



РАСШИРЕНИЕ МАСШТАБОВ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ РЕСУРСОВ:

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЛЯ СИСТЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Редакция 2003 года



Всемирная организация здравоохранения
Женева
2004 г

Подготовка настоящего Руководства не была бы возможной без участия многих экспертов.

Всемирная организация здравоохранения выражает особую признательность участникам Редакционного Комитета который подготовил данный документ Председателем этого Комитета был **проф. Скотт Хаммер** из Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) и его членами были **Диан Хавлир** (Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США), **Элиз Клемент** (ВОЗ, Швейцария), **Фабио Скано** (ВОЗ, Швейцария), **Жан-Элли Малкин** (ESTHER, Франция), **Жан-Франсуа Делфрасси** (CHU BICETRE, ANRS, Париж, Франция), **Джоп Ланж** (Международное сообщество по проблемам СПИДа, Швеция), **Лидиа Мунгерера** (GNP+, Уганда), **Линн Мофенсон** (Национальный институт здравоохранения, NICHD, США), **Марк Харрингтон** (Группа Treatment Action, Нью-Йорк, США), **Мауро Шехтер** (Федеральный университет в Рио-де-Жанейро, Бразилия), **Н.Кумарасами** (YRG Центр по исследованию и просвещению по вопросам СПИДа, Индия), **Николас Дуриер** (Врачи без границ, Таиланд), **Папа Салиф Соу** (Университет Дакара, Сенегал), **Шабир Бану** (Совет по контролю за лекарственными средствами, Южная Африка) и **Томас Макариа** (Больница Назарета, Кения).

Настоящий документ был создан на основе процесса консультаций с учетом имеющихся в настоящее время научных данных и современных видов лечения ВИЧ-инфекции. Основной акцент был сделан на условиях, которые характеризуются ограниченными ресурсами. После подготовки проекта Руководства Редакционным комитетом в октябре 2003 г. документ был направлен более чем 200 партнерам-институтам и организациям во всем мире и стал предметом общественных консультаций с 28 октября по 14 ноября 2003 г. на веб-сайтах ВОЗ и ИТАС.

ВОЗ выражает также признательность за замечания и вклад: **Александра Калми** (Швейцария), **Андрю Хилл** (США), **Аннабел Канабус** (Соединенное Королевство), **Энтони Аморосо** (США), **Энтони Харриес** (Малави), **Артур Каликман** (Бразилия), **Бернард Таверн** (Сенегал), **Беверли Снелл** (Австралия), **Бесс Миллер** (США), **Брайэн Элей** (Южная Африка), **Кэрри Джеффрис** (США), **Чарльз Гилкс** (ВОЗ, Швейцария), **Крис Данкомб** (Таиланд), **Крис Грин** (Индонезия), **Клемент Малау** (Австралия), **Дэвид Кон** (США), **Дайана Гибб** (Соединенное Королевство), **Эмануэль Понталли** (Италия), **Эмилиа Риваденеира** (США), **Эрик Ван Прааг** (США), **Фионуала Мккула** (Камерун), **Фрэнсис Онианге** (ВОЗ, АФРО), **Франсуа Даби** (Франция), **Грэй Саттлер** (Филиппины), **Guido Леви** (Бразилия), **Хелойса Маркес** (Бразилия), **Херберт Петтерсон** (ВОЗ, Швейцария), **Изабель Жиро** (Соединенное Королевство), **Джэйм Уриг** (Мьянма), **Джеффри Стурчи** (США), **Джойа Мукхерджи** (Гаити), **Джонатан Кон** (США), **Джозе Зунинга** (США), **Карин Тиммерманс** (Индонезия), **Кариаджа Бариг** (США), **Кейт Алкорн** (Соединенное Королевство), **Кенджи Тамура** (ВОЗ, Швейцария), **Кулканайа Шокепайбуллит** (Таиланд), **Лали Хотенашвили** (ВОЗ, ЕВРО), **Леон Левин** (Южная Африка), **Марсиа Дал Фабре** (Бразилия), **Марсиа Рахид** (Бразилия), **Марга Вигнес** (Южная Африка), **Мариа Вигно** (ВОЗ, Швейцария), **Маринелла де ла Негра** (Бразилия), **Марта Сегу** (Испания), **Моника Бег** (ВОЗ, Швейцария), **Мукади Йа-Диул** (США), **Олаво Мунхоз** (Бразилия), **Пол Джарег** (Норвегия), **Пола Фудживара** (IUATLD, Франция), **Петер Антон** (Южная Африка), **Питер Годфри-Фоссет** (Соединенное Королевство), **Пиер Анжело Тодо** (Италия), **Прафан Прануфак** (Таиланд), **Рикардо Маринс** (Бразилия), **Ричард Лэнг** (ВОЗ, Секретариат), **Робин Грей** (ВОЗ, Секретариат), **Розана дель Бьянко** (Бразилия), **Сайлеш Упадхуай** (Непал), **Стивен Спектор** (США), **Сударшан Кумари** (Индия), **Таймор Наваз** (Бангладеш), **Турма Голдмэн** (США), **Винсент Хабиямбер** (ВОЗ, Швейцария), **Уильям Бурмэн** (Денвер, США) и **Владимир Кьероз** (Бразилия) в процессе общественных консультаций. Их вклад был рассмотрен Редакционным комитетом 26 октября 2003 года, и в тех случаях, когда это было признано необходимым, проект Руководства был изменен с учетом сделанных замечаний.

ВОЗ также выражает признательность **Национальному агентству по научным исследованиям для борьбы со СПИДом**, Париж, за участие в качестве принимающей стороны в заседании Редакционного комитета 15-17 октября 2003 года.

Координация настоящей работы осуществлялась **Марко Витория** и **Джонс Перьенс** из ВОЗ/НТМ/НП, Женева, Швейцария.

Оглавление

Список сокращений.....	4
I. Введение.....	5
II. Цели документа.....	7
III. Когда следует начинать АРВ терапию у взрослых и подростков.....	9
IV. Рекомендуемые схемы АРВ-терапии первого ряда для взрослых и подростков.....	11
V. Обоснования для коррекции АРТ у взрослых и подростков.....	21
VI. Клинический и лабораторный мониторинг.....	24
VII. Выбор схем АРВ-терапии в случае неэффективности лечения комбинациями первого ряда взрослых и подростков.....	27
VIII. Проблемы, касающиеся конкретных категорий пациентов.....	29
A. Женщины, способные к деторождению, или беременные.....	
B. Дети.....	31
C. Люди, больные туберкулезом, с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.....	40
D. Потребители инъекционных наркотиков.....	43
IX. Соблюдение режима антиретровирусной терапии.....	44
X. Эпиднадзор за резистентностью к лекарственным средствам..	46
XI. Выводы.....	47
Приложение А. Дозировка антиретровирусных лекарственных средств для взрослых и подростков.....	48
Приложение В. Система педиатрической классификации категорий вируса иммунодефицита человека на основе количества клеток CD4+ Т и их процентного содержания с учетом возраста.....	49
Приложение С. Сводка данных по педиатрическим формам и дозам лекарственных препаратов.....	50
Приложение D. Комбинации АРВ-препаратов в фиксированных дозах по состоянию на 1 декабря 2003 г.	60
Приложение E. Система определения стадий ВИЧ-инфекции и заболевания у взрослых и подростков по классификации ВОЗ.....	61
Приложение F. Система определения стадий ВИЧ-инфекции и заболевания у детей по классификации ВОЗ.....	62
Библиография.....	63

Список сокращений

ABC – АБК	абакавир	NAM – МАН	мутация аналога нуклеозида
ACTG – ГКИС	группа для клинического изучения СПИДа	NFV – НФВ	нельфинавир
AIDS – СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита	NGO – НПО	неправительственные организации
ALT – АТА	аминотрансфераза аланина	NNRTI – ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ART – АРТ	антиретровирусная терапия	NsRTI – НзИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ARV – АРВ	антиретровирусный	NtRTI – НтИОТ	нуклеотидный аналог ингибитора обратной транскриптазы
ATV – АЗН	атазанавир	NVP – НВП	невирапин
bid – дрд	два раза в день	PCR – ПЦР	полимерная цепная реакция
CD4	T-лимфоцит CD4+	PI – ИП	ингибитор протеазы
CNS – ЦНС	центральная нервная система	qd – рд	раз в день
d4T	ставудин	RT – ОТ	обратная транскриптаза
DART – РАРТА	разработка антиретровирусной терапии в Африке	RTI – ИОТ	ингибитор обратной транскриптазы
ddl	диданозин	RTV – РТН	ритонавир
DOT – ДОТС	терапия непосредственного наблюдения	RTV-PI – РТН-ИП	ингибитор протеазы на основе ритонавира
EFV – ЭФЦ	эфавиренц	sgc	мягкая гелевая капсула
ENF (Т-20) – ЭФТ	энфувтрид	SQV – СКВ	сакинавир
FBC: ПАК	полный анализ крови	TB – ТБ	туберкулез
FDC – ФД	фиксированная дозировка	TDF – ТДФ	тенофовирдизопроксила фумарат
FTC – ЭТЦ	эмтрицитабин	TLC – ОКЛ	общее количество лимфоцитов
GI – ГИ	гастроинтестинальный	UN – ООН	Организация Объединенных Наций
HAART – ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия	UNAIDS – ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДУ
Hgb	гемоглобин	WBC – КБК	количество белых кровяных телец
HIV – ВИЧ	вирус иммунодефицита человека	WHO – ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
HIVab – ВИЧат	антитела вируса иммунодефицита человека	ZDV – ЗДВ	зидовудин (также известен как АЗТ)
IDU – ПИН	потребитель инъекционных наркотиков	/r – /р	ритонавир в малых дозах
IDV – ИДВ	индинавир		
LPV – ЛПВ	лопинавир		
MTCT – ПМР	передача от матери ребенку (ВИЧ)		

I. ВВЕДЕНИЕ

Определение действенных видов антиретровирусной терапии (АРТ) в 1996 г. было настоящей революцией для больных с ВИЧ/СПИДом в промышленно развитых странах мира. Хотя этот вид лечения не является панацеей и создает новые проблемы в отношении побочного действия и резистентности к лекарственным средствам, он способствовал значительному сокращению показателей заболеваемости и смертности и улучшил качество жизни людей с ВИЧ/СПИДом, возродив надежду в обществе. Более того, ВИЧ/СПИД рассматривается теперь как поддающееся лечению хроническое заболевание, а не нечто сравнимое с эпидемией чумы¹.

