показал, что за 6 месяцев не менее 75% доз приняли только 42 ребенка из 72 (58%) [66]. При исследовании другой клинической программы, 90% и больше назначенных доз за год были востребованы лишь 12 детьми из 35 (34%) [69]. Эти данные показывают, насколько трудно поддерживать соблюдение врачебных назначений при лечении детей и насколько часто необходимость работы с родными ребенка, просвещения и поддержки недооценивается.

Соблюдение врачебных назначений требует усилий со стороны больного и зависит от сложности режима лечения, самого больного и помогающих ему медицинских работников. Все эти факторы приобретают особое значение при ведении ребенка. Маленьким детям препараты для приема внутрь необходимо давать в жидкой лекарственной форме, либо подмешивать в пищу. Если ребенка трудно убедить выпить препарат, существенным препятствием становится неприятный вкус лекарственного средства. Пища нарушает всасываемость некоторых препаратов, и приспособить режим их приема к частым кормлениям, в которых нуждаются многие маленькие дети, бывает крайне сложно. Маленькие дети зависят от взрослых, поэтому очень важно оценить, способен ли человек, который ухаживает за ребенком, вовремя и правильно давать ему препараты. Кроме того, следует узнать, сможет ли ребенок глотать таблетки, насколько легко его уговорить принять препарат. Иногда взрослые полностью возлагают на ребенка или подростка ответственность за его лечение, не понимая, что для него это слишком сложно. Причины несоблюдения режима терапии ВИЧ-инфицированными детьми и подростками многочисленны и разнообразны. Скажем, некоторые взрослые, желая скрыть от окружающих болезнь ребенка, отказываются получать препараты в своем районе, прячут их или меняют этикетки, лишают себя и ребенка социальной поддержки (ее влияние на соблюдение врачебных назначений доказано), не дают ребенку дневную дозу (когда родители на работе или ребенок находится в школе). Любое препятствие к соблюдению режима лечения необходимо пытаться целенаправленно устранить.

Оценка и контроль соблюдения врачебных назначений

Предварительная оценка возможностей больного соблюдать врачебные назначения начинается еще до начала антиретровирусной терапии, в той или иной форме ее необходимо проводить при каждой встрече с ребенком. Особенно всесторонней и тщательной она должна быть перед началом антиретровирусной терапии и при изменении ее схемы. Следует выяснить, кто и как ухаживает за ребенком, какие особенности характера и поведения ребенка и его близких способны повлиять на соблюдение врачебных назначений. Все это позволит понять индивидуальные потребности больного и подобрать методы помощи ему. Кроме того, необходимо наладить доверительные взаимоотношения с ребенком и его близкими, чтобы сообща решать проблемы медикаментозной терапии. Важно выяснить, что знает ребенок или взрослый, который за ним ухаживает, об антиретровирусной терапии, что в ней его беспокоит. С этой целью следует задавать целенаправленные вопросы, формулируя их таким образом, чтобы они не содержали в себе ответа. Взгляды на антиретровирусную терапию необходимо выяснять, даже назначая лечение впервые, поскольку, например, человек, который ухаживает за ребенком, мог сам принимать антиретровирусные препараты или что-либо слышать о них. Определить, какие факторы способны затруднить или, напротив, облегчить соблюдение врачебных назначений помогают специальные анкеты и опросники. Прежде чем начать антиретровирусную терапию, крайне важно, чтобы ребенок или взрослый, который будет за ним ухаживать, во всех подробностях ознакомился с планом лечения (в него должны быть включены и методы повышения соблюдения врачебных назначений) и согласился в точности выполнять его.

Контролировать соблюдение врачебных назначений сложно. Показано, что разные методы контроля дают разные результаты и у каждого из них есть недостатки. Тем не менее, контроль необходим: он позволяет выявлять проблемы на ранней стадии и подкреплять стремление соблюдать назначенный режим лечения. Контролировать соблюдение врачебных назначений можно несколькими методами: расспрашивать взрослого, ухаживающего за ребенком (или ребенка, если возможно); проверять аптечные формуляры пациента; подсчитывать таблетки. Кроме того, существуют электронные системы наблюдения, в частности электронные крышки MEMS (Medication Event Monitoring Systems), которые регистрируют число открываний флакона с таблетками [70]. Крышки MEMS успешно применялись в исследованиях соблюдения врачебных назначений, но на практике их роль невелика.

И ухаживающие за ребенком взрослые, и врачи часто переоценивают уровень соблюдения режима лечения. Чтобы оценить его точнее, необходимо спросить, сколько доз было пропущено в ближайшее время — за последние три дня или неделю. Полезно также попросить ребенка или взрослого, который за ним следит, рассказать, как надо принимать каждый препарат. Режим лечения и взрослые, и дети нарушают часто, а признаваться, что они пропустили прием препарата или не сходили вовремя в аптеку, им трудно. Не осуждая собеседника и доверяя ему, врач делает свои отношения с ним более открытыми и подкрепляет в нем желание соблюдать назначения. Контролировать соблюдение режима лечения лучше несколькими методами, поскольку

иногда проблемы, не заметные при обычном отчете о принятых препаратах, становятся явными, если попросить описать препарат и правила его приема, проверить аптечный формуляр или пересчитать таблетки. Полезно бывает прямо спросить и ребенка (если возраст позволяет), и его близкого, почему не получилось принять ту или иную дозу, что этому помешало. Нередко объяснения ребенка и взрослого не совпадают. Чтобы разобраться в полученных из разных источников сведениях о соблюдении режима лечения, необходимо как можно больше знать о ребенке и его семье [71].

Предположить, насколько строго будут соблюдаться назначения в будущем, можно по тому, как они соблюдались в прошлом. Именно поэтому прежде, чем изменить схему лечения, потерпевшую вирусологическую неудачу, необходимо выяснить все причины, которые мешали больному соблюдать режим лечения и заранее предпринять меры по их устранению. Следить за соблюдением режима терапии можно также по косвенным показателям — концентрации вирусной РНК и числу лимфоцитов CD4. Однако исследования показывают, что у детей лечение бывает как эффективным, несмотря на нарушение его режима, так и, напротив, безуспешным, несмотря на дисциплинированное соблюдение врачебных назначений [65, 66, 68, 69]. Точно установить, что режим лечения грубо нарушается трудно, особенно в амбулаторных условиях. Иногда сделать это позволяет визит на дом. Кроме того, если госпитализация или другой вид строго надзора за лечением приводят к резкому повышению эффективности терапии, становится очевидно, что дома врачебными назначениями пренебрегали [72]. Судя по предварительным данным, выявлять несоблюдение режима терапии по сывороточной концентрации ингибиторов протеазы и прочих лекарственных средств, но пока этот метод контроля остается экспериментальным [73].

Методы повышения и поддержки соблюдения врачебных назначений

Для улучшения соблюдения врачебных назначений существуют различные методы, в том числе составление персонального плана лечения, учитывающего индивидуальные потребности пациента, и привлечение общественных служб поддержки. Очень важно не ослаблять наблюдение за больным, особенно в первые месяцы терапии. В этот период необходимо часто осматривать ребенка, оценивать соблюдение режима терапии, проявления ее побочного действия и вирусологическую эффективность. Согласованная, всесторонняя медицинская помощь всей семье помогает решить многие бытовые проблемы, способные помешать соблюдению режима лечения. Иногда бытовые трудности (обстановка и условия жизни, уход за ребенком, его питание и прочие) настолько серьезны, что именно их необходимо устранять в первую очередь. Справляться с одними проблемами лучше лечащему врачу, с другими — психологу, консультанту из числа лиц одного круга, работнику санитарного просвещения или другому члену многопрофильной медицинской бригады. По данным исследований, комплексный подход к улучшению соблюдения режима лечения эффективнее разовых мероприятий [74]. В комплексном подходе используются различные методы: ориентированные на режим лечения, на ребенка и его семью (просвещение, психологическая помощь и поддержка) и на медицинских работников [75]. Меры, позволяющие повысить соблюдение антитретровирусной терапии, перечислены в табл. 5.

Методы, ориентированные на режим лечения

Высокоактивная антитретровирусная терапия часто связана с крайне суровым режимом приема лекарственных средств, который особенно сложно соблюдать при лечении детей. Трудности возникают из-за большого количества таблеток, неприятного вкуса жидких препаратов, возможных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также необходимости многократно принимать препараты. Жесткий режим лечения ребенка часто обескураживает его родных, особенно если они сами страдают хроническими заболеваниями. Таким образом, необходимо подобрать наиболее простой режим, сведя к минимуму количество таблеток (объем сиропа) и кратность приема препаратов, число побочных эффектов и возможность лекарственных взаимодействий. В случаях, когда врачебные назначения соблюдаются плохо, на помощь приходят методы, ориентированные на режим лечения. С побочными эффектами, которые часто служат причиной пропуска приема препаратов, важно бороться. Чрезмерно сложный режим лечения следует упростить. Например, соблюдение часто значительно улучшается после замены трехкратного режима приема препаратов двукратным. Если проблема кроется в большом количестве таблеток, часто удается его сократить, заменив один или два препарата в схеме терапии. Многие дети отказываются принимать или выплевывают препараты в сиропе или измельченные таблетки из-за неприятного вкуса. В этом случае можно либо замаскировать вкус препарата, либо уговорить ребенка глотать таблетки целиком [76].

Методы, ориентированные на ребенка и его семью

При лечении ребенка первоочередным методом улучшения соблюдения врачебных назначений является просвещение самого ребенка или его близких. Начинать его следует заранее — до начала лечения. С родными

ребенка необходимо обсудить задачи антиретровирусной терапии, объяснить им, почему так важно соблюдать ее режим, вместе с ними придумать, как помочь ребенку вовремя и регулярно принимать препараты. Взрослые, которые ухаживают за ребенком, должны понять, что именно у первой схемы антиретровирусной терапии больше всего шансов на стойкий успех. Просто беседовать с родными ребенка недостаточно, им важно предоставить вспомогательные материалы (памятки, наглядные пособия, подробное расписание лечения с указанием названий и доз препаратов), а также показать, как пользоваться шприцами, сложными крышками флаконов, таблетницами. Полезны любые вспомогательные материалы, поэтому их необходимо предлагать каждому взрослому, который будет следить за антиретровирусной терапией ребенка. Если же человек, ухаживающий за ребенком, страдает нервными или когнитивными расстройствами, вспомогательные материалы незаменимы.

Наконец, существует множество приемов, помогающих самому ВИЧ-инфицированному ребенку привыкнуть принимать препараты. Для этого используют методы поведенческой терапии. Пожалуй, наиболее эффективно положительное подкрепление, при котором за каждый принятый препарат ребенок получает небольшое вознаграждение [77]. Ребенку, который наотрез отказывается принимать препараты или страдает поведенческими расстройствами, мешающими ему соблюдать назначения, бывают полезны встречи с семейным врачом, на которых с ним подробно обсудят проблемы поведения и постараются найти выход из ситуации. Если серьезные трудности с приемом препаратов (стойкий отказ от приема, постоянная рвота в ответ на препарат и так далее) возникают при лечении маленького ребенка с повышенным риском неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции, иногда приходится накладывать гастростому. Установлено, что в отдельных случаях эта мера позволяет улучшить соблюдение режима терапии детьми [78]. Преимущества гастростомии: быстрое введение препаратов и более спокойная реакция ребенка на препарат. Улучшить соблюдение врачебных назначений позволяет также сестринский патронаж [79]. Если взрослый, который ухаживает за ребенком, страдает серьезным общим либо психическим заболеванием, патронажная сестра во время визита на дом может проследить, насколько четко он выполняет врачебные назначения, научить его правильно давать препараты и присутствовать во время их приема. Внедрение системы амбулаторной терапии под медицинским контролем в ведение ВИЧ-инфицированных взрослых дало многообещающие результаты [80], так что этот метод можно использовать и при ведении детей. Очень важно, чтобы медицинский контроль не носил характер карательной меры: он должен поддерживать близких ребенка и помогать им.

Методы, ориентированные на медицинских работников

Полностью контролировать соблюдение режима терапии невозможно, но медицинские работники способны улучшить его. Врач влияет на соблюдение своих назначений с момента знакомства с больным и его родными, его поведение крайне важно, когда он получает согласие на лечение, разрабатывает его план и помогает не отступить от него. Определяющее значение играет способность врача вызывать доверие и строить открытые взаимоотношения. Исследованиями среди взрослых показано, что на соблюдение режима терапии положительно влияют такие качества врача, как последовательность, осведомленность, умение задавать вопросы, опыт, постоянное внимание к больному и любовь к своей профессии. Для медицинских работников, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции, существует несколько сетевых ресурсов, на которых представлены сведения о соблюдении врачебных назначений, факторах, влияющих на нее, а также методах ее повышения у детей, подростков и взрослых (http://www.hivguidelines.org/public_html/center/best-practices/treatment_adherence/pdf/treat_adherence_full.pdf; <http://www.hivfiles.org>; http://www.hivguidelines.org/public_html/center/clinical-guidelines/ped_adolescent_hiv_guidelines/html/peds_supportive_care/pdf/supportive_care.pdf).

Соблюдение врачебных назначений подростками

У ВИЧ-инфицированных подростков препятствия к соблюдению режима терапии особые. Медицинское обслуживание должно быть всесторонним, чтобы помочь подросткам, часто не сведущим в вопросах лечения, решать медицинские, психологические и социальные проблемы. Этой группе больных соблюдать врачебные назначения сложно в силу многих причин. Многие подростки, особенно вскоре после постановки диагноза, отказываются признавать себя больными и испытывают страх перед ВИЧ-инфекцией. Нередко они отказываются от медицинской помощи, поскольку не доверяют врачам, плохо осведомлены в вопросах ВИЧ-инфекции, не знают о существовании и эффективности антиретровирусной терапии. Кроме того, ВИЧ-инфицированные подростки часто страдают низкой самооценкой или ведут беспорядочный образ жизни, многим из них не хватает поддержки родных и общества, чтобы свыкнуться с мыслью о своей болезни. Назначая подростку лечение, важно не только подобрать наиболее эффективные препараты, но и реально оценить его способность соблюдать режим терапии и возможности помочь ему в этом.

Особенности подросткового периода заставляют выделить ведение подростков в отдельную категорию. Их отношение к болезни часто отличается от присущего взрослым. Конкретность мышления нередко мешает подростку понять, зачем принимать препараты, испытывать на себе их побочное действие, если он чувствует

себя нормально. Необходимость принимать препараты по графику становится особенно тягостной, когда наступает период, во время которого подростку ничем не хочется отличаться от сверстников. Еще сложнее приходится подросткам, которые пока скрывают свою болезнь от родителей, а также бездомным, которым негде держать препараты.

Проведено несколько исследований, посвященных соблюдению режима антиретровирусной терапии подростками. Одно из них, прошедшее в многопрофильной клинике для ВИЧ-инфицированных подростков, показало, что в течение 90 суток более 90% назначенных доз приняли только 61% пациентов [81]. Чаще всего причиной нарушения режима лечения служило нежелание принимать слишком много таблеток. Следовательно, при лечении подростков важно выбирать наиболее простые схемы лечения с наименьшим числом таблеток. В то же время, судя по предварительным данным еще одного исследования, повышать дисциплинированность подростков помогают методы поэтапного изменения образа жизни, которые оценивают готовность пациента соблюдать режим лечения [82]. Кроме того, эффективны, по-видимому, методы, которые привлекают на помощь ВИЧ-инфицированному подростку его семью и сверстников [83]. Из практического опыта известно, что некоторые подростки с удовольствием пользуются приспособлениями, напоминающими о необходимости принять препарат: различными будильниками и звуковыми таймерами. Многим подросткам нравятся аптечки-органайзеры, разделенные на маленькие отсеки для таблеток [84].

Антиретровирусная терапия

Общие сведения

С появлением антиретровирусной терапии, и особенно с появлением новых сильнодействующих препаратов, состояние ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом и клиническими нарушениями значительно улучшилось. Первые клинические испытания монотерапии зидовудином, диданозином, ламивудином и ставудином показали, что эти препараты оказывают выраженное благоприятное воздействие на созревание нервной системы и физическое развитие таких детей, иммунологические и вирусологические показатели [85-90]. Позже в клинических испытаниях среди нелеченных ВИЧ-инфицированных детей с клиническими проявлениями болезни было установлено, что комбинированная терапия зидовудином и ламивудином, либо зидовудином и диданозином обладает большей клинической, иммунологической и вирусологической эффективностью, нежели монотерапия зидовудином или диданозином [48, 91, 92]. Исследования среди леченных детей показали, что при включении в комбинированную антиретровирусную терапию ИП удается добиться большего вирусологического и иммунологического успеха, нежели при использовании комбинации из двух НИОТ [93-95].

Когда были доказаны преимущества комбинированной антиретровирусной терапии, определены мишени для воздействия на ВИЧ и разработаны препараты разных групп, антиретровирусная терапия стала гораздо эффективнее. Выживаемость ВИЧ-инфицированных детей возросла, а частота оппортунистических инфекций и прочих осложнений ВИЧ-инфекции сократилась. Это было подтверждено длительным проспективным когортным исследованием PACTG 219, которое началось еще до внедрения в практику ИП. Широкое распространение ИП (до 1996 года их не применяли, а в 1998 году уже назначали более 70% больных) привело к значительно сокращению смертности. Так, в 1995—1996 годах она составляла 5%, а в 1997—1998 годах лишь 1% [96]. Примерно так же на динамику смертности среди ВИЧ-инфицированных детей в Европе повлияло появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [97-99].

Предлагаемые ниже рекомендации по антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей ориентировочны, и использовать их следует только с учетом особенностей каждого случая. Рекомендации в отношении показаний к антиретровирусной терапии и выбора ее схемы постоянно меняются. Важно помнить, что ВААРТ чрезвычайно эффективна у ВИЧ-инфицированных детей, но ее благоприятное действие проявляется только при строжайшем соблюдении режима терапии. Кроме того, ВААРТ дает ближайшие и отдаленные побочные эффекты, некоторые из них у детей изучены мало [100, 101]. В связи с этим любые решения по поводу антиретровирусной терапии желательно принимать под руководством или с помощью специалиста по лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков.

При составлении клинических рекомендаций лучше всего опираться на данные проспективных, рандомизированных, контролируемых клинических испытаний. Тем не менее, большинство антиретровирусных препаратов одобрены к применению у детей на основании результатов клинических испытаний среди взрослых и данных о безопасности и фармакокинетике у детей, полученных в клинических испытаниях I—II фаз. Кроме того, во многих клинических испытаниях среди взрослых эффективность препаратов определяют на основании косвенных показателей, а не по клиническим исходам. При разработке настоящих рекомендаций Рабочая группа ознакомилась с полными отчетами и рефератами клинических испытаний, опубликованными в специализированных изданиях, особое внимание уделяя клиническим

испытаниям среди детей.

Показания к антиретровирусной терапии (табл. 6, табл. 7)

Рассматривая вопрос о назначении антиретровирусной терапии ребенку, необходимо принять во внимание ряд факторов.

- Тяжесть и риск прогрессирования ВИЧ-инфекции: наличие или анамнез обусловленных ВИЧ-инфекцией СПИД-индикаторных заболеваний, число лимфоцитов CD4, концентрация вирусной РНК.
- Наличие (и вкус) детской лекарственной формы препарата, сведения о фармакокинетике и дозах препарата у детей данной возрастной группы.
- Эффективность схемы терапии, сложность режима (кратность приема, связь с приемом пищи, требования к потреблению жидкости), возможные ближайшие и отдаленные побочные эффекты.
- Влияние первой схемы терапии на выбор антиретровирусных препаратов в дальнейшем.
- Наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на выбор препаратов, — туберкулеза, гепатита В или С, хронических заболеваний печени или почек (в частности, на фоне приема рифампицина концентрация в крови невирапина и большинства ИП существенно снижается; при вирусных гепатитах чаще проявляется гепатотоксичность НИОТ и ННИОТ; на фоне серьезных заболеваний печени или почек меняется метаболизм и выведение некоторых препаратов, и часто необходимо корректировать дозы).
- Возможность лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов с другими средствами, необходимыми ребенку.
- Способность ребенка или ухаживающего за ним взрослого соблюдать режим лечения.

Рассматривая показания к антиретровирусной терапии и выбирая время ее начала, прежде всего необходимо учесть факторы, влияющие на соблюдение врачебных назначений. Как правило, антиретровирусная терапия наиболее эффективна у нелеченных больных, поскольку у них вероятность наличия устойчивых штаммов ВИЧ ниже. При нарушении режима терапии сывороточная концентрация препаратов не достигает терапевтической, что чревато развитием лекарственной устойчивости и вирусологической неудачей лечения [66, 68]. В принятии решения о начале антиретровирусной терапии, особенно при наличии сомнений в ее успехе, обязательно должны участвовать родные ребенка и, по возможности, он сам. Все факторы, способные помешать соблюдению врачебных назначений, следует вместе с близкими ребенка или им самим выявить, обсудить и устранить до начала терапии. Выявлять возможные препятствия к успеху терапии и искать способы их преодоления важно заранее, даже если из-за этого лечение придется отложить. Наконец, в начале лечения с ребенком необходимо часто встречаться, чтобы контролировать вирусологический эффект, побочное действие препаратов, соблюдение режима терапии и признаки лекарственной устойчивости.

До сих пор специалисты по лечению ВИЧ-инфекции спорят, стоит ли начинать терапию на ранней, бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции или, напротив, откладывать ее до появления клинических или иммунных нарушений [102]. Сторонники раннего начала антиретровирусной терапии полагают, что она позволит подавить репродукцию ВИЧ до того, как он начнет мутировать и образовывать многочисленные псевдовиды. В результате должны снизиться вирусологическая контрольная точка, число мутантных штаммов ВИЧ и риск лекарственной устойчивости. Кроме того, раннее лечение, замедляя развитие иммунодефицита и защищая иммунную систему, должно предотвращать клиническое прогрессирование болезни. С другой стороны, начало антиретровирусной терапии на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уже имеются клинические или иммунные нарушения, тоже способно препятствовать развитию устойчивых штаммов ВИЧ, ведь в отсутствие терапии они не получают преимуществ перед дикими штаммами. Кроме того, больные с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции лучше соблюдают врачебные назначения, а побочное действие препаратов у них выражено меньше или проявляется позже.

Рекомендации в отношении показаний к началу антиретровирусной терапии у взрослых стали более жесткими. Абсолютными показаниями считаются СПИД и тяжелые проявления ВИЧ-инфекции, а также бессимптомная ВИЧ-инфекция при числе лимфоцитов CD4 ≤ 200 мкл⁻¹ [5]. Условными показаниями считаются число лимфоцитов CD4 200—350 мкл⁻¹ или концентрация вирусной РНК $\geq 55\,000$ мл⁻¹. Наконец, число лимфоцитов CD4 > 350 мкл⁻¹ или концентрация вирусной РНК $< 55\,000$ мл⁻¹ позволяют отложить антиретровирусную терапию. У детей рекомендуется более решительно подходить к антиретровирусной терапии, поскольку у них ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, а лабораторные данные обладают меньшей предсказательной ценностью.

Показания к антиретровирусной терапии для детей младше 12 месяцев (табл. 6)

Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции находится в обратной зависимости от возраста ребенка, и у самых маленьких детей он наиболее высок. Первые исследования показывали, что на первом году жизни заболевали СПИДом и умирали около 20%—25% ВИЧ-инфицированных детей. Более поздние исследования (с периодом наблюдения до 1999 года) продолжали отмечать высокий риск прогрессирования болезни среди ВИЧ-инфицированных младенцев — на первом году жизни СПИД и смерть достигали 15% из них [99]. Иммунодефицит у ВИЧ-инфицированных детей тоже развивался часто: к 12 месяцам примерно у 50% детей наблюдался иммунодефицит средней тяжести, а у 20% — тяжелый [99]. По данным метаанализа данных восьми когортных исследований и девяти клинических испытаний, проведенных в США и Европе среди примерно 4 000 нелеченных ВИЧ-инфицированных детей, риск СПИДа и смерти в течение года оказался существенно выше у детей младшего возраста, особенно у младенцев до 12 месяцев, независимо от доли лимфоцитов CD4 [43].

Итак, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни максимален. Однако, к сожалению, именно у маленьких детей лабораторные и клинические показатели обладают весьма ограниченной прогностической ценностью и не позволяют предположить, как будет развиваться болезнь. У ВИЧ-инфицированных младенцев концентрация вирусной РНК гораздо выше, нежели у ВИЧ-инфицированных старших детей и взрослых, и именно в этой возрастной группе предсказать риск прогрессирования заболевания по этому показателю особенно сложно [27, 52]. По данным крупного проспективного когортного исследования, средняя концентрация вирусной РНК у детей первых двух месяцев жизни составила 299 000 мл⁻¹, а на первом году жизни — 185 000 мл⁻¹ [27]. Тогда как частота СПИДа и смертность выше среди младенцев с вирусной нагрузкой выше средней, в целом ее значения у детей с быстрым и медленным течением ВИЧ-инфекции во многом совпадают. Некого критического порога концентрации вирусной РНК, за которым начинается злокачественное течение ВИЧ-инфекции, не установлено. Мало того, прогрессирование ВИЧ-инфекции и оппортунистические инфекции нередко наблюдаются у детей с нормальным числом лимфоцитов CD4 [43].

Выявление ВИЧ-инфекции в первые месяцы жизни ребенка позволяет начать антиретровирусную терапию на ранней стадии болезни, а также перевести на нее детей, получающих антиретровирусную профилактику перинатальной передачи ВИЧ. В то же время сведений о ВААРТ у младенцев недостаточно. Анализ данных крупного проспективного исследования среди 360 ВИЧ-инфицированных детей в США (Объединенное исследование перинатально приобретенного СПИДа — Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, PACTS) показал, что среди детей, которым ВААРТ проводилась рано, частота СПИДа и смертность были ниже, чем среди детей, которые не получали лечения (дети были распределены по группам в соответствии с годом рождения и особенностями ВИЧ-инфекции у матери) [103]. Несколькими небольшими исследованиями установлено, что, несмотря на бурную репродукцию ВИЧ у детей, инфицированных в перинатальном периоде, раннее начало ВААРТ иногда стойко подавляет у них размножение ВИЧ и нормализует иммунный ответ на другие антигены, в результате чего через 24 месяца терапии у 18%—62% детей концентрация вирусной РНК становится неопределимой [94, 104–108]. Более того, при стойко неопределимой виремии не обнаруживались и внехромосомные промежуточные продукты репликации, то есть репродукция ВИЧ была практически полностью подавлена. У некоторых детей исчезали и антитела к ВИЧ, то есть специфический иммунный ответ. Тем не менее, выздоровления не наступало: в лимфоцитах крови по-прежнему определялась провирусная ДНК ВИЧ-1, а прекращение терапии приводило к возобновлению репродукции вируса [109–111].

Показана ли антиретровирусная терапия всем ВИЧ-инфицированным младенцам, не установлено. Безусловных подтверждений ее оправданности в клинических испытаниях пока не получено. Исследования среди взрослых и детей свидетельствуют, что наиболее эффективен первый курс антиретровирусной терапии, однако данных об оптимальных дозах препаратов у детей младше 3—6 месяцев недостаточно. Незрелые при рождении печень и почки в первые месяцы жизни стремительно развиваются. Соответственно, дозы антиретровирусных препаратов, необходимые новорожденным и более старшим детям, существенно различаются. Так, по данным клинических испытаний, младенцам для достижения терапевтической сывороточной концентрации нелфинавира и ритонавира требуются повышенные дозы этих препаратов [105, 112]. Если из-за недостаточной дозы, нарушенного всасывания или несоблюдения режима терапии сывороточная концентрация препарата не достигает терапевтической, лекарственная устойчивость возникает очень быстро (особенно учитывая бурную репродукцию вируса у младенцев). Важность соблюдения врачебных назначений следует подробно обсудить с человеком, который ухаживает за ребенком, заранее — до начала терапии. Наконец, токсическое действие препаратов чревато генерализованной липодистрофией, дислиппротеидемией, нарушением толерантности к глюкозе, остеопенией и нарушением функции митохондрий [100, 101]. Все это требует особого внимания у младенцев, поскольку многим из них антиретровирусные средства придется принимать всю жизнь.

Тогда как специалисты по лечению ВИЧ-инфекции у детей единодушны в том, что младенцам с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции или иммунодефицитом лечение необходимо, споры о целесообразности антиретровирусной терапии у детей с бессимптомным течением болезни и нормальным состоянием иммунной

системы не утихают. Рабочая группа разработала следующие рекомендации в отношении ВИЧ-инфицированных детей младше 12 месяцев: при наличии клинических признаков ВИЧ-инфекции или иммунологических нарушений начинать терапию обязательно, независимо от концентрации вирусной РНК; при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и отсутствии иммунологических нарушений начинать антиретровирусную терапию допустимо (табл. 6). Учитывая риск быстрого развития ВИЧ-инфекции у детей младше 12 месяцев, многие специалисты считают, что антиретровирусная терапия необходима всем таким детям при любых клинических, иммунологических или вирусологических показателях. Другие предлагают лечить всех детей младше 6 месяцев, а вопрос о назначении терапии детям 6—12 месяцев рассматривать с учетом клинических и иммунологических данных, а также после оценки вероятности соблюдения режима терапии. Получены интересные данные о влиянии клинических, иммунологических и вирусологических показателей ВИЧ-инфицированной женщины во время беременности на риск прогрессирования заболевания у ее ребенка в первые 2 года жизни: он выше у детей, рожденных женщинами с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции [103].

Показания к антиретровирусной терапии для детей 12 месяцев и старше (табл. 7)

Поскольку у детей старше 1 года риск прогрессирования ВИЧ-инфекции сокращается, антиретровирусную терапию часто можно отложить. Клинические проявления ВИЧ-инфекции служат показанием к антиретровирусной терапии при любых иммунологических и вирусологических показателях, однако выраженность их не вполне определена. Очевидно, что СПИД (клиническая стадия С) и тяжелый иммунодефицит (иммунологическая стадия 3) сопряжены с высоким риском неблагоприятного исхода, и в таких случаях антиретровирусная терапия обязательна, независимо от вирусной нагрузки. В то же время, у детей старше 12 месяцев с легким и средней тяжести течением ВИЧ-инфекции (клинические стадии А и В) или умеренным иммунодефицитом (иммунологическая стадия 2) риск прогрессирования ВИЧ-инфекции ниже [113]. У них судить об оправданности терапии позволяет концентрация вирусной РНК. Как сказано выше, у детей младше 12 месяцев критическая концентрация вирусной РНК не определена. У старших детей, напротив, она установлена: исследования показали, что риск смерти возрастает при концентрации вирусной РНК $\geq 100\,000\text{ мл}^{-1}$ [51, 52]. Упомянутый ранее метаанализ данных, полученных в США и Европе, показал, что у детей старше 1 года при концентрации вирусной РНК $\geq 100\,000\text{ мл}^{-1}$ резко возрастает риск СПИДа и смерти в течение года [43]. В частности, риск смерти в течение года при концентрации вирусной РНК $100\,000\text{ мл}^{-1}$ оказался в 2—3 раза выше, а при концентрации вирусной РНК $1\,000\,000\text{ мл}^{-1}$ — в 8—10 раз выше, чем при концентрации вирусной РНК $10\,000\text{ мл}^{-1}$.

Рабочая группа разработала следующие рекомендации в отношении ВИЧ-инфицированных детей младше 12 месяцев: при наличии СПИДа (клиническая стадия С) и тяжелого иммунодефицита (иммунологическая стадия 3) начинать терапию обязательно; при ВИЧ-инфекции легкой и средней степени тяжести (клинические стадии А и В) и умеренном иммунодефиците (иммунологическая стадия 2), либо концентрации вирусной РНК $\geq 100\,000\text{ мл}^{-1}$ антиретровирусная терапия возможна (табл. 7). Многие специалисты предлагают откладывать начало антиретровирусной терапии у детей старше 1 года, если иммунодефицит отсутствует, риск прогрессирования заболевания низкий (концентрация РНК ВИЧ $< 100\,000\text{ мл}^{-1}$), а прочие данные (сомнения в соблюдении врачебных назначений, безопасности терапии и стойкости ее эффекта) указывают на нежелательность начала терапии. В подобных случаях врач должен пристально наблюдать за клиническими, иммунологическими и вирусологическими данными. Вопрос о начале терапии следует рассмотреть, если:

- а) концентрация вирусной РНК растет (приближается к $100\,000\text{ мл}^{-1}$);
- б) число лимфоцитов CD4 быстро сокращается, приближаясь к значению, указывающему на тяжелый иммунодефицит (иммунологическая стадия 3, см. табл. 1);
- в) клинические нарушения появляются или усугубляются;
- г) ребенок или ухаживающий за ним взрослый способны выполнять врачебные назначения.

Первая схема антиретровирусной терапии (табл. 8—11)

Общие сведения

Всем младенцам, детям и подросткам необходимо назначать комбинированную антиретровирусную терапию. По сравнению с монотерапией, комбинированная антиретровирусная терапия более выражено замедляет прогрессирование ВИЧ-инфекции, повышает выживаемость, улучшает вирусологические и иммунологические показатели. Кроме того, на фоне комбинированной терапии развитие лекарственной устойчивости замедленно.

Монотерапия ни одним из имеющихся на сегодня антиретровирусных препаратов не рекомендуется. Монотерапия зидовудином используется только у новорожденных с неизвестным ВИЧ-статусом в первые 6 недель жизни для профилактики перинатального заражения ВИЧ. Как только ВИЧ-инфекция у получающего зидовудин новорожденного выявлена, его следует либо заменить стандартной схемой комбинированной антиретровирусной терапии, либо отменить, если терапию решено отложить.

Первая схема антиретровирусной терапии у ребенка должна быть мощной и включать не менее трех препаратов, поскольку именно такой подход позволяет наиболее эффективно защитить иммунную систему и воспрепятствовать развитию ВИЧ-инфекции. Задача антиретровирусной терапии — как можно сильнее подавить репродукцию ВИЧ, снизить концентрацию вирусной РНК до неопределимой и поддерживать таковой как можно дольше. При этом функцию иммунной системы необходимо сохранить или восстановить, а побочные эффекты свести к минимуму.

По-видимому, вскоре появятся новые, удобные в применении схемы антиретровирусной терапии, способные стойко снижать вирусную нагрузку и обладающие незначительным побочным действием, — в таком случае выбор методов лечения детей станет шире. Антиретровирусная терапия длится годами, и поэтому при подборе первой ее схемы важно учитывать все возможные препятствия к соблюдению врачебных назначений (в том числе сложность режима терапии, связь с приемом пищи и вкус препаратов), а также предусмотреть, насколько ограничится выбор схем терапии в дальнейшем, если на фоне первой схемы разовьется лекарственная устойчивость.

На выбор первой схемы антиретровирусной терапии у ребенка теоретически должна влиять схема терапии, которую его мать получала во время беременности. Однако, по данным исследований PACTG 076, в большинстве случаев у младенцев, матери которых принимали во время беременности зидовудин, устойчивости к нему не наблюдается [114, 115], а исследование PACTG 185 показало, что даже длительный прием зидовудина женщиной не только во время беременности, но и до нее, не приводит к снижению его эффективности при профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку [116]. Таким образом, при выборе схемы терапии для ребенка учитывать, какие антиретровирусные препараты получала во время беременности его мать, по-видимому, нет необходимости.

В то же время, продолжать следить за распространенностью лекарственной устойчивости среди детей крайне важно. Ретроспективное исследование, в котором частоту устойчивости к антиретровирусным средствам определяли у 91 ВИЧ-инфицированного ребенка, родившегося в 1998—1999 годах в штате Нью-Йорк, обнаружило провирусы с характерными для лекарственной устойчивости мутациями у 12% (11) детей и устойчивость к препаратам двух групп у 2% детей [117]. Значимой связи между частотой генотипической устойчивости ВИЧ у детей и применением антиретровирусной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку установлено не было. Однако у всех шести детей с лекарственной устойчивостью и анамнезом антиретровирусной профилактики была обнаружена генотипическая устойчивость хотя бы к одному из использованных препаратов, причем трое из этих детей получали антиретровирусные средства только во время родов и сразу после рождения. Такая же распространенность лекарственной устойчивости (12%—13%) наблюдается среди недавно инфицированных ВИЧ взрослых в Северной Америке [118, 119]. Следует отметить, что рекомендации для взрослых указывают, что перед началом антиретровирусной терапии в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции желательно проводить исследования на лекарственную устойчивость [120].

Рабочая группа рекомендует проводить тесты на лекарственную устойчивость перед началом антиретровирусной терапии детям младше 12 месяцев и, прежде всего, детям ВИЧ-инфицированных женщин с установленной или предполагаемой лекарственной устойчивостью. В то же время не доказано, что предварительное исследование лекарственной устойчивости способствует повышению эффективности антиретровирусной терапии.

Антиретровирусные препараты

К октябрю 2005 года к применению у взрослых и подростков одобрено 21 антиретровирусное средство, из них 13 средств разрешено назначать детям. Все эти препараты принадлежат к одной из следующих групп: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ и НтИОТ), нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП) и ингибиторы слияния (ИС). Краткое описание, детские дозы и побочные эффекты отдельных препаратов приведены в приложении А «Описание антиретровирусных средств» (более подробно о группах и отдельных антиретровирусных средствах, применяющихся в лечении ВИЧ-инфекции у детей см. [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)). Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных средств указаны в табл. 8—10.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, НИОТ (табл. 8)

Первыми препаратами, которые начали использовать для лечения ВИЧ-инфекции, стали НИОТ. В эту группу входят зидовудин, диданозин, ламивудин, ставудин, зальцитабин, абакавир и эмтрицитабин. Из них в жидкой лекарственной форме не выпускают только зальцитабин и эмтрицитабин. Существуют также комбинированные НИОТ в твердой лекарственной форме: зидовудин/ламивудин (Комбивир) и зидовудин/ламивудин/абакавир (Тризивир). Эти препараты одобрены к применению у взрослых и подростков, но их не рекомендуется назначать детям младше 12 лет, поскольку дозы включенных в комбинацию препаратов может быть для них чрезмерной.

Основой всех схем ВААРТ для взрослых и детей служит базовая комбинация из двух НИОТ. Среди детей проведены клинические испытания следующих базовых комбинаций: зидовудин + диданозин, зидовудин + ламивудин, ставудин + диданозин, ставудин + ламивудин, зидовудин + зальцитабин, а также абакавир в сочетании с зидовудином, ламивудином, ставудином и диданозином [91, 121-125]. При выборе базовой комбинации следует принимать во внимание следующие факторы:

- опыт применения у детей;
- эффективность;
- наличие лекарственных форм для детей;
- возможные лекарственные взаимодействия;
- ближайшие и отдаленные побочные эффекты.

Наиболее изучены у детей базовые комбинации зидовудин + ламивудин, зидовудин + диданозин и ставудин + ламивудин. Эти комбинации отнесены к настоятельно рекомендуемым для первой схемы антиретровирусной терапии у детей. Рекомендуемыми базовыми комбинациями являются зидовудин + абакавир, ламивудин + абакавир и диданозин + ламивудин. Комбинации с абакавиром не менее, а возможно и более активны, чем комбинация зидовудин + ламивудин [125], однако абакавир в редких случаях вызывает угрожающие жизни реакции гиперчувствительности [126, 127]. Именно поэтому базовые комбинации с абакавиром отнесены не к настоятельно рекомендуемым, а к рекомендуемым. Комбинация диданозин + ламивудин переносится хорошо, но ее применение у детей изучено хуже, поэтому она тоже не включена в группу настоятельно рекомендуемых.

Условно рекомендуемыми являются комбинации ставудин + диданозин и зидовудин + зальцитабин. Небольшое исследование комбинации ставудин + диданозин у детей показало, что она обладает достаточной вирусологической эффективностью и хорошо переносится [124, 128]. У взрослых, однако, при использовании этой комбинации риск неврологических нарушений, гиперлактатемии, лактацидоза и генерализованной липодистрофии выше, чем при использовании комбинации зидовудин + ламивудин [129, 130]. Кроме того, у беременных, принимавших ставудин + диданозин, зарегистрированы тяжелые, в том числе смертельные, случаи лактацидоза с панкреатитом и жировой дистрофией печени [6, 7]. Комбинация зидовудин + зальцитабин прошла клинические испытания у детей [123], но зальцитабин обладает меньшей эффективностью и более выраженным побочным действием, чем другие НИОТ, поэтому включать его в первую схему антиретровирусной терапии следует только в особых случаях.

Ряд базовых комбинаций двух НИОТ использовать не рекомендуется. К ним относятся комбинации зидовудин + ставудин (эти препараты снижают антиретровирусную активность друг друга), а также комбинации зальцитабина с диданозином, ставудином и ламивудином (эти комбинации плохо изучены у детей и все эти препараты нейротоксичны).

Недавно к применению у детей старше 3 месяцев был одобрен эмтрицитабин. Однако данных о его применении в составе комбинаций двух НИОТ в первых схемах ВААРТ у детей пока мало. В связи с этим эмтрицитабин включен в разряд малоизученных средств, и использовать его в первой схеме антиретровирусной терапии у детей не следует. Эмтрицитабин нельзя сочетать с ламивудином, поскольку эти лекарственные средства обладают сходной структурой, и для развития устойчивости к обоим вирусу достаточно единственной мутации (M184V).

Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (табл. 8)

Аналог нуклеотидов тенофовир дизопроксил фумарат, подобно НИОТ, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Однако у него есть преимущество перед НИОТ: в его составе уже имеется молекула фосфата, поэтому ему не требуется фосфорилирование, которое необходимо для активации НИОТ и замедляет скорость их действия. Тенофовир одобрен к применению в комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых в октябре 2001 года, однако лицам младше 18 лет его пока назначать не рекомендуется. В настоящее время препарат проходит клинические испытания I—II фаз у детей, изучается его суспензия для приема внутрь. Исследования на животных показали, что тенофовир способен оказывать побочное действие на кости и почки. По предварительным данным клинических испытаний I фазы у детей, в некоторых случаях на фоне применения тенофовира двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия выявляет снижение плотности кости.

Сегодня препарат отнесен к группе малоизученных у детей, и в первую схему антиретровирусной терапии его включать не следует. Кроме того, недавнее исследование среди взрослых, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показало, что ранний вирусологический ответ на комбинации тенофовира с ламивудином и абакавиром недостаточен, поэтому эти комбинации не следует включать в первую схему антиретровирусной терапии ни у взрослых, ни у детей [131].

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (табл. 9)

Сегодня к применению одобрены три ННИОТ: невирапин, эфавиренз и делавирдин. Невирапин в жидкой лекарственной форме одобрен к применению у детей с 2 месяцев. Эфавиренз в капсулах разрешено назначать детям старше 3 лет, его жидкая форма проходит клинические испытания и распространяется через программы расширенного доступа [132]. Делавирдин выпускается только в таблетках и к применению у детей не одобрен. ННИОТ быстро снижают вирусную нагрузку. В то же время, недостаточное подавление репликации ВИЧ при монотерапии ННИОТ или комбинированной терапии с ННИОТ быстро приводит к развитию лекарственной устойчивости, причем устойчивость к одному препарату группы распространяется и на другие ННИОТ. В связи с этим ННИОТ следует включать только в схемы ВААРТ, никогда не проводить монотерапию ими и не включать их в комбинации из двух препаратов. Единственное исключение: однократное назначение невирапина для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [133].

Эфавиренз настоятельно рекомендуется включать в первую схему комбинированной антиретровирусной терапии у детей старше 3 лет, способных принимать капсулы. Установлено, что эфавиренз в сочетании с одним или двумя НИОТ и нелфинавиром у значительной части детей приводит к выраженному и стойкому снижению вирусной нагрузки [134]. У взрослых (данные у детей не получены) сходное действие оказывает схема, включающая эфавиренз и два НИОТ [135]. Эта схема позволяет держать в резерве ИП в случаях, когда ИП невозможно сразу назначить из-за опасений в несоблюдении режима терапии или по другим соображениям. Фармакокинетика эфавиренза у детей младше 3 лет пока изучена недостаточно, и поэтому оптимальные дозы для них не известны. Препарат в жидкой форме клинические испытания у детей старше 3 лет прошел [132] и распространяется через программы расширенного доступа, но в продаже пока имеется только эфавиренз в капсулах. Таким образом, единственным ННИОТ, выпускаемым в жидкой лекарственной форме остается невирапин, поэтому именно его рекомендуется назначать детям, которые не способны принимать капсулы, и детям младше 3 лет.

Невирапин отнесен к группе препаратов, рекомендуемых детям старше 3 лет. Исследование комбинации невирапин + зидовудин + диданозин в небольшой группе маленьких детей, ранее не получавших антиретровирусные препараты, показало, что в некоторых случаях терапия по данной схеме способна значительно и стойко сократить вирусную нагрузку [94, 104]. У взрослых, ранее не получавших антиретровирусные препараты, схема, включающая невирапин и два НИОТ, не уступала в эффективности ВААРТ с индинавиром [136], однако у детей подобных сравнительных испытаний не проводилось. Результаты сравнительных клинических испытаний схемы на основе невирапина и схемы на основе эфавиренза у взрослых оказались противоречивыми (см. раздел «Выбор первой схемы антиретровирусной терапии»), а среди детей таких испытаний не проводилось. При использовании невирапина отмечены редкие, но тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса—Джонсона, и редкие, но потенциально смертельные случаи гепатита [5, 137, 138]. В связи с этим невирапин не является настоятельно рекомендуемым препаратом и отнесен в группу рекомендуемых для первой схемы антиретровирусной терапии у детей (для детей младше 3 лет и детей, не способных принимать капсулы, он остается настоятельно рекомендуемым препаратом). Делавирдин не изучен у детей и к применению у них не одобрен, поэтому он отнесен к малоизученным препаратам, и в первую схему антиретровирусной терапии у детей его включать не следует.

Ингибиторы протеазы (табл. 10)

В лекарственных формах для детей, не способных принимать таблетки и капсулы, выпускается несколько ИП: нелфинавир, ритонавир, ампренавир и комбинированный препарат лопинавир/ритонавир. Нелфинавир также выпускают в порошке, который можно смешивать с водой или пищей, остальные препараты имеются в жидких лекарственных формах. Индинавир, саквинавир, атазанавир, типранавир и фосампренавир выпускаются только в капсулах и таблетках.

Клинические испытания среди нелеченных и ранее получавших антиретровирусные препараты детей (в том числе младше 15 суток жизни) показали, что схема, включающая два НИОТ и один ИП, снижает концентрацию вирусной РНК до неопределимой с высокой частотой [104, 105, 125, 139-142], хотя и несколько реже, чем у взрослых. Нелфинавир, ритонавир или лопинавир/ритонавир настоятельно рекомендуется использовать в схемах ВААРТ в сочетании с двумя НИОТ. Опыт применения этих препаратов у детей наиболее богат, и они выпускаются в лекарственных формах для детей.

Рекомендуемыми для использования в первой схеме антиретровирусной терапии у детей в сочетании с двумя

НИОТ являются индинавир и ампренавир. Включить эти препараты в группу настоятельно рекомендуемых не позволяют небогатый опыт применения у детей, отсутствие детских лекарственных форм и возможность серьезных побочных эффектов. При использовании индинавира частота гематурии и мочекаменной болезни у детей, по-видимому, выше, чем у взрослых [139]. Ампренавир не следует назначать детям младше 4 лет, поскольку данные о его применении в данной возрастной группе отсутствуют. Кроме того, жидкий препарат ампренавира содержит высокие дозы витамина Е (46 МЕ/мл при суточной норме потребления для детей 10МЕ), последствия применения которых не известны, а также пропиленгликоль в концентрации, которая превосходит допустимую для младенцев по нормам ВОЗ.

Атазанавир одобрен к применению у ВИЧ-инфицированных взрослых (в сочетании с тенофовиром атазанавир необходимо усиливать ритонавиром для достижения достаточной сывороточной концентрации) [143]. Клинические испытания атазанавира у детей проводятся, но данные о его фармакокинетике, безопасности и эффективности у них пока не известны, и препарат для детей пока не продается. По-видимому, у детей атазанавир тоже придется усиливать ритонавиром. Таким образом, атазанавир отнесен к группе малоизученных препаратов и включать его в первую схему антиретровирусной терапии у детей не следует.

Фосампренавир является предшественником ампренавира. Этот препарат одобрен к применению в ВААРТ у взрослых. Клинические испытания фосампренавира у детей уже начались, но пока этот препарат является малоизученным и включать его в первую схему антиретровирусной терапии у детей не следует.

Типранавир недавно был одобрен к применению у взрослых с богатым анамнезом антиретровирусной терапии или множественной устойчивостью ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы и признаками продолжающейся репродукции вируса. Для поддержания эффекта и достаточной сывороточной концентрации типранавир необходимо усиливать ритонавиром. У взрослых при применении типранавира с ритонавиром отмечены случаи (в том числе смертельные) клинически выраженного гепатита и печеночной недостаточности. Назначать его рекомендовано только при ограниченных возможностях выбора препаратов. Данных об эффективности и безопасности типранавира с ритонавиром у детей не публиковалось. Что касается результатов изучения фармакокинетике, то их для определения детской дозы слишком мало. В связи с этим типранавир отнесен в разряд малоизученных средств, и включать его в первую схему антиретровирусной терапии у детей не рекомендуется.

Клинические испытания среди ВИЧ-инфицированных взрослых показали, что некоторые препараты, подавляющие ферменты системы цитохрома Р450 (в том числе ИП ритонавир), повышают сывороточные концентрации других ИП. Было показано, что ритонавир в низкой дозе (ниже терапевтической) повышает сывороточную концентрацию саквинавира, ампренавира, индинавира, фосампренавира, атазанавира и типранавира. В связи с этим ритонавир применяют для так называемого усиления, то есть повышения сывороточной концентрации другого ИП. Комбинированный препарат лопинавир/ритонавир, таким образом, обладает серьезным преимуществом — содержащаяся в нем малая доза ритонавира позволяет стойко поддерживать терапевтическую концентрацию лопинавира. Сочетания ритонавира с саквинавиром, индинавиром, фосампренавиром, атазанавиром, типранавиром или нелфинавиром и двумя НИОТ у ВИЧ-инфицированных взрослых подавляют репликацию ВИЧ, однако клинические испытания этих комбинаций проводились в основном среди взрослых, которые ранее получали антиретровирусную терапию, и не ясно, обладают ли усиленные ИП сколь-нибудь значительными преимуществами перед одним ИП в первых схемах антиретровирусной терапии, то есть у нелеченных пациентов [144-147].

Судя по имеющимся данным, при использовании саквинавира у детей не всегда удается достичь терапевтической сывороточной концентрации препарата. Возможно, это обусловлено ускоренным выведением или низкой биодоступностью препарата при приеме внутрь. В связи с этим саквинавир нельзя использовать у детей в качестве единственного ИП. Для достижения достаточной сывороточной концентрации этот препарат следует усиливать другим ИП, замедляющим его метаболизм (ритонавиром или нелфинавиром), но дозы таких комбинаций у детей изучены мало [148].

В настоящее время комбинации двух ИП изучаются в клинических испытаниях у детей, ранее получавших антиретровирусную терапию, но данные пока не опубликованы [124, 149, 150]. Поскольку сведений о фармакокинетике, безопасности и эффективности комбинаций двух ИП у детей пока мало, они, за исключением комбинированного препарата лопинавир/ритонавир, отнесены к малоизученным, и включать их в первую схему антиретровирусной терапии у детей не следует. В то же время, такие комбинации, возможно, целесообразно использовать у детей в последующих схемах антиретровирусной терапии, если первая схема окажется неэффективной.

Ингибиторы слияния

Ингибиторы слияния — новая группа антиретровирусных препаратов. Как видно из названия, препараты этой группы препятствуют слиянию ВИЧ с клетками-мишенями. Единственный одобренный на сегодня препарат этой группы энфувиртид (Т-20) вводится подкожно. Клинические испытания I—II фазы энфувиртида у детей,

ранее получавших антиретровирусную терапию, уже завершены. В них изучалось как однократное, так и регулярное применение препарата в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Было установлено, что энфувиртид безопасен и повышает эффективность антиретровирусной терапии [151, 152]. В марте 2003 года энфувиртид был одобрен к применению в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей 6 лет и старше с признаками продолжающейся репликации ВИЧ на фоне лечения. В настоящее время включать энфувиртид в первые схемы антиретровирусной терапии у детей не рекомендуется, поскольку данных для этого не достаточно.

Выбор первой схемы антиретровирусной терапии (табл. 11)

Данных рандомизированных контролируемых клинических испытаний III фазы, сравнивающих первые схемы антиретровирусной терапии у детей, мало. Большинство данных о безопасности и фармакокинетики антиретровирусных препаратов у детей получены в нерандомизированных открытых клинических испытаниях I—II фаз. Рекомендации в отношении первой схемы антиретровирусной терапии у детей постоянно меняются по мере появления новых методов терапии, новых препаратов и данных об отдаленных побочных эффектах. Ниже перечислены критерии, на основании которых Рабочая группа составила рекомендации по применению антиретровирусных препаратов и их сочетаний.

- Сведения о стойком вирусологическом иммунологическом и, иногда, клиническом успехе данной схемы антиретровирусной терапии у детей (в первую очередь) и взрослых.
- Частота и виды побочных эффектов данной схемы антиретровирусной терапии.
- Наличие препаратов данной схемы антиретровирусной терапии в детских лекарственных формах, их вкус.
- Сложность режима антиретровирусной терапии, требования к приему пищи и потреблению жидкости.
- Возможные лекарственные взаимодействия.

Наиболее изучены у детей и взрослых три варианта первых схем антиретровирусной терапии: 1) схемы на основе ИП (два НИОТ + один ИП); 2) схемы на основе ННИОТ (два НИОТ + ННИОТ); 3) схемы на основе НИОТ (три НИОТ). Каждая схема имеет свои преимущества и недостатки. Схемы на основе ИП обладают высочайшей эффективностью, но большое количество таблеток и неприятный вкус жидких лекарственных форм затрудняют их применение у детей (табл. 10). Схемы на основе ННИОТ эффективны и включенные в них препараты не имеют неприятного вкуса, однако ННИОТ обладают слабой генетической защитой от развития лекарственной устойчивости, и, при недостаточном подавлении репродукции, ВИЧ быстро ее приобретает, причем устойчивость является перекрестной и распространяется на другие препараты группы (табл. 9). Схемы из трех НИОТ позволяют держать в резерве препараты других групп, однако уступают в эффективности прочим схемам (табл. 8). Как говорилось выше, в каждой группе есть препараты, которые детям назначать предпочтительнее в связи с богатым опытом применения у детей, наличием детских лекарственных форм, более приятным вкусом, небольшим объемом сиропа или сниженным количеством таблеток, простыми условиями хранения, отсутствием требований к приему пищи, менее выраженными ближайшими и отдаленными побочными эффектами.

На основании данных клинических испытаний среди детей и взрослых, сведений о клинической, иммунологической и вирусологической эффективности, антиретровирусные препараты и их комбинации разделены на следующие группы:

- настоятельно рекомендуемые;
- рекомендуемые;
- условно рекомендуемые;
- не рекомендуемые;
- малоизученные.

Настоятельно рекомендуемые первые схемы антиретровирусной терапии у детей (табл. 11)

На основании клинических испытаний среди ВИЧ-инфицированных взрослых и детей определены следующие настоятельно рекомендуемые первые схемы антиретровирусной терапии у детей: два НИОТ + настоятельно

рекомендуемый ИП; два НИОТ + ННИОТ (для детей старше 3 лет — эфавиренз, для детей младше 3 лет и не способных принимать капсулы — невирапин). Выбор базовой комбинации двух НИОТ обсуждался выше.

Настоятельно рекомендуемые схемы на основе ИП

Учитывая наличие детских лекарственных форм, опыт применения у детей, относительно слабые побочные эффекты, в первые схемы антиретровирусной терапии у детей настоятельно рекомендуется включать следующие ИП: лопинавир/ритонавир, нелфинавир и ритонавир.

Комбинированный препарат лопинавир/ритонавир прошел клинические испытания I—II фаз среди 100 ВИЧ-инфицированных детей: 44 из них ранее получали антиретровирусные препараты, 56 — нет [153]. Терапия в целом переносилась хорошо и была отменена только одному ребенку в связи с тяжелым побочным действием. Через 48 недель терапии число лимфоцитов CD4 возросло в среднем на 404 мкл⁻¹, а концентрация вирусной РНК стала ниже 400 мл⁻¹ у 79% детей. Эффективность схемы оказалась выше у нелеченных детей: через 48 недель терапии концентрации вирусной РНК составила менее 400 мкл⁻¹ у 88% детей.

По данным исследования RASTG 377 среди детей, ранее получавших антиретровирусную терапию, схемы на основе нелфинавира и ритонавира за 24 недели обеспечивают вирусологический успех терапии (концентрация вирусной РНК < 400 мкл⁻¹) примерно с одинаковой частотой: 44%—55% [154]. Четырехкомпонентная антиретровирусная терапия по схеме ставудин + ламивудин + невирапин + нелфинавир добивается такого результат чаще — в 63% случаев, однако следует отметить, что в данном исследовании не принимали участия нелеченные дети и выборка была немногочисленной.

В небольшом исследовании среди нелеченных детей через год применения схемы нелфинавир + два НИОТ концентрация вирусной РНК была ниже 500 мл⁻¹ в 69% случаев [155]. Сходные результаты были получены в клиническом испытании PENTA 5, которое тоже проводилось среди нелеченных детей. В этом исследовании сравнивали схемы из двух НИОТ зидовудин + ламивудин и ламивудин + абакавир в сочетании с нелфинавиром и без него. Через 24 и 48 недель терапии в группах получавших нелфинавир концентрация вирусной РНК стала менее 400 мл⁻¹ у 68% и 56% детей соответственно, и менее 50 мл⁻¹ — у 57% и 48% соответственно [125]. Нелфинавир часто вызывал диарею, другие побочные эффекты — редко. Нелфинавир в таблетках переносился лучше, чем в порошке, и многим детям вместо порошка стали давать измельченные таблетки. Оптимальную дозу нелфинавира для детей младшего возраста точно установить не удалось, а младенцам для достижения достаточной сывороточной концентрации препарат приходилось назначать в более высоких дозах, чем старшим детям.

Ритонавир изучался в исследовании RASTG 338 среди леченных детей, не получавших ранее ИП. Схемы из двух НИОТ с ритонавиром чаще снижали вирусную нагрузку до неопределимой, чем схемы без ритонавира [93, 95]. Кроме того, схема из двух НИОТ и ритонавира оказалась существенно эффективнее схемы из одного НИОТ и ритонавира: и через 24 недели, и через 48 недель терапии она чаще снижала концентрацию вирусной РНК до неопределимой и в большей мере повышала долю лимфоцитов CD4. Так, через 48 недель терапии концентрация вирусной РНК была ниже 400 мл⁻¹ у 42% детей, получавших два НИОТ и ритонавир. В то же время неприятный вкус ритонавира в жидкой лекарственной форме и высокая частота вызываемых им побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошноты и рвоты) способны помешать его применению.

Настоятельно рекомендуемые схемы на основе ННИОТ

На основании результатов клинических испытаний среди детей и с учетом повышенной частоты побочных эффектов невирапина среди взрослых, детям старше 3 лет, способным принимать капсулы, в первой схеме антиретровирусной терапии настоятельно рекомендуется использовать ННИОТ эфавиренз (+ базовая комбинация двух НИОТ ± нелфинавир) (подробнее о невирапине см. раздел «Рекомендуемые схемы на основе ННИОТ»). Невирапин остается настоятельно рекомендуемым ННИОТ для первой схемы антиретровирусной терапии у детей младше 3 лет и детей, не способных принимать капсулы.

По данным клинического испытания среди детей, при использовании эфавиренза в сочетании с одним или двумя НИОТ и нелфинавиром концентрация вирусной РНК стала ниже 400 мл⁻¹ у 76% детей и ниже 50 мл⁻¹ у 63% детей. Схема хорошо переносилась, и через 48 недель вирусологический успех терапии сохранялся [134]. Клиническое испытание схемы без ИП среди ВИЧ-инфицированных взрослых показало, что комбинация эфавиренз + зидовудин + ламивудин обладает мощным антиретровирусным действием: через 48 недель терапии концентрация вирусной РНК была ниже 400 мл⁻¹ у 70% больных [135]. Однако эфавиренз выпускается только в капсулах, поэтому для лечения детей, не способных принимать капсулы, и детей младше 3 лет настоятельно рекомендуемым ННИОТ остается невирапин, который выпускается в жидкой лекарственной форме.

Рекомендуемые первые схемы антиретровирусной терапии у детей (табл. 11)

К рекомендуемым первым схемам антиретровирусной терапии у детей относятся: два НИОТ в сочетании ИП индинавиром либо ампренавиром (для детей старше 4 лет); два НИОТ в сочетании с невирапином (для детей старше 3 лет); три НИОТ зидовудин + ламивудин + абакавир. Эти схемы, несмотря на хорошую вирусологическую эффективность, подтвержденную исследованиями среди детей, не отнесены к настоятельно рекомендуемым, поскольку либо опыт их применения у детей не так велик, либо выраженность и стойкость их вирусологического успеха у детей подтверждена в меньшей степени, либо оправданность их применения сомнительна в виду выраженного побочного действия (это относится к индинавиру и абакавиру).

Рекомендуемые схемы на основе ИП

Несмотря на высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность схем на основе индинавира у взрослых, у детей их применение связано с рядом недостатков. Во-первых, индинавир не выпускается в жидкой лекарственной форме, а во-вторых, на фоне его применения у детей повышена частота гематурии, стерильной лейкоцитурии и мочекаменной болезни [139, 156-158]. Ампренавир у детей изучен хуже других ИП, а его препарат в жидкой форме нельзя назначать детям младше 4 лет из-за высокой концентрации пропиленгликоля и витамина Е. Таким образом, схемы ВААРТ, содержащие индинавир или ампренавир, не являются настоятельно рекомендуемыми для нелеченных детей и отнесены в группу рекомендуемых.

Рекомендуемые схемы на основе ННИОТ

Результаты сравнительных испытаний схем на основе эфавиренза и невирапина у взрослых противоречивы. По одним данным, невирапин уступает в вирусологической эффективности эфавирензу, по другим — эффективность этих препаратов одинакова [159-161]. Сравнительные испытания эфавиренза и невирапина у детей не проводились.

По данным крупного итальянского нерандомизированного исследования (I.Co.N.A.), недостаточный вирусологический успех (концентрация вирусной РНК $> 500 \text{ мл}^{-1}$) первой схемы антиретровирусной терапии на основе ННИОТ наблюдался у 66% взрослых, получавших невирапин, и у 34% получавших эфавиренз [159]. Рандомизированное клиническое испытание 2NN провело сравнительный анализ схем, включающих ставудин + ламивудин и либо невирапин 1 раз в сутки, либо невирапин 2 раза в сутки, либо эфавиренз 1 раз в сутки, либо невирапин + эфавиренз 1 раз в сутки [161]. Было установлено, что эфавиренз и невирапин обладают почти одинаковой вирусологической эффективностью: через 48 недель терапии концентрация вирусной РНК была ниже 50 мл^{-1} у 64—65% больных, получавших невирапин, и у 68% больных, получавших эфавиренз. В то же время невирапин чаще эфавиренза проявлял гепатотоксичность: ее симптомы были отмечены у 2—3% больных, получавших невирапин, и у 0,5% больных, получавших эфавиренз, а лабораторные признаки — у 8—13% и 5% больных соответственно. При одновременном использовании эфавиренза и невирапина вирусологическая эффективность терапии снижалась, а частота побочных эффектов возрастала. На более высокую гепатотоксичность невирапина указывают и другие исследования среди взрослых [162]. Повышенный риск гепатотоксичности не позволяет настоятельно рекомендовать невирапин всем детям, однако для детей младше 3 лет и не способных принимать таблетки и капсулы невирапин остается настоятельно рекомендуемым ННИОТ.

Рекомендуемые схемы на основе НИОТ

По данным рандомизированного клинического испытания у нелеченных взрослых, через 48 недель применения схемы зидовудин + ламивудин + абакавир вирусная нагрузка меньше 400 мл^{-1} наблюдается у 51% больного, и данная схема не уступает в эффективности схеме зидовудин + ламивудин + индинавир [163]. Клиническое испытание этой схемы среди 102 леченных детей дало не столь радужные результаты: через 48 недель терапии концентрация вирусной РНК ниже 400 мл^{-1} отмечалась лишь у 10% детей [164]. Данных об эффективности схем из трех НИОТ у нелеченных детей мало. По данным небольшого обсервационного исследования, она составляет 47%—50% [165, 166]. Схемы из трех НИОТ обладают рядом достоинств: они позволяют держать в резерве ИП и ННИОТ и требуют лишь двукратного приема препаратов, что облегчает соблюдение врачебных назначений [124, 167]. Однако данные клинического испытания ACTG 5095 среди нелеченных взрослых свидетельствуют о низкой эффективности схем из трех НИОТ. В нем сравнивали эффективность трех схем: абакавир + зидовудин + ламивудин, эфавиренз + зидовудин + ламивудин, эфавиренз + зидовудин + ламивудин + абакавир. Было установлено, что схема из трех НИОТ уступает в выраженности и стойкости эффекта схемам

с эфавирензом. Так, через 48 недель терапии концентрация вирусной РНК была ниже 200 мл^{-1} у 74% больных, получавших абакавир + зидовудин + ламивудин, и у 89%, получавших эфавиренз [168, 169]. В виду неясной продолжительности вирусологического эффекта, сомнительной эффективности у леченных детей, последних данных сравнительного клинического испытания у взрослых схемы абакавир + зидовудин + ламивудин и схем на основе эфавиренза, а также с учетом риска смертельных реакций гиперчувствительности на абакавир [126, 127], комбинация абакавир + зидовудин + ламивудин не может быть отнесена к числу настоятельно рекомендуемых и включена в группу рекомендуемых для первой схемы антиретровирусной терапии у детей.

Условно рекомендуемые первые схемы антиретровирусной терапии у детей (табл. 11)

Схемы из двух НИОТ относятся к условно рекомендуемым. Эти схемы можно назначать, если врач, ребенок или ухаживающий за ним взрослый сомневаются в соблюдении более сложного режима лечения. Следует отметить, что недостаточное подавление репликации ВИЧ, которое, в частности, возможно при назначении только двух НИОТ, чревато устойчивостью к использованным и другим НИОТ. Таким образом, схему из только двух НИОТ следует назначать только в исключительных случаях.

Не рекомендуемые первые схемы антиретровирусной терапии у детей (табл. 11)

Не рекомендуется использовать антиретровирусную монотерапию, некоторые комбинации двух НИОТ (зидовудин + ставудин; зальцитабин + диданозин, зальцитабин + ставудин и зальцитабин + ламивудин), а также саквинавир в качестве единственного ИП (табл. 11). Препараты в этих сочетаниях либо подавляют эффект друг друга, либо усиливают побочное действие друг друга, либо недостаточно снижают вирусную нагрузку. Эмтрицитабин не рекомендуется сочетать с ламивудином, поскольку эти лекарственные средства обладают сходной структурой, и для развития устойчивости к обоим ВИЧ достаточно единственной мутации (M184V). Как уже отмечалось, у детей не удалось установить необходимую дозу саквинавира, и для достижения достаточной сывороточной концентрации этот препарат необходимо усиливать другим ИП (нелфинавиром или ритонавиром в низкой дозе), однако данных о дозах этой комбинации у детей пока не достаточно [148, 150].

Малоизученные первые схемы антиретровирусной терапии у детей (табл. 11)

Многие средства и их комбинации не достаточно изучены, чтобы рекомендовать включать их в первую схему антиретровирусной терапии у детей. К ним относятся: делавирдин (его клинические испытания среди детей не проводились, и он не выпускается в жидкой лекарственной форме); комбинации двух ИП, кроме препарата лопинавир/ритонавир (об их дозах и безопасности у детей известно слишком мало); комбинации трех препаратов разных групп (НИОТ + ННИОТ + ИП), кроме прошедшей клинические испытания среди детей и доказавшей свою эффективность комбинации эфавиренз + нелфинавир + один или два НИОТ [132]; а также комбинации с тенофовиром, энфувиртидом, эмтрицитабином, атазанавиром, типранавиром и фосампренавиром (данные об их фармакокинетике и безопасности у детей не опубликованы, и они не выпускаются в жидких лекарственных формах).

Дозы антиретровирусных средств у новорожденных

Данные о дозах антиретровирусных средств у новорожденных ограничены. Лучше других в этой возрастной группе исследован зидовудин. Рекомендации по его применению основаны на данных фармакокинетических исследований среди доношенных новорожденных [170]. Зидовудин метаболизируется в печени (путем конъюгации с глюкуроновой кислотой), а она у новорожденных функционирует не в полную силу. В связи с этим периоды полужизни и элиминации зидовудина у новорожденных больше, чем у старших детей, что требует коррекции доз. Доношенному новорожденному зидовудин следует назначать каждые 6 часов — либо по 2 мг/кг внутрь, либо по 1,5 мг/кг внутривенно. В печени недоношенного новорожденного метаболизм препаратов замедлен в еще большей степени. Установлено, что у недоношенных, гестационный возраст которых менее 34 недель, элиминация препаратов происходит значительно медленнее, чем у доношенных детей [171, 172]. Результаты клинического испытания I фазы зидовудина у недоношенных (РАСТГ 331)

показали, что в этой группе новорожденных зидовудин следует назначать по 1,5 мг/кг внутривенно или по 2,0 мг/кг внутрь каждые 12 часов, а затем каждые 8 часов: новорожденным с гестационным возрастом 30 недель и более — с возраста 2 недели, новорожденным с гестационным возрастом менее 30 недель — с возраста 4 недели [172].

У новорожденных изучены также безопасность и фармакокинетика ламивудина: как в отдельности, так и в сочетании с зидовудином, который вводили ребенку в течение первой недели жизни и который его мать получала во время беременности [173, 174]. Элиминация ламивудина у новорожденных тоже оказалась замедленной. На основании данных этого исследования, новорожденным ламивудин рекомендуется назначать в дозе, которая вдвое меньше (по 2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки) обычной детской (по 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки). Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) зидовудина при введении в дозе 4 мг/кг 2 раза в сутки оказалась аналогичной зарегистрированной в небольшом южноафриканском исследовании (оно изучало профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку с помощью зидовудина и ламивудина среди 16 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами [174]), в котором зидовудин назначали в стандартной дозе для новорожденных по 2 мг/кг каждые 6 часов. Однако эффективность этих двух режимов введения зидовудина не сравнивалась. Нет данных и о фармакокинетике ламивудина у детей 2—6 недель, и возраст, в котором скорость его экскреции приближается к обычной для детей, не установлен. В то же время известно, что скорость клубочковой фильтрации за первые 4 недели жизни возрастает примерно вдвое, и примерно к 30 неделе жизни скорость выведения препаратов почками становится такой же, как у взрослых. Исходя из этих данных, в клиническом испытании II фазы (РАСТГ 356) ВИЧ-инфицированным детям старше 4 недель ламивудин назначают в более высокой дозе 4 мг/кг 2 раза в сутки.

Безопасность и фармакокинетика диданозина, назначаемого беременной и затем новорожденному, изучали в исследовании РАСТГ 249 [175]. Новорожденным диданозин давали внутрь в дозе 60 мг/м² в возрасте 12—24 часов и в 6 недель. Фармакокинетика диданозина у четырех новорожденных оказалась различной. У трех из них в 6 недель элиминация диданозина при приеме внутрь оказалась более быстрой и период его полужизни короче, чем в возрасте 1 суток. В среднем период полужизни диданозина в возрасте 1 суток составил 135 минут, а в 6 недель — 68 минут. Изучение фармакокинетики диданозина в различных дозах у ВИЧ-инфицированных новорожденных (исследование РАСТГ 239) показало, что у детей в возрасте до 90 суток фармакокинетика препарата оптимальна при его введении в дозе 50 мг/м² каждые 12 часов.

В Таиланде у ВИЧ-инфицированных новорожденных исследовали особенности фармакокинетики ставудина (1 мг/кг 2 раза в сутки) и диданозина (100 мг/м² 1 раз в сутки) [176]. Было установлено, что AUC и максимальная сывороточная концентрация ставудина у новорожденных не отличаются от обычных для детей. Следовательно, новорожденным ставудин можно назначать в стандартных детских дозах. Сывороточная концентрация диданозина при назначении его по 100 мг/м² 1 раз в сутки у новорожденных оказалась несколько выше обычно наблюдаемой у детей. В исследовании РАСТГ 332 изучали фармакокинетику ставудина при его однократном применении в дозе 1 мг/кг внутрь в возрасте 6 и 42 суток. Было установлено, что в возрасте 6 суток экскреция ставудина происходит медленнее и его период полужизни больше, чем в возрасте 42 суток, однако AUC и максимальная сывороточная концентрация не менялись [177].

Получены предварительные данные исследования фармакокинетики абакавира (РАСТГ 321) [178]. Абакавир назначали новорожденным младше 30 суток однократно внутрь в дозе 2 мг/кг. Было установлено, что его экскреция у новорожденных замедлена, а период полужизни значительно увеличен. Так, при введении новорожденному абакавира в дозе 2 мг/кг его сывороточная концентрация не меньше или даже больше, чем у более старшего ребенка при введении в стандартной дозе 8 мг/кг. В клиническом испытании II фазы (РАСТГ 356) абакавир детям старше 30 суток назначают по 8 мг/кг 2 раза в сутки.

Применение невирапина у ВИЧ-инфицированных женщин в родах и у новорожденных на 2-е или 3-и сутки жизни (2 мг/кг однократно внутрь) прошло клинические испытания I фазы [179]. Было установлено, что период полужизни невирапина у новорожденных больше, чем у старших детей. Соответственно, его дозы при назначении новорожденным должны быть несколько ниже обычных детских доз. После однократного введения невирапина (в первые 48—72 часа жизни) новорожденным, матери которых получали невирапин в родах, сывороточная концентрация препарата превосходит желаемую концентрацию в 100 нг/мл (в 10 раз больше 50% подавляющей концентрации) вплоть до 7-х суток жизни. Как позднее показало клиническое испытание III фазы в Уганде, назначение невирапина по этой схеме женщине во время родов и ее новорожденному на 2—3-и сутки жизни существенно снижает риск перинатальной передачи ВИЧ [133].