К сожалению, большая часть из 40 миллионов человек, живущих в настоящее время с ВИЧ/СПИДом, живут в развивающихся странах и не разделяют этого оптимистичного прогноза². По самым консервативным расчетам ВОЗ, к концу 2003 г. приблизительно 6 миллионов человек в развивающихся странах непосредственно нуждались в АРТ для сохранения жизни. Однако лишь около 400 000 человек получали необходимое лечение, причем одна треть из них проживает в Бразилии. На сессии Генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДу 22 сентября 2003 г. ВОЗ заявила о том, что отсутствие доступа к лечению ВИЧ-инфекции создает чрезвычайную ситуацию в глобальном здравоохранении. ВОЗ обращается с призывом к принятию беспрецедентных мер для того, чтобы 3 миллиона человек, нуждающихся в АРТ, получили доступ к ней к концу 2005 года.

Для достижения этой цели ВОЗ намерена создать стратегическую структуру, опирающуюся на:

- ▶ Глобальное руководство, сильное партнерство и пропаганду;
- ▶ Незамедлительную и устойчивую поддержку странам;
- ▶ Упрощенную стандартизированную методику для обеспечения АРТ;
- ▶ Эффективные и надежные поставки лекарственных и диагностических средств;
- ▶ Быстрое выявление и использование новых данных и успешных подходов.

Настоящее обновленное и упрощенное руководство является основой плана ВОЗ «3 к 5» и является более директивным, чем его ранний вариант в отношении к терапии первого и второго ряда. Оно учитывает не только фактические данные, собранные в результате клинических испытаний и наблюдений в отношении эффективности и побочного действия рассматриваемых режимов лечения, но и опыт, накопленный программами АРТ в условиях ограниченных ресурсов, а также вопрос о стоимости и наличии лекарственных препаратов в таких условиях. На основе этого подхода ВОЗ стре-

мится оказать содействие странам и регионам в обеспечении эффективного антиретровирусного лечения для миллионов людей, которым незамедлительно требуется такое лечение. Настоящий документ, рассматривающий рекомендации в отношении лечения и мониторинга АРТ, должен стать одной из составляющих комплексной методики оказания помощи на уровне стран, включая профилактику и лечение оппортунистических инфекций, программы питания и психологической поддержки для инфицированных лиц. Лечение ВИЧ-инфекции на основе указанного руководства станет дополнением к широкому диапазону усилий по профилактике ВИЧ-инфекции для тех, кто не является пока инфицированным, на уровне стран.

При подготовке данного издания были учтены следующие достижения в области АРТ:

- ▶ данные клинических исследований, включая недостаточную вирусологическую эффективность тройного сочетания нуклеозидов, ЗДВ/ЗТС/абакавир (АБК) в сравнении с терапией, основанной на сочетании трех или четырех лекарственных средств на основе эфавиренца;
- ▶ наличие нуклеотидного аналога тенофовирдизопроксила fumarата (ТДФ);
- ▶ соображения, связанные с токсичностью двойной нуклеозидной составляющей ставудина (d4Т)/диданозина (ddI);
- ▶ увеличение признания степени кросс-резистентности лекарственных препаратов среди нуклеозидов и аналогов нуклеотида;
- ▶ принятие новых аналогов нуклеозида, эмтрицитабина (ЭТЦ), ингибитора протеазы, атазанавира (АЗН), ингибитора соединения энфувирида (ЭФТ, Т-20) и возрастающую доступность, а также клинический опыт, накопленный в отношении непатентованных препаратов АРТ (т.н. препаратов-генериков), особенно в сочетаниях фиксированной дозы и в блистерных упаковках (ЭФТ далее не будет рассматриваться в настоящем документе в связи с требованием о его парентеральном использовании и с учетом стоимости препарата, что делает его мало-пригодным для использования в условиях ограниченных ресурсов).

Указанное Руководство по лечению составляет часть обязательств ВОЗ в отношении оказания помощи лицам, живущим с ВИЧ/СПИДом. Первый вариант указанных рекомендаций был опубликован в апреле 2002 г. и стал отражением лучшей практики в то время на основе фактических данных. С учетом быстрого развития данной области ВОЗ в самом начале процесса указала на необходимость регулярного обновления рекомендаций. Настоящее обновленное издание было подготовлено в результате получения новых научных данных и расширения масштабов использования АРТ во многих странах.

II. ЦЕЛИ ДОКУМЕНТА

В настоящее время менее 5% людей в развивающихся странах, нуждающихся в АРТ, имеют доступ к необходимым лекарственным препаратам. ВОЗ полагает, что по крайней мере 3 миллиона человек, нуждающихся в помощи, должны иметь возможность получить необходимые лекарственные средства к 2005 году. Это означало бы практически десятикратное увеличение доступа.

Настоящее руководство по лечению предназначено для содействия должному введению и расширению АРТ в предстоящие годы за счет определения подхода общественного здравоохранения для достижения указанных целей. Основными условиями такого подхода являются следующие:

- 1) Расширение масштабов антиретровирусных программ лечения для обеспечения всеобщего доступа или, иными словами, всех лиц, которые нуждаются в лечении, по медицинским показаниям и которые должны иметь к нему доступ.
- 2) Стандартизация и упрощение курсов лечения АРТ для оказания содействия эффективному осуществлению программ лечения в условиях ограниченных ресурсов.
- 3) Обеспечение того, чтобы программы лечения АРТ исходили из научных данных, с тем чтобы избежать использования несоответствующих стандартов в протоколах, которые ставят под угрозу результаты лечения отдельных больных и создают условия для возникновения вируса, резистентного к лекарственным средствам. Вместе с тем, чрезвычайно важно также рассмотреть и вопрос о реалиях в отношении наличия кадровых ресурсов, инфраструктур системы здравоохранения и социально-экономических условий для подготовки четких и реалистических рекомендаций.

Выражая надежду на то, что настоящий документ окажется полезным для клиницистов, работающих в условиях ограниченных ресурсов, он предназначен прежде всего для использования консультативными советами по лечению, национальными руководителями программ по СПИДу и другими лицами, определяющими политику, которые принимают участие в планировании национальных и международных стратегий по борьбе с ВИЧ-инфекцией в развивающихся странах. Руководство по лечению представляет собой определенную рамочную структуру для отбора наиболее эффективных и осуществимых схем АРВ-лечения в качестве составляющих расширенной национальной программы действий по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным лицам. Указанная структура ставит своей целью стандартизацию и упрощение антиретровирусной терапии, а также лечение туберкулеза (ТБ) в национальных программах по борьбе с ТБ, отмечая одновременно значительную сложность лечения ВИЧ-инфекции. В соответствии с этим варианты для терапии первого и второго ряда представляются в настоящем документе

с учетом необходимости укрепления систем здравоохранения, которые зачастую не обладают необходимыми кадровыми ресурсами и условиями для мониторинга, с целью максимального улучшения как качества, так и результатов предлагаемых видов лечения.

В руководстве рассматривается вопрос о том, когда следует начинать АРВ-лечение, какие курсы должны быть использованы и какие должны быть причины для изменения АРТ и курсов, которые должны быть продолжены в случае каких-либо изменений в самом лечении. В нем также рассматривается вопрос о том, как осуществлять мониторинг лечения с особым акцентом на вопросы побочного действия АРТ и назначаемых лекарственных курсов с включением специальных рекомендаций для отдельных групп больных.

III. КОГДА СЛЕДУЕТ НАЧИНАТЬ АРВ ТЕРАПИЮ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

ВОЗ рекомендует, чтобы в условиях ограниченных ресурсов ВИЧ-инфицированные взрослые и подростки начинали курс АРВ-терапии с момента подтверждения наличия инфекции, а также с должным учетом одного из факторов, указываемых ниже.

- ▶ Клинически продвинутые стадии ВИЧ-заболевания:
 - ▶ Стадия IV ВИЧ-заболевания по классификации ВОЗ независимо от количества клеток CD4;
 - ▶ Стадия III заболевания по классификации ВОЗ с учетом наличия клеток CD4 $<350/\text{мм}^3$ для содействия в принятии решения.

- ▶ Стадия I или II ВИЧ-заболевания по классификации ВОЗ при количестве клеток CD4 $<200/\text{мм}^3$ (Таблица А).

Обоснованием для этих рекомендаций служит следующее. Лечение больных на стадии IV болезни по классификации ВОЗ (клинические формы СПИДа) не должно ставиться в зависимость от количества клеток CD4. Вместе с тем, по возможности этот тест может оказаться полезным для распределения больных по категориям на стадии III заболевания в отношении необходимости незамедлительно назначить курс лечения. Так, например, легочный ТБ может иметь место при любом количестве клеток CD4, и при сохранении количества клеток CD4 (например, $>350/\text{мм}^3$) представляется разумным отложить начало терапии и продолжить наблюдение за больным. Для стадии III заболевания был выбран «порог», составляющий $350/\text{мм}^3$, в качестве уровня, ниже которого иммунодефицит является очевидным, и такие больные должны получать лечение в тех случаях, когда их клиническое состояние предполагает быстрое ухудшение клинических симптомов. Уровень, составляющий $350/\text{мм}^3$, также соответствует другим руководящим документам^{3, 4}, согласованным на основе консенсуса. Для больных на стадии I или II заболевания, когда количество клеток CD4 составляет $<200/\text{мм}^3$, это является показателем для начала лечения.