Дозы невирапина, необходимые не для профилактики передачи ВИЧ, а для лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных, изучены хуже. По некоторым данным, у новорожденных элиминация невирапина после его однократного применения в дозе 2 мг/кг происходит медленнее, чем у более старших детей, но почти так же, как у взрослых [179]. Однако регулярное применение невирапина изучено только у детей 2 месяцев и старше. Установлено, что у детей самой младшей группы невирапин выводится медленнее, чем у более старших, но быстрее, чем у взрослых. Иными словами, механизмы метаболизма невирапина в первые 2 месяца жизни стремительно развиваются [180]. Еще одно исследование фармакокинетики невирапина при его однократном

применении проведено среди 10 новорожденных, чьи ВИЧ-инфицированных матери получали невирапин не однократно, а регулярно во время беременности. Оказалось, что у четверых из 10 детей одна доза невирапина (2 мг/кг внутрь в возрасте 48—72 часа) не позволяет поддерживать необходимую сывороточную концентрацию 100 нг/мл до 7-го дня жизни. По-видимому, это происходит из-за индукции печеночных ферментов, участвующих в метаболизме невирапина, еще во внутриутробном периоде. Таким образом, детям женщин, получавших невирапин во время беременности, однократного введения невирапина на первой неделе жизни, видимо, не достаточно [181]. В настоящее время дозы невирапина, необходимые детям в возрасте от 15 суток до 3 месяцев изучаются в клиническом испытании II фазы (РАСТG 356). Детям в возрасте 15—29 суток невирапин назначают по 5 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 суток, затем по 120 мг/м² внутрь каждые 12 часов в течение еще 14 суток и, наконец, по 200 мг/м² внутрь каждые 12 часов.

В клиническом испытании I фазы изучена фармакокинетика нелфинавира, ритонавира, саквинавира или индинавира в сочетании с базовой комбинацией зидовудин + ламивудин у беременных ВИЧ-инфицированных женщин. Установлено, что трансплацентарный транспорт этих препаратов незначителен. Кроме того, оказалось, что в пуповинной крови детей, рожденных 68 женщинами, которые получали во время беременности ИП, концентрация препаратов в большинстве случаев (во всех случаях применения индинавира и саквинавира) была неопределимой, а в остальных — очень низкой [182]. Клиническое испытание I фазы нелфинавира и ритонавира у беременных включала также изучение результатов введения ИП в сочетании с зидовудином и ламивудином новорожденным в течение 6 недель. Испытание показало, что концентрация нелфинавира в крови этих детей в течение первого года жизни изменялась весьма по-разному и, по-видимому, для достижения необходимой сывороточной концентрации препарат новорожденным следует назначать в дозах, значительно превышающих стандартные детские и взрослые дозы [112, 183, 184]. По результатам клинического испытания I фазы РАСТG 353, при введении нелфинавира новорожденным по 10 мг/кг 3 раза в сутки в течение 6 первых недель жизни достичь необходимой сывороточной концентрации не удастся, а при введении нелфинавира по 40 мг/кг 2 раза в сутки препарат обнаруживается в достаточной сывороточной концентрации у 72% детей, но у остальных 28% необходимого уровня не достигает [185]. Судя по предварительным данным клинического испытания II фазы РАСТG 356, при назначении новорожденным 15 суток жизни и старше нелфинавира по 30 мг/кг 3 раза в сутки достигнуть требуемой сывороточной концентрации препарата тоже не удастся. В настоящее время в этой возрастной группе изучается целесообразность применения нелфинавира по 55—65 мг/кг 2 раза в сутки. Младенцам старше 3 месяцев невирапин вводят по 30 мг/кг 3 раза в сутки. Похожие результаты получены и в клиническом испытании ритонавира (РАСТG 345). Оно показало существенные колебания сывороточной концентрации ритонавира у новорожденных, но в целом она была ниже, чем у старших детей и взрослых, а элиминация препарата происходила быстрее, и дозы 350 мг/м² и 450 мг/м² не позволили достичь достаточной сывороточной концентрации у значительной доли новорожденных [105]. Сведения о дозах других ИП у новорожденных на сегодня отсутствуют.

Изменение схемы антиретровирусной терапии

Показания к изменению схемы антиретровирусной терапии

На фоне антиретровирусной терапии необходим тщательный контроль за соблюдением врачебных назначений, вирусологическим, иммунологическим и клиническим эффектами лечения, признаками непереносимости и побочного действия препаратов. Ниже перечислены основные проявления, требующие пересмотра и, возможно, изменения схемы антиретровирусной терапии.

- а) Неудача лечения — прогрессирование ВИЧ-инфекции, проявляющееся вирусологическим, иммунологическим или клиническим ухудшением (табл. 12).
- б) Тяжелые побочные эффекты или непереносимость препаратов.
- в) Появление данных, свидетельствующих о большей эффективности другого препарата или другой схемы терапии.

Если антиретровирусная терапия дает недостаточный эффект или безуспешна, прежде всего следует оценить вероятность несоблюдения врачебных назначений. Следует помнить, что причиной неудачи лечения бывают даже небольшие погрешности в его режиме. Иногда понять истинную причину неэффективности лечения удастся только, установив строгий контроль за приемом препаратов и, возможно, госпитализировав больного.

Вопросы соблюдения врачебных назначений требуют тщательной оценки и коррекции при назначении каждой новой схемы антиретровирусной терапии. Заниматься просвещением семьи больного, учить взрослых правильно давать ребенку препараты, проводить беседы о важности соблюдения режима следует заранее — до того, как начнется лечение. Кроме того, в первые несколько месяцев необходимо часто и тщательно осматривать ребенка, поддерживать и обучать его родных, следить за соблюдением врачебных назначений,

побочным действием препаратов, оценивать вирусологический эффект лечения.

Вирусологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии

Антиретровирусная терапия и у детей, и у взрослых преследует одни и те же цели. В их числе — вирусологический успех. Учитывая, что главным критерием оценки вирусологического успеха терапии у ВИЧ-инфицированных детей является концентрация вирусной РНК, Рабочая группа составила настоящие рекомендации на основании имеющихся данных, а при их отсутствии — на основании своего клинического опыта. С появлением новых сведений рекомендации могут потребовать изменений.

В идеале антиретровирусная терапия должна максимально подавить репродукцию ВИЧ. Если это удастся, концентрация вирусной РНК сокращается до неопределимой лабораторными методами. У ВИЧ-инфицированных детей добиться такого результата удастся не всегда. У детей, заразившихся ВИЧ в перинатальном периоде, как правило, концентрация вирусной РНК очень высока, и клинический успех лечения у них очевиден даже при неполном ее снижении. В то же время, неполное подавление репродукции ВИЧ связано с повышенным риском мутаций вируса и лекарственной устойчивости. Изменяя схему антиретровирусной терапии, необходимо учитывать, насколько новая схема ограничивает выбор антиретровирусных препаратов в будущем.

У взрослых рекомендовано изменять антиретровирусную терапию на основании данных о концентрации вирусной РНК [5]. У детей и младенцев, инфицированных ВИЧ в перинатальном периоде, концентрация вирусной РНК, при которой начинается лечение, выше, чем у большинства взрослых. В связи с этим вирусологический эффект лечения у детей, как правило, проявляется позже. Кроме того, у детей снизить концентрацию вирусной РНК до неопределимой удастся гораздо реже, причем даже при использовании наиболее мощных схем ВААРТ, включающих два НИОТ и один ИП. Соответственно, вирусологические показания к изменению антиретровирусной терапии у детей несколько отличаются от принятых у взрослых. Рекомендации для взрослых ВИЧ-инфицированных следует соблюдать при лечении ВИЧ-инфицированных подростков.

Вирусологический эффект первой или новой схемы терапии следует оценить через 4 недели ее применения. Следует помнить, что срок достижения максимального вирусологического эффекта зависит от исходной вирусной нагрузки, зарегистрированной перед началом лечения. Добившись максимального вирусологического эффекта терапии, необходимо следить, чтобы он сохранялся, и определять концентрацию вирусной РНК раз в 3 месяца. Вирусологическим показанием к изменению схемы терапии служит отсутствие вирусологического эффекта или повышение концентрации вирусной РНК, подтвержденное по крайней мере двумя исследованиями с интервалом в неделю. Если концентрация вирусной РНК на фоне терапии не сокращается или растет, рекомендуется провести исследования на лекарственную устойчивость.

Ниже перечислены вирусологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии у детей. В каждой из приведенных ситуаций причиной неудачи лечения может быть несоблюдение врачебных назначений. Устранить все его причины необходимо до начала новой схемы антиретровирусной терапии.

- **За 8—12 недель антиретровирусной терапии не удалось добиться минимально приемлемого вирусологического успеха.** Минимально приемлемым вирусологическим успехом ВААРТ считается сокращение исходной концентрации вирусной РНК в 10 раз (1,0 log).
- **За 4—6 месяцев антиретровирусной терапии не удалось добиться снижения концентрации вирусной РНК до неопределимой.** На фоне антиретровирусной терапии концентрация вирусной РНК должна стать и как можно дольше сохраняться неопределимой, однако некоторые данные свидетельствуют, что такой эффект не всегда достижим. Следует также учитывать, что у детей выбор антиретровирусных препаратов ограничен. В связи с этим, рассматривая вопрос об изменении схемы лечения, следует учитывать исходную концентрацию вирусной РНК. Так, если вирусная РНК определяется, но ее концентрация стойко сократилась в 30—100 раз (1,5—2,0 log), немедленно менять схему терапии, возможно, не целесообразно.
- **Концентрация вирусной РНК, которая на фоне терапии стала неопределимой, вновь определяется, и это подтверждено повторными исследованиями.** Если концентрация вирусной РНК возросла незначительно (составляет не более 5 000 мл⁻¹), ее необходимо повторно определять через короткие интервалы. Стойко определяемая или растущая концентрация вирусной РНК указывает на репродукцию устойчивых к используемым антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ.
- **Подтвержденный повторными исследованиями рост концентрации вирусной РНК после стойкого, но неполного вирусологического успеха лечения.** В таких случаях менять схему антиретровирусной терапии оправдано, если концентрация вирусной РНК стала больше минимальной,

достигнутой на фоне терапии, у детей до 2 лет — в 3 раза и более ($> 0,5 \log$), у детей старше 2 лет — в 5 раз и более ($> 0,7 \log$).

Иммунологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии

У ВИЧ-инфицированных детей доля и число лимфоцитов CD4 независимо отражают риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти. [51, 52]. Изучение возможности составления долгосрочного прогноза смерти ВИЧ-инфицированного ребенка на основании концентрации вирусной РНК и доли лимфоцитов CD4 показало, что сокращение доли лимфоцитов CD4 (исходно или в период наблюдения) от нормы на каждые 5% сопровождается повышением риска смерти в 1,3 раза (95% доверительный интервал 1,2—1,5), независимо от концентрации вирусной РНК [51]. Прогноз у детей с долей лимфоцитов CD4 менее 15% (иммунологическая стадия 3) тоже оказался связан со степенью сокращения доли лимфоцитов CD4: у детей с долей лимфоцитов CD4 менее 5% ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем у детей с долей лимфоцитов CD4 10—14% (табл. 3).

Сокращение числа или доли лимфоцитов CD4 служит показанием к изменению схемы антиретровирусной терапии, только если оно подтверждено повторным исследованием, проведенным не ранее чем через неделю. Ниже перечислены возможные иммунологические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей.

- Переход на следующую иммунологическую стадию ВИЧ-инфекции (табл. 1). Следует учесть, что иногда переход на следующую иммунологическую стадию вызван незначительным сокращением доли лимфоцитов CD4 (например, с 26% до 24% или с 16% до 14%). Изменения в пределах одной стадии бывают более выраженными и тревожными (например, с 35% до 25%).
- Стойкое снижение доли лимфоцитов CD4 на 5% и более у детей с исходным показателем ниже 15% (иммунологическая стадия 3) — например, с 15% до 10% или с 10% до 5%.
- Быстрое и значительное сокращение числа лимфоцитов CD4 (например, на 30%, менее чем за 6 месяцев).

Как правило, на фоне ВААРТ число и доля лимфоцитов CD4 возрастают. Если этого не происходит у ребенка с иммунологической стадией 3, необходимо срочно изучить все имеющиеся возможности для изменения схемы антиретровирусной терапии.

Клинические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии

У детей признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции и ухудшения прогноза иногда служит изменение клинической картины на фоне антиретровирусной терапии. Ниже приведены клинические показания к изменению схемы антиретровирусной терапии.

- Прогрессирующее нарушение нервно-психического развития (повторные обследования выявляют два или более из следующих симптомов: задержка развития головного мозга; подтвержденное данными психометрических тестов нарушение когнитивных функций; клинически выраженные двигательные расстройства). В таких случаях в новую схему антиретровирусной терапии необходимо включить по крайней мере один препарат с высокой проникающей способностью в ЦНС (например, зидовудин или невирапин: отношение их концентрации в спинномозговой жидкости к сывороточной концентрации превышает 0,5).
- Задержка физического развития (стойкое замедление прибавки веса и роста, несмотря на правильное питание, в отсутствие других, кроме ВИЧ-инфекции, причин).
- Клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции — переход на следующую клиническую стадию (табл. 2). Чем выше стадия заболевания, тем хуже прогноз. В то же время, при стойком иммунологическом и вирусологическом эффекте лечения клиническое прогрессирование (например, переход из клинической стадии А в клиническую стадию В) не всегда требует смены терапии. Так, если лечение было начато при тяжелом иммунодефиците, развитие новой оппортунистической инфекции может быть обусловлено сохраняющимся иммунодефицитом, несмотря на вирусологический успех лечения. Таким образом, если прогрессирование ВИЧ-инфекции не сопровождается нарастанием неврологических нарушений или задержкой физического развития, вопрос об изменении антиретровирусной терапии необходимо решать с учетом показателей ее иммунологической и вирусологической эффективности.

Подбор новой схемы антиретровирусной терапии

Состав новой схемы антиретровирусной терапии определяют причины, вынудившие отказаться от прежней схемы (побочные эффекты, индивидуальная непереносимость препаратов, несоблюдение врачебных назначений и так далее), а также имеющийся выбор антиретровирусных средств. Судить об эффективности различных комбинаций антиретровирусных средств у детей, по-видимому, можно на основании результатов клинических испытаний у взрослых. Однако этот подход не позволяет предугадать фармакокинетику и дозы препаратов, ближайшие и отдаленные побочные эффекты у ребенка. Решаясь изменить антиретровирусную терапию и назначить новые препараты ребенку, необходимо учитывать, насколько новая схема терапии ограничит выбор антиретровирусных средств в будущем.

При подборе новой схемы антиретровирусной терапии для леченного ребенка необходимо соблюдать перечисленные ниже правила.

- Если изменить антиретровирусную терапию вынудили тяжелые побочные эффекты или лекарственная непереносимость, новая схема должна по возможности включать средства с иным спектром побочного действия. Врач должен узнать все возможные побочные эффекты антиретровирусных препаратов, прежде чем включить их в новую схему лечения. Если изменение схемы антиретровирусной терапии необходимо из-за непереносимости одного средства, его допустимо заменить или снизить его дозу. Снижать дозу препарата до минимально допустимой терапевтической можно только при соблюдении следующих условий: 1) диапазон эффективных доз данного препарата известен; 2) тяжелые побочные эффекты возникли при сывороточной концентрации выше необходимой; 3) есть возможность регулярно определять сывороточную концентрацию препарата и следить за ее сохранением в пределах терапевтического диапазона. В ближайшее время после назначения новой схемы терапии ее эффективность оценивают по концентрации вирусной РНК, но иногда при недостаточной дозе препарата она возрастает не сразу, и только непродолжительность вирусологического успеха укажет на неверно подобранную дозу.
- Прежде чем менять схему антиретровирусной терапии из-за неэффективности (табл. 12), необходимо выяснить, не обусловлена ли неудача лечения несоблюдением врачебных назначений.
- Причиной неудачи лечения может быть недостаточная сывороточная концентрация антиретровирусных средств в результате нарушенного всасывания или ускоренного метаболизма. Как повышать, так и сокращать сывороточную концентрацию некоторых препаратов способна пища, и это тоже следует учесть при поиске причин безуспешности лечения. Иногда метаболизм лекарственных средств меняется в результате лекарственных взаимодействий, поэтому важно выяснить, какие еще препараты, включая безрецептурные и витамины, принимал больной, и могли ли они повлиять на эффективность терапии. Назначая новую схему антиретровирусной терапии, все эти факторы следует предусмотреть, соответствующим образом скорректировать дозы, рассказать ребенку или ухаживающему за ним взрослому о требованиях к приему пищи и других лекарственных средств.
- Причиной неудачи лечения у больного, строго соблюдавшего врачебные назначения, может быть устойчивость ВИЧ к одному или нескольким антиретровирусным препаратам. Исследовать устойчивость ВИЧ (генотипическую и фенотипическую) следует до отмены терапии и назначения новой схемы (см. раздел «Выявление лекарственной устойчивости»). По возможности в схеме ВААРТ следует заменить не менее двух препаратов. Заменять в прежней схеме единственный препарат или добавлять к ней еще один препарат не рекомендуется. В новую схему антиретровирусной терапии желательно включить не менее трех новых препаратов. При подборе новой схемы необходимо руководствоваться теми же принципами, что и при составлении первой схемы антиретровирусной терапии (табл. 11). Кроме того, необходимо принять во внимание вероятность перекрестной лекарственной устойчивости.
- При переходе на новую схему антиретровирусной терапии, особенно включающую ИП или ННИОТ, необходимо рассказать ребенку (если позволяет его возраст) и его близким, как важно соблюдать врачебные назначения. Медицинские работники должны понимать, что иногда режим терапии очень сложен из-за жестких и часто противоречащих друг другу требований к приему пищи или других антиретровирусных средств. Вкус препаратов, размер и число таблеток, частота приема — все это следует учитывать при подборе новой схемы терапии и обсуждать с ребенком (соответствующего возраста) и людьми, которые за ним ухаживают.
- Подбирая новую схему антиретровирусной терапии, следует учесть возможные лекарственные взаимодействия со всеми препаратами, которые принимает больной.
- Если антиретровирусная терапия безуспешна и требует изменения, а ни один из одобренных к применению препаратов использован в данном случае быть не может, ребенка следует направить к

специалисту по лечению ВИЧ-инфекции у детей, который может включить его в клиническое испытание.

- Ряд исследований, в основном среди взрослых, показал, что в некоторых случаях ВААРТ (как правило, включающая ИП) сохраняет иммунологическую (по данным о числе лимфоцитов CD4) и клиническую эффективность до 3 лет, несмотря на неполный вирусологический успех (концентрация вирусной РНК остается определяемой) [186-189]. В связи с этим больным, у которых при сохраняющейся вiremии число лимфоцитов CD4 растет, многие специалисты предпочитают продолжать прежнюю схему антиретровирусной терапии, пока она иммунологически эффективна. В то же время, чем дольше больной получает вирусологически неэффективную терапию, тем выше у него риск роста популяции устойчивых штаммов [108, 190]. В таких случаях при появлении каждого нового антиретровирусного средства желательно пытаться как можно скорее изменить схему терапии, чтобы избежать развития множественной и перекрестной лекарственной устойчивости. Чтобы подобрать оптимальную схему терапии, желательно посоветоваться со специалистом по лечению ВИЧ-инфекции у детей.
- Если изменить антиретровирусную терапию требует клиническое ухудшение, прежде всего необходимо принять во внимание качество жизни больного. Важно трезво оценить преимущества дальнейшего лечения (размножение ослабленных мутантных штаммов ВИЧ, улучшение состояния, несмотря на лекарственную устойчивость и так далее) и его недостатки. Решение о продолжении или отмене антиретровирусной терапии должно быть коллегиальным, его следует обсудить с другими специалистами, больным и его родными. Оно не должно противоречить стремлениям больного и его семьи и задачам лечения. Иногда прежняя, неэффективная схема терапии приводит к улучшению клинических и иммунологических показателей, поскольку на ее фоне преимущество получают ослабленные мутантные штаммы ВИЧ [191, 192].
- Часто разработать эффективную и безопасную схему антиретровирусной терапии мешает невозможность использовать мощные и в то же время хорошо переносимые препараты. Намереваясь заменить схему антиретровирусной терапии или некоторые ее составляющие, врач должен учитывать возможность в будущем дополнить схему средствами, которые пока проходят клинические испытания, но вскоре, возможно, будут одобрены. Сведения о клинических испытаниях помещены на сайте http://aidsinfo.nih.gov/clinical_trials, кроме того, о них можно узнать у специалиста по лечению ВИЧ-инфекции у детей.

О каждом средстве, которое предполагается включить в новую схему антиретровирусной терапии и о перекрестной устойчивости к антиретровирусным средствам можно узнать в специальной литературе [5]. Здесь эти сведения не приводятся, поскольку не имеют отношения к возрасту больных.

Выявление лекарственной устойчивости

Задача антиретровирусной терапии — снизить концентрацию вирусной РНК до неопределяемой наиболее чувствительными методами исследования (то есть до менее чем 50 мл⁻¹). Такой результат не всегда достижим у детей, инфицированных ВИЧ в перинатальном периоде, но стремиться к нему важно, поскольку именно в этом случае снижается вероятность генотипической и фенотипической устойчивости ВИЧ.

Тесты на генотипическую устойчивость выявляют определенные мутации ВИЧ. Они основаны на амплификации генетического материала ВИЧ и, как правило, способны выявить ту или иную мутацию в образце биологического материала с концентрацией вирусной РНК более 1000 мл⁻¹ [193]. Перечень наиболее распространенных мутаций ВИЧ-1, отвечающих за устойчивость к современным антиретровирусным препаратам, помещен на сайтах <http://hiv-web.lanl.gov/> и <http://hivdb.stanford.edu/>

Тесты на фенотипическую устойчивость позволяют определить способность ВИЧ, выделенного в культуре клеток, размножиться в присутствии того или иного препарата, установить 50% и 90% подавляющие концентрации препаратов *in vitro* и сравнить их с лабораторными штаммами вируса. Результаты этих тестов выражаются степенью устойчивости — числом, которое показывает, во сколько раз устойчивость выделенного ВИЧ отличается от определенной границы, ниже которой вирус считается чувствительным к препарату. Эти тесты сложнее тестов на генотипическую устойчивость, но сегодня их уже проводят в платных лабораториях.

Существует также метод, позволяющий по генотипической устойчивости предположить спектр фенотипической. Имеется крупная база данных, в которой собраны сведения об известных сочетаниях генотипической и фенотипической устойчивости. Определив мутации ВИЧ, выделенного у больного, в базе данных подбирают сведения о таких же мутациях. Соответствующая им фенотипическая устойчивость, предположительно, имеется и у больного. Результат этого исследования тоже выражается в виде степени устойчивости. Лабораторное заключение в таком случае содержит перечень выявленных мутаций ВИЧ и прогноз фенотипической устойчивости.

Клинические испытания среди взрослых с использованием лабораторных критериев показали, что при

изменении терапии на основании сведений о генотипической и фенотипической устойчивости ВИЧ, ближайшая вирусологическая эффективность терапии значительно выше, чем при изменении схемы лечения только на основании клинического суждения [194, 195]. Сведений об аналогичных исследованиях среди детей нет, однако большинство специалистов по ВИЧ-инфекции у детей считают, что репликация ВИЧ при лекарственной устойчивости у взрослых и детей происходит одинаково.

Рабочая группа рекомендует при замене антиретровирусной терапии в связи с вирусологической неэффективностью ориентироваться на результаты исследования лекарственной устойчивости ВИЧ (генотипической или фенотипической). Поскольку данных, которые позволили бы выбрать предпочтительный метод выявления лекарственной устойчивости ВИЧ у детей недостаточно, у каждого больного рекомендуется всегда использовать единожды выбранный метод. Оба метода выявления устойчивости, возможно, целесообразно использовать у детей со сложным анамнезом антиретровирусной терапии.

Тесты на лекарственную устойчивость следует проводить, когда больной еще получает неэффективную терапию и вирусная нагрузка превышает 1000 мл^{-1} . Если ни к одному из принимаемых больным препаратов устойчивость не выявлена, скорее всего, больной не соблюдает режим терапии. В этом случае необходимо предпринять меры по улучшению соблюдения врачебных назначений.

Дети леченных женщин могут быть инфицированы устойчивыми штаммами ВИЧ. Одно из первых исследований лекарственной устойчивости, проведенное среди новорожденных, у матерей которых присутствовали как дикие, так и мутантные штаммы ВИЧ, обнаружило у детей только дикие штаммы ВИЧ [196]. В то же время лекарственная устойчивость у недавно инфицированных детей встречается все чаще. Так, провирусы с мутациями лекарственной устойчивости в первые 6 месяцев жизни были выявлены у 12% ВИЧ-инфицированных детей, родившихся в Нью-Йорке в 1998—1999 годах [117]. Пока не доказано, что у ВИЧ-инфицированных детей младше 12 месяцев исследование лекарственной устойчивости способствует повышению эффективности первой схемы антиретровирусной терапии. Тем не менее, Рабочая группа считает его использование оправданным.

Наличие устойчивости к тому или иному препарату означает, что данный препарат, скорее всего, не сможет подавить репродукцию ВИЧ. В то же время отсутствие устойчивости к препарату не является гарантией его эффективности, тем более учитывая возможность перекрестной устойчивости. Тесты выявляют генотипическую и фенотипическую устойчивость только у преобладающих в организме штаммов ВИЧ. Если устойчивый штамм составляет не более 10%—20% популяции вируса, лекарственная устойчивость выявлена не будет. Иными словами, в организме могут присутствовать вирусы, устойчивые к препаратам, которые назначались прежде и в текущую схему антиретровирусной терапии не входят, однако выявить их невозможно — их так мало, что ни один из современных методов их не обнаружит. Малая концентрация таких устойчивых ВИЧ объясняется тем, что с отменой препарата, к которому они устойчивы, утрачивается их преимущество над другими штаммами ВИЧ. Именно поэтому очень важно полностью изучить анамнез антиретровирусной терапии, прежде чем включить в ее новую схему то или иное средство. Для решения вопроса о назначении антиретровирусной терапии младенцу или о ее изменении у ребенка необходимо проконсультироваться со специалистом по ВИЧ-инфекции у детей.

Лечение осложнений ВИЧ-инфекции

Инфекционные осложнения

К настоящим «Рекомендациям по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у детей» прилагаются два новых вспомогательных материала: «Лечение осложнений ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию» и «Побочные эффекты лекарственных средств». В них содержатся рекомендации по особым вопросам ведения ВИЧ-инфицированных детей, в том числе по лечению боли и питанию, а также разделы, посвященные отдельным побочным эффектам антиретровирусных средств, в том числе лактацидозу, гепатотоксичности, перераспределению жировых отложений и изменению внешности, гиперлиппротеидемии, гипергликемии, остеопении, гематологическим нарушениям, сыпи и реакциям гиперчувствительности. Предыдущие издания этих материалов ранее входили в дополнение к «Рекомендациям по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у детей», которое было выпущено в 1998 г. в виде приложения к журналу *Pediatrics*. Рабочая группа намерена обновлять вспомогательный материал «Лечение осложнений ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию» в соответствии с Рекомендациями Министерства здравоохранения и социальных служб США по применению антиретровирусных средств у ВИЧ-инфицированных детей. При необходимости в него будут включаться новые разделы по ведению детей и побочным эффектам лекарственных средств, либо ссылки на другие авторитетные издания, посвященные лечению ВИЧ-инфекции у детей.

Опубликованы рекомендации по профилактике оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых, разработанные Государственной службой здравоохранения США (USPHS) и Американским

обществом инфекционистов (IDSA) [197]. Ознакомиться с ними можно на сайте *AIDSinfo* в разделе [2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus](#). Кроме того, уже разработаны отдельные рекомендации по лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. В ближайшем будущем они будут опубликованы в Интернете.

Заключение

Рабочая группа постаралась собрать сведения об особенностях применения антиретровирусных средств у младенцев, детей и подростков, не повторяя данные, изложенные в рекомендациях по антиретровирусной терапии у взрослых [5]. Для получения основополагающей информации о патогенезе ВИЧ-инфекции и лекарственных взаимодействиях следует обратиться к рекомендациям для взрослых. Тогда как основные принципы лечения ВИЧ-инфицированных взрослых, детей и подростков одинаковы, при ведении ребенка следует учитывать уникальные особенности ВИЧ-инфекции у детей. Клинические испытания антиретровирусных препаратов среди детей и создание детских лекарственных форм нередко начинают только после завершения клинических испытаний препарата и получения одобрения к его применению среди взрослых. Несмотря на такое отставание, недостаток данных не должен препятствовать разработке практических обоснованных рекомендаций по ведению детей, и ее следует проводить наравне с клиническими испытаниями среди детей. Чтобы возможности лечения ВИЧ-инфицированных детей расширились, фармацевтические справочники должны содержать сведения, способствующие применению у детей всех одобренных FDA антиретровирусных препаратов.

Наконец, первостепенной важностью обладают клинические испытания как уже используемых, так и новых антиретровирусных препаратов, направленные на изучение их фармакокинетики, безопасности и эффективности в отношении особых проявлений ВИЧ-инфекции у детей. Клинические испытания среди детей следует проводить одновременно с клиническими испытаниями среди взрослых или по завершению их I фазы. Рабочая группа намерена обновлять свои рекомендации по мере появления новых сведений об антиретровирусной терапии у детей и подростков.

Таблицы и рисунки

Таблица 1. Классификация ВИЧ-инфекции у детей: иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4 у детей разного возраста. Пересмотренная классификация 1994 года.*

Иммунологическая стадия	< 12 месяцев		1—5 лет		6—12 лет	
	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Доля лимфоцитов CD4, %	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Доля лимфоцитов CD4, %	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Доля лимфоцитов CD4, %
Стадия 1: Иммунодефицит отсутствует	≥ 1500	≥ 25%	≥ 1000	≥ 25%	≥ 500	≥ 25 %
Стадия 2: Умеренный иммунодефицит	750—1499	15%—24%	500—999	15%—24%	200—499	15%—24%
Стадия 3: Тяжелый иммунодефицит	< 750	< 15%	< 500	< 15%	< 200	< 15%

* Источник: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (No. RR-12): p. 1-10.

Таблица 2. Классификация ВИЧ-инфекции у детей: клинические стадии ВИЧ-инфекции. Пересмотренная классификация 1994 года.*

Стадия N. Бессимптомная
Нарушения, причиной которых может быть ВИЧ-инфекция, отсутствуют, либо имеется только один из симптомов стадии А
Стадия А. Легкая
Имеется 2 или более из перечисленных ниже симптомов, но ни одного симптома стадий В и С: <ul style="list-style-type: none"> • Лимфаденопатия — одностороннее или двустороннее увеличение лимфоузлов (диаметр 0,5 см и более) в двух и более областях • Гепатомегалия • Спленомегалия • Дерматит • Паротит • Рецидивирующая или хроническая респираторная инфекция, синусит или средний отит
Стадия В. Средней тяжести
Наличие симптомов, которые могут быть отнесены на счет ВИЧ-инфекции, но не являются симптомами стадий А или С. Предлагаемый перечень симптомов не является исчерпывающим: <ul style="list-style-type: none"> • Анемия (Hb < 80 г%), нейтропения (< 1000 мкл⁻¹) или тромбоцитопения (< 100 000 мкл⁻¹), сохраняющиеся 30 дней и дольше • Бактериальный менингит, пневмония или сепсис (однократно) • Кандидоз полости рта (молочница), продолжающийся более 2 месяцев, у ребенка старше 6 месяцев • Кардиомиопатия • Цитомегаловирусная инфекция с началом в возрасте младше 1 месяца • Диарея — рецидивирующая или хроническая • Гепатит • Герпетический стоматит — рецидивирующий (более двух обострений за год) • Герпетические бронхит, пневмония или эзофагит с началом в возрасте младше 1 месяца • Опоясывающий лишай — не менее двух обострений, либо поражение двух или более дерматомов • Лейомиосаркома • Лимфоидная интерстициальная пневмония или гиперплазия лимфоидной ткани легких • Нокардиоз • Лихорадка, сохраняющаяся дольше месяца • Токсоплазмоз с началом в возрасте младше 1 месяца • Диссеминированная инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster (осложненная ветряная оспа)
Стадия С. Тяжелая
Наличие любого симптома СПИДа (по критериям 1987 года), кроме лимфоидной интерстициальной пневмонии (относится к стадии В).

* Источник: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994. 43 (No. RR-12): p. 1-10.

Таблица 3. Риск СПИДа и смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК у ВИЧ-

инфицированных детей, не получающих лечения, либо получающих монотерапию зидовудином.

Возраст	Доля лимфоцитов CD4				Концентрация вирусной РНК, мл ⁻¹			
	10%	20%	30%	40%	1 000 000	100 000	10 000	
<i>Риск СПИДа, % (95% доверительный интервал)</i>								
6 месяцев	51 (45—57)	31 (27—35)	20 (18—23)	16 (14—17)		24 (16—27)	14 (10—16)	11 (7—16)
1 год	40 (45—57)	21 (18—23)	13 (12—14)	9,9 (8,5—11,4)		21 (12—24)	11 (8—12)	7,8 (4,4—12,1)
2 года	29 (26—31)	12 (11—14)	7,2 (6,4—8,2)	5,9 (4,9—7,1)		19 (8—22)	8,1 (6,5—9,3)	5,3 (3,2—8,5)
5 лет	15 (12—18)	4,7 (3,9—5,7)	3,1 (2,5—4,0)	2,9 (2,1—3,8)		17 (5—21)	6,0 (4,5—8,0)	3,2 (2,1—4,9)
10 лет	7,4 (5,0—10,8)	2,2 (1,6—2,8)	1,8 (1,2—3,0)	1,7 (1,1—3,1)		16 (3—20)	5,1 (3,0—7,7)	2,2 (1,4—3,2)
<i>Риск смерти, % (95% доверительный интервал)</i>								
6 месяцев	30 (26—35)	12 (10—15)	6,4 (5,3—7,8)	4,6 (3,8—5,5)		9,7 (8,1—12,0)	4,1 (2,9—5,4)	2,7 (0,9—4,1)
1 год	20 (18—23)	6,8 (5,6—8,4)	3,3 (2,8—3,9)	2,5 (2,0—3,1)		8,8 (7,2—11,0)	3,1 (2,4—4,0)	1,7 (0,8—2,8)
2 года	12 (11—14)	3,1 (2,6—3,7)	1,5 (1,2—1,9)	1,2 (0,9—1,6)		8,2 (6,4—10,4)	2,5 (1,8—3,1)	1,1 (0,6—1,8)
5 лет	4,9 (3,8—5,9)	0,9 (0,7—1,2)	0,5 (0,3—0,7)	0,5 (0,3—0,7)		7,8 (5,9—10,2)	2,1 (1,4—2,9)	0,7 (0,4—1,0)
10 лет	2,1 (1,3—3,0)	0,3 (0,2—0,5)	0,2 (0,1—0,4)	0,2 (0,1—0,4)		7,7 (5,7—10,0)	2,0 (1,2—2,9)	0,6 (0,3—0,9)

Источник: HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Lancet 2003; 362:1605-11.

Таблица 4. Долгосрочный риск смерти ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от исходной концентрации вирусной РНК и доли лимфоцитов CD4*

Исходная концентрация вирусной РНК и исходная доля лимфоцитов CD4***	Число больных****	Смерть**	
		Число умерших	Риск смерти
≤ 100 000 мл⁻¹			
≥ 15%	103	15	15%
< 15%	24	15	63%
> 100 000 мл⁻¹			
≥ 15%	89	32	36%
< 15%	36	29	81%

* Данные клинического испытания внутривенного введения иммуноглобулина, проведенного Национальным институтом здоровья детей и человеческого развития (National Institute of Child Health and Human Development).

** Средняя продолжительность наблюдения 5,1 лет.

*** По данным анализа тест-системой NASBA® (Organon Teknika, Durham, North Carolina) с замороженной сывороткой.

**** Средний возраст 3,4 года.

Источник: Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis*, 1997. 175(5):1029-38.

Таблица 5. Меры, позволяющие повысить соблюдаемость антиретровирусной терапии

Подготовка к лечению	
	<ul style="list-style-type: none"> Установите с больным доверительные отношения и вместе определите цель лечения.
	<ul style="list-style-type: none"> Дождитесь, чтобы больной четко выразил желание лечиться и соблюдать назначения.
	<ul style="list-style-type: none"> Выясните, не страдает ли больной депрессией, сниженной самооценкой, не принимает ли наркотики. Эти расстройства препятствуют соблюдению режима антиретровирусной терапии, их желательно лечить до ее начала.
	<ul style="list-style-type: none"> Определите, кто именно может помочь больному соблюдать режим лечения: родные, друзья, медицинские работники, другие люди.
	<ul style="list-style-type: none"> Объясните больному и его родным, что соблюдение режима служит залогом успеха лечения.
	<ul style="list-style-type: none"> Поставьте задачу добиться 95% соблюдаемости, то есть приема больным не менее 95% назначенных доз.
	<ul style="list-style-type: none"> Предупредите больного и его родных, что неполное соблюдение режима лечения приводит к

	лекарственной устойчивости.
	<ul style="list-style-type: none"> Расскажите больному и его родным о лекарственной устойчивости и выборе антиретровирусных препаратов, объясните, что временное нарушение режима лечения способно навсегда ограничить возможности выбора лекарственных средств.
	<ul style="list-style-type: none"> Разработайте такой план лечения, который будет понятен больному и его семье и который им захочется выполнять.
	<ul style="list-style-type: none"> Оцените, сможет ли больной принимать препараты: например, проведите практическое занятие.
	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотрите возможность кратковременной госпитализации больного в начале лечения. Эта мера позволит обучать больного и оценить переносимость назначенных препаратов.
Режим лечения	
	<ul style="list-style-type: none"> Выбирайте самый простой из возможных режим — сведите к минимуму кратность приема и число таблеток.
	<ul style="list-style-type: none"> Выбирайте режим лечения, который проще всего приспособить к повседневной жизни больного и его семьи.
	<ul style="list-style-type: none"> По возможности выбирайте препараты с наиболее приятным вкусом.
	<ul style="list-style-type: none"> Выбирайте препараты, которые дают меньше побочных эффектов; расскажите больному о признаках побочного действия; предупреждайте и лечите побочные эффекты.
	<ul style="list-style-type: none"> Максимально упростите требования к приему пищи на фоне лечения.
	<ul style="list-style-type: none"> Не допускайте лекарственных взаимодействий.
Наблюдение	
	<ul style="list-style-type: none"> Оценивайте соблюдение режима лечения при каждой встрече с больным, а при необходимости и в промежутках между ними (например, по телефону).
	<ul style="list-style-type: none"> Постоянно поддерживайте больного, вселяйте в него уверенность, показывайте, что понимаете, насколько трудно бывает принимать больше 95% назначенных доз.
	<ul style="list-style-type: none"> Пользуйтесь наглядными пособиями: плакатами, календарями, наклейками.
	<ul style="list-style-type: none"> Используйте вспомогательные приспособления: таблетницы, памятки, будильники, пейджеры, таймеры.
	<ul style="list-style-type: none"> Поручите медицинской сестре или социальному работнику навещать больного или созваниваться с ним для контроля за соблюдением режима лечения.
	<ul style="list-style-type: none"> Если больной страдает депрессией или принимает наркотики (установлено, что эти нарушения ухудшают соблюдаемость), предложите ему обратиться в группы взаимопомощи или

	предоставьте ему возможность получать индивидуальную помощь.
	<ul style="list-style-type: none"> • Организуйте фармацевтический контроль за соблюдением режима лечения.
	<ul style="list-style-type: none"> • Оцените необходимость временной гастростомии.
	<ul style="list-style-type: none"> • При явной вирусологической неудаче лечения рассмотрите возможность кратковременной госпитализации, чтобы изучить соблюдение режима лечения и показать больному, насколько важен для успеха лечения правильный прием антиретровирусных средств.

Таблица 6. Показания к антиретровирусной терапии у детей младше 12 месяцев

В таблице представлены ориентировочные показания, в каждом конкретном случае они могут меняться. При рассмотрении вопроса о начале антиретровирусной терапии необходимо учитывать: риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (по доле лимфоцитов CD4), потенциальную пользу и вред терапии, способность взрослого, ухаживающего за ребенком, соблюдать врачебные назначения. Особенно важным является соблюдение врачебных назначений. Все факторы, способные помешать ему, следует вместе с близкими ребенка выявить, обсудить и устранить до начала терапии.

Клиническая стадия		Доля лимфоцитов CD4	Концентрация вирусной РНК*	Рекомендации
Симптомы присутствуют (клинические стадии А, В или С)	<i>ИЛИ</i>	<25% (иммунологическая стадия 2 или 3)	Любая	Начать лечение
Бессимптомная (клиническая стадия N)	<i>И</i>	≥25% (иммунологическая стадия 1)	Любая	Лечение возможно**

* У ВИЧ-инфицированных детей младше 12 месяцев концентрация вирусной РНК выше, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Поскольку у детей младше 12 месяцев она выше в целом, а ее уровень бывает одинаковым как при быстром развитии ВИЧ-инфекции, так и при более благоприятном ее течении, судить по ней о состоянии ребенка младше 12 месяцев сложно.

** Поскольку у детей младше 12 месяцев ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у старших детей и взрослых, многие специалисты считают, что антиретровирусная терапия показана всем детям младше 6 или 12 месяцев, независимо от клинических, вирусологических или иммунологических данных.

Таблица 7. Показания к антиретровирусной терапии у детей 12 месяцев и старше

В таблице представлены ориентировочные показания, в каждом конкретном случае они могут меняться. При рассмотрении вопроса о начале антиретровирусной терапии необходимо учитывать: риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (по доле лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК), потенциальную пользу и вред терапии, способность взрослого, ухаживающего за ребенком, соблюдать врачебные назначения. Особенно важным является соблюдение врачебных назначений. Все факторы, способные помешать ему, следует вместе с близкими ребенка выявить, обсудить и устранить до начала терапии.

Клиническая стадия		Доля лимфоцитов CD4	Концентрация вирусной РНК	Рекомендации
СПИД (клиническая стадия)	<i>ИЛИ</i>	<15% (иммунологическая)	любая	Начать лечение

С)			стадия 3)			
Легкая или средней тяжести (клиническая стадия А или В)	ИЛИ	15-25%* (иммунологическая стадия 2)	ИЛИ	$\geq 100\ 000\ \text{мл}^{-1**}$	Лечение возможно	
Бессимптомная (клиническая стадия N)	И	>25% (иммунологическая стадия 1)	И	$< 100\ 000\ \text{мл}^{-1**}$	Часто терапию откладывают и устанавливают тщательное наблюдение за клиническими, иммунологическими и вирусологическими показателями	

* Многие специалисты антиретровирусную терапию начинают, если доля лимфоцитов CD4 составляет 15%—20%, и откладывают, если доля лимфоцитов CD4 составляет 21%—25%.

** Специалисты по лечению ВИЧ-инфекции у детей расходятся во мнении, при какой концентрации вирусной РНК у детей с нормальными клиническими и иммунологическими показателями следует начинать терапию. Некоторые специалисты считают, что в таких случаях показанием к антиретровирусной терапии служит концентрация вирусной РНК $50\ 000\text{—}100\ 000\ \text{мл}^{-1}$.

Таблица 8. Преимущества и недостатки нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы

	Преимущества	Недостатки
Общие сведения		
Схемы на основе НИОТ и НтИОТ	Преимущества НИОТ: <ul style="list-style-type: none"> минимальные лекарственные взаимодействия; позволяют держать в резерве ИП и ННИОТ; перекрестная устойчивость к препаратам этой группы развивается редко; режим приема более щадящий, чем у схем на основе ИП, и лучше соблюдается больными; имеется комбинированный препарат зидовудин/ламивудин/абакавир (Тризивир), который можно назначать старшим (крупным) детям и который позволяет уменьшить число принимаемых таблеток 	Недостатки НИОТ: <ul style="list-style-type: none"> все препараты группы способны вызывать редкие, но крайне тяжелые, в том числе смертельные, случаи лактацидоза и жировой дистрофии печени; у взрослых Тризивир оказался менее эффективен, чем схемы на основе эфавиренза или индинавира; при использовании Тризивира вероятны реакции гиперчувствительности на абакавир
Настоятельно рекомендуемые комбинации		
Зидовудин + ламивудин	<ul style="list-style-type: none"> Богатый опыт применения у детей; имеется комбинированный препарат (для более старших, крупных детей); 	<ul style="list-style-type: none"> Зидовудин подавляет кроветворение; устойчивость к ламивудину обеспечивается

	<ul style="list-style-type: none"> • жидкая лекарственная форма приятна на вкус; • можно принимать с пищей 	единственной мутацией
Зидовудин + диданозин	<ul style="list-style-type: none"> • Богатый опыт применения у детей; • старшим детям, способным глотать таблетки, при допустимости взрослых доз можно назначить диданозин длительного действия (Видекс) 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> • Зидовудин подавляет кроветворение; • диданозин нейротоксичен и вызывает панкреатит; • жидкая лекарственная форма диданозина хуже на вкус, чем препарат ламивудина; • связь с приемом пищи (диданозин следует принимать за час до или через 2 часа после еды)
Ставудин + ламивудин	<ul style="list-style-type: none"> • Удовлетворительный опыт применения у детей; • жидкая лекарственная форма приятна на вкус; • можно принимать с пищей; • старшим детям, способным глотать таблетки, при допустимости взрослых доз можно назначить ставудин длительного действия (Зерит) 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> • Ставудин чаще других НИОТ вызывает гиперлактатемию и лактацидоз, липодистрофию, нейропатию, гиперлипопротеидемию; • устойчивость к ламивудину обеспечивается единственной мутацией
Рекомендуемые комбинации		
Абакавир + зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> • Жидкая лекарственная форма приятна на вкус; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможна реакция гиперчувствительности на абакавир; • зидовудин подавляет кроветворение;
Абакавир + ламивудин	<ul style="list-style-type: none"> • Жидкая лекарственная форма приятна на вкус; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможна реакция гиперчувствительности на абакавир; • устойчивость к ламивудину обеспечивается единственной мутацией
Диданозин + ламивудин	<ul style="list-style-type: none"> • Старшим детям, способным глотать таблетки, при допустимости взрослых доз можно назначить диданозин длительного действия (Видекс) 1 раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> • Связь с приемом пищи (диданозин следует принимать за час до или через 2 часа после еды); • диданозин нейротоксичен и вызывает панкреатит, особенно в сочетании с ламивудином; • устойчивость к ламивудину обеспечивается единственной мутацией
Условно рекомендуемые комбинации		
Ставудин + диданозин	<ul style="list-style-type: none"> • Можно принимать с пищей; 	<ul style="list-style-type: none"> • Ставудин чаще других

	<ul style="list-style-type: none"> • старшим детям, способным глотать таблетки, при допустимости взрослых доз можно назначить диданозин длительного действия (Видекс) 1 раз в сутки; • старшим детям, способным глотать таблетки, при допустимости взрослых доз можно назначить ставудин длительного действия (Зерит) 1 раз в сутки 	<p>НИОТ вызывает гиперлактаемию и лактацидоз, липодистрофию, нейропатию, гиперлиппротеидемию;</p> <ul style="list-style-type: none"> • в сочетании усиливается побочное действие препаратов (нейротоксичность, лактацидоз, жировая дистрофия печени); • связь с приемом пищи (диданозин следует принимать за час до или через 2 часа после еды)
Зидовудин + зальцитабин	<ul style="list-style-type: none"> • Можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Зальцитабин не выпускается в жидкой лекарственной форме • зальцитабин уступает в эффективности другим НИОТ; • зидовудин подавляет кроветворение; • зальцитабин вызывает тяжелую нейропатию
Малоизученные препараты		
Тенофовир	<ul style="list-style-type: none"> • Устойчивость развивается медленно; • прием 1 раз в сутки (у взрослых); • менее вреден для митохондрий, чем НИОТ; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Дозы и безопасность у детей не изучены; • возможно побочное действие на кости и почки; • повышает сывороточную концентрацию диданозина и может усилить его побочное действие
Эмтрицитабин	<ul style="list-style-type: none"> • Прием 1 раз в сутки (у взрослых); • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Сведения о применении в комбинациях из двух НИОТ у детей ограничены
Не рекомендуемые комбинации		
Зидовудин + ставудин		<ul style="list-style-type: none"> • Фармакологически несовместимы, подавляют антиретровирусный эффект друг друга
Зальцитабин + ставудин		<ul style="list-style-type: none"> • Оба нейротоксичны; • зальцитабин не выпускается в жидкой лекарственной форме
Зальцитабин + диданозин		<ul style="list-style-type: none"> • Оба нейротоксичны; • зальцитабин не выпускается в жидкой

		лекарственной форме
Зальцитабин + ламивудин		<ul style="list-style-type: none"> • Оба нейротоксичны; • зальцитабин не выпускается в жидкой лекарственной форме
Эмтрицитабин + ламивудин		<ul style="list-style-type: none"> • Сходное строение; • Устойчивость к обоим средствам обеспечивается одной мутацией (M184V)

Таблица 9. Преимущества и недостатки нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

	Преимущества	Недостатки
Общие сведения		
Схемы на основе ННИОТ	Преимущества ННИОТ: <ul style="list-style-type: none"> • в меньшей, чем ИП, степени вызывают нарушения липидного обмена и перераспределение жира; • позволяют держать в резерве ИП; • число таблеток меньше и режим приема проще (лучше соблюдается больными), чем при использовании схем с ИП. 	Недостатки ННИОТ: <ul style="list-style-type: none"> • устойчивость развивается в результате единственной мутации, перекрестная к другим ННИОТ; • все ННИОТ, но чаще других невирапин, дают (редко) тяжелые и угрожающие жизни побочные эффекты, в том числе синдром Стивенса—Джонсона, поражение печени; • в метаболизме участвуют печеночные ферменты (изофермент ША4 цитохрома Р450 — СУР3А4), в связи с чем возможны разнообразные лекарственные взаимодействия, хотя и менее выраженные, чем у ИП.
Настоятельно рекомендуемые препараты		
Эфавиренз (детям старше 3 лет, способным принимать капсулы)	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая эффективность; • прием 1 раз в сутки; • можно принимать с пищей (не жирной) 	<ul style="list-style-type: none"> • Оказывает побочное действие на ЦНС (следует принимать на ночь); • не выпускается в жидкой лекарственной форме; • нет данных о дозах для детей младше 3 лет; • доказана тератогенность у приматов; у женщин детородного возраста необходимо применять с

		осторожностью
Рекомендуемые препараты		
Невирарин (детям старше 3 лет рекомендуется, а детям до 3 лет и детям, не способным принимать капсулы, — настоятельно рекомендуется)	<ul style="list-style-type: none"> • Имеется в жидкой лекарственной форме; • определены дозы для новорожденных; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще других ННИОТ вызывает сыпь и аллергические реакции; • чаще эфавиренза проявляет выраженную гепатотоксичность
Малоизученные препараты		
Делавирдин	<ul style="list-style-type: none"> • Можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Не выпускается в жидкой лекарственной форме; • клинические испытания среди детей не проводились, и детские дозы не определены.

Таблица 10. Преимущества и недостатки ингибиторов протеазы

	Преимущества	Недостатки
Общие сведения		
Схемы на основе ИП	Преимущества ИП: <ul style="list-style-type: none"> • позволяют сохранять в резерве ННИОТ; • доказана клиническая, вирусологическая и иммунологическая эффективность; • для развития устойчивости к ИП требуются множественные мутации; • влияет на два этапа репродукции ВИЧ (подавляет активность обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ) 	Недостатки ИП: <ul style="list-style-type: none"> • вызывают метаболические нарушения, в том числе дислипидемию, перераспределение жира, инсулинорезистентность; • в метаболизме участвуют печеночные ферменты (изофермент IIIA4 цитохрома P450 — CYP3A4), возможны разнообразные лекарственные взаимодействия; • требуется принимать больше таблеток, чем в схемах на основе НИОТ и ННИОТ; • препараты в жидких лекарственных формах обладают неприятным вкусом, что может влиять на соблюдение
Настоятельно рекомендуемые препараты		
Лопинавир/ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированный препарат в твердой и жидкой лекарственных формах; • таблетированный препарат можно давать независимо от приема пищи и не обязательно хранить в 	<ul style="list-style-type: none"> • Вкус жидкой лекарственной формы неприятен (горький), хотя лучше, чем вкус ритонавира; • связь с приемом пищи

	<p>холодильнике;</p> <ul style="list-style-type: none"> • можно принимать с пищей 	<p>(препарат в жидкой лекарственной форме и в капсулах следует принимать во время еды);</p> <ul style="list-style-type: none"> • таблетки нельзя разжевывать, ломать и крошить; • из-за присутствия ритонавира возможны разнообразные лекарственные взаимодействия (см. Ритонавир)
Нелфинавир	<ul style="list-style-type: none"> • Выпускается в порошке (для приготовления суспензии); • мало побочных эффектов; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывает диарею; • препарат в порошке плохо переносится; • связь с приемом пищи (следует принимать во время еды); • дозы для детей младшего возраста определены не точно; • маленьким детям требуется прием 3 раза в сутки
Ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> • Выпускается в жидкой лекарственной форме; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Вкус жидкой лекарственной формы неприятен (горький); • оказывает выраженное побочное действие на ЖКТ; • связь с приемом пищи (следует принимать во время еды); • вызывает наибольшее число лекарственных взаимодействий (мощнейший ингибитор изофермента IIIA4 цитохрома P450 — CYP3A4)
Рекомендуемые препараты		
Индинавир		<ul style="list-style-type: none"> • Выпускается только в капсулах • возможно, у детей чаще проявляет нефротоксичность; • требуется прием 3 раза в сутки; • требуется увеличить потребление жидкости; • связь с приемом пищи (следует принимать за час до или через 2 часа после еды); • мало данных о фармакокинетике у детей

Ампренавир	<ul style="list-style-type: none"> • Можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Вкус жидкой лекарственной формы неприятен (горький); • раствор для приема внутрь содержит пропиленгликоль в высокой концентрации, нельзя назначать детям младше 4 лет; • вызывает сыпь; • требуется принимать большие объемы раствора для приема внутрь
Малоизученные препараты		
Фосампренавир	<ul style="list-style-type: none"> • Предшественник ампренавира, требует приема небольшого числа таблеток; • можно принимать с пищей 	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывает сыпь
Саквинавир		<ul style="list-style-type: none"> • Детям нельзя назначать в качестве единственного ИП; • сведений о детских дозах мало; для достижения достаточной сывороточной концентрации необходимо усиление другим ИП (например, ритонавиром), но данных о детских дозах таких сочетаний нет; • выпускается только в капсулах; • требуется принимать большое количество капсул; • связь с приемом пищи (следует принимать во время еды); • возможна фотосенсибилизация
Типранавир		<ul style="list-style-type: none"> • Нет сведений о детских дозах и безопасности у детей; • не выпускается в жидкой лекарственной форме; • связь с приемом пищи (следует принимать во время еды); • требуется усиление ритонавиром; • противопоказан при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности
Атазанавир	<ul style="list-style-type: none"> • Прием 1 раз в сутки (для взрослых) • меньше других ИП влияет на уровень триглицеридов и общего 	<ul style="list-style-type: none"> • Данных о дозах и безопасности у детей нет; • не выпускается в жидкой

	холестерина (у взрослых)	лекарственной форме; <ul style="list-style-type: none"> • связь с приемом пищи (следует принимать во время еды); • часто вызывает повышение уровня непрямого билирубина (бессимптомное); • применять с осторожностью при нарушениях внутрисердечной проводимости (вызывает удлинение интервала PQ на ЭКГ)
--	--------------------------	--

Таблица 11. Рекомендации в отношении первой схемы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей

Схемы на основе ИП	
Настоятельно рекомендуемые	Два НИОТ ¹ + лопинавир/ритонавир <i>или</i> + нелфинавир <i>или</i> + ритонавир
Рекомендуемые	Два НИОТ ¹ + ампренавир (дети 4 лет и старше) ⁶ <i>или</i> + индинавир
Схемы на основе ННИОТ	
Настоятельно рекомендуемые	Дети старше 3 лет: два НИОТ ¹ + эфавиренз ³ ± нелфинавир Дети до 3 лет и неспособные принимать капсулы: два НИОТ ^a + невирапин ³
Рекомендуемые	Два НИОТ ¹ + невирапин ³ (дети старше 3 лет)
Схемы на основе НИОТ	
Настоятельно рекомендуемые	Нет
Рекомендуемые	Зидовудин + ламивудин + абакавир
Условно рекомендуемые	Два НИОТ ¹
Не рекомендуемые схемы	
	Монотерапия ⁴ некоторые комбинации двух НИОТ ¹ два НИОТ ¹ + саквинавир, не усиленный другим ИП ⁵
Малоизученные схемы	
	Два НИОТ ¹ + делавирдин Два ИП, в том числе усиленный ритонавиром саквинавир, кроме лопинавира/ритонавира ⁵ НИОТ + ННИОТ + ИП ⁶ Схемы с тенофовиром Схемы с энфувиртидом Схемы с эмтрицитабином Схемы с атазанавиром Схемы с фосампренавиром Схемы с типранавиром

¹ Рекомендации в отношении базовых комбинаций двух НИОТ:

Настоятельно рекомендуемые: зидовудин + диданозин; зидовудин + ламивудин; ставудин + ламивудин

Рекомендуемые: абакавир + зидовудин; абакавир + ламивудин; диданозин + ламивудин

Условно рекомендуемые: ставудин + диданозин; зальцитабин + зидовудин

Малоизученные: комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином

Не рекомендуемые: зальцитабин + диданозин; зальцитабин + ставудин; зальцитабин + ламивудин; зидовудин + ставудин; эмтрицитабин + ламивудин.

² Ампренавир не следует назначать детям младше 4 лет, поскольку его жидкая лекарственная форма содержит высокие концентрации пропиленгликоля и витамина Е, а фармакокинетика препарата в этой возрастной группе плохо изучена (см. Приложение А. «Описание антиретровирусных средств» и [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#))

³ Сегодня эфавиренз выпускается только в капсулах, но его жидкая лекарственная форма уже проходит клинические испытания, в которых должны быть установлены дозы для детей младше 3 лет. Пока детям младше 3 лет и детям, не способным принимать капсулы, следует назначать ННИОТ невирапин.

⁴ Единственное показание к монотерапии — профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, в рамках которой новорожденным в течение первых 6 недель жизни назначают зидовудин. Если новорожденному, получающему зидовудин, поставлен диагноз ВИЧ-инфекции, монотерапию либо отменяют, либо заменяют комбинированной антиретровирусной терапией.

⁵ Фармакокинетика и безопасность усиленных ИП у детей изучены мало (за исключением лопинавира/ритонавира). Включать усиленные ИП (например, усиленные ритонавиром саквинавир, индинавир или нелфинавир) в первую схему антиретровирусной терапии не рекомендуется, однако для изменения неэффективной схемы терапии они применимы. Чтобы обеспечить достаточную сывороточную концентрацию саквинавира, его следует усиливать ритонавиром в низкой дозе, однако данных о детских дозах таких сочетаний пока нет.

⁶ За исключением схемы эфавиренз + нелфинавир + один или два ННИОТ. Эта схема прошла клинические испытания среди детей, и ее вирусологическая и иммунологическая эффективность доказана [134].

Таблица 12. Показания к изменению схемы антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей

Вирусологические показания^а	<ul style="list-style-type: none">• За 8—12 недель антиретровирусной терапии не удалось добиться минимально приемлемого вирусологического успеха. Минимально приемлемым вирусологическим успехом ВААРТ считается сокращение исходной концентрации вирусной РНК в 10 раз (1,0 log).• За 4—6 месяцев антиретровирусной терапии не удалось добиться снижения концентрации вирусной РНК до неопределимой.^б• Концентрация вирусной РНК, которая на фоне терапии стала неопределимой, вновь определяется, и это подтверждено повторными исследованиями.^в• Подтвержденный повторными исследованиями рост концентрации вирусной РНК после стойкого, но неполного вирусологического успеха лечения. В таких случаях менять схему антиретровирусной терапии оправдано, если концентрация вирусной РНК стала больше минимальной достигнутой на фоне терапии: у детей до 2 лет — в 3 раза и более (> 0,5 log), у детей старше 2 лет — в 5 раз и более (> 0,7 log).
Иммунологические показания	<ul style="list-style-type: none">• Переход на следующую иммунологическую стадию ВИЧ-инфекции (табл. 1).^г• Стойкое снижение доли лимфоцитов CD4 на 5% и более у детей с исходным показателем ниже 15% (иммунологическая стадия 3) — например, с 15% до 10%• Быстрое и значительное сокращение числа лимфоцитов CD4 (например, на 30% менее чем за 6 месяцев).
Клинические показания	<ul style="list-style-type: none">• Прогрессирующее нарушение нервно-психического развития.• Задержка физического развития (стойкое замедление прибавки веса и роста, несмотря на правильное питание, и в отсутствие других, кроме ВИЧ-инфекции, причин).• Прогрессирование ВИЧ-инфекции — переход на следующую клиническую стадию (табл. 2)^д

^а Изменение концентрации вирусной РНК должно быть подтверждено хотя бы двумя исследованиями с интервалом в неделю

⁶ Следует учитывать исходную концентрацию вирусной РНК. Так, если вирусная РНК определяется, но ее концентрация стойко сократилась в 30—100 раз (1,5—2,0 log), немедленно менять схему терапии, возможно, не целесообразно.

⁸ Если концентрация вирусной РНК возросла незначительно (составляет не более 5 000 мл⁻¹), ее необходимо повторно определять через короткие интервалы. Стойко определяемая или растущая концентрация вирусной РНК указывает на репродукцию устойчивых к используемым антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ.

⁷ Следует учесть, что иногда переход на следующую иммунологическую стадию вызван незначительным сокращением доли лимфоцитов CD4 (например, с 26% до 24% или с 16% до 14%). Изменения в пределах одной стадии бывают более выраженными и тревожными (например, с 35% до 25%).

² При стабильных иммунологических и вирусологических показателях клиническое ухудшение не всегда требует смены терапии. Если прогрессирование ВИЧ-инфекции не сопровождается нарастанием неврологических нарушений или задержкой физического развития, вопрос об изменении антиретровирусной терапии необходимо решать с учетом показателей ее иммунологической и вирусологической эффективности.

Рисунок 1. Риск СПИДа в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

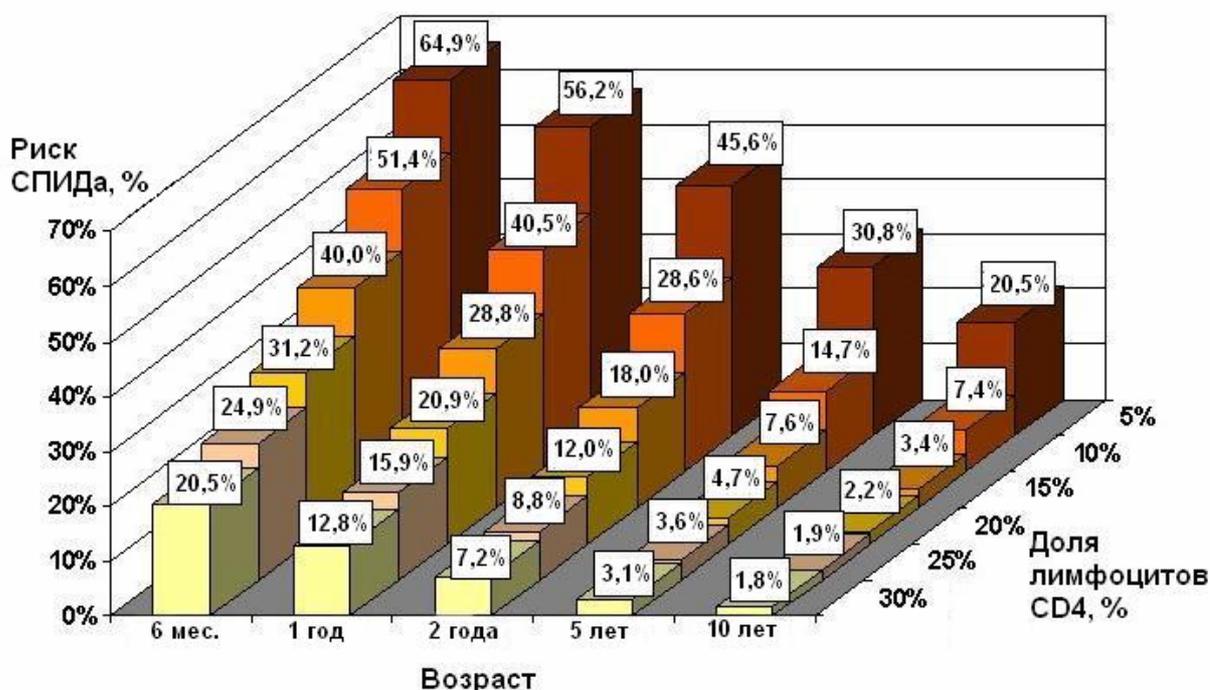


Рисунок 2. Риск смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от доли лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

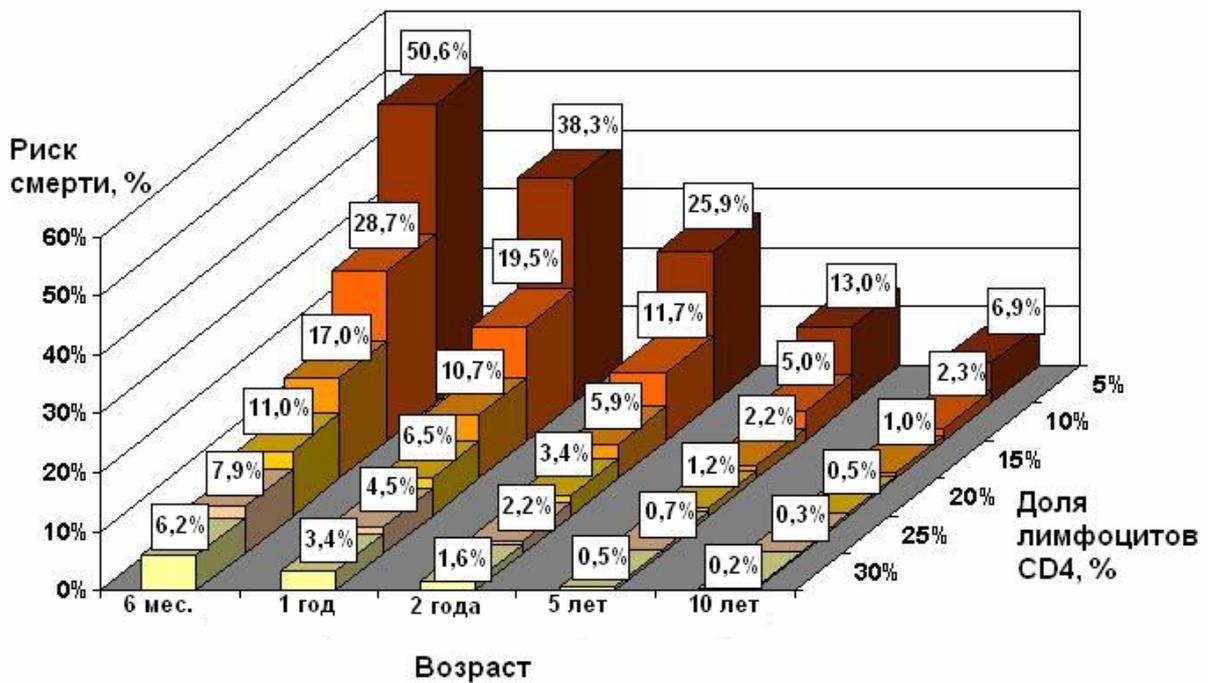


Рисунок 3. Риск СПИДа в ближайшие 12 месяцев в зависимости от концентрации вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).

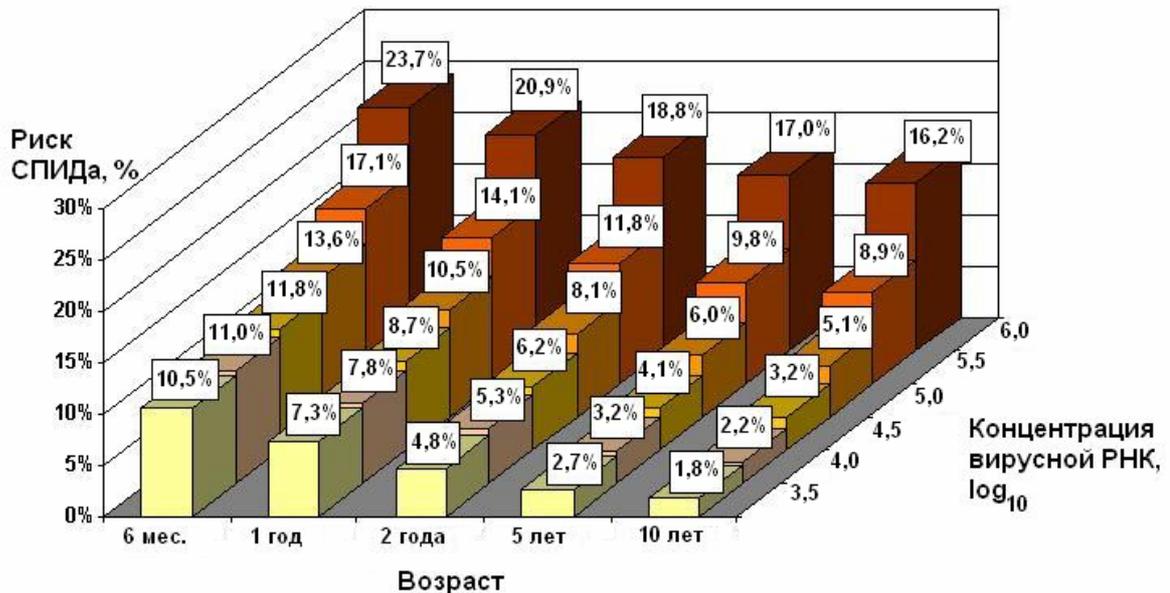
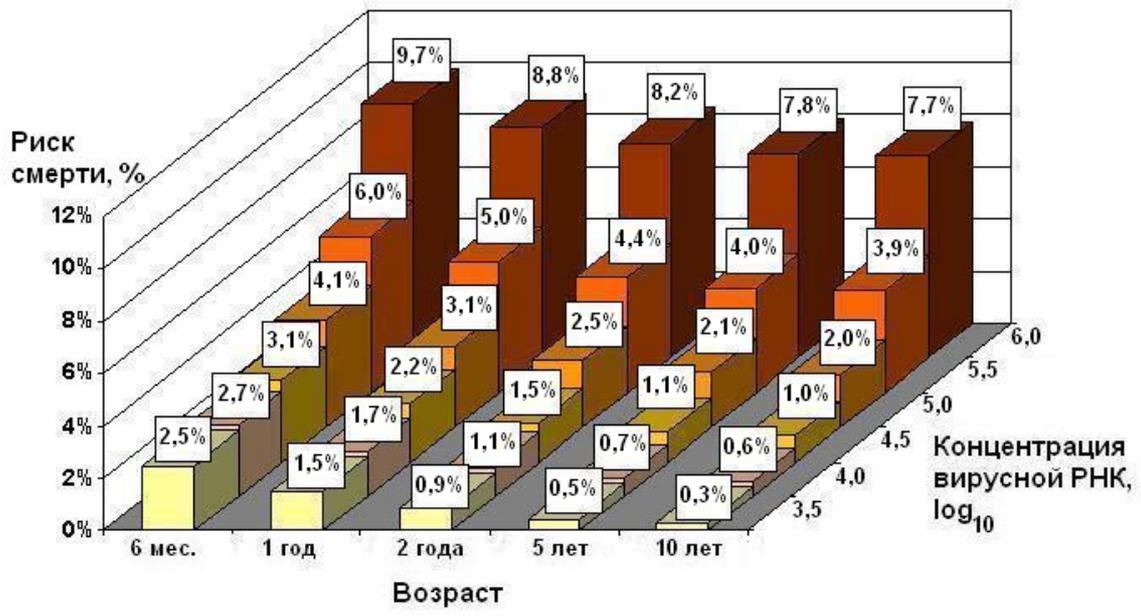


Рисунок 4. Риск смерти в ближайшие 12 месяцев в зависимости от концентрации вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусной терапии либо получающих монотерапию зидовудином (по [43]).