В тех случаях, когда количество клеток CD4 не может быть определено, а общее количество лимфоцитов в крови составляет $1200/\text{мм}^3$ или ниже этого показателя, то его можно использовать в качестве заменяющего показателя для начала лечения в случае симптоматической ВИЧ-инфекции. Хотя общее количество лимфоцитов не взаимосвязано непосредственно с количеством CD4 клеток у лиц с бессимптомными проявлениями при сочетании с клиническими наблюдениями, оно все же является одним из показателей для соответствующего прогноза и выживания больного⁵⁻¹⁰. Оценка вирусной нагрузки (с учетом уровней плазмы ВИЧ-1 РНК) не требуется для начала

курса лечения. С учетом трудностей и стоимости определения вирусной нагрузки ВОЗ в настоящее время не рекомендует ее в качестве обычного средства для оценки в принятии решения о том, когда следует начинать терапию с учетом острой нехватки ресурсов. Вместе с тем, выражается надежда, что большая доступность методов для определения вирусной нагрузки, которые появятся со временем, позволит шире использовать связанные с этим более сложные методы мониторинга.

Следует отметить, что разработанная ВОЗ в настоящее время система для определения стадий заболевания в отношении ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков была создана несколько лет тому назад и в связи с этим является ограниченной. С учетом этого может понадобиться адаптация уровней национальных программ. Вместе с тем, эта система по-прежнему остается полезным инструментом для содействия в определении параметров начальных курсов терапии в условиях ограниченных ресурсов и таким именно образом используется в настоящем издании.

ТАБЛИЦА А. РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЧАЛА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

При наличии теста на содержание клеток CD4 рекомендуется обеспечить подтверждение основных подсчетов клеток CD4 и предложить курс АРТ для больных с:

- ▶ **стадий IV заболевания по классификации ВОЗ независимо от количества клеток CD4**
- ▶ **стадий III по классификации ВОЗ (с учетом, но не ограничиваясь симптомами связанного с ВИЧ-инфекцией истощения, хронической диареей неизвестной этиологии, продолжительным повышением температуры неизвестной этиологии, легочным ТБ, хроническими бактериальными инфекциями или хроническим/персистентным кандидозом слизистой) с тем чтобы учесть наличие клеток CD4, составляющих $<350/\text{мм}^3$ для содействия в принятии решения^a**
- ▶ **стадиями I или II заболевания по классификации ВОЗ при наличии клеток $\text{CD4} \leq 200/\text{мм}^3$ ^b**

При отсутствии данных теста на количество клеток CD4 рекомендуется предоставить АРТ следующим больным;

- ▶ **Находящимся на стадии IV заболевания по классификации ВОЗ независимо от общего количества лимфоцитов**
- ▶ **На стадии III заболевания по классификации ВОЗ (с учетом, но не ограничиваясь симптомами связанного с ВИЧ-инфекцией истощения, хронической диареей неизвестной этиологии, продолжительным повышением температуры неизвестной этиологии, легочным ТБ, хроническими бактериальными инфекциями или хроническим/персистентным кандидозом слизистой) независимо от общего показателя лимфоцитов^c**
- ▶ **На стадии II заболевания по классификации ВОЗ с общим количеством лимфоцитов, составляющим $\leq 1200/\text{мм}^3$ ^d**

^a При определении необходимости проведения непосредственной терапии желательно провести подсчет клеток CD4. Так, например, легочный ТБ может иметь место при любом уровне клеток CD4, а другие признаки могут объясняться также не относящимися к ВИЧ этиологиями (например, хронической диареей, продолжительным повышением температуры).

^b Уровень содержания клеток CD4, превышающий 200/мм³, при котором следует начинать антиретровирусное лечение, не был установлен.

^c Рекомендация о начале АРТ у всех больных, находящихся на стадии III заболевания, без учета общего количества лимфоцитов свидетельствует о едином мнении экспертов. Оно учитывает необходимость наличия практической рекомендации, которая позволяет клиническим службам и программам по ТБ в условиях крайне ограниченных ресурсов обеспечить доступ к АРТ для больных. Поскольку у некоторых

взрослых и подростков на стадии III заболевания количество клеток CD4 превышает 200, некоторые из них могут получать антиретровирусное лечение до достижения пороговой величины CD4 <200. В тех случаях, когда количество клеток CD4 не может быть определено, раннее начало курса АРТ у таких больных не должно рассматриваться в качестве особой проблемы.

^d Общее количество лимфоцитов, составляющее $\leq 1200/\text{мм}^3$, может заменять подсчеты клеток CD4 в тех случаях, когда сделать это невозможно и когда обнаруживаются симптомы, связанные с ВИЧ-инфекцией. Однако этого не следует делать в случае бессимптомных больных. Таким образом, при отсутствии данных в отношении клеток CD4 бессимптомные ВИЧ-инфицированные больные (стадия I по классификации ВОЗ) не должны проходить курсы лечения, поскольку в настоящее время не существует других надежных маркеров в условиях крайне ограниченных ресурсов.

IV. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ АРВ-ТЕРАПИИ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Странам рекомендуется использовать подходы общественного здравоохранения для содействия расширению АРВ в условиях ограниченных ресурсов, как это определено в плане ВОЗ «3 к 5». Это означает, что должны быть созданы программы АРТ, которые обеспечат охват как можно большего числа людей, которые нуждаются в таких курсах лечения, что предполагает стандартизацию курса АРТ. Странам особо рекомендуется выбирать схемы терапии первого ряда и определенное число терапии второго ряда, что служит признанием того факта, что люди, которые не могут переносить терапию первого ряда и терапию второго ряда, будут направляться для получения индивидуализированной помощи к врачам-специалистам. Использование стандартных курсов терапии в качестве важнейшей составляющей плана «3 к 5» будет содействовать усилиям ВОЗ по оказанию государствам-членам помощи в достижении поставленной цели. Именно таков подход, принятый для определения курса АРВ в настоящем документе.

Среди факторов, которыми должен определяться выбор схем АРТ, как на уровне программ, так и на уровне отдельного больного, необходимо указать следующие:

- ▮ сила воздействия;
- ▮ характер побочного действия;
- ▮ требования к лабораторному мониторингу;
- ▮ потенциал для поддержания избранных курсов лечения в будущем;
- ▮ предполагаемое следование назначенному курсу лечения со стороны больного;
- ▮ другие обстоятельства (например, сопутствующие инфекции, метаболические нарушения);
- ▮ наличие беременности или существующий в связи с этим риск;
- ▮ использование других медикаментозных средств (т.е. возможное взаимодействие различных лекарств);
- ▮ возможность инфицирования штаммом вируса, менее подверженного воздействию одного или большего числа АРВ препаратов, включая то, что связано с ранее использованными курсами АРВ, которые предлагались для профилактики или лечения;
- ▮ и, что очень важно, наличие и стоимость лечения.

Использование антиретровирусных препаратов высокого качества^а в фиксированных дозировках (ФД)^б или в блистерных упаковках^в является еще одним важным фактором, поскольку это содействует лучшему выполнению схемы лечения и в свою очередь препятствует возникновению резистентности к лекарственным средствам. Это также содействует хранению антиретровирусных препаратов и их распределению. Дополнительные соображения, важные для развивающихся стран, включают доступ к ограниченному числу АРВ-препаратов, ограниченные возможности инфраструктуры здравоохранения (включая кадровые ресурсы), необходимость поставки лекарственных средств в сельские районы, высокую распространенность ТБ и гепатита В и/или С в группах населения, а также наличие различных типов групп и подвидов ВИЧ-инфекции.

^а Лекарственные препараты с удостоверением качества в фиксированных дозировках (ФД) в настоящем документе включают отдельные продукты, которые, как предполагается, соответствуют или даже превосходят международные стандарты в отношении качества, безопасности и эффективности. В случае сочетания лекарственных средств, компоненты которых поступают от различных производителей, международные стандарты предполагают необходимость проведения клинических исследований биоэквивалентности для определения терапевтической взаимозаменяемости компонентов. С работами ВОЗ по предва-

рительному удостоверению качества антиретровирусных препаратов можно ознакомиться на сайте: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotroc/proc.shtml>.

^б Фиксированные дозировки основаны на принципе включения двух или большего числа активных фармакологических субстанций в одну таблетку-капсулу, пилюлю или раствор.

^в Блистерная упаковка представляет собой пластиковую или алюминиевую пластинку, содержащую две или большее количество пилюль, капсул или таблеток.

Предыдущая версия (апрель 2002 г.) настоящего руководства по лечению рекомендовало странам провести выбор терапии первого ряда и определяло виды схем лечения, включавшие, в качестве возможного выбора, два нуклеозида, а также либо нуклеозид, либо абакавир, либо ингибитор протеазы. После опубликования этого руководства многие страны начали курсы АРВ-лечения и выбрали схемы терапии первого ряда с учетом того, как указанные выше факторы могли взаимодействовать в различных условиях. Большинство программ лечения в развивающихся странах выступают за схему терапии, состоящую из двух нуклеозидов и нуклеозидного ингибитора ОТ. Тройные нуклеозидные схемы лечения, включая абакавир, практически никогда не избираются с учетом их стоимости и гиперчувствительных реакций; схемы лечения, включающие ингибитор протеазы, также стали менее желательным выбором в основном потому, что они стоят очень дорого, даже с учетом имевшего место снижения цен. Другими препятствиями являются достаточно сложные расчеты дозы, побочное воздействие этих препаратов и необходимость наличия более сложной материально-технической базы (включая холодильные установки).

Редакционный комитет рассмотрел схемы лечения, не основанные на нуклеозидах, и учел клинический опыт в отношении эффективности и токсичности нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ), а также нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ), наличие фиксированных дозировок (Приложение D), отсутствие требований в отношении холодильной установки, наличие лекарственных средств и стоимости. На этой основе Комитет пришел к выводу о том, что первые четыре схемы АРВ терапии первого ряда, представленные в Таблице В, могут быть использованы для взрослых и подростков. Эти схемы лечения состоят из аналога тимидина НИОТ, т.е. ставудина (d4T) или зидовудина (ЗДВ), тиацитина (НИОТ), т.е. ламивудина (ЗТС) и ННИОТ, т.е. невирапина (НВП) или эфавиренца (ЭФЦ).

Выбор между d4T и ЗДВ должен осуществляться на уровне стран с учетом местных условий, но рекомендуется обеспечить наличие того и другого препарата. d4T в начале обычно переносится лучше чем ЗДВ и не требует мониторинга гемоглобина. Вместе с тем, среди НИОТ в развивающихся странах он во все большей степени ассоциируется с липоатрофией и другими метаболическими нарушениями, включая лактационный ацидоз, особенно при сочетании с диданозином (ddl). Он может также вызывать периферическую нейропатию и панкреатит. ЗДВ также был отмечен в метаболических осложнениях курса терапии, но в меньшей степени, чем d4T. В начале связанные с лекарствами побочные действия (головная боль, тошнота) являются более частыми при использовании ЗДВ, и этот препарат может вызывать тяжелую анемию и нейтропению, которые требуют обеспечить мониторинг гемоглобина до начала и во время лечения ЗДВ. d4T может быть заменен на ЗДВ в случае непереносимости последнего и наоборот (за исключением подозрения на лактационный ацидоз, в случае которого ни одно из лекарственных средств не должно назначаться). Вместе с тем, стремление свести к минимуму необходимый лабораторный мониторинг в настоящее время отдает предпочтение d4T как нуклеозиду для большей части больных в программах АРТ в условиях ограниченных ресурсов, где необходима быстрая интенсификация курса.

ЗДВ является сильным НИОТ, продемонстрировавшим отличную эффективность, безопасность и переносимость. Он может назначаться один или два раза в день и был включен в ряд фиксированных дозировок. Эмтрицитабин (ЭТЦ) является полученным недавно аналогом нуклеозида, который структурно взаимосвязан с ЗТС, имеет общий с ним профиль резистентности и может назначаться один раз в день¹¹. В настоящее время проводится его испытание в качестве продукта для расфасовки с фумаратом тенофовирдизопроксила (ТДФ). Учитывая, что некоторые страны разрешили применение ЭТЦ сравнительно недавно, он не включается в рекомендованный перечень схем первого ряда, но это может быть изменено по мере накопления необходимого опыта с данным лекарственным средством с учетом его наличия и стоимости.

Двойной компонент нуклеозида d4T/ddI более не рекомендуется для схем первого ряда с учетом профиля его токсичности, особенно для беременных женщин¹². Особо отмечается также то, что ЗДВ и d4T никогда не должны использоваться вместе с учетом их несовместимости¹³.

ТДФ имеет длительный период внутриклеточного полураспада и с учетом этого может использоваться в качестве составляющей в схеме приема один раз в день лекарства, состоящего из трех частей. Было отмечено, что ТДФ является эффективным компонентом схем первого ряда в сочетании с ЗТС и эфавиренцем (ЭФЦ)^{14, 15}. Обычно он хорошо переносится, хотя и были отмечены случаи возникновения почечной недостаточности у больных, принимающих ТДФ¹⁶⁻¹⁸. Вместе с тем накопленный в мире опыт по использованию этого лекарственного препарата является достаточно ограниченным. Кроме того, его ограниченная доступность и относительно высокая стоимость в развивающихся странах также выступают в качестве значительных факторов. В этой связи для настоящего руководства по лечению рассмотрение вопроса о его использовании будет ограничиваться схемами лечения второго ряда. После того как будет уточнен вопрос о наличии и стоимости в условиях ограниченных ресурсов, будет рассмотрен вопрос о включении ТДФ в рекомендуемые ВОЗ схемы лечения первого ряда

Во всем мире схемы лечения, основанные на НИОТ, являются наиболее часто назначаемыми сочетаниями для начала курса лечения. Они являются достаточно эффективными, относительно простыми, но недостаточно активными в отношении ВИЧ-2 и группы 0 ВИЧ-1. ЭФЦ и НВП относятся к группе сильно действующих НИОТ, являющихся очень эффективными при назначении в комбинаторных схемах. Вместе с тем, различие в профиле токсичности, а также возможность взаимодействия с другими курсами и стоимость могут быть основанием как для позитивных, так и негативных рекомендаций по их использованию^{14, 19-25}. НВП чаще вызывает сыпь, которая может быть очень серьезной и угрожать жизни и обладает наибольшей угрозой гепатотоксичности, которая также может стать угрожающей для жизни. Это делает этот препарат менее пригодным для лечения больных, которые получают другие гепатотоксические средства, или лекарственные препараты, такие, которые могут приводить к сыпи или к тому и другому, как например рифампицин. Основные токсические качества ЭФЦ связаны с центральной нервной системой (ЦНС), тератогенностью и сыпью. (Сыпь гораздо чаще появляется у детей, чем у взрослых, но высыпания являются не столь серьез-

ными, и это обычно не требует прекращения курса лечения.) Симптомы ЦНС сходят на нет после 10-14 дней у большинства, хотя и не у всех больных. ЭФЦ не должен применяться для больных, страдавших серьезными психиатрическими расстройствами, женщин детородного возраста или беременных. ЭФЦ может быть выбран для пациентов с сопутствующей инфекцией ТБ, а НВП может быть лучшим выбором для женщин детородного возраста или беременных. ЭФЦ не должен назначаться женщинам детородного возраста, за исключением тех случаев, когда может быть обеспечена эффективная контрацепция. Вместе с тем, следует отметить, что ЭФЦ и НВП могут взаимодействовать с противозачаточными средствами, содержащими эстроген. НВП может использоваться в качестве части фиксированной дозы комбинации из трех частей, которая назначается при наличии качественных, доказавших свою эффективность биоэквивалентных препаратов.

Использование подхода, основанного на формуле из пяти лекарственных средств (d4T или ЗДВ) + ЗТС + (НВП или ЭФЦ), может на практике использоваться во всех четырех возможных схемах лечения (Таблица В) и дает возможности для замены лекарственных средств с учетом их токсичности (Таблица С). Поскольку каждый из препаратов является достаточно сильным, то стандарты в отношении самих схем лечения, с учетом их эффективности и других факторов, должны определять, какую именно схему лечения примет та или иная страна в качестве основной.

В Таблице В указаны факторы, которые должны учитываться при принятии такого решения. АРВ препараты в фиксированной дозировке и блистерных упаковках имеют определенные преимущества в сравнении с обычной расфасовкой лекарственных средств: они являются простейшим средством для упрощения самого лечения и содействия выполнению предписанного курса. Более того, они могут свести к минимуму ошибки при выписке, обеспечить выполнение работниками здравоохранения требований, предъявляемых к курсу лечения, сократить количество просчетов при использовании лекарственных средств, улучшить ведение схем лечения (в связи с меньшим числом препаратов и единой даты годности), улучшить прогноз в отношении лекарственных средств, их получения, распределения и хранения, поскольку меньшее количество предполагает меньшую площадь для хранения, и сократить опасность злоупотребления отдельными препаратами. Фиксированные дозы также связаны с проблемами индивидуального назначения в отношении отдельных компонентов, лечения детей и различными периодами полураспада лекарственных средств, когда лечение прерывается. Кроме того, должны быть учтены требования лабораторного мониторинга (см. раздел VI).

В тех случаях, когда d4T/ЗТС/НВП или ЗДВ/ЗТС/НВП избираются в качестве схемы первого ряда, наличие комбинации из двух препаратов (d4T/ЗТС или ЗДВ/ЗТС) также является очень важным для использования вместе с НВП в качестве основного препарата при дозировке на протяжении первых двух недель лечения и для контроля уровня токсичности, ассоциируемого с НВП (Приложение D). Дополнительные препараты должны иметься в районах (уровень 2) или региональных больницах (уровень 3). Этот ступенчатый подход к АРВ схемам должен проводиться наряду с поэтапным мониторингом стратегии в отношении систем здравоохранения (см. раздел VI).

Таблица В. СХЕМЫ АРВ - терапии ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ И ПАРАМЕТРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОПРЕДЕЛЯТЬ ВЫБОР

Схемы АРВ терапии	Основные токсические свойства	Использование по отношению к женщинам (репродуктивного возраста или беременным)
d4Т/ЗТС/НВП	Связанные с d4Т нейропатии, панкреатит и липоатрофия; связанная с НВП гепатоксичность и тяжелые кожные высыпания	Да
ЗДВ/ЗТС/НВП	Связанная с ЗДВ гастроэнтеральная непереносимость, анемия и нейтропения; связанная с НВП гипотоксичность и тяжелые кожные высыпания	Да
d4Т/ЗТС/ЭФЦ	Связанная с d4Т нейропатия, панкреатит и гипоатрофия; связанная с ЭФЦ токсичность для ЦНС и вероятность тератогенности	Нет ^b
ЗДВ/ЗТС/ЭФЦ	Связанная с ЗДВ гастроэнтеральная непереносимость, анемия и нейтропения; связанная с ЭФЦ токсичность для ЦНС и возможные проявления тератогенности;	Нет ^b

^a См. раздел VIII.C (Больные с туберкулезом и сопутствующей ВИЧ-инфекцией)

^b См. раздел VIII.A (Женщины репродуктивного возраста или беременные женщины)

^c Комбинации, не получившие предварительной лицензии ВОЗ, которые могут использоваться при наличии надежных качественных составляющих с доказанной биоэквивалентностью.

^d Получено из: Источники и цены отдельных лекарственных препаратов и диагностических средств для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, июнь 2003 г. (www.who.int/HIV_AIDS).