Риск смерти, %

12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%

6 мес. 1 год 2 года 5 лет 10 лет

Возраст

Концентрация вирусной РНК, \log_{10}

6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5

9,7%

8,8%

5,0%

4,4%

4,0%

3,9%

6,0%

3,1%

2,5%

2,1%

2,0%

4,1%

3,1%

1,5%

1,1%

1,0%

3,1%

2,2%

1,7%

1,1%

0,6%

2,7%

1,5%

0,9%

0,7%

0,3%

2,5%

1,5%

0,9%

0,5%

0,3%

Литература

- [1.](#) Working Group on Antiretroviral Therapy: National Pediatric HIV Resource Center. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis*, 1993. 12(6):513-22.
- [2.](#) Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996. 271(5255):1582-6.
- [3.](#) Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med*, 1996. 124(11):984-94.
- [4.](#) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1994. 331(18):1173-80.
- [5.](#) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV- infected adults and adolescents. *MMWR*, 2002. 51(RR-7):1-56. (<http://AIDSinfo.nih.gov> - на этом сайте помещены самые последние рекомендации).
- [6.](#) Centers for Disease Control and Prevention. USPHS Task Force Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR*, 2002. 51(RR-18):1-38. (<http://AIDSinfo.nih.gov> - на этом сайте помещены самые последние рекомендации).
- [7.](#) Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR*, 1994. 43(RR-11):1-20.
- [8.](#) Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR*, 1998. 47(RR-4):1-38.
- [9.](#) Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Infants. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPHS/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*, 1998. 102(4 Pt 2):999-1085.
- [10.](#) Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR*, 2001. 50(RR-19):1-110.
- [11.](#) Mofenson LM. Technical report: perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. Committee on Pediatric Aids. *Pediatrics*, 2000. 106(6):E88.
- [12.](#) American College of Obstetricians and Gynecologists. Human immunodeficiency virus infections in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 1997. 57(1):73-80.
- [13.](#) American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics*, 1995. 96(5 Pt 1):977-9.
- [14.](#) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR*, 1995. 44(RR-4).
- [15.](#) State of New York Department of Health Memorandum No. AI 99-01 "Maternal-Pediatric HIV Prevention and Care Program: HIV counseling and voluntary testing of pregnant women; routine HIV testing of newborns".
- [16.](#) Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS*, 1995. 9(9):F7-11.
- [17.](#) Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. *J Infect Dis*, 1997. 175(3):707-11.
- [18.](#) Delamare C, Burgard M, Mayaux MJ, et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997. 15(2):121-5.
- [19.](#) Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, et al. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *AIDS*, 1998. 12(12):1545-9.
- [20.](#) Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Ped Infect Dis J*, 1999. 18(1):30-5.
- [21.](#) Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 24(5):401-7.
- [22.](#) Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV- infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(2):192-5.
- [23.](#) McIntosh K, Pitt J, Brambilla D, et al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. The Women and Infants Transmission Study Group. *J Infect Dis*, 1994. 170(4):996-1000.
- [24.](#) Nesheim S, Lee F, Kalish ML, et al. Diagnosis of perinatal human immunodeficiency virus infection by polymerase chain reaction and p24 antigen detection after immune complex dissociation in an urban community

- hospital. *J Infect Dis*, 1997. 175(6):1333-6.
25. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1992. 327(17):1246-7.
 26. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA*, 1996. 275(8):606-10.
 27. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(19):1337-42.
 28. Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(11):948-54.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1999. 48(RR-13):1-27, 29-31.
 30. Haas J, Geiss M, Bohler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis*, 1996. 174(1):244-5.
 31. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False Negative DNA Polymerase Chain Reaction In An Infant With Subtype C HIV-1 Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(9):885-6.
 32. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(3):417-8.
 33. Triques K, Coste J, Perret JL, et al. Efficiencies of four versions of the AMPLICOR HIV-1 MONITOR test for quantification of different subtypes of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol*, 1999. 37(1):110-6.
 34. Antunes R, Figueiredo S, Bartolo I, et al. Evaluation of the clinical sensitivities of three viral load assays with plasma samples from a pediatric population predominantly infected with human immunodeficiency virus type 1 subtype G and BG recombinant forms. *J Clin Microbiol*, 2003. 41(7):3361-7.
 35. Plantier JC, Gueudin M, Damond F, et al. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(1):1-7.
 36. Geelen S, Lange J, Borleffs J, et al. Failure to detect a non-B HIV-1 subtype by the HIV-1 Amplicor Monitor test, version 1.5: a case of unexpected vertical transmission. *AIDS*, 2003. 17(5):781-2.
 37. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(3):973-80.
 38. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26.
 39. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994. 43(RR-12):1-10.
 40. El-Sadar W, Oleske JM, Agins BD, et al. Evaluation and management of early HIV infection. Clinical Practice Guideline No. 7 (AHCPR Publication No. 94-0572). Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994.
 41. Wilfert CM, Gross PA, Kaplan JE, et al. Quality standard for the enumeration of CD4+ lymphocytes in infants and children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995. 21(Suppl 1):S134-5.
 42. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, et al. Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med*, 1996. 335(19):1431-6.
 43. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*, 2003. 362(9396):1605-11.
 44. Katzenstein TL, Pedersen C, Nielsen C, et al. Longitudinal serum HIV RNA quantification: correlation to viral phenotype at seroconversion and clinical outcome. *AIDS*, 1996. 10(2):167-73.
 45. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA*, 1995. 274(7):554-8.
 46. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*, 1995. 122(8):573-9.
 47. Clementi M, Menzo S, Bagnarelli P, et al. Clinical use of quantitative molecular methods in studying human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev*, 1996. 9(2):135-47.
 48. Palumbo PE, Kwok SH, Waters S, et al. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr*, 1995. 126(4):592-5.
 49. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis*, 1998. 178(1):101-8.
 50. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*, 1996. 15(12):1087-91.
 51. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type

- 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*, 1997. 175(5):1029-38.
- [52.](#) Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*, 1998. 279(10):756-61.
- [53.](#) Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):946-54.
- [54.](#) O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):939-45.
- [55.](#) Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):929-38.
- [56.](#) Reichelderfer PS, Coombs RW. Virologic parameters as surrogate markers for clinical outcome in HIV-1 disease: verification, variation, and validation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. 10(Suppl 2):S19-24.
57. Goetz MB, Moatamed F, Howanitz JH. Measurement of plasma HIV viral load (VL) by bDNA versus RT PCR (PCR) assays. *Clin Infect Dis*, 1997. 25:394. (Abstract 207).
- [58.](#) Brambilla D, Leung S, Lew J, et al. Absolute copy number and relative change in determinations of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: effect of an external standard on kit comparisons. *J Clin Microbiol*, 1998. 36(1):311-4.
- [59.](#) Vandamme AM, Schmit JC, Van Dooren S, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma: comparable results with the NASBA HIV-1 RNA QT and the AMPLICOR HIV monitor test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996. 13(2):127-39.
- [60.](#) Raboud JM, Montaner JSG, Conway B, et al. Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1996. 174(1):191-4.
- [61.](#) Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1995. 95(5):657-63.
62. Schneider MB. Physical examination. In: Friedman SB, Fisher MM, Schoenberg SK, Alderman EM (eds). *Comprehensive adolescent health care*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc., 1998. p. 69-80.
63. Rogers A (ed). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in adolescents. *J Adolesc Health*, 1994. 15:605-78.
- [64.](#) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000. 133(1):21-30.
- [65.](#) Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2002. 109(4):e61.
- [66.](#) Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. 18(8):682-9.
- [67.](#) Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS*, 2002. 16(16):2175-82.
- [68.](#) Reddington C, Cohen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(12):1148-53.
- [69.](#) Katko E, Johnson GM, Fowler SL, Turner RB. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001. 20(12):1174-6.
- [70.](#) Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*, 1991. 48(9):1978-88.
- [71.](#) Dolezal C, Mellins C, Brackis-Cott E, Abrams EJ. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *J Pediatr Psychol*, 2003. 28(5):355-61.
- [72.](#) Gigliotti F, Murante BL, Weinberg GA. Short course directly observed therapy to monitor compliance with antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Ped Infect Dis J*, 2001. 20(7):716-8.
- [73.](#) Van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(8):743-7.
- [74.](#) Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*, 1996. 348(9024):383-6.
- [75.](#) Wu AW, Ammassari A, Antinori A. Adherence to antiretroviral therapy: where are we, and where do we go from here? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(Suppl 3):S95-7.
76. Czyzewski DI, Runyan D, Lopez MA, et al. Teaching and maintaining pill swallowing in HIV- infected children. *The AIDS Reader*, 2000. 10(2):88-94.
- [77.](#) AIDS Institute New York State Department of Health. Promoting adherence to HIV antiretroviral therapy. Доступно на сайте: www.hivguidelines.org/public_html/center/best-practices/treatment_adherence/pdf/treat_adherence_full.pdf.
- [78.](#) Shingadia D, Viani RM, Yogev R, et al. Gastrostomy tube insertion for improvement of adherence to highly active antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*, 2000. 105(6):E80.

79. Reynolds E, Berrien V, Acosta-Glynn C, Salazar JC. Home based, intense, nursing intervention trial improves adherence to HAART in HIV infected children. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Baltimore, MD. April 28-May 1, 2001 (Abstract#1441).
- [80.](#) Mitty JA, Stone VE, Sands M, et al. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(7):984-90.
- [81.](#) Belzer ME, Fuchs DN, Luftman GS, Tucker DJ. Antiretroviral adherence issues among HIV-positive adolescents and young adults. *J Adolesc Health*, 1999. 25(3):316-9.
- [82.](#) Rogers AS, Miller S, Murphy DA, et al. The TREAT (Therapeutic Regimens Enhancing Adherence in Teens) program: theory and preliminary results. *J Adolesc Health*, 2001. 29(3 Suppl):30-8.
- [83.](#) Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS*, 2003. 17(6):299-308.
- [84.](#) AIDS Institute New York State Department of Health. Supportive Care Issues for Children with HIV Infection, 2001:18-1-18-22. Доступно на сайте: http://www.hivguidelines.org/public_html/center/clinical-guidelines/ped_adolescent_hiv_guidelines/html/peds_supportive_care/pdf/supportive_care.pdf
- [85.](#) Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 1988. 319(14):889-96.
- [86.](#) McKinney RE, Maha MA, Connor EM, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med*, 1991. 324(15):1018-25.
- [87.](#) Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1991. 324(3):137-44.
- [88.](#) Lewis LL, Venzon D, Church J, et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Working Group. *J Infect Dis*, 1996. 174(1):16-25.
- [89.](#) Kline MW, Dunkle LM, Church JA, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1995. 96(2 Pt 1):247-52.
- [90.](#) Kline MW, Culnane M, Van Dyke RB, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 240 Team. *Pediatrics*, 1998. 101(2):214-20.
- [91.](#) McKinney RE, Johnson GM, Stanley K, et al. A randomized study of combined zidovudine- lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr*, 1998. 133(4):500-8.
- [92.](#) Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS*, 1998. 12(14):F151-60.
- [93.](#) Nachman S, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus zidovudine in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA*, 2000. 283(4):492-8.
- [94.](#) Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 1997. 336(19):1343-9.
- [95.](#) Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and zidovudine in stable antiretroviral therapy-experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(2):119-25.
- [96.](#) Gortmaker S, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*, 2001. 345(21):1522-8.
- [97.](#) de Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000. 284(2):190-7.
- [98.](#) Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child*, 2001. 84(3):230-6.
- [99.](#) Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus- infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*, 2001. 108(1):116-22.
- [100.](#) Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Ped Infect Dis J*, 2003. 22(1):77-84.
- [101.](#) Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, et al. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis*, 2002. 21(5):405-10.
- [102.](#) Idemyor V. Continuing debate over HIV therapy initiation. *HIV Clin Trials*, 2002. 3(2):173-6.
- [103.](#) Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS*, 2003. 17(6):867-77.
- [104.](#) Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*, 2000. 74(15):6984-91.
- [105.](#) Chadwick EG, Palumbo P, Rodman J, et al. Early therapy with zidovudine (ZDV), zalcitabine (3TC) and zalcitabine (3TC) in HIV-1-infected children 1-24 months of age. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001.

(Abstract 677).

- 106.** Luzuriaga K, Wu H, McManus M, et al. Dynamics of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants. *J Virol*, 1999. 73(1):362-7.
- 107.** Hainaut M, Peltier CA, Gerard M, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy initiated before the age of 2 months in infants vertically infected with human immunodeficiency virus type 1. *Europ J Pediatr*, 2000. 159(10):778-82.
- 108.** Faye A, Bertone C, Teglas JP, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(6):518-25.
- 109.** Pomerantz RJ. Residual HIV-1 infection during antiretroviral therapy: the challenge of viral persistence. *AIDS*, 2001. 15(10):1201-11.
- 110.** Zhang J, Crumpacker CS. Human immunodeficiency virus type 1 RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients receiving prolonged highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2001. 184(10):1341-4.
- 111.** Frenkel LM, Wang Y, Learn GH, et al. Multiple viral genetic analyses detect low-level human immunodeficiency virus type 1 replication during effective highly active antiretroviral therapy. *J Virol*, 2003. 77(10):5721-30.
- 112.** Capparelli EV, Sullivan JL, Mofenson L, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in human immunodeficiency virus-infected infants. *Ped Infect Dis J*, 2001. 20(8):746-51.
- 113.** Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol*, 2000. 29(3):573-8.
- 114.** Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis*, 1998. 177(3):557-64.
- 115.** McSherry GD, Shapiro DE, Coombs RW, et al. The effects of zidovudine in the subset of infants infected with human immunodeficiency virus type-1 (Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076). *J Pediatr*, 1999. 134(6):717-24.
- 116.** Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis*, 1999. 179(3):567-75.
- 117.** Parker MM, Wade N, Lloyd RM Jr., et al. Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns. *JAIDS*, 2003. 32(3):292-7.
- 118.** Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*, 2002. 288(2):181-8.
- 119.** Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral- drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*, 2002. 347(6):385-94.
- 120.** Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2000. 283(18):2417-26.
- 121.** Englund J, Baker C, Raskino C, et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Study 152 Team. *N Engl J Med*, 1997. 336(24):1704-12.
- 122.** Kline MW, van Dyke RB, Lindsey J, et al. Combination therapy with stavudine (d4T) plus didanosine (ddI) in children with human immunodeficiency virus infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group 327 Team. *Pediatrics*, 1999. 103(5):e62.
- 123.** Bakshi S, Britto P, Capparelli E, et al. Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance, and activity of combination of zalcitabine and zidovudine in stable, zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 190 Team. *J Infect Dis*, 1997. 175(5):1039-50.
- 124.** Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, et al. A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 330 Team. *Pediatrics*, 1999. 103(4):e47.
- 125.** Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside- analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*, 2002. 359(9308):733-40.
- 126.** Walensky RP, Goldberg JH, Daily JP. Anaphylaxis after rechallenge with abacavir. *AIDS*, 1999. 13(8):999-1000.
- 127.** Frissen PHJ, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity. *AIDS* 2001;15(2):289.
- 128.** de Mendoza C, Ramos JT, Ciria L, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV RNA below 50,000 copies per milliliter. *HIV Clin Trials*, 2002. 3(1):9-16.
129. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naïve HIV subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 7-14, 2002 (Abs. LbOr20A).
- 130.** Blanco F, Garcia-Benayas T, Jose de la Cruz J, et al. First-line therapy and mitochondrial damage: different nucleosides, different findings. *HIV Clin Trials*, 2003. 4(1):11-19.
- 131.** GlaxoSmithKline. Dear Health Care Professional Letter. September 2003 (http://www.gsk.ca/en/health_info/hiv_eng_dhcl.pdf).
- 132.** Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected

- children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):659-63.
- 133.** Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999. 354(9181):795-802.
- 134.** Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med*, 1999. 341(25):1874-81.
- 135.** Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*, 1999. 341(25):1865-73.
- 136.** van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003. 17(7):987-99.
- 137.** Bartlett J, on behalf of the FTD-302 Study Investigators and the FTC-302 Independent Steering Committee. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001. (Abstract 19).
- 138.** Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposures - worldwide, 1997-2000. *MMWR*, 2001. 49(51):1153-6.
- 139.** Mueller BU, Nelson RP Jr, Sleasman J, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1998. 101(3 Pt 1):335-43.
- 140.** Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, et al. Treatment of human immunodeficiency virus 1- infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis*, 1999. 28(5):1109-18.
- 141.** van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the Dutch Study Group for Children with HIV-1 infections. *J Pediatr*. 136(6):780-8.
- 142.** Krogstad P, Lee S, Johnson G, et al. Nucleoside- analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(7):991-1001.
- 143.** Bristol-Myers Squibb. Dear Health Care Provider Letter. August 8, 2003 (<http://www.fda.gov/oashi/aids/new.html#rev>).
- 144.** Raines CP, Flexner C, Sun E, et al. Safety, tolerability, and antiretroviral effects of ritonavir- nelfinavir combination therapy administered for 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 25(4):322-8.
- 145.** Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The Danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000. 182(3):744-50.
- 146.** Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. 22(2):132-8.
- 147.** Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, et al. Efficacy and safety of twice daily first-line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. German Ritonavir/Indinavir Study Group. *AIDS*, 2000. 14(9):1181-5.
- 148.** Grub S, Delora P, Ludin E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saquinavir in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. 71(3):122-30.
- 149.** Hoffmann F, Notheis G, Wintergerst U, et al. Comparison of ritonavir plus saquinavir- and nelfinavir plus saquinavir-containing regimens as salvage therapy in children with human immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(1):47-51.
- 150.** Kline MW, Brundage RC, Fletcher CV, et al. Combination therapy with saquinavir soft gelatin capsules in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2001. 20(7):666-71.
- 151.** Church JA, Cunningham C, Hughes M, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):653-9.
- 152.** Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1- infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(8):713-8.
- 153.** Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty- eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(3):216-24.
- 154.** Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV- infected children: week 24 results of a randomized controlled trial--PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000. 16(12):1113-21.
- 155.** Funk MB, Linde R, Wintergerst U, et al. Preliminary experiences with triple therapy including nelfinavir and two reverse transcriptase inhibitors in previously untreated HIV-infected children. *AIDS*, 1999. 13(13):1653-8.
- 156.** van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, et al. Persistent sterile leukocyturia is associated with impaired renal

- function in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir. *Pediatrics*, 2002. 110 (2 pt 1):e19.
- [157.](#) van Rossum AM, Geelen SP, Hartwig NG, et al. Results of 2 years of treatment with protease- inhibitor-- containing antiretroviral therapy in Dutch children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(7):1008-16.
 - [158.](#) Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis*, 2001. 183(7):1116-20.
 - [159.](#) Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis*, 2002. 185(8):1062-9.
 160. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. The SENC trial: a randomized, open-label study comparing efavirenz versus nevirapine: results at 48 weeks. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 7-12, 2002 (Abstract TuPeB4441).
 161. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. The 2NN study: a randomized comparative open label trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine, efavirenz, or both drugs combined in addition to stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abstract 176).
 - [162.](#) Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002. 35(1):182-9.
 - [163.](#) Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir- lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001. 285(9):1155-63.
 - [164.](#) Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*, 2001. 107(1):E4.
 165. Saavedra J, McCoig C, Mallory M, et al. Clinical experience with triple nucleoside (NRTI) combination ZDV/3TC/abacavir (ABC) as initial therapy in HIV-infected children. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, September 22-25, 2001 (Abstract 1941).
 166. Wells CJ, Sharland M, Smith CJ, et al. Triple nucleoside analogue therapy with zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), and abacavir (ABC) in the paediatric HIV London South Network (PHILS-NET) cohort. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain, July 7-12, 2002 (Abstract TuPeB4625).
 - [167.](#) Hughes W, McDowell JA, Shenep J, et al. Safety and single-dose pharmacokinetics of abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1999. 43(3):609-15.
 - [168.](#) National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Important interim results from a phase III, randomized, double-blind comparison of three protease inhibitor-sparing regimens for initial treatment of HIV infection (AACTG protocol 5095). March 13, 2003. Доступно на сайте: <http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/hiv.html>.
 - [169.](#) Moyle GJ. Where now for Trizivir? Role of the triple-NRTI pill post-ACTG 5095. *AIDS Read*, 2003. 13(5):223-4, 227, 244.
 - [170.](#) Boucher FD, Modlin JF, Weller S, et al. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J Pediatr*, 1993. 122(1):137-44.
 - [171.](#) Mirochnick M, Capparelli E, Dankner W, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to human immunodeficiency virus. *Pediatr Res*, 1998. 42(4):808-12.
 - [172.](#) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr*, 2003. 142(1):47-52.
 - [173.](#) Moodley J, Moodley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis*, 1998. 178(5):1327-33.
 - [174.](#) Moodley D, Pillay K, Naidoo K, et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol*, 2001. 41(7):732-41.
 - [175.](#) Wang Y, Livingston E, Patil S, et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-- infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis*, 1999. 180(5):1536-41.
 - [176.](#) Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in human immunodeficiency virus-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001. 45(12):3585-90.
 177. Wade N, Unadkat JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of d4T in combination with 3TC in HIV-Infected pregnant women and their infants (PACTG 332). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abstract 886).
 178. Johnson GM, Rodman JH, McDowell M, et al. Preliminary analysis of abacavir succinate (ABC) pharmacokinetics in neonates differs from adults and young children. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000. (Abstract 720).
 - [179.](#) Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect*

- Dis*, 1998. 178(2):368-74.
180. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. 174(4):713-21.
 181. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, et al. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis*, 2001. 20(8):803-5.
 182. Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, et al. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(9):835-8.
 183. Litalien C, Faye A, Compagnucci A, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis*, 2003. 22(1):48-55.
 184. Rongkavilit C, van Heeswijk RP, Limpongsanurak S, et al. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(5):455-63.
 185. Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al. PACTG 353: a phase I study of safety, pharmacokinetics and antiviral activity of combination nelfinavir, ZDV and 3TC in HIV-infected pregnant women and their infants. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000. (Abstract 715).
 186. Sufka SA, Ferrari G, Gyszowka VE, et al. Prolonged CD4+ cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control. *J Infect Dis*, 2003. 187(7):1027-37.
 187. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis*, 2001. 183(9):1328-35.
 188. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2000. 181(3):946-53.
 189. de Martino M, Galli L, Moriondo M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both CD4+ and CD8+ T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(2):196-7.
 190. Eshleman SH, Krogstad P, Jackson JB, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *J Infect Dis*, 2001. 183(12):1732-8.
 191. Nijhuis M, Deeks S, Boucher C. Implications of antiretroviral resistance on viral fitness. *Curr Opin Infect Dis*, 2001. 14(1):23-8.
 192. Devereux HL, Emery VC, Johnson MA, Loveday C. Replicative fitness in vivo of HIV-1 variants with multiple drug resistance-associated mutations. *J Med Virol*, 2001. 65(2):218-24.
 193. Miller V, Haubrich R, Kuritzkes DR. Understanding Treatment-Resistant HIV, PRN Notebook. 2003. Доступно на сайте: <http://www.prn.org>.
 194. Durant J, Glevenbergh P, Halfon P, et al. Drug- resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 1999. 353(9171):2195-9.
 195. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, 2000. 14(9):F83-93.
 196. Colgrove RC, Pitt J, Chung PH, et al. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. *AIDS*, 1998. 12(17):2281-8.
 197. Centers for Disease Control and Prevention. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *MMWR*, 1997. 46(RR-12):1-46.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

ОПИСАНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ, НТИОТ)^{а, б}

Абакавир (Зиаген®, GW 1592U89)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблица 1.

Формы выпуска. Раствор для приема внутрь (детский) 20 мг/мл. Таблетки 300 мг.

Комбинированный препарат Тризивир®: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг.

Комбинированный препарат Эпзиком®: ламивудин 300 мг + абакавир 600 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению у детей младше трех месяцев.

Дети (3 месяцев и старше). 8 мг/кг (но не более 300 мг) 2 раза в сутки.

Подростки. Данные о применении абакавира у подростков ограничены. В настоящее время проводятся клинические испытания, призванные определить возрастные изменения фармакокинетики в возрасте 13—24 лет. Сведения о возможности применения абакавира 1 раз в сутки у подростков отсутствуют.

Взрослые. 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки.

Тризивир®, доза для взрослых: 1 таблетка 2 раза в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин и нарушениях функции печени.

Эпзиком®, доза для взрослых: 1 таблетка 1 раз в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин.

Нарушения функции печени: при легких нарушениях функции печени дозу абакавира рекомендуется снижать (взрослым — до 200 мг 2 раза в сутки). Сведения о коррекции доз у детей, а также у взрослых с среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции печени, отсутствуют.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, диарея, сыпь, потеря аппетита.

Менее распространенные (более тяжелые). Примерно у 5% взрослых и детей на фоне приема абакавира развивается тяжелая и потенциально смертельная реакция гиперчувствительности. Симптомы: лихорадка, слабость, недомогание, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение дыхания (одышка). Данные физикального исследования: увеличение лимфоузлов, эрозии и язвы слизистых, пятнисто-папулезная сыпь или волдыри. Иногда сыпь отсутствует. Лабораторные признаки: повышение активности печеночных ферментов и КФК, повышенный уровень креатинина, лимфопения. Как правило, реакция гиперчувствительности развивается в первые 6 недель терапии. Если у больного наблюдалась или предполагалась реакция гиперчувствительности на абакавир, его следует отменить и НИКОГДА ВНОВЬ НЕ НАЗНАЧАТЬ, ПОСКОЛЬКУ ПРИ ЕГО ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ СЛУЧАИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И СМЕРТИ. Имеются данные о случаях лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. Возможен панкреатит.

Редкие. Повышение активности печеночных ферментов, гипергликемия, гипертриглицеридемия.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- Абакавир не подавляет изоферменты цитохрома P450, и они не участвуют в его метаболизме. Соответственно, абакавир не должен влиять на сывороточную концентрацию и элиминацию препаратов, метаболизм которых осуществляется с участием этих ферментов — ИП и ННИОТ.
- Абакавир метаболизируется при участии алкогольдегидрогеназы и глюкуронилтрансферазы. На фоне приема алкоголя сывороточная концентрация абакавира возрастает на 41%.

Специальные указания

- Прием не зависит от приема пищи.
- Необходимо предупредить ребенка и его родителей о возможности тяжелой реакции гиперчувствительности. Им следует выдать инструкцию по применению препарата и памятку с перечнем опасных симптомов. При возникновении реакции гиперчувствительности сведения о больном следует предоставить в Регистр гиперчувствительности к абакавиру: Abacavir Hypersensitivity Registry (1-800-270-0425).
- Пациенты не должны прекращать прием препарата без консультации с врачом.

Диданозин (Видекс®, дидеоксиинозин)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблица 1.**

Формы выпуска. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (детский) (суспензия с антацидными веществами) 10 мг/мл. Таблетки для разжевывания, содержащие буферные вещества: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг. Капсулы длительного действия, Видекс ЕС® (в кислотоустойчивой оболочке): 125 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг. Непатентованный диданозин в капсулах длительного действия: 200 мг, 250 мг, 400 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы (2 недели — 8 месяцев). 100 мг/м² каждые 12 часов. Производитель рекомендует назначать диданозин в данной дозе детям в возрасте от 2 недель до 8 месяцев. Однако у детей в возрасте от 2 недель до 4 месяцев фармакокинетика диданозина имеет свои особенности; им, возможно, лучше назначать препарат в дозе 50 мг/м² каждые 12 часов.

Дети (старше 8 месяцев), стандартная доза. В составе комбинированной антиретровирусной терапии: 120 мг/м² каждые 12 часов. В клинических испытаниях диапазон детских доз составил 90—150 мг/м² каждые 12 часов.

Подростки, взрослые. Таблетки, содержащие буферные вещества. Вес \geq 60 кг: 200 мг 2 раза в сутки. Вес < 60 кг: 125 мг 2 раза в сутки. Для повышения соблюдения режима лечения подросткам и взрослым суточную дозу диданозина (400 или 250 мг в зависимости от веса) допустимо назначать 1 раз в сутки, однако эффективность лечения при приеме 2 раза в сутки выше, и именно такого режима терапии желательно придерживаться.

Подростки, взрослые. Капсулы длительного действия. Вес \geq 60 кг: 400 мг 1 раз в сутки. Вес < 60 кг: 250 мг 1 раз в сутки.

Диданозин в сочетании с тенофовиrom (взрослые). Взрослые, вес \geq 60 кг: в сочетании с тенофовиrom диданозин в капсулах длительного действия рекомендуется назначать по 250 мг 1 раз в сутки. Взрослые, вес < 60 кг: по некоторым данным, диданозин в капсулах длительного действия в сочетании с тенофовиrom достаточно назначать по 200 мг 1 раз в сутки. Сведения о дозировках диданозина в сочетании с тенофовиrom у детей и подростков младше 18 лет отсутствуют.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек доза диданозина должна быть снижена. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Диарея, боль в животе, тошнота, рвота.

Менее распространенные (более тяжелые). Нейропатия (выраженность нейротоксического действия зависит от дозы), электролитные нарушения, гиперурикемия. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. Панкреатит (дозозависимый побочный эффект) у детей наблюдается реже, чем у взрослых; чаще всего панкреатит развивается у взрослых, получающих тенофовир. Зарегистрированы случаи повышения активности печеночных ферментов и депигментации сетчатки. Сочетание диданозина со ставудином чревато усилением побочного действия (возрастает риск лактацидоза, в том числе смертельного, и панкреатита), поэтому использовать данную комбинацию следует только в случаях, когда потенциальная польза лечения превосходит его потенциальный риск.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Всасывание.* Поскольку в суспензии и таблетках диданозина содержатся буферные вещества, всасывание многих принимаемых одновременно с ним препаратов может быть нарушено. Избежать этого обычно позволяет правильный подбор интервалов между приемами лекарственных средств.
- *Механизм неизвестен.* В присутствии тенофовира сывороточная концентрация диданозина возрастает.
- *Выведение почками.* Лекарственные средства, ослабляющие функцию почек, способны замедлить выведение диданозина.
- *Усиление побочного действия.* Рибавирин усиливает побочное действие диданозина на митохондрии.
- *Наложение побочных эффектов.* При сочетании диданозина с некоторыми НИОТ (ставудином, зальцитабином) риск панкреатита и нейропатии возрастает. Использовать комбинацию диданозин + ставудин нежелательно (за исключением случаев, когда потенциальная польза лечения превосходит его потенциальный риск), поскольку побочные эффекты этих средств накладываются; в частности, у беременных, получавших данную комбинацию, отмечались случаи тяжелого и даже смертельного лактацидоза с жировой дистрофией печени и иногда панкреатитом.

Специальные указания

- В препаратах диданозина (кроме капсул длительного действия) содержатся буферные вещества, которые, будучи антацидами, способны нарушить всасывание других лекарственных средств.
- Пища препятствует всасыванию диданозина, поэтому его следует принимать натощак — за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи.
- В комбинации с тенофовиром диданозин в капсулах длительного действия можно принимать натощак или после легкой закуски, диданозин в таблетках — только натощак.
- Суспензию для приема внутрь следует хорошо взбалтывать и хранить в холодильнике. Срок хранения — 30 суток.
- Таблетки для разжевывания следует принимать по две и более, чтобы обеспечить достаточное количество буферных веществ (так, если одна доза препарата составляет 50 мг, необходимо принять 2 таблетки по 25 мг, а не одну 50 мг).

Зальцитабин (Хивид®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблица 1.

Формы выпуска. Таблетки 0,375 мг и 0,75 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению у детей младше 13 лет. В ряде клинических испытаний среди детей использовалась доза 0,01 мг/кг каждые 8 часов.

Подростки (≥ 13 лет), взрослые. 0,75 мг 3 раза в сутки.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек дозу зальцитабина следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Головная боль, желудочно-кишечные нарушения, недомогание.

Менее распространенные (более тяжелые). Нейропатия, панкреатит, нарушение функции печени, эрозии и язвы слизистой рта и пищевода, гематологические нарушения, сыпь. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени. У взрослых с приемом зальцитабина связывали редкие случаи кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Наложение побочных эффектов.* Сочетать зальцитабин с диданозином или ставудином не рекомендуется, поскольку при этом возрастает риск панкреатита и нейропатии.

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.
- С осторожностью назначать при нейропатии.
- С осторожностью назначать при повышенном риске нейропатии: при крайне низком числе лимфоцитов CD4 (для взрослых: $< 50 \text{ мкл}^{-1}$), сахарном диабете, значительной потере веса, а также в сочетании с лекарственными средствами, способными спровоцировать нейропатию.
- На фоне приема зальцитабина у больных с вирусным гепатитом В изредка отмечались случаи печеночной недостаточности и смерти. Зальцитабин следует назначать с осторожностью при заболеваниях печени, гепатите, злоупотреблении алкоголем, а также существенно повышенной активности печеночных ферментов. При клинических или лабораторных признаках нарушения функции печени показана отмена зальцитабина.

Зидовудин (Ретровир®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблица 1.

Формы выпуска. Капсулы 100 мг. Таблетки 300 мг. Сироп 10 мг/мл. Концентрированный инфузионный раствор 10 мг/мл. Непатентованный зидовудин в таблетках 300 мг. Непатентованный зидовудин в растворе для приема внутрь 10 мг/мл.

Комбинированный препарат Комбивир®: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг.

Комбинированный препарат Тризивир®: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг.

Дозы

Недоношенные новорожденные (стандартная доза для новорожденных может быть чрезмерной). 1,5 мг/кг внутривенно или 2 мг/кг внутрь каждые 12 часов, затем перейти на введение каждые 8 часов: новорожденным с гестационным возрастом ≥ 30 недель — в возрасте 2 недели, новорожденным с гестационным возрастом < 30 недель — в возрасте 4 недели.

Новорожденные, младенцы (младше 6 недель). 2 мг/кг внутрь каждые 6 часов или 1,5 мг/кг внутривенно каждые 6 часов.

Дети (6 недель—12 лет).

- Внутрь. 160 мг/м² каждые 8 часов. Не одобрен FDA, но для улучшения соблюдения в некоторых исследованиях используется режим введения 2 раза в сутки (180 мг/м² каждые 12 часов).
- Внутривенно. 120 мг/м² каждые 6 часов, или непрерывная инфузия 20 мг/м²/час.

Подростки (12 лет и старше), взрослые. 200 мг 3 раза в сутки или 300 мг 2 раза в сутки.

Комбивир®, дозы для подростков и взрослых: 1 таблетка 2 раза в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин и нарушениях функции печени.

Тризивир®, дозы для подростков и взрослых: 1 таблетка 2 раза в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин и нарушениях функции печени.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек дозу зидовудина следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы больным на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Дозы при заболеваниях печени. По некоторым данным, при поражении печени может потребоваться снижение дозы зидовудина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Гематологические нарушения (в том числе нейтропения и анемия), головная боль.

Менее распространенные (более тяжелые). Миопатия, миозит, нарушение функции печени. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Другие НИОТ.* Нельзя применять в сочетании со ставудином (антиретровирусная активность падает).

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.
- При выраженной нейтропении и анемии иногда приходится временно отменять зидовудин — до восстановления кроветворения. В некоторых случаях необходимо назначить эритропоэтин, филлграстим или сократить дозу зидовудина.
- При выраженной печеночной недостаточности иногда требуется сократить дозу зидовудина.
- Насыщающую дозу при непрерывной внутривенной инфузии и дозу обычной внутривенной инфузии следует вводить в течение часа.
- Для приготовления инфузионного раствора зидовудин разводят в 5% растворе глюкозы до концентрации не более 4 мг/мл. В холодильнике такой раствор можно хранить 24 часа.
- Некоторые специалисты по лечению ВИЧ-инфекции у детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии назначают зидовудин в дозе 180—240 мг/м² каждые 12 часов, однако данных о результатах применения таких доз у детей мало.

Ламивудин (Эпивир®, Эпивир HBV®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Раствор 10 мг/мл (Эпивир®) и 5 мг/мл (Эпивир HBV®^δ). Таблетки 150 мг и 300 мг (Эпивир®) и 100 мг (Эпивир HBV®^δ).

Комбинированный препарат Комбивир®: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг.

Комбинированный препарат Тризивир®: зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + абакавир 300 мг.

Комбинированный препарат Эпзиком®: зидовудин 300 мг + абакавир 600 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы (младше 30 суток). 2 мг/кг 2 раза в сутки.

Дети. 4 мг/кг (но не более 150 мг) 2 раза в сутки.

Подростки (с 16 лет), взрослые. Вес \geq 50 кг: 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки. Вес < 50 кг: 4 мг/кг (но не более 150 мг) 2 раза в сутки.

Комбивир®, дозы для подростков (старше 12 лет) и взрослых: 1 таблетка 2 раза в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин и нарушениях функции печени.

Тризивир®, дозы для подростков (вес \geq 40 кг) и взрослых: 1 таблетка 2 раза в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин и нарушениях функции печени.

Эпзиком®, дозы для взрослых: 1 таблетка 1 раз в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина < 50 мл/мин.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек дозу ламивудина следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Головная боль, утомляемость, тошнота, потеря аппетита, диарея, сыпь, боль в животе.

Менее распространенные (более тяжелые). Панкреатит (в основном у детей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, получающих много различных лекарственных средств), нейропатия, анемия, нейтропения, повышение активности печеночных ферментов, перераспределение жировых отложений. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени. При сопутствующих ВИЧ-инфекции и вирусном гепатите В возможны обострения гепатита при замене схемы, содержащей ламивудин, на схему без ламивудина.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: [Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.](#)

- *Выведение почками.* Лекарственные средства, ослабляющие функцию почек, способны замедлить выведение ламивудина.
- *Другие НИОТ.* Ламивудин может предотвратить развитие устойчивости к зидовудину. При наличии устойчивости к зидовудину ламивудин способен восстановить фенотипическую чувствительность к нему. Ламивудин не следует сочетать с эмтрицитабином, поскольку устойчивость к этим лекарственным средствам развивается одинаково и дополнительный эффект лечения не обеспечивается.

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.
- Раствор для приема внутрь следует хранить при комнатной температуре.

^δ Раствор для приема внутрь и таблетки Эпивир HBV® содержат зидовудин в меньшей дозе, чем раствор для приема внутрь и таблетки Эпивир®. В связи с этим Эпивир HBV® при ВИЧ-инфекции или при сопутствующих ВИЧ-инфекции и гепатите В следует назначать только в дозах, рекомендованных для лечения ВИЧ-инфекции.

- Прежде чем назначить ламивудин, необходимо исключить гепатит В — зарегистрированы случаи обострений гепатита после отмены ламивудина. После отмены препарата больным с сопутствующими ВИЧ-инфекцией и гепатитом В необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение в течение по крайней мере нескольких месяцев.

Ставудин (Зерит®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблица 1.**

Формы выпуска. Капсулы 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг. Раствор 1 мг/мл.

Дозы

Новорожденные, младенцы (с рождения до 13 суток жизни). 0,5 мг/кг каждые 12 часов.

Дети (с возраста 14 суток, детям весом до 30 кг). 1 мг/кг каждые 12 часов.

Подростки (вес ≥ 30 кг), взрослые. Вес ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки. Вес < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек дозу ставудина следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Головная боль, желудочно-кишечные расстройства, сыпь, липоатрофия.

Менее распространенные (более тяжелые). Нейропатия, панкреатит, липодистрофия. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени. При использовании ставудина в сочетании с диданозином возможно усиление побочного действия (повышен риск тяжелого, в том числе смертельного, лактацидоза и панкреатита). Использовать эту комбинацию следует только в случаях, когда потенциальная польза лечения превосходит его потенциальный риск.

Редкие. Повышение активности печеночных ферментов, парезы (вплоть до развития синдрома Гийена—Барре).