Использование при сопутствующей инфекции ТБ ^а	Наличие в качестве фиксированной дозы трех лекарственных препаратов	Требования к лабораторному мониторингу	Цена для наименее развитых стран, июнь 2003 г. (долл. США/год) ^д
Да, при продолжении лечения ТБ без рифампицина. Надлежит использовать с осторожностью в схемах лечения, основанных на рифампицине ^а	Да	Нет	281-358
Да, при продолжении лечения ТБ без рифампицина. Использовать с осторожностью в схемах лечения, основанных на рифампицине ^а	Да ^с	Да	383-418
Да, но ЭФЦ должен назначаться беременным женщинам или женщинам репродуктивного возраста за исключением тех случаев, когда может быть обеспечена эффективная контрацепция	Нет. ЭФЦ не может использоваться в качестве составляющей ФД; вместе с тем, частично ФД могут быть использованы для d4T/3TC ^с	Нет	350-1086
Да, но ЭФЦ не должен назначаться для беременных женщин или женщин репродуктивного возраста за исключением тех случаев, когда может быть обеспечена эффективная контрацепция	Нет. ЭФЦ не может использоваться в качестве составляющей ФД; вместе с тем, частично ФД могут быть использованы для ЗДВ/3ТС	Да	611-986

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО РЯДА, ВКЛЮЧАЯ ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-2 И ГРУППЫ О ВИЧ-1

Схемы лечения, основанные на ИП. Хотя основанные на ИП схемы лечения остаются принятой нормой для начала лечения, их высокая стоимость в сравнении со схемами лечения, основанными на ННИОТ, ставит под сомнение их использование в странах с ограниченными ресурсами, которые хотели бы добиться быстрого расширения масштабов использования этих видов лечения. Однако преимущества схем лечения, основанных на ИП (например, ИП плюс НИОТ), доказали свою клиническую эффективность, и их токсические свойства хорошо описаны. К числу недостатков относятся большое количество пилюль, а также требования в ряде случаев к напиткам и питанию, значительное взаимодействие с другими лекарственными средствами, которые исключают или осложняют их использование в схемах лечения ТБ с использованием рифампицина и с учетом метаболических нарушений и необходимости иметь холодильные установки для схем лечения, основанных на активном применении ритонавира. С учетом изложенного предусмотренные в настоящем руководстве схемы лечения, основанные на ИП, используются главным образом для схем терапии второго ряда (Раздел VIII). Их следует рассматривать как схемы лечения первого ряда, когда есть опасения, связанные с наличием резистентности к ННИОТ (например, при уровне распространенности в общине, превышающем 5-10%)²⁶, в тех случаях, когда имеются разновидности вируса, нечувствительные к ННИОТ (например, ВИЧ-2 или группа О ВИЧ-1), или в тех случаях, когда имеется непереносимость в группе средств ННИОТ. При этом охватывается группа препаратов (d4Т или ЗДВ) + 3ТС в сочетании с лопинавиром/ритонавиром (ЛПВ/р), саквинавиром/ритонавиром (СКВ/р), индинавиром/ритонавиром (ИДВ/р) или нельфинавиром (НФВ), при этом выбор определяется приоритетами национальной программы. При этом активированные ритонавиром ингибиторы протеазы являются предпочтительными с учетом их высокой активности²⁷ и относительно меньшего числа используемых препаратов, но требования в отношении холодильных установок и необходимости частого лабораторного мониторинга представляют проблему для многих стран с ограниченными ресурсами. ЛПВ/р назначается дважды в день и переносится достаточно хорошо, но часто приводит к повышению липидного уровня плазмы в крови. СКВ/р назначаемый один раз в день достигает необходимого уровня в крови в период беременности и может быть сравним с назначаемым одновременно рифампицином. Вместе с тем, количество назначаемых таблеток с учетом существующих сегодня препаратов является достаточно большим, и это часто вызывает побочное желудочно-кишечное действие. НФВ, хотя и считается менее сильным, чем ЛПВ/р, является приемлемой альтернативой и широко используется в период беременности, не требуя наличия холодильных установок. Вместе с тем, он менее эффективен против инфекции ВИЧ-2, чем другие ИП²⁸⁻³⁰. ИДВ/р может также рассматриваться в качестве альтернативного средства, но иногда приводит к почечной недостаточности и особенно к нефролитиазу и требует активного применения гидратации.

Роль получившего недавно одобрение ингибитора протеазы атазанавира (АЗН) в странах с ограниченными ресурсами сегодня еще недостаточно ясна. Этот препарат имеет то преимущество, что назначается в качестве ежедневной дозы и не вызывает гиперлипидемии в случае применения без ритонавира. Он может быть также назначен с ритонавиром в малых дозах для усиления воздействия³¹⁻³³. Препарат является разумной альтернативой, но гораздо больший опыт был накоплен с другими ИП, которые уже упоминались выше. Более конкретные рекомендации будут сделаны по мере уточнения стоимости и доступности АТВ, а также накопленного опыта с этим лекарственным средством.

Тройные схемы лечения, основанные на НИОТ. В данном Руководстве, изданном в 2002 г., ЗДВ/ЗТС/абакавир (АБК) рассматривался как наиболее приемлемый в качестве лечения в отношении как больных, так и программ (две таблетки ежедневно и отсутствие значительного взаимодействия лекарственных препаратов). Основным недостатком считалась неопределенность позиции в отношении силы воздействия препарата в тех случаях, когда вирусная нагрузка была очень высокой у больных на продвинутых стадиях заболевания, неуверенность в том, останутся ли препараты, особенно АБК, доступными, а также вероятность сверхчувствительной реакции на АБК со смертельным исходом. Полученные недавно данные по результатам исследования А5095 ГКИС указывают на то, что ЗДВ/ЗТС/АБК дает значительно более высокие показатели вирусологической недостаточности, нежели два других препарата вместе взятых (ЗДВ/ЗТС/ЭФЦ или ЗДВ/ЗТС/АБК/ЭФЦ), и составляет соответственно 21% в сравнении с 10%, при этом составляющая медиана равняется 32 неделям³⁴. Важно отметить, что значительные различия в вирусологическом результате были получены у лиц с вирусной нагрузкой, составляющей выше и ниже 100 000 ВИЧ-единиц РНК/мл. Исследование не касается двух других схем, содержащих ЭФЦ. Включение этих результатов в клиническую практику и политику данного Руководства является важным с учетом ощутимых преимуществ тройной схемы лечения нуклеозидами, и особенно их привлекательности в условиях сопутствующей ТБ инфекции. Очень важно отметить, что эффективность ЗДВ/ЗТС/АБК в исследовании А5095 ГКИС сопоставима с результатами, представленными в предыдущих исследованиях этой схемы лечения новых пациентов³⁵⁻³⁶. Кроме того, в исследовании А5095 ГКИС клетки CD4 по своей реакции сопоставимы с теми, которые были обнаружены в объединенных исследованиях ЭФЦ. Таким образом, вирусологически низкие показатели основанных на ЭФЦ курсов в этих непосредственно сопоставляемых исследованиях позволяют перевести это сочетание НИОТ на более низкую ступень рассмотрения, но не исключает и не должны исключать эту схему из серьезного рассмотрения. Она может оказаться полезной, например, в тех случаях, когда НИОТ не может использоваться из-за непереносимости или резистентности к лекарственным препаратам и когда основанные на ИП схемы лечения отсутствуют. Данная схема лечения представляется особенно эффективной альтернативой при лечении больных с сопутствующим заболеванием ТБ, когда антиретровирусная и противотуберкулезная терапия проводятся совместно. Для цели настоящего руководства она рассматривается как вторичная альтернатива для изначального курса терапии в особых ситуациях (например, активные формы одновременного заболевания туберкулезом и инфицирование ВИЧ-2). Важно также отметить, что осуществляемое в настоящее время иссле-

дование PАРТА даст дополнительную клиническую информацию о безопасности ЗДВ/ЗТС/АБК в сравнении с ЗДВ/ЗТС/ТДФ и ЗДВ/ЗТС,НВП на примере 3000 новых больных в Африке³⁷.

Не следует полагать, что тройная схема НИОТ может быть сопоставима с любой другой: каждая схема лечения НИОТ должна оцениваться с точки зрения собственных преимуществ. Показательным примером этого может служить недавно проведенное исследование комбинации ТДФ/ЗТС/АБК, назначаемой раз в день, в которой был установлен высокий показатель вирусной недостаточности (49%) и широкое распространение мутации К65R, что подтверждает одновременную резистентность в отношении не содержащих ЗДВ аналогов нуклеозида³⁸. Этой комбинации следует избегать с учетом полученных данных. Аналогичным образом, в пилотном исследовании, проведенном на 24 больных, ТДФ/ddI/ЗТС, назначаемый в одной дозе раз в день, дает показатель, составляющий 91% вирусологической недостаточности, и показавший высокую распространенность мутации К65R³⁹. Еще одно проведенное недавно исследование указывает на низкую эффективность и широкое распространение неблагоприятных последствий, связанных с d4T/ddI/АБК⁴⁰. Таких комбинаций следует избегать.

V. ОБОСНОВАНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АРТ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Коррекция АРТ может быть необходима с учетом как токсичности, так и неэффективности лечения.

ТОКСИЧНОСТЬ

Токсичность связана с непереносимостью побочного действия лекарственного средства и значительной дисфункцией определенных органов, которая может стать результатом этого действия. За этим необходим клинический мониторинг на основе сообщений больного и физических осмотров. При этом может быть также осуществлен ряд лабораторных анализов в зависимости от конкретных особенностей используемой схемы лечения и условий медицинского учреждения.