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Выведение почками.* Препараты, снижающие функцию почек, способны замедлить выведение ставудина.
- *Другие НИОТ.* Нельзя применять в сочетании с зидовудином (антиретровирусная активность падает).
- *Наложение побочных эффектов.* Сочетать ставудин с диданозином не рекомендуется (за исключением случаев, когда потенциальная польза лечения превосходит его потенциальный риск), поскольку побочные эффекты этих средств накладываются и, кроме того, у беременных, получавших данную комбинацию, зарегистрированы случаи тяжелого и даже смертельного лактацидоза с жировой дистрофией печени и иногда панкреатитом.

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.

Тенофовир (Вирид®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблица 1.**

Формы выпуска. Таблетки 300 мг. Экспериментальный препарат: таблетки 75 мг. Разрабатывается препарат в порошке.

Комбинированный препарат Трувада™: эмтрицитабин 200 мг + тенофовир 300 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению у детей и подростков младше 18 лет, в продаже имеется только в виде таблеток 300 мг. Проводятся клинические испытания экспериментальных препаратов: у детей 2—8 лет в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки; у детей старше 8 лет доза в среднем составляет 210 мг/м² 1 раз в сутки (максимальная доза: 300 мг 1 раз в сутки).

Подростки (18 лет и старше), взрослые. 300 мг 1 раз в сутки.

Трувада™, дозы для взрослых. 1 таблетка 1 раз в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина <30 мл/мин и пациентам на гемодиализе.

Тенофовир в сочетании с диданозином (взрослые). Взрослые, вес ≥ 60 кг: в сочетании с тенофовиром диданозин в капсулах длительного действия рекомендуется назначать по 250 мг 1 раз в сутки. Взрослые, вес < 60 кг: по некоторым данным, диданозин в капсулах длительного действия в сочетании с тенофовиром достаточно назначать по 200 мг 1 раз в сутки. Сведения о дозировках диданозина в сочетании с тенофовиром у детей и подростков младше 18 лет отсутствуют.

Тенофовир в сочетании с атазанавиром (взрослые). Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки. В сочетании с тенофовиром атазанавир можно использовать только с усилением ритонавиром.

Дозы при почечной недостаточности. При нарушении функции почек дозу тенофовира следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, диарея, рвота, метеоризм.

Менее распространенные (более тяжелые). Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени. На фоне высоких доз тенофовира у животных отмечалось поражение костей (остеомаляция, снижение плотности кости). Снижение плотности кости выявлено у детей и взрослых, принимавших тенофовир в течение 48 недель; клиническое значение данного нарушения пока не установлено. У животных на фоне высокой сывороточной концентрации тенофовира зарегистрированы проявления нефротоксичности: высокие уровни креатинина и азота мочевины крови, глюкозурия, протеинурия, фосфатурия, кальциурия и снижение уровня фосфатов крови. Среди больных, принимавших тенофовир, зарегистрировано несколько случаев нарушения функции почечных канальцев. Больным с повышенным риском почечных нарушений необходимо тщательное наблюдение.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Выведение почками.* Лекарственные средства, снижающие функцию почек либо конкурирующие с тенофовиром за канальцевую секрецию, замедляют элиминацию тенофовира.
- *Другие НИОТ.* На фоне лечения тенофовиром возрастает сывороточная концентрация диданозина.
- *ИП.* Тенофовир способен снижать сывороточную концентрацию атазанавира. При назначении тенофовира с атазанавиром рекомендуется следующая схема: атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг + тенофовир 300 мг 1 раз в сутки во время еды. Не усиленный ритонавиром атазанавир назначать одновременно с тенофовиром не следует. Кроме того, атазанавир и лопинавир/ритонавир повышают сывороточную концентрацию тенофовира, в результате чего побочное действие тенофовира на почки может усилиться.

Специальные указания

- Тенофовир можно принимать независимо от приема пищи, однако жирная пища улучшает его всасывание.
- В комбинации с тенофовиром диданозин в капсулах длительного действия можно принимать натощак или после легкой закуски, диданозин в таблетках — только натощак.
- Прежде чем назначить тенофовир, необходимо исключить гепатит В — зарегистрированы случаи тяжелых обострений гепатита после отмены тенофовира.

Эмтрицитабин (Эмтрива®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблица 1.

Формы выпуска. Капсулы 200 мг. Экспериментальный препарат: раствор для приема внутрь, 10 мг/мл.

Комбинированный препарат Трувада®: эмтрицитабин 200 мг + тенофовир 300 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению у детей младше 3 месяцев.

Дети (3 месяца — 18 лет). Раствор для приема внутрь: 6 мг/кг (но не более 240 мг) 1 раз в сутки. Капсулы (дети и подростки, вес > 33 кг): 200 мг 1 раз в сутки.

Подростки (18 лет и старше), взрослые. Капсулы: 200 мг 1 раз в сутки. Раствор для приема внутрь: 240 мг (24 мл) 1 раз в сутки.

Трувада®, дозы для взрослых. 1 таблетка 1 раз в сутки. Поскольку препарат содержит фиксированные дозы лекарственных средств, его не следует назначать при клиренсе креатинина <30 мл/мин и пациентам на гемодиализе.

Дозы при почечной недостаточности. Влияние заболеваний почек на фармакокинетику эмтрицитабина у детей не изучено. При почечной недостаточности дозу эмтрицитабина следует сократить. В выпускаемой производителем инструкции по применению содержатся сведения по подбору дозы в соответствии с клиренсом креатинина.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Головная боль, бессонница, диарея, тошнота, сыпь, гиперпигментация кожи (гиперпигментация ладоней и подошв — как правило, у представителей цветных рас).

Менее распространенные (более тяжелые). Нейтропения. Зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии, жировой дистрофии печени. У ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом В зарегистрированы случаи обострения гепатита при замене схемы, содержащей эмтрицитабин, на схему без него.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Эмтрицитабин не влияет на активность изоферментов цитохрома P450 и ферментов, участвующих в конъюгации веществ с глюкуроновой кислотой.
- *Выведение почками.* Эмтрицитабин конкурирует с веществами, которые тоже выводятся почками (вероятно, за канальцевую секрецию).
- *Другие НИИОТ.* Эмтрицитабин не следует сочетать с ламивудином, поскольку устойчивость к этим средствам развивается одинаково и дополнительный эффект лечения не обеспечивается.

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.
- Прежде чем назначить больному эмтрицитабин, необходимо исключить гепатит В — зарегистрированы случаи обострений гепатита после отмены эмтрицитабина. После отмены препарата больным с сопутствующими ВИЧ-инфекцией и гепатитом В необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение в течение по крайней мере нескольких месяцев.
- Раствор для приема внутрь необходимо хранить в холодильнике. Срок хранения при комнатной температуре (25°C) — 3 месяца.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)^{а, б}

Делавирдин (Рескриптор®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Таблетки 100 мг и 200 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению у детей младше 16 лет.

Подростки, взрослые. 400 мг 3 раза в сутки.

Делавирдин в сочетании с индинавиром (взрослые). Делавирдин 400 мг 3 раза в сутки + индинавир 600 мг 3 раза в сутки.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Головная боль, утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности аминотрансфераз, сыпь (иногда выраженная, угрожающая жизни).

Менее распространенные (более тяжелые). Печеночная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* В метаболизме делавирдина участвует изофермент IIIA цитохрома P450 (CYP3A). Возможны разнообразные лекарственные взаимодействия.^b
- Перед началом терапии необходимо изучить всю схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.
- *Всасывание.* Всасывание делавирдина нарушают антацидные средства и препараты, в состав которых входят буферные вещества (в частности, диданозин, блокаторы H₂-рецепторов, блокаторы H⁺,K⁺-АТФазы).

Специальные указания

- Можно принимать независимо от приема пищи.
- Делавирдин следует принимать за 1 час до или через 1 час после диданозина и антацидных средств.
- Таблетки 100 мг можно растворять в воде, раствор следует принимать немедленно. Таблетки 200 мг следует принимать целыми, поскольку в воде они растворяются долго.

Невирарин (Вирамун®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблица 1.**

Формы выпуска. Таблетки 200 мг. Суспензия 10 мг/мл.

Дозы

Внимание! Невирарин назначают сначала в заниженной дозе, а затем в несколько приемов повышают ее до необходимой. Это позволяет произвести предварительную индукцию изофермента IIIA цитохрома P450 (CYP3A), в результате которой выведение препарата ускоряется. Постепенное повышение дозы позволяет избежать выраженной сыпи. Число дней, указанное ниже при разных дозах, соответствует числу дней терапии, а не возрасту ребенка.

Новорожденные, младенцы (до 2 месяцев включительно). 5 мг/кг или 120 мг/м² 1 раз в сутки в течение первых 14 суток, затем 120 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 суток, затем 200 мг/м² 2 раза в сутки.

Дети.^e 120—200 мг/м² 2 раза в сутки.

Внимание! Начальная доза составляет 120 мг/м² (не более 200 мг) 1 раз в сутки в течение 14 суток; к полной дозе в 120—200 мг/м² (но не более 200 мг) 2 раза в сутки переходят, если на фоне начальной дозы не появилась сыпь или другие побочные эффекты. Детям младшего возраста (младше 8 лет) часто требуются высокие дозы (200 мг/м² 2 раза в сутки).

ИЛИ

Дети младше 8 лет: 7 мг/кг 2 раза в сутки.

Дети 8 лет и старше: 4 мг/кг 2 раза в сутки.

Внимание! Начинать лечение следует с дозы 4 мг/кг (но не более 200 мг) 1 раз в сутки в течение 14 суток. Затем, если сыпь и другие побочные эффекты не появятся, детям младше 8 лет дозу повышают до 7 мг/кг (но не более 200 мг) 2 раза в сутки, а детям старше 8 лет — до 4 мг/кг (но не более 200 мг) 2 раза в сутки.

Подростки, взрослые. 200 мг 2 раза в сутки.

Внимание! Начинать лечение следует с дозы 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 суток. Затем, если сыпь и другие побочные эффекты не появятся, дозу повышают до 200 мг 2 раза в сутки.

Дозы у больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. По завершении гемодиализа необходимо назначить дополнительную дозу невивирапина.

Дозы при поражении печени. При тяжелом поражении печени невивирапин противопоказан.

^e В большинстве клинических испытаний среди младенцев и детей невивирапин назначали по 120—200 мг/м². FDA одобрены дозы в мг/кг, позволяющие упростить расчет, однако перерасчет дозы в новые единицы измерения приводит к ее сокращению на 43% и резкому снижению сывороточной концентрации невивирапина, когда ребенку исполняется 8 лет. В связи с этим многие врачи предпочитают рассчитывать дозу невивирапина в мг/м², как это делалось в клинических испытаниях.

Основные побочные эффекты (при регулярном приеме)

Распространенные. Сыпь (иногда тяжелая, требующая госпитализации, в некоторых случаях угрожающая жизни: синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла — токсический эпидермальный некролиз), лихорадка, тошнота, головная боль, повышение активности печеночных ферментов. При появлении выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими нарушениями, невирапин следует немедленно отменить и никогда более не назначать.

Менее распространенные (более тяжелые). Зарегистрированы случаи тяжелого, угрожающего жизни и смертельного гепатотоксического действия невирапина: молниеносный и холестатический гепатит, острый некроз печени, печеночная недостаточность (чаще у взрослых). Как правило, тяжелое гепатотоксическое действие невирапина проявляется в первые 12 недель его приема и может сопровождаться сыпью и другими признаками аллергической реакции. Факторами риска тяжелого поражения печени на фоне лечения невирапином являются: исходно повышенная активность аминотрансфераз, наличие гепатита В и С, женский пол и высокое число лимфоцитов CD4 в момент начала лечения (число лимфоцитов CD4 у взрослых женщин > 250 мкл⁻¹, у взрослых мужчин > 400 мкл⁻¹). Отмечались также разнообразные аллергические реакции, в том числе выраженная сыпь, иногда с лихорадкой и появлением пузырей, поражение слизистой рта, конъюнктивит, отек лица, боль в мышцах и суставах, общая слабость, выраженные нарушения функции печени. Если на фоне приема невирапина у взрослого или ребенка развивается клинически выраженный гепатит, значительное повышение активности аминотрансфераз или аллергические реакции, невирапин следует немедленно отменить и никогда более не назначать.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Невирапин стимулирует систему цитохрома P450, в том числе изоферменты 3A (CYP3A) и 2B6. В результате через 2—4 недели усиливается метаболизм препарата, причем скорость его элиминации возрастает в 1,5—2 раза. Вероятны множественные лекарственные взаимодействия.^B
- Прежде чем назначить невирапин, необходимо изучить всю схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Невирапин можно принимать независимо от приема пищи.
- Невирапин можно принимать вместе с диданозином.
- Сыпь на фоне приема невирапина обычно возникает в первые 6 недель терапии. Если она появляется в первые 14 суток (на фоне приема начальной дозы), дозу невирапина не следует повышать, пока сыпь не исчезнет. При появлении выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими нарушениями (лихорадкой, поражением слизистой рта, конъюнктивитом, формированием пузырей), невирапин следует немедленно отменить.
- При перерыве приема невирапина более чем на 7 суток возобновлять лечение следует вновь с приема 1 раз в сутки на протяжении 14 суток и лишь затем переходить на полную дозу с режимом приема 2 раза в сутки.
- В большинстве случаев тяжелое гепатотоксическое действие невирапина проявляется в первые 12 недель его приема, поэтому в этот период необходимо часто и тщательно оценивать состояние больного и лабораторные показатели функции печени. Позже обследование тоже следует проводить регулярно, поскольку примерно треть случаев тяжелого поражения печени возникает после 12 недель терапии. Известно о случаях печеночной недостаточности у больных, первые признаки побочного действия невирапина у которых напоминали продромальный период гепатита, поэтому при любых признаках гепатита функцию печени необходимо безотлагательно исследовать. Больного следует предупредить, что при появлении подобных симптомов он должен немедленно обратиться к врачу, который определит, требуется ли ему обследование. Если невирапин стал причиной гепатита или вызвал аллергическую реакцию, его необходимо отменить и никогда более не назначать.
- Суспензию следует тщательно взбалтывать и хранить при комнатной температуре.

Эфавиренз (Сустива™, DMP-266)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Капсулы 50 мг, 100 мг, 200 мг. Таблетки 600 мг

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Режим приема — 1 раз в сутки. Дозы приведены в таблице.

Вес, кг	Доза эфавиренза (мг)*
10— < 15	200
15— < 20	250
10— < 25	300
25— < 32,5	350
32,5— < 40	400
≥ 40	600

* Дозу (мг) можно набирать из капсул в разных дозировках. Указанная доза эфавиренза является максимальной рекомендуемой для больных с указанным весом

В настоящее время данные о дозах для детей младше 3 лет отсутствуют.

Подростки (вес ≥ 40 кг), взрослые. 600 мг 1 раз в сутки.

Эфавиренз в сочетании с ампренавиром (взрослые). Ампренавир 1200 мг + ритонавир 200 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки.

Эфавиренз в сочетании с фосампренавиром (взрослые). Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки; или фосампренавир 1400 мг + ритонавир 300 мг + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки. В комбинации с эфавирензом фосампренавир можно использовать только с усилением ритонавиром.

Эфавиренз в сочетании с атазанавиром (взрослые). Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки во время еды; или фосампренавир 1400 мг + ритонавир 300 мг + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки. В комбинации с эфавирензом атазанавир можно использовать только с усилением ритонавиром.

Эфавиренз в сочетании с индинавиром (взрослые). Индинавир 1000 мг 3 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки (требуется повышенная доза индинавира).

Основные побочные эффекты

Распространенные. Сыпь, повышение активности аминотрансфераз. Расстройства ЦНС (сонливость, бессонница, патологические сновидения, оглушенность, расстройства мышления, нарушения концентрации внимания, расстройства памяти, беспокойство, расстройства личности, галлюцинации, эйфория) — в основном, у взрослых.

Редкие. У яванских макак воздействие эфавиренза во внутриутробном периоде приводило к врожденной патологии ЦНС. На основании этих сведений и полученных ретроспективно данных о необычных поражениях ЦНС (3 случая менингомиелоцеле и 1 случай синдрома Денди—Уокера) у четырех детей, чьи матери принимали эфавиренз в первом триместре беременности, эфавиренз отнесен FDA к классу D применения лекарственных средств во время беременности (наличие доказательств риска для плода). Следовательно, эфавиренз нельзя назначать в первом триместре беременности, а женщинам детородного возраста перед его назначением показаны тестирование на беременность и консультация по поводу риска для плода и необходимости контрацепции.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Смешанный ингибитор и активатор изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). На фоне приема эфавиренза сывороточные концентрации прочих препаратов, в зависимости от путей их метаболизма, могут возрастать или падать.^в
- Прежде чем назначать эфавиренз, необходимо тщательно проверить состав медикаментозной терапии на предмет возможности лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Эфавиренз необходимо принимать натощак. Жирная пища повышает относительную биодоступность эфавиренза на 50% (11—126%). Безопасность эфавиренза в дозах выше рекомендуемых неизвестна, поэтому принимать его с жирной пищей, способной повысить его всасывание, не следует.
- Содержимое капсул можно подмешивать в напитки и небольшие порции пищи.
- Эфавиренз рекомендуется принимать на ночь, особенно в первые 2—4 недели, чтобы смягчить его побочное действие на ЦНС.

Ингибиторы протеазы (ИП)^{а, б, г}

Ампренавир (Агенераза™)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблица 1.**

Формы выпуска. Капсулы 50 мг. Раствор для приема внутрь (детский) 15 мг/мл (Внимание! Раствор содержит 550 мг/мл пропиленгликоля и 46 МЕ/мл витамина Е).

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению. Противопоказан новорожденным и младенцам, поскольку раствор для приема внутрь содержит пропиленгликоль.

Дети. Не одобрен к применению и не рекомендуется детям младше 4 лет, поскольку раствор для приема внутрь содержит пропиленгликоль. Дозы для детей 4—12 лет и детей 13—16 лет с весом < 50 кг: раствор для приема внутрь — 22,5 мг/кг 2 раза в сутки или 17 мг/кг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза 2800 мг); капсулы — 20 мг/кг 2 раза в сутки или 15 мг/кг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза 2400 мг). Дети 13—16 лет с весом ≥ 50 кг: раствор для приема внутрь — 1400 мг 2 раза в сутки (внимание! как только у ребенка появляется возможность принимать капсулы, от назначения раствора для приема внутрь следует отказаться, поскольку он содержит пропиленгликоль и витамин Е в высоких концентрациях).

Подростки (вес ≥ 50 кг или возраст старше 16 лет), взрослые. 1200 мг (в капсулах) 2 раза в сутки.

Ампренавир в сочетании с эфавирензом (взрослые). Ампренавир 1200 мг + ритонавир 200 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки. В комбинации с эфавирензом можно использовать только усиленный ритонавиром ампренавир.

Ампренавир в сочетании с ритонавиром (взрослые). Ампренавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки либо ампренавир 1200 мг + ритонавир 200 мг 1 раз в сутки.

Дозы при поражении печени. Ампренавир в растворе для приема внутрь при печеночной недостаточности противопоказан. На фоне поражения печени повышен риск побочного действия пропиленгликоля.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, рвота, диарея, парестезия губ, сыпь, изменения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Сыпь с тяжелыми, угрожающими жизни, проявлениями (у 1% больных синдром Стивенса—Джонсона). Перераспределение жировых отложений, нейтропения, повышение активности КФК.

Редкие. Сахарный диабет (развитие или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, гемолитическая анемия, повышение активности аминотрансфераз, при гемофилии — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Ампренавир является субстратом и ингибитором изоферментов 3A4/5 цитохрома P450 (CYP3A4/5). По некоторым данным, ампренавир способен также вызывать индукцию CYP3A4. Вероятны множественные лекарственные взаимодействия.^B
- Прежде чем назначить ампренавир, необходимо полностью изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Ампренавир не следует назначать детям младше 4 лет, поскольку последствия приема чрезвычайно высоких доз витамина Е в этом возрасте неизвестны, а раствор для приема внутрь содержит пропиленгликоль в высокой концентрации.
- Взрослым и детям, принимающим ампренавир, следует советовать воздержаться от приема препаратов витамина Е, поскольку его содержание в данном препарате превосходит суточную потребность.
- Доза (мг) ампренавира в капсулах не соответствует дозе ампренавира в растворе для приема внутрь. Биодоступность ампренавира в виде раствора для приема внутрь на 14% меньше, чем ампренавира в капсулах.
- Назначать одновременно и ампренавир, и ритонавир в растворах для приема внутрь не рекомендуется, поскольку пропиленгликоль, содержащийся в первом, и этанол, который присутствует во втором, конкурируют за один и тот же путь выведения. Клинические испытания такой комбинации среди детей не проводились.

- Ампренавир можно принимать как во время еды, так и натощак, однако следует избегать пищи с высоким содержанием жиров. Установлено, что жирная пища сокращает AUC ампренавира на 21%.
- Ампренавир следует принимать не менее чем за 1 час до или через 1 час после антацидных средств и диданозина в препаратах, содержащих буферные вещества.
- По химической структуре ампренавир является сульфаниламидом. Вероятность перекрестных аллергических реакций на ампренавир у лиц с аллергией к сульфаниламидам не установлена, однако использовать его у них следует осторожно.

Атазанавир (Рейтаз™)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Капсулы 100 мг, 150 мг и 200 мг

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению. Детям младше 3 месяцев назначать не рекомендуется во избежание неблагоприятных последствий гипербилирубинемии (билирубиновой энцефалопатии).

Дети. Не одобрен к применению. В настоящее время ведутся клинические испытания. Вероятно, детям атазанавир потребуются назначать в более высоких дозах, чем взрослым. Оптимальную детскую дозу препарата установят продолжающиеся сегодня исследования.

Подростки (с 16 лет)^φ, взрослые.

- *Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусных средств.* 400 мг (2 капсулы по 200 мг) 1 раз в сутки.
- *Пациенты, ранее получавшие антиретровирусные средства.* Атазанавир 300 мг (2 капсулы по 150 мг) + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки.

Атазанавир в сочетании с эфавирензом (взрослые). Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг + эфавиренз 600 мг — 1 раз в сутки во время еды. В комбинации с эфавирензом можно использовать только усиленный ритонавиром атазанавир.

Атазанавир в сочетании с тенофовиром (взрослые). Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг + тенофовир 300 мг — 1 раз в сутки во время еды. В комбинации с тенофовиром можно использовать только усиленный ритонавиром атазанавир.

Дозы при поражении печени. При легких и среднетяжелых поражениях печени атазанавир следует назначать с осторожностью. Сведения о дозировках атазанавира при среднетяжелых поражениях печени приводятся в инструкции по применению, выпускаемой производителем. При тяжелом поражении печени атазанавир противопоказан.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Бессимптомное повышение уровня непрямого билирубина (у 30% больных), желтуха (у 10% больных), головная боль, лихорадка, артралгия, депрессия, бессонница, головокружение, тошнота, рвота, диарея, парестезии.

Менее распространенные (более тяжелые). Удлинение интервала PQ на ЭКГ. Нарушения предсердно-желудочковой проводимости обычно ограничиваются АВ-блокадой 1-й степени, однако изредка наблюдались и случаи АВ-блокады 2-й степени. Сыпь, обычно легкая или средней тяжести, иногда перерастает в угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона. Перераспределение жировых отложений и нарушения липидного профиля атазанавир вызывает реже других ИП.

Редкие. Сахарный диабет (развитие или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, гемолитическая анемия, повышение активности аминотрансфераз, при гемофилии — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Метаболизм.* Атазанавир является субстратом и ингибитором изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) и взаимодействует с препаратами со сходным метаболизмом. Кроме того, атазанавир является конкурентным ингибитором изоферментов 1A2 (CYP1A2) и 2C9 (CYP2C9) цитохрома P450.

^φ Внимание! При назначении атазанавира подросткам следует рассмотреть возможность усиления его ритонавиром в низкой дозе, поскольку неизвестно, является ли взрослая доза неусиленного атазанавира достаточной для этой возрастной группы.

Все это свидетельствует о высокой вероятности многочисленных лекарственных взаимодействий.⁸ Атазанавир также подавляет глюкуронилтрансферазу, отвечающую за конъюгацию веществ с глюкуроновой кислотой.

- Перед назначением атазанавира необходимо полностью изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.
- *НИИОТ*. Тенофовир понижает сывороточную концентрацию атазанавира.
- *ННИОТ*. При сочетании атазанавира с эфавирензом сывороточная концентрация атазанавира снижается.
- *Всасывание*.
- *Антацидные средства*. Антацидные средства и препараты, содержащие буферные вещества (в том числе диданозин в препаратах, содержащих буферные вещества), снижают сывороточную концентрацию атазанавира. Атазанавир необходимо принимать за 2 часа до или через 1 час после приема этих средств.
- *Блокаторы H₂-рецепторов*. Блокаторы H₂-рецепторов нарушают всасывание атазанавира, что приводит к снижению его сывороточной концентрации. Между приемом этих средств необходимо установить как можно больший интервал — по возможности, 12 часов.
- *Ингибиторы H⁺,K⁺-АТФазы*. Ингибиторы H⁺,K⁺-АТФазы должны значительно снижать сывороточную концентрацию атазанавира и подавлять его эффект. Сочетать атазанавир с препаратами данной группы не рекомендуется.

Специальные указания

- Для улучшения всасывания атазанавир следует принимать во время еды.
- Атазанавир, по-видимому, не повышает уровни холестерина и триглицеридов.
- Поскольку атазанавир удлиняет интервал PQ, его следует с осторожностью применять у больных с нарушениями внутрисердечной проводимости и с другими препаратами с аналогичными свойствами (блокаторами кальциевых каналов, β-адреноблокаторами, дигоксином, верапамилом и другими).
- Атазанавир следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 1 час после приема антацидных средств или препаратов, содержащих буферные вещества (в частности, препаратов диданозина, содержащих буферные вещества).
- Назначение атазанавира при гепатите В и С и повышенной активности аминотрансфераз может привести к дальнейшему росту активности аминотрансфераз и печеночной недостаточности.

Индинавир (Криксиван®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Капсулы 110 мг, 200 мг, 333 мг и 400 мг (в тех же дозах индинавир присутствует в капсулах индинавира сульфата по, соответственно, 125 мг, 250 мг, 416,3 мг и 500 мг)

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению. Новорожденным назначать не рекомендуется во избежание неблагоприятных последствий гипербилирубинемии (билирубиновой энцефалопатии).

Дети. Не одобрен к применению. Среди детей проведен ряд клинических испытаний: детям 4—15 лет индинавир назначали в дозе 500 мг/м² каждые 8 часов, в результате AUC индинавира слегка превосходила достигаемую у взрослых при использовании стандартных доз, однако минимальная сывороточная концентрация у 50% (из 28) детей была ниже наблюдаемой у взрослых.

Подростки, взрослые. 800 мг каждые 8 часов.

Индинавир в сочетании с ритонавиром (взрослые). Индинавир 400 мг + ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, или индинавир 800 мг + ритонавир 200 мг 2 раза в сутки.

Индинавир в сочетании с эфавирензом (взрослые). Индинавир 1000 мг 3 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки (доза индинавира должна быть увеличена).

Индинавир в сочетании с делавирдином (взрослые). Индинавир 600 мг 3 раза в сутки + делавирдин 400 мг 3 раз в сутки.

Дозы при поражении печени. При легких и среднетяжелых поражениях печени доза индинавира должна быть снижена (рекомендуемая доза для взрослых: 600 мг каждые 8 часов). Сведения о дозировках у детей с поражениями печени той или иной степени тяжести и у взрослых с тяжелыми поражениями печени

отсутствуют.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, боль в животе, головная боль, металлический привкус во рту, головокружение, бессимптомная гипербилирубинемия (у 10 % больных), нарушения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Мочекаменная болезнь (у 4% больных), изредка приводящая к почечной недостаточности. Интерстициальный нефрит с выпадением кристаллов индинавира. Обострение хронических заболеваний печени. Перераспределение жировых отложений.

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, гемолитическая анемия, гепатит (в редких случаях опасный для жизни), у больных гемофилией — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Осуществляется изоферментом P450 цитохрома P450 (CYP3A4). Возможны разнообразные лекарственные взаимодействия.^В
- Прежде чем начать лечение индинавиром, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Индинавир следует принимать натощак: за 1 час до или через 2 часа после приема пищи (легкая закуска допустима). При усилении индинавира ритонавиром требования к приему пищи отпадают.
- Снизить риск мочекаменной болезни позволяет повышенное потребление жидкости (не менее 1,5 л в сутки для взрослых).
- Интервал между приемом индинавира и диданозина должен составлять не менее 1 часа. Индинавир в этом случае необходимо принимать натощак.
- При печеночной недостаточности дозу индинавира следует сократить.
- Капсулам вредит влага, их следует хранить в оригинальной упаковке с поглотителем влаги.

Лопинавир/ритонавир (Калетра™, АВТ 378)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Лопинавир/ритонавир — комбинированный препарат, в котором ритонавир играет не терапевтическую, а фармакокинетическую роль: подавляя метаболизм лопинавира, ритонавир повышает его сывороточную концентрацию.

Формы выпуска. Капсулы: 133,3/33,3 мг. Раствор для приема внутрь (для детей): 80/20 мг/мл (содержит 42,4 об% этанола). Таблетки: 200/50 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению. В настоящее время проходят клинические испытания среди детей младше 6 месяцев (доза: лопинавир 300 мг/м^2 + ритонавир 75 мг/м^2 — 2 раза в сутки).

- *Больные, не получающие невирапин, эфавиренз или ампренавир*

Дети:

6 месяцев—12 лет (в схему терапии не входят невирапин, эфавиренз или ампренавир)	
Вес от 7 кг до < 15 кг	лопинавир/ритонавир 12/3 мг/кг 2 раза в сутки во время еды
Вес от 15 до < 40 кг	лопинавир/ритонавир 10/2,5 мг/кг 2 раза в сутки во время еды
Вес > 40 кг	лопинавир/ритонавир 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в сутки во время еды (взрослая доза)

ИЛИ

Лопинавир/ритонавир $230/57,5 \text{ мг/м}^2$ 2 раза в сутки во время еды (максимальная доза: $400/100 \text{ мг}$)^Г.

^Г При расчете дозы лопинавира/ритонавира в мг/м^2 AUC лопинавира практически соответствует таковой у взрослых при использовании стандартных доз лопинавира/ритонавира, однако минимальная сывороточная концентрация у детей такого же уровня, как у взрослых, не достигает. В связи с этим некоторые специалисты предпочитают начинать лечение с более высоких доз лопинавира/ритонавира.

Подростки (старше 12 лет), взрослые. Лопинавир/ритонавир 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл во время еды, либо 2 таблетки натошак или во время еды) 2 раза в сутки.

Взрослые (старше 18 лет), ранее не получавшие антиретровирусных средств. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг (6 капсул или 10 мл во время еды, либо 4 таблетки натошак или во время еды) 1 раз в сутки. Режим приема 1 раз в сутки подходит только нелеченным взрослым. Детям и подросткам лопинавир/ритонавир 1 раз в сутки назначать не следует.

- *Больные, получающие невирапин, эфавиренз, ампренавир, фосампренавир или нелфинавир* (поскольку эти препараты ускоряют метаболизм и снижают сывороточную концентрацию лопинавира, лопинавир/ритонавир необходимо использовать в повышенной дозе), *а также больные, у которых в результате антиретровирусной терапии возможно снижение чувствительности к лопинавиру* (в частности, больные, ранее получавшие другие ИП)

Дети.

6 месяцев—12 лет (в схему терапии входит невирапин, эфавиренз или ампренавир)	
Вес от 7 кг до < 15 кг	лопинавир/ритонавир 13/3,25 мг/кг 2 раза в сутки во время еды
Вес от 15 до < 50 кг	лопинавир/ритонавир 11/2,75 мг/кг 2 раза в сутки во время еды
Вес > 50 кг	лопинавир/ритонавир 533/133 мг (4 капсулы или 6,5 мл) 2 раза в сутки во время еды (взрослая доза).

ИЛИ

Лопинавир/ритонавир 300/75 мг/м² 2 раза в сутки во время еды (максимальная доза: 533/133 мг ритонавира)^п.

Подростки (старше 12 лет), взрослые (получающие невирапин, эфавиренз, ампренавир, фосампренавир или нелфинавир, либо с богатым анамнезом антиретровирусной терапии). Капсулы или раствор для приема внутрь: лопинавир/ритонавир 533/133 мг (4 капсулы или 6,5 мл) 2 раза в сутки во время еды. Таблетки: нелеченным больным менять дозу не требуется — лопинавир/ритонавир 400/100 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки независимо от приема пищи; леченным больным с возможным снижением чувствительности к лопинавиру может потребоваться более высокая доза — лопинавир/ритонавир 600/150 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Больным, которые ранее принимали антиретровирусные средства, либо одновременно получают невирапин, эфавиренз, ампренавир, фосампренавир или нелфинавир, назначать лопинавир/ритонавир 1 раз в сутки не следует.

Лопинавир/ритонавир в сочетании с Инвиразой™ или Фортовазой™ (взрослые). Инвиразы™ или Фортовазы™ 1000 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки.

Дозы при поражении печени. Лопинавир/ритонавир преимущественно метаболизируется печенью. Назначать его при поражениях печени следует с осторожностью. Сведения о дозировках у детей и взрослых с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Диарея, головная боль, общая слабость, тошнота и рвота. При сочетании с другими антиретровирусными препаратами — сыпь; нарушения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Перераспределение жировых отложений.

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, гемолитическая анемия, панкреатит, повышение активности аминотрансфераз, гепатит (в редких случаях опасный для жизни), у больных гемофилией — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Метаболизм.* В метаболизме лопинавира/ритонавира важнейшую роль играет изофермент IIIA4 цитохрома P450 (CYP3A4). Возможны разнообразные лекарственные взаимодействия.^в

^п При расчете дозы лопинавира/ритонавира в мг/м² AUC лопинавира практически соответствует таковой у взрослых при использовании стандартных доз лопинавира/ритонавира, однако минимальная сывороточная концентрация у детей такого же уровня, как у взрослых, не достигает. В связи с этим некоторые специалисты предпочитают начинать лечение с более высоких доз лопинавира/ритонавира, особенно при ведении детей, ранее получавших ИП, у которых чувствительность к средствам этой группы может быть снижена.

- Прежде чем назначать лопинавир/ритонавир, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Лопинавир/ритонавир следует принимать во время еды. Жирная пища улучшает всасывание препарата, особенно из раствора для приема внутрь.
- Диданозин следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема лопинавира/ритонавира.
- Раствор для приема внутрь и капсулы следует хранить в холодильнике. При комнатной температуре (25°C) препарат можно хранить не дольше 2 месяцев.

Нелфинавир (Вирасепт®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Таблетки 250 мг и 625 мг. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (содержит 11,2 мг/г фенилаланина) 50 мг в мерной ложке (200 мг в чайной ложке).

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению. При назначении в дозе 40 мг/кг 2 раза в сутки у детей 0—6 недель отмечены выраженные индивидуальные колебания сывороточной концентрации. Всасывание нелфинавира значительно улучшает жирная пища, что затрудняет подбор доз у новорожденных и младенцев. В настоящее время проводятся клинические испытания нелфинавира в повышенных дозах.

Дети (2—13 лет). 45—55 мг/кг 2 раза в сутки или 25—35 мг/кг 3 раза в сутки.

Подростки, взрослые. 1250 мг (5 таблеток по 250 мг или 2 таблетки по 625 мг) 2 раза в сутки или 750 мг (3 таблетки по 250 мг) 3 раза в сутки.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Диарея (самый частый побочный эффект). Общая слабость, боль в животе, сыпь, изменения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Обострение хронических заболеваний печени. Перераспределение жировых отложений.

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, повышение активности аминотрансфераз, у больных гемофилией — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: [Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.](#)

- *Метаболизм.* В метаболизме нелфинавира участвует изофермент IIIA4 цитохрома P450 (CYP3A4). Вероятны множественные лекарственные взаимодействия.^B
- Прежде чем назначить нелфинавир, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Принимать во время еды или легкой закуски.
- Нелфинавир следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема диданозина.
- Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь можно разводить в воде, молоке, пудинге, мороженом или молочной смеси. Разведенный порошок пригоден к употреблению не более 6 часов.
- Разводить порошок в кислых напитках и соках не рекомендуется, поскольку он придает им неприятный вкус.
- Наливать воду во флакон с порошком для приготовления суспензии не следует. Точно дозировать порошок позволяет прилагаемая мерная ложка.
- Если больной не в состоянии проглотить таблетки, их можно растворить в небольшом количестве воды. Полученную мутную суспензию необходимо хорошо взболтать и немедленно выпить. Чтобы принять дозу полностью, в стакан от суспензии следует вновь добавить немного воды, ополоснуть стакан и выпить. Таблетки также можно раскрошить и добавить в пудинг.

Ритонавир (Норвир®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у](#)

детей

Формы выпуска. Капсулы 100 мг. Раствор для приема внутрь 80 мг/мл (содержит 43 об% этанола).

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению у детей младше 1 месяца (в клинических испытаниях среди младенцев при назначении в дозе 450 мг/м² 2 раза в сутки сывороточная концентрация ритонавира была меньше, чем у взрослых, получающих ритонавир в стандартной дозе).

Дети (старше 1 месяца), стандартная доза. 350—400 мг/м² (но не более 600 мг/м²) 2 раза в сутки. Чтобы предотвратить выраженную тошноту и рвоту, препарат назначают в начальной дозе 250 мг/м² 2 раза в сутки, а затем, ориентируясь на состояние ребенка, повышают разовую дозу на 50 мг/м² каждые 2—3 дня, пока не будет достигнута полная доза. Если в силу побочных эффектов больной не переносит ритонавир в дозе 400 мг/м² 2 раза в сутки, следует остановиться на максимальной переносимой дозе и продолжать поддерживающую терапию одновременно с приемом других антиретровирусных средств, пока не будет подобран другой ИП.

Подростки, взрослые. 600 мг 2 раза в сутки. Чтобы предотвратить выраженную тошноту и рвоту, препарат назначают в начальной дозе 300 мг 2 раза в сутки и доводят ее до полной постепенно, ориентируясь на состояние больного.

Ритонавир в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир в низких дозах позволяет поддерживать необходимую сывороточную концентрацию других ИП. С этой целью взрослым ритонавир обычно назначают в дозе 100 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки, хотя с разными ИП его применяют в разных дозах — от 100 до 400 мг 2 раза в сутки. Усиливающая доза ритонавира указывается при описании конкретных ИП.

Дозы при поражении печени. Ритонавир преимущественно метаболизируется печенью. Легкие поражения печени коррекции доз не требуют. Сведения о дозах при среднетяжелых и тяжелых поражениях печени у детей и взрослых отсутствуют; в таких случаях назначать ритонавир следует с осторожностью.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, рвота, диарея, головная боль, боль в животе, снижение аппетита, парестезии в области носогубного треугольника, изменения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Обострение хронических заболеваний печени, перераспределение жировых отложений.

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, панкреатит, гепатит (в редких случаях опасный для жизни), у больных гемофилией — спонтанные кровотечения. Аллергические реакции, в том числе бронхоспазм, крапивница и отек Квинке.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: **Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.**

- *Метаболизм.* Важнейшую роль в метаболизме ритонавира играет изофермент 3А4 цитохрома Р450 (СYP3A4). Возможны многочисленные лекарственные взаимодействия.^В
- Прежде чем назначить ритонавир, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- При приеме ритонавира с пищей его всасывание улучшается, а побочное действие на желудочно-кишечный тракт ослабевает.
- Между приемом ритонавира и диданозина должно проходить 2 часа.
- В аптеке ритонавир в капсулах необходимо хранить в холодильнике. В домашних условиях хранение в холодильнике рекомендуется, но, если препарат будет использован в течение 30 суток, не обязательно.
- Ритонавир в растворе для приема внутрь необходимо хранить при комнатной температуре (19—25 °С); держать его в холодильнике не следует. Перед каждым применением раствор требуется тщательно взбалтывать.
- Ритонавир в растворе для приема внутрь имеет небольшой срок годности (6 месяцев), его необходимо использовать до истечения данного срока.
- Чтобы избежать выраженной тошноты, дозу следует повышать постепенно, ориентируясь на переносимость.
- Для улучшения переносимости ритонавира у детей используют следующие приемы:
 - а) раствор для приема внутрь смешивают с обычным или шоколадным молоком, ванильным или шоколадным пудингом или мороженым;

б) для уменьшения чувствительности вкусовых сосочков перед приемом препарата ребенку дают подержать во рту лед, ложку ледяного или замороженного концентрированного апельсинового или виноградного сока;

в) перед приемом препарата ребенку дают обволакивающее рот арахисовое масло;

г) чтобы заглушить неприятный вкус, препарат дают заесть продуктами с выраженным вкусом — кленовым сиропом, сыром, жвачкой с сильным ароматом.

Саквинавир (ИнвиразTM — твердые желатиновые капсулы, ФортовазаTM — мягкие желатиновые капсулы или таблетки в оболочке)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. ФортовазаTM: саквинавир в мягких желатиновых капсулах (саквинавир-МЖК) 200 мг (предпочтительно применять, если больной не получает ритонавир или лопинавир/ритонавир). ИнвиразTM: саквинавир в твердых желатиновых капсулах (саквинавир-ТЖК) 200 мг (предпочтительно применять, если больной получает ритонавир или лопинавир/ритонавир). Таблетки в оболочке 500 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению. Клинические испытания среди детей показали, что при приеме саквинавира в дозе 50 мг/кг каждые 8 часов сывороточная концентрация препарата остается недостаточной. В настоящее время проводятся клинические испытания, изучающие использование саквинавира в сочетании с другими ИП: ритонавиром, нелфинавиром, лопинавиром/ритонавиром. Детям назначать саквинавир в качестве единственного ИП не следует.

Подростки (старше 16 лет), взрослые. Саквинавир-МЖК (ФортовазаTM): 1200 мг 3 раза в сутки. Внимание! ИнвиразуTM можно назначать только в сочетании с ритонавиром (нельзя применять без усиления).

ИнвиразTM или ФортовазаTM в сочетании с ритонавиром (взрослые). ИнвиразTM или ФортовазаTM 1000 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки. Принимать не позже, чем через 2 часа после еды.

ИнвиразTM или ФортовазаTM в сочетании с лопинавиром/ритонавиром (взрослые). ИнвиразTM или ФортовазаTM 1000 мг + лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Диарея, неприятные ощущения в животе, головная боль, тошнота, парестезии, сыпь, изменения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Обострение хронических заболеваний печени, перераспределение жировых отложений.

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, панкреатит, повышение активности аминотрансфераз, у больных гемофилией — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Метаболизм.* Саквинавир метаболизируется в печени изоферментом 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). Возможны многочисленные лекарственные взаимодействия.^B
- Прежде чем назначить саквинавир, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Для улучшения всасывания препарат необходимо принимать не позже, чем через 2 часа после обильной еды.
- На фоне приема саквинавира повышается чувствительность кожи к солнечному излучению; следует использовать солнцезащитные средства или одежду с длинными рукавами.
- ФортовазаTM и ИнвиразTM обладают различной биодоступностью. Заменять один препарат другим без усиления ритонавиром или лопинавиром/ритонавиром нельзя.
- Если в схему лечения не включен ритонавир или лопинавир/ритонавир, предпочтительно использовать ФортовазуTM.

- Инвизазу™ можно назначать только в сочетании с ритонавиром или лопинавиром/ритонавиром (нельзя применять без усиления).

Типранавир (Аптивус®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблица 1.

Формы выпуска. Капсулы 250 мг.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению. Клинические испытания среди детей проводятся, но пока данных для определения детских доз недостаточно.

Взрослые. 500 мг (2 капсулы по 250 мг) в сочетании с ритонавиром 200 мг 2 раза в сутки.

Дозы при поражении печени. Легкие поражения печени коррекции доз не требуют. При среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности типранавир противопоказан.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Диарея, тошнота, утомляемость, головная боль, сыпь, рвота. Повышение активности печеночных ферментов, повышение уровней триглицеридов и холестерина.

Менее распространенные (более тяжелые). Перераспределение жировых отложений. Клинически выраженный гепатит и печеночная недостаточность (зарегистрированы смертельные случаи). При сопутствующем гепатите В или С, а также на фоне повышенной активности аминотрансфераз риск дальнейшего повышения активности аминотрансфераз и печеночной недостаточности возрастает (примерно в 2,5 раза).

Редкие. Сахарный диабет (начало или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, у больных гемофилией — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

- *Метаболизм.* В метаболизме типранавира участвует изофермент 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). Возможны многочисленные лекарственные взаимодействия.^B
- Прежде чем назначить типранавир, необходимо тщательно изучить схему медикаментозной терапии на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Принимать во время еды или легкой закуски. Жирная пища повышает биодоступность типранавира.
- Типранавир показан только взрослым, у которых были испробованы многочисленные антиретровирусные препараты, либо присутствуют штаммы ВИЧ-1, обладающие множественной устойчивостью к ИП, и имеются признаки продолжающейся репродукции вируса.
- В состав типранавира входит сульфаниламид. Вероятность перекрестных аллергических реакций на типранавир у лиц с аллергией к сульфаниламидам не установлена, однако использовать его у них следует осторожно.
- Капсулы необходимо хранить в холодильнике. Хранение при комнатной температуре (25°C) допустимо, если препарат будет использован в течение 2 месяцев.
- Поскольку типранавир способен оказывать выраженное побочное действие на печень, перед его назначением, а затем регулярно следует определять активность печеночных ферментов.

Фосампренавир (Лексива®)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Таблетки 700 мг (фосампренавир кальций — предшественник ампренавира, 700 мг фосампренавира соответствует 600 мг ампренавира). Суспензия 50 мг/мл.

Дозы

Младенцы/новорожденные. Не одобрен к применению.

Дети. Не одобрен к применению. В настоящее время препарат проходит клинические испытания. На сегодня данных о детских дозах недостаточно.

Подростки, взрослые. Дозы зависят от анамнеза антиретровирусной терапии.

Нелеченные подростки и взрослые:

- 1400 мг 2 раза в сутки (без ритонавира)
- 1400 мг + ритонавир 200 мг 1 раз в сутки
- 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки

Подростки и взрослые, ранее получавшие ингибиторы протеазы

(Внимание! Этой группе пациентов назначать фосампренавир + ритонавир 1 раз в сутки не рекомендуется)

- 700 мг + ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки

Фосампренавир в сочетании с эфавирензом (взрослые). Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки; или фосампренавир 1400 мг + ритонавир 300 мг + эфавиренз 600 мг — 1 раз в сутки. В комбинации с эфавирензом фосампренавир можно использовать только с усилением ритонавиром.

Дозы при поражении печени. При легких и среднетяжелых поражениях печени доза не усиленного ритонавиром фосампренавира должна быть снижена (до 700 мг 2 раза в сутки). Детям и взрослым с тяжелым поражением печени фосампренавир противопоказан. Сведения о применении усиленного ритонавиром фосампренавира у взрослых и детей с поражениями печени той или иной степени тяжести отсутствуют.

Основные побочные эффекты

Распространенные. Тошнота, рвота, диарея, парестезия губ, головная боль, сыпь, изменения липидного профиля.

Менее распространенные (более тяжелые). Сыпь с тяжелыми, угрожающими жизни, проявлениями ($\gamma < 1\%$ больных синдром Стивенса—Джонсона). Перераспределение жировых отложений, нейтропения, повышение активности КФК.

Редкие. Сахарный диабет (развитие или обострение), гипергликемия, кетоацидоз, гемолитическая анемия, повышение активности аминотрансфераз, при гемофилии — спонтанные кровотечения.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.

(Внимание! Перечисленные ниже сведения о лекарственных взаимодействиях получены в основном в исследованиях ампренавира: в организме фосампренавир быстро превращается в ампренавир)

- *Метаболизм.* Ампренавир является субстратом и ингибитором изофермента P450 цитохрома P450 (CYP3A4). По некоторым данным, ампренавир способен также активировать CYP3A4. Возможны разнообразные лекарственные взаимодействия.^b
- Прежде чем назначить фосампренавир, необходимо полностью изучить схему медикаментозной терапии пациента на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Специальные указания

- Фосампренавир можно принимать независимо от приема пищи.
- Фосампренавир следует принимать не менее чем за 1 час до или через 1 час после антацидных средств (и препаратов диданозина, содержащих буферные вещества).
- По химической структуре ампренавир является сульфаниламидом. Вероятность перекрестных аллергических реакций на ампренавир у лиц с аллергией к сульфаниламидам не установлена, однако использовать его у них следует осторожно.

Ингибиторы слияния

Энфувиртид (Фузеон™, Т-20)

URL: [Вспомогательный материал I. Информация об антиретровирусных средствах, применяемых у детей](#)

Формы выпуска. Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, содержащий 108 мг энфувиртида. Следует разводить в 1,1 мл стерильной воды для инъекций, в готовом инъекционном растворе концентрация энфувиртида 90 мг/мл.

Набор для инъекций: 60 ампул энфувиртида (90 мг) для однократного применения, 60 ампул стерильной воды для инъекций, 60 шприцев для приготовления раствора (3 мл), 60 инъекционных шприцев (1 мл), тампоны со спиртовой пропиткой.

Дозы

Новорожденные, младенцы. Не одобрен к применению.

Дети (6—16 лет). Не одобрен к применению у детей младше 6 лет. Дети 6 лет и старше: 2 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 90 мг — 1 мл), 2 раза в сутки подкожно — в плечо, переднюю поверхность бедра или живот.

Подростки (старше 16 лет), взрослые. 90 мг (1 мл) 2 раза в сутки подкожно (в плечо, переднюю поверхность бедра или живот).

Основные побочные эффекты

Распространенные. Почти у всех больных (в 98% случаев) наблюдается местная реакция в месте инъекции: боль, неприятные ощущения, уплотнение, покраснение, узелки и пузыри, зуд, экхимозы. Как правило, эти явления выражены слабо или умеренно, но бывают и достаточно тяжелыми. В среднем реакция в месте инъекции сохраняется 3—7 суток, однако у 24% больных держится дольше 7 суток.

Менее распространенные. Отмечено повышение частоты бактериальной пневмонии (связь не ясна).

Редкие. Аллергические реакции (частота < 1%), иногда с лихорадкой; тошнота и рвота, озноб, дрожь, артериальная гипотония, повышение активности аминотрансфераз. Иммуные реакции, в том числе первичная иммунокомплексная реакция, дыхательная недостаточность, гломерулонефрит, синдром Гийена—Барре. Больных необходимо предупредить, что в случае аллергических реакций они должны срочно обратиться к врачу. При появлении признаков аллергической реакции препарат следует отменить и никогда более не назначать.

Лекарственные взаимодействия

См. ниже: [Лекарственные взаимодействия: таблицы 2—4.](#)

Значимые лекарственные взаимодействия не выявлены.

Специальные указания

- Необходимо подробно рассказать больному или лицу, которое за ним ухаживает, о правилах приготовления инъекционного раствора и подкожных инъекций. Инструкции по введению препарата прилагаются к набору для инъекций.
 - После добавления в ампулу воды необходимо дождаться полного растворения препарата — это может занять до 45 минут. Не взбалтывать!
 - Готовый инъекционный раствор следует использовать немедленно или держать в холодильнике (в оригинальной ампуле). Использовать инъекционный раствор необходимо в течение 24 часов.
 - Вводить подкожно, при внутримышечном введении тяжесть местных реакций возрастает.
 - Инъекции не следует делать в одно и то же место. Иглу нельзя вводить в родинку, шрам, гематому, пупок.
 - Больной, взрослый, ухаживающий за ребенком, и медицинский работник должны следить за признаками воспаления или абсцесса в месте инъекции.
 - Больной (или ухаживающее за ним лицо) и медицинские работники обязаны отслеживать признаки местной инфекции и флегмоны в месте инъекций.
 - Чтобы уменьшить выраженность местной реакции, можно приложить к месту инъекции лед и осторожно растереть место инъекции, чтобы равномернее распределить введенный препарат.
 - Больного (или ухаживающее за ним лицо) следует предупредить о возможности аллергической реакции и необходимости немедленно прекратить введение препарата и обратиться к врачу в случае появления ее признаков.
-

Примечания

^a В настоящем приложении приведены не все данные. Полную и подробную информацию о дозировках и побочных эффектах лекарственных средств можно получить в фармацевтических компаниях. С ней необходимо ознакомиться перед назначением любого лекарственного средства.

^b Подросткам на ранних стадиях полового развития (стадии 1 и 2 по Таннеру) лекарственные средства назначают в детских дозах, а на поздних (в частности, на стадии 4) — во взрослых дозах. При назначении препаратов в детских или взрослых дозах подростку в период ускорения роста (стадия 3 по Таннеру у девушек, стадия 4 — у юношей) требуется строго следить за эффективностью и побочными эффектами лечения.

^b Лекарственные средства, метаболизм которых осуществляется в печени с участием изоферментов цитохрома P450, часто вступают в лекарственные взаимодействия, которые могут быть опасны для жизни. Все они подробно описаны в инструкциях по применению, выпускаемых производителями. В настоящих рекомендациях такие лекарственные взаимодействия не рассматриваются, и при назначении того или иного лекарственного средства врач сам обязан ознакомиться с ними, прочитав инструкцию. Прежде чем назначить такое лекарственное средство, необходимо тщательно изучить всю схему медикаментозной терапии, получаемой больным, на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

^r Применение у детей изучено недостаточно, по мере появления новых сведений о фармакокинетике у детей рекомендации относительно детских доз могут меняться.

Лекарственные взаимодействия: таблица 1. Побочные эффекты и предостережения, включаемые в инструкции по применению антиретровирусных средств в черную рамку

Настоящая таблица основана на таблице 18 из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. В соответствии с требованиями FDA, наиболее серьезные побочные эффекты рецептурных лекарственных средств, в том числе побочные эффекты, способные привести к смерти или тяжелому заболеванию, должны быть выделены и внесены в так называемую черную рамку. Обращаем ваше внимание на то, что прочие побочные эффекты в данной таблице не упоминаются.

Антиретровирусное средство	Сведения для включения в черную рамку
Абакавир (Зиаген®), в том числе в составе комбинированных препаратов Эпзиком® и Трививир®	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые и иногда смертельные аллергические реакции на абакавир: <ul style="list-style-type: none"> – полиорганный синдром, характеризующийся одной или несколькими группами симптомов: (1) лихорадка; (2) сыпь; (3) желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и другие); (4) общие нарушения (общая слабость, утомляемость, боль во всем теле); (5) дыхательные нарушения (в том числе одышка, кашель, фарингит); – при малейших подозрениях на аллергическую реакцию абакавир необходимо отменить; – в случаях, когда достоверно исключить аллергическую реакцию невозможно, все лекарственные средства, содержащие абакавир, необходимо отменить и никогда больше не назначать, даже если причина наблюдающихся нарушений может быть иной, поскольку возобновление приема абакавира чревато быстрым (в течение нескольких часов) ухудшением состояния, в том числе угрожающей жизни артериальной гипотонией и смертью. • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени
Ампреनावир (Агенераза®), раствор для приема внутрь	<ul style="list-style-type: none"> • Поскольку раствор для приема внутрь Агенераза® содержит пропиленгликоль в значительной концентрации, данное лекарственное средство противопоказано следующим группам больных: <ul style="list-style-type: none"> – дети младше 4 лет; – беременные; – больные с печеночной или почечной недостаточностью; – больные, получающие дисульфирам или метронидазол. • Ампреनावир в виде раствор для приема внутрь следует назначать только при невозможности назначения ампреनावира в капсулах или другого ингибитора протеазы
Атазанавир (Рейтаз™)	Нет
Делавирдин (Рескриптор®)	Нет
Диданозин (Видекс®)	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании диданозина, как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, отмечались случаи панкреатита, в том числе смертельные. <ul style="list-style-type: none"> – При подозрении на панкреатит прием диданозина следует прекратить. – Подтвержденный диагноз панкреатита служит основанием для отмены диданозина. • Среди беременных, получавших комбинацию диданозин + ставудин в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи смертельного лактацидоза. <ul style="list-style-type: none"> – Во время беременности комбинацию диданозин + ставудин допустимо использовать только в случаях, когда потенциальная польза лечения превосходит потенциальный риск. • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени
Зальцитабин (Хивид®)	<ul style="list-style-type: none"> • Зальцитабин способен вызывать выраженную нейропатию, поэтому использовать его у больных с нейропатией следует с особой осторожностью. • В редких случаях зальцитабин провоцирует панкреатит, возобновлять его прием допустимо только больным, у которых панкреатит был исключен. • Среди больных гепатитом В, получающих зальцитабин, зарегистрированы редкие, в том числе смертельные, случаи печеночной недостаточности. • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени

Зидовудин (Ретровир®), в том числе в составе комбинированных препаратов Комбивир® и Тризивир®	<ul style="list-style-type: none"> • Зидовудин способен угнетать кроветворение с развитием, в частности, нейтропении и тяжелой анемии, в том числе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. • У больных, длительно принимающих зидовудин, возможна клинически выраженная миопатия. • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени
Индинавир (Криксиван®)	Нет
Ламивудин (Эпивир®), в том числе в составе комбинированных препаратов Комбивир®, Эпзиком® и Тризивир®	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. • Эпивир® в таблетках или растворе для приема внутрь (препарат для лечения ВИЧ-инфекции) содержит ламивудин в более высокой дозе, чем Эпивир-НВВ® (препарат для лечения хронического гепатита В). ВИЧ-инфицированным больным ламивудин следует назначать только в дозах и препаратах, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции. • У лиц с сопутствующими ВИЧ-инфекцией и гепатитом В после прекращения приема препаратов, содержащих ламивудин, отмечались тяжелые обострения гепатита В. После отмены ламивудина при сопутствующих ВИЧ-инфекции и гепатите В в течение по крайней мере нескольких месяцев необходим строгий клинический и лабораторный контроль функции печени. • При необходимости следует назначить лекарственные средства, активные в отношении вируса гепатита В
Лопинавир/ритонавир (Калетра®)	Нет
Невирапин (Вирамун®)	<ul style="list-style-type: none"> • Зарегистрированы тяжелые, угрожающие жизни, а также смертельные случаи токсического действия на печень, в том числе молниеносный и холестатический гепатит, некроз печени и печеночная недостаточность. • Риск токсического действия на печень особенно высок у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 мкл⁻¹, в том числе у беременных, получающих постоянное лечение по поводу ВИЧ-инфекции. • На фоне лечения невирапином отмечались тяжелые, угрожающие жизни и даже смертельные кожные реакции, в том числе синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также аллергические реакции, проявляющиеся сыпью, общими симптомами и нарушениями функции внутренних органов. • Для своевременного выявления опасных для жизни побочных эффектов на печень и кожных реакций на протяжении первых 18 недель приема невирапина необходимо строгое наблюдение за больным. • Требование к начальному приему невирапина в дозе 200 мг/сутки в течение 14 суток необходимо соблюдать неукоснительно. • Если на фоне приема невирапина были отмечены тяжелые побочные эффекты на печень, кожные или аллергические реакции, возобновлять его прием противопоказано
Нелфинавир (Вирасепт®)	Нет
Ритонавир (Норвир®)	<ul style="list-style-type: none"> • Ритонавир способен влиять на метаболизм ряда лекарственных средств в печени, в связи с чем его применение одновременно с некоторыми H₁-блокаторами, не оказывающими седативного действия, транквилизаторами и снотворными, антиаритмическими средствами и алкалоидами спорыньи чревато тяжелыми и угрожающими жизни побочными эффектами
Саквинавир (Фортоваза™, нвиразат™)	Нет
Ставудин (Зерит®)	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. • Среди беременных, получавших комбинацию ставудин + диданозин в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи смертельного лактацидоза. • Во время беременности комбинацию ставудин + диданозин допустимо использовать только в случаях, когда потенциальная польза лечения превосходит потенциальный риск. • При использовании ставудина вместе с диданозином в составе комбинированной антиретровирусной терапии, в том числе включающей гидроксимочевину, отмечались случаи панкреатита, в том числе смертельные
Тенофовир (Вирид®), в том числе в составе комбинированного препарата с эмтрицитабином Трувада™	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. • Тенофовир не предназначен для лечения хронического гепатита В, его безопасность и эффективность у больных с сопутствующими ВИЧ-инфекцией и гепатитом В не установлена. • После прекращения приема тенофовира отмечались тяжелые обострения гепатита В, в связи с чем после отмены тенофовира при

	<p>сопутствующих ВИЧ-инфекции и гепатите В в течение по крайней мере нескольких месяцев необходим строгий клинический и лабораторный контроль функции печени.</p> <ul style="list-style-type: none"> • При необходимости следует назначить лекарственные средства, активные в отношении вируса гепатита В
Типранавир (Аптивус®)	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании типранавира в сочетании с ритонавиром в низких дозах отмечались случаи, в том числе несколько смертельных, клинически выраженного гепатита и печеночной недостаточности. • Назначать типранавир больным с хроническим гепатитом В или С следует с особой осторожностью, поскольку у них риск токсического действия на печень повышен
Фосампренавир (Лексива™)	Нет
Эмтрицитабин (Эмтрива™), в том числе в составе комбинированного препарата с тенофовиром Трувада™	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании антиретровирусных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы как в отдельности, так и в сочетании с другими антиретровирусными средствами, зарегистрированы случаи, в том числе смертельные, лактацидоза, выраженной гепатомегалии и жировой дистрофии печени. <p><u>Предостережение для инструкции по применению препарата Трувада™.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Эмтрицитабин не предназначен для лечения гепатита В, его эффективность и безопасность при сопутствующих ВИЧ-инфекции и гепатите В не установлены. • После прекращения приема эмтрицитабина отмечались тяжелые обострения гепатита В, в связи с чем после отмены тенофовира при сопутствующих ВИЧ-инфекции и гепатите В в течение по крайней мере нескольких месяцев необходим строгий клинический и лабораторный контроль функции печени. • При необходимости после отмены тенофовира следует назначить лекарственные средства, активные в отношении вируса гепатита В
Энфувиртид (Фузеон)	Нет
Эфавиренз (ифавиренц, Сустива®)	Нет

Лекарственные взаимодействия: таблица 2. Лекарственные средства, не совместимые с ИП и ННИОТ

Настоящая таблица основана на таблице 19 из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Группа ¹	Блокаторы кальциевых каналов	Сердечно-сосудистые средства	Гиполипидемические средства	Антимикробактериальные средства ²	Н ₁ -блокаторы ³	Желудочно-кишечные средства ⁴	Нейролептики	Психотропные средства	Алкалоиды спорыньи (сосудосуживающие)	Травы	Другие
Ингибиторы протеазы											
Ампренавир ¹ и фосампренавир	бепридил	нет	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	делапирдин, пероральные контрацептивы
Атазанавир	бепридил	нет	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	индинавир, иринотекан
Индинавир	нет	амиодарон	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд, ингибиторы Н ⁺ -К ⁺ -АТФазы	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	атазанавир
Лопинавир/ритонавир	нет	флекаинид, пропafenон	симвастатин, ловастатин	рифампицин ⁷ , рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	флутиказон ⁸
Нелфинавир	нет	нет	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	
Ритонавир	бепридил	амиодарон, флекаинид, пропafenон, хинидин	симвастатин, ловастатин	рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	вориконазол (доза ритонавира ≥ 400 мг 2 раза в сутки), флутиказон ⁸ , альфутозин
Саквинавир	нет	нет	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифабутин ⁹ , рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	
Типранавир	бепридил	амиодарон, флекаинид, пропafenон, хинидин	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифапентин	астемизол, терфенадин	цизаприд	пимозид	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	флутиказон ⁸
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы											
Делапирдин	нет	нет	симвастатин, ловастатин	рифампицин, рифабутин, рифапентин ²	астемизол, терфенадин	цизаприд, Н ₂ -блокаторы, ингибиторы Н ⁺ -К ⁺ -АТФазы	нет	алпразолам, мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	ампренавир, фосампренавир, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
Невирапин	нет	нет	нет	рифампицин, рифапентин ²	нет	нет	нет	нет	нет	зверобой	
Эфавиренз	нет	нет	нет	рифапентин ²	астемизол, терфенадин	цизаприд	нет	мидазолам ⁵ , триазолам	дигидроэрготамин, эрготамин ⁶ (в разных формах), эргоновин, метилэргоновин	зверобой	вориконазол

¹ Некоторые из перечисленных препаратов противопоказаны теоретически. Так, в таблицу включены лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном и лекарственные средства, метаболизм которых предположительно осуществляется при участии изоферментов цитохрома P450 (3A, 2D6) либо неизвестен. В действительности лекарственные взаимодействия могут как проявиться, так и нет.

² У ВИЧ-инфицированных больных после лечения туберкулеза рифапентином рецидивы отмечаются чаще, чем после его лечения другими рифамицинами; рекомендуется выбрать другой препарат.

³ Астемизол и терфенадин в США не продаются. Производитель цизаприда имеет право распространять препарат только среди ограниченной группы пациентов, отвечающих клиническим критериям.

⁴ Каждая капсула Агенеразы® 150 мг содержит 109 МЕ витамина Е. В растворе ампренавир для приема внутрь витамин Е содержится в концентрации 46 МЕ/мл. При использовании Агенеразы® в одобренных FDA дозах суточное потребление витамина Е в 58 раз превосходит норму для взрослых. Пациентов необходимо предупреждать, что им следует воздержаться от приема дополнительных препаратов витамина Е. Принимать поливитамины, в которых витамин Е содержится в минимальных дозах, судя по всему, допустимо.

⁵ Соблюдая предосторожности, мидазолам можно использовать однократно и в условиях строгого контроля для премедикации при инвазивных вмешательствах.

⁶ Судя по всему, распространяется на все препараты группы.

⁷ По данным одного небольшого исследования, повышенные дозы ритонавира или лопинавира/ритонавира сводят на нет индуцирующее действие лопинавира на рифампицин. Примечательно, что 28% участников исследования прекратили прием препаратов из-за повышения активности печеночных ферментов. Безопасность данной комбинации еще изучается. Необходимы дальнейшие исследования.

⁸ В результате одновременного приема флутиказона и ритонавира значительно сокращается уровень кортизола сыворотки. Сочетать флутиказон с ритонавиром и любыми усиленными ритонавиром ИП допустимо только в случаях, когда потенциальная польза лечения превосходит риск, связанный с системным побочным действием глюкокортикоидов. При использовании неусиленных ИП флутиказон следует применять с осторожностью, желательно выбрать другой препарат.

⁹ Рифабутин можно сочетать с саквинавиром только при его усилении ритонавиром.

Варианты замены лекарственных средств

Церивастатин (в США больше не продается), симвастатин, ловастатин: реже других препаратов данной группы в лекарственные взаимодействия вступают правастатин и флувастатин; аторвастатин следует применять с осторожностью, назначая его в минимальной начальной дозе под строгим наблюдением; сведения о фармакокинетике и безопасности розувастатина в сочетании с антиретровирусными средствами отсутствуют.

Рифабутин: кларитромицин, азитромицин (профилактика инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium-intracellulare*); кларитромицин, азитромицин, этамбутол (лечение инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium-intracellulare*).

Астемизол, терфенадин (в США больше не продается): дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин.

Мидазолам, триазолам: темазепам, лоразепам.

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (ИП, с. 1)

Настоящая таблица основана на таблице 20а из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности	
	АТАЗАНАВИР	ФОСАМПРЕНАВИР
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Итраконазол	Нет данных, но, возможно, итраконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами	Нет данных, но, возможно, итраконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами Дозы: коррекция требуется при дозах > 400 мг/сутки
Кетоконазол	Без усиления: коррекция доз не требуется Усиление ритонавиrom: см. «Ритонавир»	Нет данных, но вероятны сходные с ампренавиром лекарственные взаимодействия — рост сывороточной концентрации обоих средств (ампренавир ↑ 31%, кетоконазол ↑ — на 44%). Доза: если доза > 400 мг/сутки, дозу кетоконазола снизить. Усилен ритонавиром: осторожно, доза кетоконазола не должна быть > 200 мг/сутки
Вориконазол	Нет данных, но, возможно, вориконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами; если атазанавир усилен ритонавиром, см. «Ритонавир»	Нет данных, но, возможно, вориконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами; если фосампренавир усилен ритонавиром, см. «Ритонавир»
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Кларитромицин	AUC кларитромицина ↑ на 94%, возможно удлинение скорректированного интервала QT. Концентрация активного метаболита кларитромицина резко падает. Дозы: ↓ дозу кларитромицина на 50%; подумать о замене	Вероятно, взаимодействия и рекомендации те же, что и для ампренавира. AUC ампренавира ↑ на 18%. AUC кларитромицина не меняется. Коррекция доз не требуется.
Рифабутин	AUC рифабутин ↑ в 2,5 раза. Дозы: ↓ дозу рифабутин до 150 мг через день или 3 раза в неделю*	Данные об ампренавире: AUC ампренавира ↓ на 15%, AUC рифабутин ↑ на 193%. Дозы: фосампренавир — не менять, рифабутин — снизить до 150 мг/сутки или 300 мг 3 раза в неделю*. Усиление ритонавиром: снизить дозу рифабутин до 150 мг через день или 3 раза в неделю*
Рифампицин	Не сочетать	Данные об ампренавире: AUC ампренавира резко ↓ (примерно на 82%). Не сочетать
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
	AUC этинилэстрадиола ↑ на 48%, AUC норэтиндрона ↑ на 110% Дозы: использовать минимальную эффективную дозу или перейти на другой метод контрацепции	На фоне приема ампренавира: концентрации этинилэстрадиола и норэтиндрона ↑, AUC ампренавира ↓ на 20%. Не сочетать, изменить метод контрацепции
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Аторвастатин	Концентрация аторвастатина может резко вырасти. Использовать минимальную начальную дозу и строго контролировать концентрацию	AUC аторвастатина ↑ на 150% — использовать минимальную начальную дозу и строго контролировать концентрацию
Правастатин	Нет данных	Нет данных
Симвастатин Ловастатин	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Неизвестно, но концентрация атазанавира может резко упасть. Следить за концентрациями противосудорожных средств, а возможно и за уровнем атазанавира	Неизвестно, но концентрация ампренавира может резко упасть. Следить за концентрациями противосудорожных средств и вирусологическим эффектом. Контролировать концентрацию ампренавира
МЕТАДОН	Концентрации метадона и атазанавира не меняются	На фоне приема ампренавира: концентрация метадона ↓ на 13%, C _{min} ампренавира ↓ на 25%. Вероятно, взаимодействие с фосампренавиром то же. Следить за концентрациями и по мере необходимости корректировать дозу метадона
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ		
Силденафил	Концентрация силденафила может расти. Снизить начальную дозу до 25 мг каждые 48 ч и следить за побочными эффектами	На фоне приема ампренавира: ↑ AUC силденафила в 2—11 раз. Соблюдать осторожность. Вероятно, взаимодействие с фосампренавиром то же. Снизить начальную дозу силденафила до 25 мг каждые 48 ч и следить за побочными эффектами
Тадалафил	AUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) тадалафила резко возрастают. Начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг раз в 72 ч	Нет данных, но AUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) тадалафила должны заметно расти. Начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг раз в 72 ч
Варденафил	Нет данных, но AUC варденафила может резко возрасти. Начать с дозы 2,5 мг и не превышать 2,5 мг раз в 24 ч. При усилении ритонавиром не превышать дозу 2,5 мг раз в 72 ч	Нет данных, но AUC варденафила может резко возрасти. Начать с дозы 2,5 мг и не превышать 2,5 мг раз в 24 ч. При усилении ритонавиром не превышать дозу 2,5 мг раз в 72 ч
ДРУГИЕ	Дилтиазем: AUC ↑ на 125%, снизить дозу на 50%, контроль ЭКГ. Другие блокаторы кальциевых каналов: соблюдать осторожность, дозу повышать постепенно, контроль ЭКГ. Иринотекан: метаболизм может быть нарушен, так как атазанавир подавляет глюкуронилтрансферазу; не сочетать. H ₂ -блокаторы: концентрация атазанавира может упасть; интервал между приемом — 12 ч. Ингибиторы H ⁺ K ⁺ -АТФазы: растворимость атазанавира должна падать; не сочетать. Антацидные средства и препараты с буферными веществами: концентрация атазанавира может упасть; принимать атазанавир за 2 ч до или через 1 ч после	H ₂ -блокаторы: на фоне приема ранитидина AUC ампренавира ↓ на 30%; C _{min} не меняется. Принимать только с интервалом. Строго следить за вирусологическим эффектом. Подумать об усилении ритонавиром. Ингибиторы H ⁺ K ⁺ -АТФазы: эзомепразол в дозе 20 мг не влияет на AUC, C _{max} и C _{min} ампренавира, независимо от усиления ритонавиром

* Рифабутин: при числе лимфоцитов CD4 < 100 мкл⁻¹ — не меньше 3 раз в неделю.