В случае, если необходимо изменение схемы лечения в связи с его неэффективностью, необходимо проведение терапии второго ряда. В тех случаях, когда токсичность определенно связывается с лекарственным препаратом, присутствующим в схеме лечения, соответствующее лекарственное средство может быть заменено другим, которое не обладает тем же побочным действием, так, например, произведена замена ЗДВ на d4T (в случае анемии) или ЭФЦ на НВП (в случае токсичности для ЦНС или в период беременности). С учетом ограниченного числа вариантов сочетаний АРВ в условиях ограниченных ресурсов представляется целесообразным заменять лекарственные препараты - там, где это возможно, - с тем чтобы досрочный переход на новые альтернативные схемы лечения был сведен до минимума. В Таблице С приводятся возможные варианты перехода на другие медикаменты с учетом токсичности препаратов первого ряда для схем лечения, приведенных в Таблице В. При угрозе для жизни или в более сложных клинических ситуациях рекомендуется направление больного в районный или региональный стационар.

НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Неэффективность лечения должна определяться клинически на основе оценки хода заболевания, иммунологического сопоставления данных о количестве клеток CD4 и/или на вирусологической основе за счет определения вирусной нагрузки. Клинический ход заболевания должен рассматриваться отдельно от синдрома иммунного восстановления, что происходит вскоре после начала антиретровирусного лечения. Указанный синдром характеризуется наличием признаков и симптомов условно-патогенного заболевания через несколько недель после начала активного курса АРВ-терапии в условиях прогрессирующего иммунодефицита в качестве связанного с воспалением процесса оппортунистической инфекции. Возможно также, что это иммунологическое восстановление может привести к развитию атипичных проявлений какой-либо из оппортунистических инфекций.

Таблица С. Основные виды потенциальной токсичности схем АРВ-терапии первого ряда и рекомендованная замена лекарственных препаратов

Схема лечения	Токсичность	Замена препаратов
d4Т/ЗТС/НВП	<ul style="list-style-type: none"> • Связанная с d4Т невропатия или панкреатит • Связанная с d4Т липоатрофия • Связанная с НВП острая гепатотоксичность • Связанная с НВП сильная сыпь (но не угрожающая жизни) • Связанная с НВП угрожающая жизни сыпь (Синдром Стивенса-Джонсона) 	<ul style="list-style-type: none"> • Заменить d4Т на ЗДВ • Заменить d4Т на ТДФ или АБК^а • Заменить НВП на ЭФЦ (кроме случая беременности) • Заменить НВП на ЭФЦ • Заменить НВП на ИП^б
ЗДВ/ЗТС/НВП	<ul style="list-style-type: none"> • Связанная с ЗДВ персистирующая гастроэнтеральная или острая гематологическая токсичность • Связанная с НВП острая гепатотоксичность • Связанная с НВП сильная сыпь (но не угрожающая жизни) • Связанная с НВП угрожающая жизни сыпь (Синдром Стивенса-Джонсона) 	<ul style="list-style-type: none"> • Заменить ЗДВ на d4Т • Заменить НВП на ЭФЦ (кроме случая беременности; в таких случаях заменить на НФВ, ЛПВ/р или АБК) • Заменить НВП на ЭФЦ • Заменить НВП на ИП^б
d4Т/ЗТС/ЭФЦ	<ul style="list-style-type: none"> • Связанная с d4Т невропатия или панкреатит • Связанная с d4Т липоатрофия • Связанная с ЭФЦ персистентная токсичность ЦНС 	<ul style="list-style-type: none"> • Заменить d4Т на ЗДВ • Заменить d4Т на ТДФ или АБК^а • Заменить ЭФЦ на НВП
ЗДВ/ЗТС/ЭФЦ	<ul style="list-style-type: none"> • Связанная с ЗДВ персистирующая гастроэнтеральная или острая гематологическая токсичность • Связанная с ЭФЦ персистирующая токсичность для ЦНС 	<ul style="list-style-type: none"> • Заменить ЗДВ на d4Т • Заменить ЭФЦ на НВП

^а Замена d4Т обычно не вызывает реверсии липоатрофии, но может замедлить ее прогрессирование. ТДФ и АБК могут рассматриваться в качестве альтернатив но их наличие в местах с ограниченными ресурсами в настоящее время ограничено. В отсутствие ТДФ или АБК, дополнительными альтернативами являются ddI или ЗДВ.

^б ИП может быть ЛПВ/р или СКВ/р. ИДВ/р или НФВ могут рассматриваться в качестве альтернатив (см.текст).

Определения неэффективности клинического и связанного с CD4 лечения приведены в Таблице D. Поскольку определение вирусной нагрузки обычно невозможно в местах с ограниченными ресурсами, рекомендуется, чтобы программы для определения неудачи лечения использовали, главным образом, клинические критерии и, по возможности, подсчет клеток CD4. Подобно этому, тестирование на резистентность к лекарственным препаратам в обозримом будущем не станет регулярной частью клинического лечения в местах с ограниченными ресурсами, и поэтому оно не рассматривается в настоящих рекомендациях. Вместе с тем следует признать, что в развивающихся странах неблагоприятный исход лечения будет распознан позднее на основе клинических или связанных с CD4 критериев, создав тем самым больше возможности для мутаций резистентности к лекарствам, прежде чем будет изменена схема лечения. Это может скомпрометировать компонент НИОТ альтернативной схемы в результате перекрестной резистентности в классе лекарственных препаратов. (См. Раздел VII.)

ТАБЛИЦА D. ОСНОВАННЫЕ НА КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЯХ И ПОДСЧЕТЕ КЛЕТОК CD4+ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Клинические признаки неэффективности лечения	Подсчет клеток CD4 для установления неэффективности лечения
<ul style="list-style-type: none"> • Появление новой оппортунистической инфекции или злокачественности, означающих клиническое прогрессирование болезни. Это следует отличать от синдрома восстановления иммунной системы, который может возникнуть в течение первых трех месяцев после начала АРТ.^а Последний не означает неэффективности лечения, и оппортунистическую инфекцию следует лечить, как обычно, без изменений в схеме антиретровирусного лечения. • Повторное появление предыдущей оппортунистической инфекции.^б • Наступление или повторное появление состояний стадии III по классификации ВОЗ (включая состояние истощения при ВИЧ, хроническую диарею неизвестной этиологии, продолжительную лихорадку неизвестной этиологии, повторяющиеся инвазивные бактериальные инфекции или повторяющийся/персистирующий кандидоз слизистых оболочек, но не ограничиваясь ими). 	<ul style="list-style-type: none"> • Возврат числа клеток CD4 к базисной линии до лечения или ниже без другой сопутствующей инфекции, которая могла бы объяснить временное уменьшение числа клеток CD4.^с • Снижение на >50% от пикового уровня CD4 без другой сопутствующей инфекции, которая могла бы объяснить временное уменьшение числа клеток CD4.^с

^а Синдром восстановления иммунной системы (IRS) характеризуется появлением признаков и симптомов оппортунистической болезни через несколько недель после начала сильнодействующей антиретровирусной терапии в условиях иммунодефицита на продвинутой стадии как воспалительная реакция на предыдущую субклиническую оппортунистическую инфекцию. Возможно также, что такое восстановление иммунной системы приведет к атипичным проявлениям некоторых оппортунистических инфекций.

^б Повторное появление ТБ может не представлять собой прогрессирование заболевания, связанного с ВИЧ, из-за возможного реинфицирования. Необходима клиническая оценка.

^с Если пациент не имеет симптомов, а неэффективность лечения определяется только по критерию подсчета клеток CD4, при наличии ресурсов следует рассмотреть возможность проведения подтверждающего подсчета клеток CD4.

VI. КЛИНИЧЕСКИЙ И ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ

ВОЗ рекомендует, чтобы в местах с ограниченными ресурсами базисная клиническая оценка до начала АРТ включала рассмотрение истории болезни, выявление текущих и прошлых заболеваний, связанных с ВИЧ, выявление сосуществующих медицинских состояний, которые могут повлиять на сроки начала и выбор АРТ (такие как ТБ или беременность), а также текущие симптомы и физические признаки. Активный ТБ следует лечить в соответствии с рекомендациями национальных программ борьбы с ТБ.

В целях содействия расширению масштабов использования АРВ в местах с ограниченными ресурсами ВОЗ распределила свои рекомендации в отношении мониторинга на следующие уровни: центры первичной медико-санитарной помощи (уровень 1), районные больницы (уровень 2) и региональные специализированные центры (уровень 3) (Таблица Е). ВОЗ признает значение лабораторного мониторинга для эффективности и безопасности, но не желает создавать излишние трудности для усилий по расширению масштабов в местах, имеющих ограниченные возможности и средства для проведения этих тестов.

ТАБЛИЦА Е. РЕКОМЕНДОВАННЫЕ УРОВНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ МОНИТОРИНГА АРВ В МЕСТАХ С ОГРАНИЧЕННЫМИ РЕСУРСАМИ^а

Центры первичной медико-санитарной помощи (уровень 1)	Районные больницы (уровень 2)	Региональные специализированные центры (уровень 3)
Быстрое тестирование на ВИЧ ^{аb}	Быстрое тестирование на ВИЧ ^{аb}	Быстрое тестирование на ВИЧ ^{аb}
Гемоглобин (если изучается возможность использования ЗДВ) ^б	Способность провести неопределенный быстрый тест на ВИЧ ^{аb} с помощью серологического метода второго поколения	ПАК и дифференциальный подсчет клеток D4 ^с
Тестирование беременности ^д	ПАК и дифференциальный подсчет клеток CD4 ^с	Полный химический анализ сыворотки (включая электролиты, почечную функцию, ферменты печени, липиды, но не ограничиваясь ими)
Направление на исследование мазка мокроты на ТБ (если микроскопия отсутствует)	АТА	Тест на беременность ^д
	Тест на беременность ^д	Мазок мокроты на ТБ
	Мазок мокроты на ТБ	Тестирование вирусной нагрузки ^е

^а В настоящей таблице рассматривается только то тестирование, которое желательно для надлежащего мониторинга токсичности АРВ, эффективности и двух важных состояний (беременности и ТБ). Она

не является всеобъемлющей в отношении других диагностических возможностей, которые являются важными при всесторонней помощи ВИЧ-инфицированным людям. Для этого имеются другие ресурсы.