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (ИП, с. 2)

Настоящая таблица основана на таблице 20а из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности		
Препарат	ИНДИНАВИР	ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Итраконазол	Концентрация: при применении индинавира в дозе 600 мг каждые 8 ч с итраконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки АUC индинавира та же, что при использовании индинавира в дозе 800 мг каждые 8 ч. Дозы: индинавир 600 мг каждые 8 ч; итраконазол — не более 200 мг 2 раза в сутки	Концентрация итраконазола ↑. Доза итраконазола: не более 200 мг/сутки или следить за концентрацией и побочными эффектами
Кетоконазол	Концентрация индинавира ↑ на 68% Доза индинавира: 600 мг каждые 8 ч	АUC лопинавира ↓ на 13%, кетоконазола ↑ в 3 раза. Использовать осторожно, доза кетоконазола — не более 200 мг/сутки
Вориконазол	Концентрации индинавира и вориконазола существенно не меняются (у здоровых лиц). Дозы: стандартные	Нет данных, но вориконазол и ИП могут подавлять друг друга. Ритонавир в дозе 400 мг 2 раза в сутки: АUC вориконазола ↓ на 82%. Влияние низких доз ритонавира (100—400 мг/сутки) не изучалось. Некоторые специалисты предлагают не сочетать эти средства, пока не появятся точные данные
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Кларитромицин	Концентрация кларитромицина ↑ на 53%. Коррекция доз не требуется	АUC кларитромицина ↑ на 77%. Доза кларитромицина: коррекция требуется при среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточности
Рифабутин	Концентрация индинавира ↓ на 32%, рифабутин — ↑ в 2 раза. Дозы: ↓ дозу рифабутин до 150 мг/сутки или 300 мг 3 раза в неделю. Индинавир: 1000 мг 3 раза в сутки Усиление ритонавиром: доза рифабутин — см «Ритонавир»; дозу индинавира не менять	АUC рифабутин ↑ в 3 раза, концентрация метаболита (25-О-дезацетила) ↑ в 47,5 раз. Дозу рифабутин снизить до 150 мг через день или 3 раза в неделю; лопинавир/ритонавир — в стандартной дозе
Рифампицин	Концентрация индинавира: неусиленного — ↓ на 89%, усиленного — ↓ на 87%. Не сочетать	АUC лопинавира ↓ на 75%. Не сочетать
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
	Концентрация этинилэстрадиола ↑ на 24%, норэтиндрона ↑ на 26%. Коррекция доз не требуется	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 42%. Изменить метод контрацепции или дополнить другим
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Аторвастатин	АUC может вырасти. Использовать минимальную начальную дозу и строго контролировать	АUC аторвастатина ↑ в 5,88 раз. Использовать минимальную начальную дозу и строго контролировать
Правастатин	Нет данных	АUC правастатина ↑ в 33%. Коррекция доз не требуется
Симвастатин Ловастатин	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Карбамазепин резко снижает АUC индинавира. Заменить препарат или следить за концентрациями индинавира	Возможны многочисленные взаимодействия. В присутствии ритонавира концентрация карбамазепина ↑; использовать осторожно, следить за концентрацией карбамазепина. Фенитоин: концентрации лопинавира, ритонавира и фенитоина ↓; не сочетать или следить за концентрацией лопинавира
МЕТАДОН	Концентрация метадона не меняется	АUC метадона ↓ на 53%. Возможен синдром отмены. Следить, при необходимости корректировать дозу. Иногда дозу метадона требуется повысить
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ		
Силденафил	АUC силденафила ↑ в 3 раза. Использовать с осторожностью. Снизить начальную дозу до 25 мг раз в 48 ч и следить за побочными эффектами	В присутствии ритонавира АUC силденафила ↑ в 11 раз. Не превышать дозу 25 мг раз в 48 ч
Тадалафил	АUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) тадалафила резко возрастают. Начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг раз в 72 ч	В присутствии ритонавира АUC тадалафила ↑ на 124%. Не превышать дозу 10 мг раз в 72 ч
Варденафил	АUC варденафила ↑ в 16 раз. АUC неусиленного индинавира ↓ на 30%. Если индинавир не усилен, подумать о замене на силденафил. При усилении ритонавиром не превышать дозу 2,5 мг раз в 72 ч	Нет данных, но АUC варденафила может резко возрасти. Не превышать дозу 2,5 мг раз в 72 ч
ДРУГИЕ	Грейпфрутовый сок: концентрация индинавира ↓ на 26%. Витамин С в дозе ≥ 1 г/сутки: АUC индинавира ↓ на 14%, C _{min} ↓ на 32%. Амлодипин: в присутствии усиленного ритонавиром индинавира АUC амлодипина ↑ на 90%. Концентрации ритонавира и индинавира не меняются. Строго контролировать	

* Рифабутин: при числе лимфоцитов CD4 < 100 мкл⁻¹ — не меньше 3 раз в неделю.

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (ИП, с. 3)

Настоящая таблица основана на таблице 20а из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности		
Препарат	НЕЛФИНАВИР	РИТОНАВИР [¶]
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Итраконазол	Нет данных, но, возможно, итраконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами	Нет данных, но, возможно, итраконазол и ритонавир подавляют друг друга; следить за побочными эффектами. Если доза итраконазола > 400 мг, может потребоваться ее коррекция либо наблюдение за концентрацией итраконазола
Кетоконазол	Коррекция доз не требуется	Концентрация кетоконазола ↑ в 3 раза. Использовать осторожно, доза кетоконазола — не более 200 мг/сутки
Вориконазол	Нет данных, но, возможно, вориконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами	Ритонавир, 400 мг 2 раза в сутки: AUC вориконазола ↓ на 82%. Одновременно использовать нежелательно. Влияние низких доз ритонавира (100—400 мг/сутки), при усилении ИП неизвестно.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Кларитромицин	Нет данных	AUC кларитромицина ↑ на 77%. Доза кларитромицина: коррекция требуется при среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточности
Рифабутин	Если нелфинавир назначен в дозе 750 мг каждые 8 ч, его концентрация ↓ на 32%, если в дозе 1250 мг каждые 12 ч — не меняется. Концентрация рифабутина ↑ в 2 раза. Дозы: ↓ дозу рифабутина до 150 мг/сутки или 300 мг 3 раза в неделю. Нелфинавир: 1250 мг 2 раза в сутки	Концентрация рифабутина ↑ в 4 раза. Дозу рифабутина ↓ до 150 мг/сутки или 300 мг 3 раза в неделю*. Дозу ритонавира (как усилителя, так и самостоятельного ИП) оставить прежней
Рифампицин	Концентрация нелфинавира — ↓ на 82%. Не сочетать	Концентрация ритонавира ↓ на 35%. Возможно усиление побочного действия на печень. Вирусологический эффект может ослабеть, если ритонавир — единственный ИП. Выбрать другое антимикобактериальное средство, например, рифабутин. Не сочетать
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 47%, норэтиндрона ↓ на 18%. Изменить метод контрацепции или дополнить другим	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 40%. Изменить метод контрацепции или дополнить другим
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Аторвастатин	AUC аторвастатина ↑ на 74%. Использовать минимальную начальную дозу и строго контролировать концентрацию	В сочетании с саквинавиром/ритонавиром концентрация аторвастатина ↑ на 450%. Использовать минимальную начальную дозу аторвастатина и строго контролировать концентрацию
Правастатин	Нет данных	В сочетании с саквинавиром/ритонавиром концентрация правастатина ↓ на 50%. Корректировать дозу правастатина по эффекту на липидный профиль
Симвастатин Ловастатин	AUC симвастатина ↑ на 505%. AUC ловастатина может резко вырасти. Не сочетать	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Неизвестно, но концентрация нелфинавира может значительно упасть. Контролировать концентрации противосудорожных средств и вирусологический эффект. Возможно, контролировать концентрацию нелфинавира	В присутствии ритонавира концентрация карбамазепина ↓. Использовать осторожно. Следить за концентрациями противосудорожных средств
МЕТАДОН	В присутствии нелфинавира концентрация метадона падает. Следить, при необходимости корректировать дозу. Иногда дозу метадона требуется повысить	Концентрация метадона ↓ на 37%. Следить, при необходимости корректировать дозу. Иногда дозу метадона требуется повысить
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ		
Силденафил	AUC силденафила ↑ в 2—11 раз. Использовать с осторожностью. Снизить начальную дозу до 25 мг раз в 48 ч и следить за побочными эффектами	AUC силденафила ↑ в 11 раз. Использовать с осторожностью. Снизить начальную дозу до 25 мг раз в 48 ч и следить за побочными эффектами
Тадалафил	AUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) тадалафила резко возрастают. Начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг раз в 72 ч	AUC тадалафила ↑ на 124%. Начать с дозы 5 мг и не превышать 10 мг раз в 72 ч
Варденафил	Нет данных, но AUC варденафила может значительно возрасти. Начать с дозы 2,5 мг и не превышать дозу 2,5 мг раз в 24 ч. При усилении ритонавиром не превышать дозу 2,5 мг раз в 72 ч	AUC варденафила ↑ в 49 раз. AUC ритонавира ↓ на 20%. Варденафил: начать с дозы 2,5 мг и не превышать 2,5 мг раз в 72 ч. Ритонавир: в прежней дозе
ДРУГИЕ		Возможны многочисленные взаимодействия. Дезипрамин: концентрация ↑ на 145% — снизить дозу. Тразодон: AUC ↑ в 2,4 раза, если ритонавир в дозе 200 мг 2 раза в сутки — использовать минимальную дозу тразодона и следить за побочными эффектами на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Теофиллин: концентрация ↓ на 47%, контролировать концентрацию. На фоне приема ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки значительно возрастает сывороточная концентрация флутиказона, применяемого ингаляционно (через нос или через рот) — возможны системные побочные эффекты, типичные для глюкокортикоидов. Желательно не сочетать, если только предполагаемая польза не превосходит риск.

* Рифабутин: при числе лимфоцитов CD4 < 100 мкл⁻¹ — не меньше 3 раз в неделю.

¶ На фоне приема ритонавира возможно сокращение сывороточной концентрации следующих лекарственных средств: антикоагулянтов (варфарин), противосудорожных средств (фенитоин, дивалпрекс натрия, ламотригин), антипаразитарных средств (атоваквон).

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (ИП, с. 4)

Настоящая таблица основана на таблице 20а из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности	
	САКВИНАВИР ^б	ТИПРАНАВИР + РИТОНАВИР
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Итраконазол	Наблюдалось взаимное влияние. Дозы: не установлены, но иногда оправданно сократить дозу итраконазола. Возможно, следует следить за сывороточными концентрациями обоих средств (если саквинавир не усилен)	Нет данных. Соблюдать осторожность. Итраконазол: не более 200 мг/сут
Кетоконазол	Концентрация саквинавира ↑ в 3 раза. Коррекции доз не требуется	Нет данных. Соблюдать осторожность. Кетоконазол: не более 200 мг/сут
Вориконазол	Нет данных, но, возможно, вориконазол и ИП подавляют друг друга; следить за побочными эффектами	Нет данных, но вориконазол и ИП могут подавлять друг друга. Ритонавир 400 мг 2 раза в сутки; AUC вориконазола ↓ на 82%. Влияние низких доз ритонавира (100—400 мг/сутки) не изучалось. Некоторые специалисты предлагают не сочетать эти средства, пока не появятся точные данные
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Кларитромицин	Концентрация кларитромицина ↑ на 45%, саквинавира ↑ на 177%. Коррекция доз не требуется	Концентрация типранавира ↑ на 66%, кларитромицина ↑ на 19%, 14-гидроксикларитромицина ↓ на 97%. Коррекция доз: при нормальной функции почек — не требуется; при клиренсе креатинина 30—60 мл/мин — сократить дозу кларитромицина на 50%; при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — на 75%
Рифампицин	Концентрация саквинавира ↓ на 84%. Исследование среди здоровых добровольцев: рифампицин 600 мг/сут + ритонавир/саквинавир 100/1000 мг 2 раза в сутки — выраженное повышение активности аминотрансфераз. Не сочетать.	Нет данных. Не сочетать.
Рифабутин	Концентрация саквинавира ↓ на 40%. Сочетать противопоказано, если саквинавир не усилен ритонавиром. Коррекция доз: рифабутин, 150 мг через день или 3 раза в неделю*	Концентрации: AUC рифабутин ↑ в 2,9 раз; 25-О-дезацетилрифабутин ↑ в 20,7 раз. Коррекция доз: рифабутин, 150 мг через день или 3 раза в неделю. Изучалось только однократное применение, взаимодействия при регулярном приеме рифабутин с типранавиром/ритонавиром неизвестны
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
	Нет данных	Спях и AUC этинилэстрадиола ↓ примерно на 50% ^а . Изменить метод контрацепции или дополнить другим. На фоне приема эстрогенов повышен риск неопасной сыпи. Женщинам, получающим заместительную терапию эстрогенами, показан клинический контроль признаков дефицита эстрогенов
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Аторвастатин	В сочетании с саквинавиром/ритонавиром концентрация аторвастатина ↑ на 450%. Использовать минимальную начальную дозу аторвастатина и строго контролировать концентрацию	AUC аторвастатина ↑ в 9 раз. Использовать минимальную начальную дозу аторвастатина и строго контролировать концентрацию
Правастатин	В сочетании с саквинавиром/ритонавиром концентрация правастатина ↓ на 50%. Корректировать дозу правастатина по эффекту на липидный профиль	Нет данных
Симвастатин Ловастатин	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Нет данных, но концентрация саквинавира может значительно упасть. Следить за концентрациями противосудорожных средств и, возможно, саквинавира	Нет данных. Следить за концентрациями противосудорожных средств и, возможно, типранавира
МЕТАДОН	При приеме саквинавира/ритонавира в дозе 400/400 мг 2 раза в сутки AUC метадона ↓ на 20%. Коррекция доз: не требуется, но нужен контроль; коррекция дозы метадона — при необходимости	Нет данных. Возможно, дозу метадона потребуется повысить
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ		
Силденафил	AUC силденафила ↑ в 2 раза. Начальная доза 25 мг	Нет данных. Максимальная начальная доза силденафила: 25 мг раз в 48 ч
Тадалафил	AUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) тадалафила резко возрастают. Начальная доза 5 мг, максимальная — 10 мг раз в 72 ч	Нет данных. Максимальная начальная доза тадалафила: 10 мг раз в 72 ч
Варденафил	Нет данных, но AUC варденафила может существенно вырасти. Начальная доза: 2,5 мг, максимальная — 2,5 мг раз в 24 ч. При усилении ритонавиром максимальная доза: 2,5 мг раз в 72 ч	Нет данных. Максимальная начальная доза варденафила: 2,5 мг раз в 72 ч
ДРУГИЕ	Грейпфрутовый сок: концентрация саквинавира ↑. Дексаметазон: концентрация саквинавира ↓	Абакавир: концентрация ↓ на 35—44% ^а . Дозы для комбинации абакавир + типранавир/ритонавир не установлены. Зидовудин: концентрация ↓ на 31—43%. Дозы для комбинации зидовудин + типранавир/ритонавир не установлены. Лоперамид: концентрация ↓ 51% ^а ; C _{min} типранавира ↓ на 26%. Антацидные средства: концентрация типранавира ↓ примерно на 30%, типранавир принимать за 2 ч до или через 1 ч после. Капсулы типранавира содержат этанол: не принимать дисульфирам и метронидазол. Флуконазол: в сочетании с типранавиром дозы > 200 мг/сутки не рекомендуются

* Рифабутин: при числе лимфоцитов CD4 < 100 мкл¹ — не меньше 3 раз в неделю.

^а Одобренная FDA доза типранавира/ритонавира составляет 500/200 мг 2 раза в сутки. Данные получены в исследованиях с использованием других доз.

^б Одни исследования проводились с ИнвизаройTM другие — с ФортовазойTM Данные исследований с ИнвизаройTM могут не распространяться на ФортовазуTM.

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (ННИОТ, с. 5)

Настоящая таблица основана на таблице 20b из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности		
	ДЕЛАВИРДИН	ЭФАВИРЕНЗ	НЕВИРАПИН
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА			
Итраконазол	Клинически значимых изменений концентраций нет	Клинически значимых изменений концентраций нет	Невирапин: C _{max} , AUC и C _{min} ↑ на 100%. Флуконазол: концентрация не меняется. Риск побочного действия на печень возрастает. Если сочетать необходимо, следить за побочными эффектами невирапина
Кетоконазол	Делавирдин: C _{min} ↑ на 50% Кетоконазол: нет данных. Дозы: стандартные	Нет данных	Кетоконазол: концентрация ↓ на 63%. Невирапин: концентрация ↑ на 15—30%. Сочетать не рекомендуется
Вориконазол	Делавирдин может замедлить метаболизм вориконазола. Вориконазол может замедлить метаболизм ННИОТ. Следует часто оценивать побочные эффекты ННИОТ и эффект вориконазола	Концентрация эфавиренза ↑ на 44%. Концентрация вориконазола ↓ на 77%. Сочетать не рекомендуется	Метаболизм вориконазола может быть ускорен. Вориконазол может замедлить метаболизм ННИОТ. Часто оценивать побочные эффекты ННИОТ и эффект вориконазола
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА			
Кларитромицин	Концентрация кларитромицина ↑ на 100%. Концентрация делавирдина ↑ на 44%. Коррекция доз — при почечной недостаточности	Концентрация кларитромицина ↓ на 39%. Контролировать эффективность или заменить	Концентрация невирапина ↑ на 26%. Концентрация кларитромицина ↓ на 30%. Контролировать эффективность или заменить
Рифабутин	Концентрация делавирдина ↓ на 80%. Концентрация рифабутина ↑ на 100%. Сочетать не рекомендуется	Концентрация эфавиренза не меняется. Концентрация рифабутина ↓ на 35%. Дозы: рифабутин — увеличить до 450—600 мг/сутки или 600 мг 3 раза в неделю; эфавиренз — стандартная ⁶	Концентрация невирапина ↓ на 16%. Коррекция доз не требуется ⁶
Рифампицин	Концентрация делавирдина ↓ на 96%. Сочетать противопоказано	Концентрация эфавиренза ↓ на 25%. Доза: возможно, повысить дозу эфавиренза до 800 мг/сутки	Концентрация невирапина ↓ на 20—58%. Меняется ли вирусологический эффект, неизвестно. Возможно усиление побочного действия на печень. Сочетать не рекомендуется, если необходимо — строгий контроль
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ			
	Концентрация этинилэстрадиола может вырасти. Клиническое значение неизвестно	Концентрация этинилэстрадиола ↑ на 37%. Другие изменения: нет данных. Изменить метод контрацепции или дополнить другим	Концентрация этинилэстрадиола ↓ примерно на 20%. Изменить метод контрацепции или дополнить другим
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА			
Аторвастатин	Аторвастатин: метаболизм может быть замедлен, использовать минимальную дозу и следить за побочными эффектами	AUC аторвастатина ↓ на 43%. Концентрация эфавиренза не меняется. Дозу аторвастатина корректировать соответственно липидному профилю, не превышать максимальную рекомендованную дозу	Нет данных
Правастатин	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Симвастатин Ловастатин	Концентрация симвастатина или ловастатина может резко вырасти. Не сочетать	AUC симвастатина ↓ на 58%. Концентрация эфавиренза не меняется. Дозу симвастатина корректировать соответственно липидному профилю, не превышать максимальную рекомендованную дозу	Нет данных
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА			
Карbamазепин Фенобарбитал Фенитоин	C _{min} делавирдина ↓ на 90%. Сочетать противопоказано	Соблюдать осторожность. В одном случае на фоне приема фенитоина концентрация эфавиренза была низкой. Контролировать концентрации противосудорожных средств и эфавиренза	Нет данных. Соблюдать осторожность. Контролировать концентрации противосудорожных средств
МЕТАДОН	Концентрация делавирдина не меняется. Концентрация метадона: нет данных, может расти. Контролировать побочные эффекты метадона, может потребоваться снижение дозы	Концентрация метадона ↓ на 60%. Часто — синдром отмены, при необходимости увеличить дозу метадона до эффективной	Концентрация невирапина: не меняется. Концентрация метадона значительно ↓. Часто — синдром отмены, при необходимости увеличить дозу метадона до эффективной
ДРУГИЕ	Дапсон, варфарин, хинидин: возможно повышение концентрации. Силденафил: возможны повышение концентрации и побочные эффекты; применять осторожно; начальная доза — 25 мг раз в 48 ч; контроль побочных эффектов. Варденафил: нет данных, но AUC может значительно вырасти; начальная доза — 2,5 мг; максимальная — 2,5 мг раз в 24 ч. Тадалафил: нет данных, но AUC и период полужизни (в норме 17,5 ч) могут резко вырасти; начальная доза — 5 мг, максимальная — 10 мг раз в 72 ч. Флуоксетин: C _{min} делавирдина ↑ на 50%	Варфарин: контролировать концентрацию	Нет данных

⁶ Рекомендации относятся к схемам, не включающим ИП. На фоне приема ИП концентрация рифабутина может существенно возрасти.

Лекарственные взаимодействия: таблица 3. Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами (НИОТ, с. 6)

Настоящая таблица основана на таблице 20с из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Лекарственные взаимодействия, требующие изменения доз или особой бдительности			
	ДИДАНОЗИН	СТАВУДИН	ТЕНОФОВИР	ЗИДОВУДИН
Атазанавир	При применении препаратов диданозина с буферными веществами: AUC атазанавира ↓ на 87%; принимать атазанавир (во время еды) за 2 ч до или через 1 час после. Взаимодействий с диданозином в препаратах в кислотоустойчивой оболочке не выявлено, но его следует принимать натощак, а атазанавир — во время еды	Нет данных	Атазанавир 400 мг + тенофовир 300 мг: AUC атазанавира ↓ на 25%, C _{min} ↓ на 40%; AUC тенофовира ↑ на 24%. Не включать ритонавир. Атазанавир/ритонавир 300/100 мг/сутки + тенофовир 300 мг/сутки: AUC атазанавира ↓ на 25%, C _{min} ↓ на 23%; C _{min} атазанавира выше в присутствии ритонавира. Атазанавир/ ритонавир (300/100 мг/сутки) допустимо сочетать с тенофовиром, но данные о фармакокинетике, безопасности и вирусологической эффективности ограничены. AUC тенофовира ↑ на 30%, следить за побочными эффектами	AUC зидовудина не меняется, C _{min} ↓ на 30%. Значение неизвестно
Цидофовир Валганцикловир	Диданозин + ганцикловир: AUC диданозина ↑ на 50—111%, AUC ганцикловира ↓ на 21%, если диданозин принят за 2 ч до ганцикловира, принимаемого внутрь; если ганцикловир вводят в/в, его концентрация не меняется. Дозы для сочетания ганцикловира с диданозином не установлены	Нет данных	Сывороточные концентрации всех препаратов могут возрастать; следить за дозозависимыми побочными эффектами	Ганцикловир + зидовудин: значительные изменения концентраций обоих препаратов. Возможно усиление побочного действия на кровотворение
Диданозин	Нет данных	Наблюдалась нейтропения, лактацидоз и панкреатит; использовать с осторожностью — только если потенциальная польза превышает риск	AUC диданозина-ЕС ↑ на 48—60%, C _{max} ↑ на 48—64%. Дозы диданозина-ЕС: вес > 60 кг — 250 мг/сутки; вес < 60 кг — 200 мг (при клиренсе креатинина > 60 мл/мин) Следить за побочными эффектами диданозина	Значимых взаимодействий не выявлено
Индинавир	Диданозин в препаратах с буферными веществами: AUC индинавира ↓. Принимать индинавир за 1 ч до или через 1 ч после диданозина. Диданозин в препаратах в кислотоустойчивой оболочке можно принимать одновременно с индинавиром	Значимых взаимодействий не выявлено	C _{max} индинавира ↑ на 14%. Дозы: стандартные	Значимых взаимодействий не выявлено
Лопинавир /ритонавир	Нет данных	Нет данных	AUC лопинавира/ритонавира (в дозе 400/100 мг) ↓ на 15%; AUC тенофовира ↑ на 34%; клиническое значение неизвестно; следить за побочными эффектами тенофовира	Нет данных
Метадон	При использовании диданозина в препаратах в кислотоустойчивой оболочке его концентрация не меняется. Диданозин в препаратах с буферными веществами: AUC ↓ на 63%. Концентрация метадона не меняется. Дозы диданозина: в препаратах в кислотоустойчивой оболочке — стандартные, в препаратах с буферными веществами — стандартные или увеличить	Концентрация ставудина ↓ на 27%, метадона — не изменяется. Коррекция доз не требуется	Концентрации метадона и тенофовира не изменяются	AUC зидовудина ↑ на 43%. Следить за побочными эффектами зидовудина
Рибавирин	Не сочетать. В присутствии рибавирина внутриклеточная концентрация активных метаболитов диданозина ↑, возможны тяжелые побочные эффекты	Нет данных	Концентрация рибавирина не меняется, тенофовира — нет данных	Рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина. По возможности, не сочетать. Если применяется, следить за вирусологическим эффектом
Типранавир/ ритонавир	Диданозин в препаратах в кислотоустойчивой оболочке: концентрация ↓ на 10% ^λ ; C _{min} типранавира ↓ на 44% ^λ . Диданозин в препаратах с буферными веществами: концентрация ↓ на 3—33% ^λ . Интервал между приемом диданозина в препаратах в кислотоустойчивой оболочке и типранавира/ритонавира — не менее 2 ч	Значимых взаимодействий не выявлено	Типранавир: AUC ↓ на 9—18%, C _{min} ↓ на 12—21% ^λ ; клиническое значение неизвестно.	Зидовудин: AUC ↓ на 31—42%, C _{max} ↓ на 46—51% ^λ . Дозы для комбинации зидовудин + типранавир/ритонавир не установлены

^λ Одобренная FDA доза типранавира/ритонавира составляет 500/200 мг 2 раза в сутки. Данные получены в исследованиях с использованием других доз.

Лекарственные взаимодействия: таблица 4. Изменения сывороточных концентраций ИП

Настоящая таблица основана на таблице 21а из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Ампреनावир	Атазанавир	Лопинавир/ ритонавир	Нелфинавир	Ритонавир	Саквинавир ⁸	Типранавир
ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ							
Фосампреनावир			Фосампреनावир (700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки): C _{min} ↓ на 64%. Лопинавир (лопинавир/ритонавир 400/100 мг): C _{min} ↓ на 53%. Частота побочных эффектов повышена, не сочетать, поскольку дозы не определены		Фосампреनावир (+ ритонавир 200 мг): AUC ↑ на 100%, C _{min} ↑ на 400%. Дозы: фосампреनावир 1400 мг/сутки + ритонавир 100 мг/сутки ИЛИ фосампреनावир 700 мг 2 раза в сутки + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки	AUC ампреनावира ↓ на 32%. Дозы: мало данных	Ампреनावир (ампреनावир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки + типранавир/ритонавир): AUC ↓ на 44%, C _{min} ↓ на 55%. Для фосампреनावира нет данных, но, вероятно, AUC ↓. Не сочетать, поскольку дозы не определены
Индинавир	AUC ампреनावира ↑ на 33%. Дозы не определены	Сочетать не рекомендуется, возможно наложение побочных эффектов — высокая гипербилирубинемия	Индинавир: AUC и C _{min} ↑. Дозы: индинавир 600 мг 2 раза в сутки	Концентрация индинавира ↑ на 50%, нелфинавира — ↑ на 80%. Дозы: индинавир 1200 мг 2 раза в сутки + нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки (мало данных)	Концентрация индинавира ↑ в 2—5 раз. Дозы индинавира/ритонавира (2 раза в сутки): 400/400 мг ИЛИ 800/100 мг ИЛИ 800/200 мг. Внимание: при высокой сывороточной концентрации индинавира побочное действие на почки может усиливаться	Концентрация индинавира не меняется, саквинавира — ↑ в 4—7 раз*. Дозы: мало данных	Нет данных. Не сочетать, поскольку дозы не определены
Лопинавир/ ритонавир		Лопинавир/атазанавир: нет данных. Ритонавир 100 мг: AUC атазанавира ↑ на 238%					Лопинавир: AUC ↓ на 55%, C _{min} ↓ на 70%. Не сочетать, поскольку дозы не определены
Нелфинавир	AUC ампреनावира ↑ в 1,5 раза. Дозы: мало данных		Концентрация лопинавира ↓ на 27%, нелфинавира — ↑ на 25%. Дозы: лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки + нелфинавир 1000 мг 2 раза в сутки				Нет данных. Не сочетать, поскольку дозы не определены
Ритонавир	AUC ампреनावира ↑ в 2,5—3,5 раза. Дозы: ампреनावир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки ИЛИ 1200/200 мг 1 раз в сутки	AUC атазанавира ↑ на 238%. Дозы: атазанавир 300 мг 1 раз в сутки + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки	Лопинавир и ритонавир входят в комбинированный препарат Калетра	Концентрация ритонавира не меняется, нелфинавира — ↑ в 1,5 раза		Концентрация ритонавира не меняется, саквинавира — ↑ в 20 раз**. Дозы: саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки или 400/400 мг 2 раза в сутки	AUC типранавира ↑ в 11 раз
Саквинавир	AUC ампреनावира ↓ на 32%. Дозы: мало данных	При использовании саквинавира/атазанавира/ритонавира в дозе 1600/300/100 мг 1 раз в сутки AUC саквинавира ↑ на 60% по сравнению с применением саквинавира/ритонавира в дозе 1600/100 мг 1 раз в сутки. Дозы: саквинавир/атазанавир/ритонавир 1600/300/100 мг 1 раз в сутки	AUC и C _{min} саквинавира* ↑. Дозы: саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки, лопинавир/ритонавир — стандартная	Концентрация саквинавира ↑ в 3—5 раз, нелфинавира — ↑ на 20%*. Дозы: нелфинавир — стандартная; Фортоваза — 800 мг 3 раза в сутки или 1200			При использовании саквинавира/ритонавира в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки с типранавиром/ритонавиром AUC саквинавира ↓ на 76%, C _{min} ↓ на 82%. Не сочетать, поскольку дозы не определены

				мг 2 раза в сутки			
Индинавир	AUC ампренавира ↑ на 33%. Дозы: не определены	Сочетать не рекомендуется, возможно наложение побочных эффектов — высокая гипербилирубинемия	AUC и C _{min} индинавира ↑. Дозы: индинавир 600 мг 2 раза в сутки	Концентрация индинавира ↑ на 50%, нелфинавира — ↑ на 80%. Дозы: индинавир 1200 мг 2 раза в сутки + нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки (мало данных)	Концентрация индинавира ↑ в 2—5 раз. Дозы индинавира/ритонавира (2 раза в сутки): 400/400 мг ИЛИ 800/100 мг ИЛИ 800/200 мг. Внимание: при высокой сывороточной концентрации индинавира побочное действие на почки может усилиться	Концентрация индинавира не меняется, саквинавира — ↑ в 4—7 раз*. Дозы: мало данных	Нет данных. Не сочетать, поскольку дозы не определены

^δ Одни исследования проводились с Инвиразой™, другие — с Фортовазой™. Данные исследований с Инвиразой™ могут не распространяться на Фортовазу™.

* Исследование проводилось с Фортовазой™.

** Исследование проводилось с Инвиразой™.

Лекарственные взаимодействия: таблица 4. Изменения сывороточных концентраций ННИОТ

Настоящая таблица основана на таблице 21b из Рекомендаций по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции у взрослых. Все упоминаемые дозы являются дозами для взрослых.

Препарат	Делавирдин	Эфавиренз	Невирапин
Атазанавир	Нет данных	Концентрации: атазанавир — AUC ↓ на 74%, эфавиренз — не меняется. Дозы: атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки во время еды; эфавиренз — стандартная	Нет данных. Возможно, концентрация атазанавира ↓. Сочетать не рекомендуется. Влияние невирапина на атазанавир/ритонавир неизвестно, при использовании — контролировать концентрацию атазанавира
Фосампренавир	Вероятно, фармакокинетика изменяется, как у ампренавира: AUC ↑ на 130%, делавирдин — AUC ↓ на 61% Дозы: сочетать не рекомендуется	Концентрации: фосампренавир (1400 мг 1 раз в сутки + ритонавир 200 мг) — C _{min} ↓ на 36%. Дозы: фосампренавир/ритонавир 1400/300 мг 1 раз в сутки или 700/100 мг 2 раза в сутки	Нет данных
Индинавир	Концентрации: индинавир — ↑ более чем на 40%, делавирдин — не меняется. Дозы: индинавир 600 мг каждые 8 ч, делавирдин — стандартная	Концентрации: индинавир — ↓ на 31%. Дозы: индинавир 1000 мг каждые 8 ч или индинавир/ритонавир, делавирдин — стандартная	Концентрации: индинавир — ↓ на 28%, невирапин — не меняется Дозы: индинавир 1000 мг каждые 8 ч или индинавир/ритонавир, невирапин — стандартная
Лопинавир/ритонавир	Концентрации: лопинавир — возможно ↑. Дозы: мало данных	Концентрации: лопинавир — AUC ↓ на 40%, эфавиренз — не меняется Дозы: лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки, эфавиренз — стандартная	Концентрации: лопинавир — C _{min} ↓ на 55%. Дозы: лопинавир/ритонавир 533/133 мг 2 раза в сутки, невирапин — стандартная
Нелфинавир	Концентрации: нелфинавир — ↑ в 2 раза, делавирдин — ↓ на 50%. Дозы: нет данных (возможна нейтропения)	Концентрации: нелфинавир — ↑ на 20%. Дозы: стандартные	Концентрации: нелфинавир — ↑ на 20%, невирапин — не меняется. Дозы: стандартные
Невирапин	Нет данных	Концентрации: невирапин — не меняется, эфавиренз — ↓ на 22%.	Нет данных
Ритонавир	Концентрации: ритонавир — ↑ на 70%, делавирдин — не меняется. Дозы: делавирдин — стандартная, ритонавир — нет данных	Концентрации: ритонавир — ↑ на 18%, эфавиренз — ↑ на 21%. Дозы: стандартные	Концентрации: ритонавир — ↓ на 11%, невирапин — не меняется. Дозы: стандартные
Саквинавир	Концентрации: саквинавир** — ↑ в 5 раз, делавирдин — не меняется. Дозы: Фортгоза 800 мг 3 раза в сутки, делавирдин — стандартная (следить за активностью аминотрансфераз)	Концентрации: саквинавир** — ↓ на 62%, эфавиренз — ↓ на 12%. В комбинации с эфавирензом саквинавир не рекомендуется использовать в качестве единственного ИП. Дозы: возможно, саквинавир/ритонавир 400/400 мг/сут	Концентрации: саквинавир — ↓ на 25%, невирапин — не меняется Дозы: саквинавир-МЖК/ритонавир 400/400 мг или 1000/100 мг 2 раза в сутки ИЛИ саквинавир-ТЖК/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки
Типранавир	Нет данных	Концентрации: если типранавир/ритонавир в дозе 500/100 мг 2 раза в сутки, типранавир — AUC ↓ на 31%, C _{min} ↓ на 42%, эфавиренз — не меняется; если типранавир/ритонавир в дозе 750/200 мг 2 раза в сутки, типранавир — не меняется. Дозы: коррекция доз не требуется	Концентрации: данных об изменениях фармакокинетики невирапина и типранавира/ритонавира нет. Фармакокинетика невирапина не меняется ^λ
Атазанавир	Нет данных	Концентрации: атазанавир — AUC ↓ на 74%, эфавиренз — не меняется. Дозы: атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки во время еды; эфавиренз — стандартная	Нет данных. Возможно, концентрация атазанавира ↓. Сочетать не рекомендуется. Влияние невирапина на атазанавир/ритонавир неизвестно, при использовании — контролировать концентрацию атазанавира

** Исследование проводилось с Инвизой™.

^λ Одобренная FDA доза типранавира/ритонавира составляет 500/200 мг 2 раза в сутки. Данные получены в исследованиях с использованием других доз.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

ДАННЫЕ О КОНФЛИКТАХ ИНТЕРЕСОВ В РАБОЧЕЙ ГРУППЕ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, 2005 Г.

Имя, фамилия	Должность в группе	Компания	Взаимоотношения
Элейн Абрамс	Ч	Johnson & Johnson	• Акционер
Майкл Бреди	Ч	Нет	НП
Каролин Барр	С	Нет	НП
Эдмунд Каппарелли	Ч	Pfizer Inc. Pfizer Inc. Abbott Laboratories Inhibitex, Inc. Boehringer Ingelheim GlaxoSmithKline	• Консультант • Совет по контролю данных и безопасности • Поддержка исследований • Консультант • Консультант • Консультант
Дайана Кларки	Ч	GlaxoSmithKline	• Поддержка исследований
Кеннет Домингез	ГП	Регистр применения антиретровирусных средств при беременности	• Представитель центров контроля и профилактики заболеваний в Руководящем комитете
Пат Флинн	Ч	MedImmune, Inc. Merck & Co., Inc.	• Поддержка исследований • Поддержка исследований
Питер Хейвенз	СП	Abbott Laboratories Bristol-Myers Squibb Monogram Biosciences Pfizer Inc. Gilead Sciences	• Поддержка грантов, гонораров • Поддержка грантов • Поддержка грантов • Поддержка программ • Поддержка грантов
Ненси Хаттон	Ч	Нет	НП
Джордж Джонсон	Ч	Нет	НП
Линда Льюис	ГП	Нет	НП
Кетлин Мак-Ганн	Ч	Нет	НП
Марк Мирочник	Ч	GlaxoSmithKline	• Поддержка исследований
Лин Мофенсон	ГП	Нет	НП
Джеймс Олеске	СП	Нет	НП

Мери Пол	Ч	Юго-западный форум по аллергии Техасское общество по аллергии, бронхиальной астме и иммунологии R & R Healthcare Communications, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Докладчик • Докладчик • Консультант (специально назначенный)
Линда Подхарст	С	Нет	НП
Лесли Серчак	ГП	Нет	НП
Гведолин Скотт	СП	Abbott Laboratories Novartis Pharmaceuticals Abbott Laboratories Boehringer Ingelheim	<ul style="list-style-type: none"> • Консультант • Консультант • Поддержка образовательных программ • Поддержка образовательных программ
Дебора Сторм	С	Нет	НП
Рассл Ван Дайк	Ч	MedImmune, Inc. GlaxoSmithKline	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержка исследований • Поддержка исследований
Джеффри Винберг	Ч	Институт СПИДа при Департаменте здравоохранения Нью-Йорк Astellas Pharma Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Консультант • Консультант (специально назначенный)
Эндрю Уизниа	Ч	Tibotec Pharmaceuticals Limited Gilead Sciences GlaxoSmithKline Hoffman-La Roche Inc. Pharmasset Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> • Консультативный совет по ВИЧ • Консультант (специально назначенный) • Поддержка исследований • Поддержка исследований • Поддержка исследований

СП — сопредседатель, Ч — член, ГП — государственный представитель, С — сотрудник, НП — не применимо