^b В центрах первичной медико-санитарной помощи, в которых отсутствуют лабораторные средства или возможности для гемоглобинометрии, для оценки анемии можно использовать гемоглобиновую цветную шкалу ВОЗ вместе с клиническими признаками (более подробно см. на сайте www.who.int/bct/).

^c Расширение АРТ в рамках плана "3 к 5" не требует наличия возможности для единого образного тестирования CD4, однако, учитывая ценность этого теста для мониторинга пациентов, ВОЗ вместе с государствами-членами работает над тем, чтобы сделать это реальностью.

^d ЭФЦ не следует назначать женщинам детородного возраста, если не обеспечена адекватная контрацепция, а также женщинам в первом или втором триместре беременности.

^e Из-за стоимости и технических проблем, связанных с тестированием вирусной нагрузки, этот тест в настоящее время в нынешних руководящих принципах лечения не рекомендуется. Однако есть надежда, что более эффективные с точки зрения затрат технологии дадут региональным специализированным центрам возможность приобретать такие технологии, учитывая их полезность в оценке неэффективности лечения.

Данный раздел сосредоточен на базисном клиническом и лабораторном мониторинге, указанном для рекомендованных ВОЗ схем лечения первого ряда, представленных в Таблице В. Эти рекомендации предназначены для выполнения на уровне центров здравоохранения общины и/или районных больниц, работающих согласованно и при поддержке со стороны региональных специализированных центров. Руководители национальных программ, работая вместе с ВОЗ, должны определить конкретную политику страны в отношении того, как и где должны приниматься решения о начале лечения для отдельных пациентов. Подобно этому, конкретное взаимодействие уровней системы медико-санитарной помощи в целях доведения до максимума эффективности и безопасности АРТ требует, чтобы решения принимались на уровне национальной программы.

Клинические и лабораторные оценки должны рассматриваться на базисной линии (перед АРТ) и во время лечения. Многочисленные исследования, проведенные в развитых и развивающихся странах продемонстрировали разумную связь между уровнями ОКЛ и CD4 у симптоматических пациентов⁵⁻¹⁰. Это означает, что, если невозможно провести тестирование с помощью подсчета клеток CD4, можно использовать простые средства, такие как измерение гемоглобина, а ОКЛ может использоваться в качестве лабораторных маркеров для начала ВААРТ в местах с ограниченными ресурсами. Базисная линия клинической оценки является одной и той же для всех четырех рекомендованных схем лечения первого ряда. Она должна включать:

- ▶ установление стадии заболевания ВИЧ;
- ▶ определение сопутствующих медицинских состояний (например, ТБ, беременности, серьезных психиатрических заболеваний);
- ▶ получение подробной информации об одновременном лекарственном лечении, включая средства народной медицины;
- ▶ определение массы тела;
- ▶ оценку готовности пациента к терапии.

После того, как терапия будет начата, клиническая оценка должна охватывать:

- ▶ признаки/симптомы потенциальной токсичности лекарственных препаратов (Таблица D);

- ▶ соблюдение схемы лечения;
- ▶ реакцию на терапию;
- ▶ массу тела;
- ▶ базисные аспекты лабораторного мониторинга, перечисленные в Таблице F.

ТАБЛИЦА F. БАЗИСНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ДЛЯ РЕКОМЕНДОВАННЫХ СХЕМ АРВ-ТЕРАПИИ ПЕРВОГО РЯДА В ЦЕНТРАХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ (УРОВЕНЬ 1) И РАЙОННЫХ БОЛЬНИЦАХ (УРОВЕНЬ 2)

Схема лечения	Лабораторная оценка на базисном уровне (перед лечением)	Лабораторная оценка во время лечения
д4Т/ЗТС/НВП	Желательно, но не необходимо: CD4	Ориентированная на симптомы оценка АТА для определения токсичности CD4 q6–12 месяцев, если имеется, для определения эффективности
ЗДВ/ЗТС/НВП	Рекомендовано: Hgb Желательно, но не необходимо: ПАК, CD4	Ориентированная на симптомы оценка Hgb, КБК, АТА для определения токсичности CD4 q6-12 месяцев, если имеется, для определения эффективности
д4Т/ЗТС/ЭФЦ	Тест на беременность (обязательно) Желательно, но не необходимо: CD4	Ориентированное на симптомы тестирование, но не требуется никакого регулярного тестирования для определения токсичности CD4 q6-12 месяцев, если имеется, для определения эффективности
ЗДВ/ЗТС/ЭФЦ	Тест на беременность (обязательно) Рекомендовано: Hgb Желательно, но не необходимо: ПАК, CD4	Ориентированная на симптомы оценка Hgb, КБК для определения токсичности CD4 q6-12 месяцев, если имеется, для определения эффективности

Необходимость в расширении лабораторного потенциала

ВОЗ признает нынешние ограничения лабораторных возможностей в местах с ограниченными ресурсами. План “3 к 5” разработан с целью добиться прогресса в этой области. ВОЗ будет работать вместе с государствами-членами и производителями диагностических средств над расширением лабораторной инфраструктуры на уровне стран, с тем чтобы достичь одинаковой доступности тестирования CD4, более широкого наличия автоматизированного гематологического и химического тестирования, а также наличия тестирования вирусной нагрузки в регионах. Это потребует выбора единообразных, экономически эффективных методологий на страновом уровне и обеспечения поставок реактивов, а также технического обслуживания оборудования.

VII. ВЫБОР СХЕМ АРВ - ТЕРАПИИ В СЛУЧАЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЯМИ ПЕРВОГО РЯДА ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

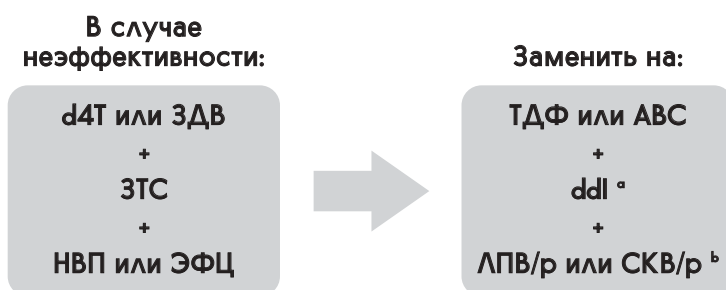
В случае неэффективности лечения ВОЗ рекомендует полностью заменить схему лечения с комбинации первого ряда на комбинацию второго ряда. Новая схема лечения второго ряда должна включать лекарственные препараты, которые сохраняют активность против штамма вируса пациента, и предпочтительно включать по крайней мере три новых препарата, причем один или более из них должны относиться к новому классу, чтобы повысить вероятность успеха лечения и свести к минимуму риск перекрестной резистентности.

На Рис. 1 приведены схемы лечения второго ряда, которые могут быть рассмотрены для назначения взрослым и подросткам в качестве схем лечения первого ряда, определенных в Таблице В. Если схема (d4Т или ЗДВ) + ЗТС используется в качестве части схемы лечения первого ряда, нуклеозидная перекрестная резистентность может скомпрометировать сильнодействие альтернативных двойных компонентов схемы первого ряда, особенно в условиях продолжительной вирусологической неудачи. В такой ситуации необходимо сделать альтернативный эмпирический выбор с целью обеспечения как можно большей антивирусной активности. Учитывая перекрестную резистентность между d4Т и ЗДВ, схемы второго ряда, которые могут обеспечить большую активность, включают ТДФ/ddI или АВК/ddI. Но при АВК продолжают оставаться проблемы стоимости и гиперчувствительности к препаратам. Кроме того, высокий уровень корезистентности ЗДВ/ЗТС приводит к уменьшению восприимчивости к АВК. ТДФ может быть скомпрометирован в результате множественных мутаций аналога нуклеозида (МАН), но часто сохраняет активность против нуклеозид-резистентных штаммов вируса. Он хорош тем, что, подобно ddI, его можно назначать для приема один раз в день. ТДФ поднимает уровень ddI, дозу которого поэтому следует уменьшить, если оба эти препарата даются вместе, с тем чтобы уменьшить вероятность связанной с ddI токсичности (т.е. невропатии и панкреатита).

Из-за уменьшенного потенциала практически любого нуклеозидного компонента второго ряда усиленный ритонавиром компонент ИП (РТВ-ИП), т.е. лопинавир (ЛПВ)/р, саквинавир (СКВ)/р или индинавир (ИДВ)/р, учитывая их сильное действие, является более предпочтительным, чем нелфинавир (НФВ), в схемах лечения второго ряда²⁷. НФВ может рассматриваться в качестве

альтернативы компоненту ИП, если отсутствует усиленный ротанавиром ИП, если не обеспечена холодовая цепь или если имеются клинические противопоказания к использованию другого ингибитора протеазы. ИДВ/р, несмотря на то, что он считается сильнодействующим вариантом, связан с серьезными побочными почечными эффектами, и его следует также рассмотреть в качестве альтернативы. Как отмечено выше, указать роль и наличие АЗН/р в развивающихся странах в настоящее время полностью невозможно.

Рис. 1. РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРОГО РЯДА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ В СЛУЧАЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ АРВ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО РЯДА



^а При одновременном назначении с ТДФ дозу ddl следует сократить с 400 мг до 250 мг.

^б ЛПВ/р и СКВ/р требуют обеспечения холодовой цепи. В качестве альтернативы в местах с ограниченными ресурсами без холодильных установок может быть рассмотрен НФВ.

В случае неэффективности схемы лечения первого ряда на основе ИП, выбор альтернативного лечения будет зависеть от причины первоначального выбора схемы лечения, основанной скорее на ИП, чем на ННИОТ. Если причина заключалась в предполагаемой резистентности к ННИОТ или в инфекции ВИЧ-2, выбор альтернативной схемы не является прямым. В таких ситуациях варианты выбора будут зависеть от ограничений, налагаемых обстоятельствами индивидуальных пациентов, способности индивидуального проведения теста на резистентность к лекарственным препаратам и формальными ограничениями на АРВ, которые могут существовать в конкретных государственных программах.

Неэффективность лечения в результате тройной схемы НИОТ легче преодолевается в связи с тем, что можно будет обойтись без двух важных классов препаратов - ННИОТ и ИП. Поэтому в качестве альтернативы НИОТs можно рассмотреть РТВ-ИП + ННИОТ +/- (например, ddl и/или ТДФ), если позволит наличие лекарственных препаратов.

VIII. ПРОБЛЕМЫ, КАСАЮЩИЕСЯ КОНКРЕТНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

A. ЖЕНЩИНЫ, СПОСОБНЫЕ К ДЕТОРОЖДЕНИЮ, ИЛИ БЕРЕМЕННЫЕ

Главным принципом лечения способных к деторождению или беременных женщин является то, что терапевтические решения должны основываться исключительно на их потребностях и возможности применения АРТ, как это изложено в Разделе III. Особые обстоятельства беременных или кормящих грудью женщин создают дополнительные проблемы, связанные с токсичностью для матерей и детей, выбором АРВ препаратов и предупреждением передачи ВИЧ от матерей их младенцам. Эти проблемы должны решаться в контексте обеспечения оптимального лечения для охраны здоровья матерей. Поэтому рекомендованной ВОЗ схемой лечения первого ряда для этой подгруппы пациентов является следующая:

(d4T or 3ДВ) + 3ТС + НВП.

Выбор АРТ для женщин, которые могут забеременеть, должен учитывать возможность того, что АРВ-препараты могут приниматься в начале первого триместра до распознавания беременности и в течение начального периода развития органов у плода. Следует избегать назначения ЭФЦ таким женщинам из-за его таратогенности. Женщины, получающие АРТ и не желающие забеременеть, должны применять надлежащие методы контрацепции, которые имеются в их распоряжении, чтобы снизить вероятность нежелательной беременности. Для тех женщин, которым можно обеспечить эффективную контрацепцию, ЭФЦ остается важным вариантом для ННИОТ компонента схемы лечения. Женщины, которые получают АРТ и беременеют, должны продолжать свою схему лечения, если только они не находятся в первом триместре беременности и в схему лечения входит ЭФЦ, - в таком случае прием ЭФЦ следует прекратить и заменить его на НВП.

Для беременных женщин желательно начинать АРТ после первого триместра, хотя для тех женщин, которые серьезно больны, преимущества раннего начала лечения четко перевешивают потенциальный риск для плода, и в таких случаях следует начинать терапию. Кроме того, при беременности следует избегать двойную НИОТ-комбинацию d4T/ddI и назначать ее только в том случае, если нет других альтернатив, так как при этой комбинации у беременных женщин возникает повышенный риск лактоцидоза.

Симптоматическая связанная с НВП токсичность для печени или токсичность, вызывающая сильную сыпь, хотя и не является распространенной, чаще возни-

кает у женщин, чем у мужчин, и с большей вероятностью у женщин с относительно большим количеством клеток CD4 ($>250/\text{мм}^3$)⁴¹⁻⁴⁴. Неизвестно, вызывает ли беременность предрасположенность к такой токсичности, но отдельные случаи были зарегистрированы у беременных женщин^{45, 46}.

Важным вопросом является потенциальное воздействие профилактики НВП для предупреждения ПМР на последующее лечение матерей и их инфицированных младенцев. Этот вопрос возник в течение последних двух лет из-за связи однонаправленной точечной мутации с резистентностью НВП. Мутации, связанные с резистентностью к препаратам ННИОТ, были обнаружены у вируса плазмы приблизительно у 20% женщин после одной профилактической дозы НВП через шесть недель после родов; более высокая степень содержания мутантных вирусов (67%) была обнаружена через шесть недель после родов у женщин, которые для предупреждения передачи получали две дозы вместо одной интранатальной дозы НВП^{47, 48}. Кроме того, резистентность к НВП может развиваться даже у женщин, получающих дополнительные антиретровирусные препараты, если у них происходит поддающееся обнаружению размножение вирусов во время приема одной дозы НВП; генотипическая резистентность к НВП была обнаружена через шесть недель после родов у 15% женщин, которые получали одну дозу НВП и которые получали только ЗДВ или комбинацию антиретровирусных препаратов во время беременности и в интранатальный период^{49, 50}. Резистентность к ЗТС также связана с однонаправленной мутацией. В исследовании, проведенном во Франции, ЗТС был добавлен к ЗДВ через 32 недели беременности, мутация резистентности к ЗТС M184V наблюдалась через шесть недель после родов у 39% женщин⁵¹; резистентность к ЗТС наблюдалась также через одну неделю после родов у 12% женщин, получавших ЗДВ/ЗТС в течение четырех недель для предотвращения ПМР в рамках исследования "PETRA"⁵². Никакой резистентности к ЗДВ или ЗТС не было отмечено при лечении ЗДВ/ЗТС в интранатальный период/через неделю после родов в исследовании "SAINT" в Южной Африке^{48, 52}.

Отсутствует информация о клинических последствиях выбора этих мутаций резистентности для реагирования на будущую антиретровирусную терапию женщин или инфицированных младенцев. Мутации затихают со временем, но, без сомнения, сохраняются в незначительных субпопуляциях вирусов и могут повторно возникнуть, если впоследствии ввести схему, содержащую ННИОТ или ЗТС. Ведутся или планируются исследования, цель которых состоит в том, чтобы определить, компрометирует ли профилактика одной дозой НВП последующую ВААРТ с помощью схем лечения, основанных на ННИОТ. Это является самым неотложным вопросом оперативных исследований в этой области.

До тех пор, пока не будет получен окончательный ответ на этот вопрос, женщин, получивших однократную профилактику НВП или профилактику ЗТС для предотвращения ПМР, следует считать пригодными для схем, основанных на ННИОТ, и им не следует отказывать в доступе к лечению, поддерживающему жизнь.

Некоторые программы в странах уже рассматривают возможность использования краткосрочного курса тройной комбинационной терапии для

предупреждения ПМР у женщин, которые еще не нуждаются в лечении их собственной ВИЧ-инфекции, и прекращения терапии после родов, если его продолжение не требуется из-за ее состояния здоровья. Использование высокоактивной комбинационной терапии в таких ситуациях должно предотвратить возникновение резистентности к препаратам и должно также быть высокоэффективным в уменьшении перинатальной передачи ВИЧ младенцам. Однако это подвергает также как мать, так и плод потенциальному воздействию токсичности препаратов в ситуациях, когда терапия не требуется для здоровья матери. В настоящее время ведутся исследования для оценки безопасности и эффективности этого подхода для женщин и их младенцев, особенно в целях предупреждения ПМР у кормящих матерей.

Если вариант, основанный на ингибиторе протеазы, является предпочтительным по сравнению со схемой, основанной на ННИОТ, назначаемой во время беременности, СКВ/р или НФВ являются разумным выбором, учитывая доказанную безопасность во время беременности.

Важно отметить, что АРВ-препараты могут либо уменьшать, либо увеличивать биодоступность стероидных гормонов в гормональных контрацептивах. Некоторые имеющиеся данные свидетельствуют о том, что возможное взаимодействие препаратов между многими видами АРВ (особенно некоторыми ННИОТ и ИП) и гормональными контрацептивами могут безопасно и эффективно изменять как гормональные контрацептивы, так и АРВ. Неизвестно, будет ли подвергаться опасности контрацептивная эффективность основанных только на прогестогене инъектируемых контрацептивов (таких как депо-медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона энантат), так как эти методы обеспечивают более высокие уровни гормона в крови, чем другие гормональные контрацептивы, основанные только на прогестогене, и чем комбинированные оральные контрацептивы. Ведутся исследования, чтобы оценить возможные взаимодействия между депо-медроксипрогестерона ацетатом, отдельными ИП и препаратами ННИОТ. Таким образом, если женщина, находящаяся на АРВ-терапии, решает начать или продолжить использование гормональных контрацептивов, для предупреждения передачи ВИЧ следует рекомендовать постоянно пользоваться презервативами, что может также компенсировать любое возможное снижение эффективности гормонального контрацептива.

В. ДЕТИ

Когда начинать АРВ-терапию у младенцев и детей

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев в возрасте до 18 месяцев является трудной из-за сопротивляемости материнских антител. Для окончательного диагноза в этой возрастной группе необходимо сделать вирусологические тесты. Поэтому рекомендации ВОЗ в отношении начала АРВ-терапии у детей делятся на две категории, связанные с возрастом и наличием вирусологических диагностических тестов (Таблица G). Если есть возможность сделать анализ клеток CD4, то для принятия решения относительно АРВ-терапии рекомендуется скорее использовать процентное отношение клеток CD4, чем абсолютное их число, так как процентное отношение меньше изменяется с возрастом (Приложение В)⁵³⁻⁵⁵. ВОЗ активно поощряет разработку тестов, применимых в местах с ограни-

ченными ресурсами, которые дадут возможность ранней диагностики ВИЧ у младенцев. Наличие таких тестов имеет большое значение для разработки улучшенных рекомендаций в отношении начала терапии у детей в возрасте до 18 месяцев.

- ▶ Для ВИЧ-серопозитивных младенцев в возрасте до 18 месяцев ВОЗ рекомендует начинать АРВ-терапию в следующих обстоятельствах.
 - ▶ Инфекция у ребенка подтверждена вирусологически (с помощью либо анализа ПЦР ДНК на ВИЧ, анализа РНК на ВИЧ, либо иммуно-комплекса диссоциированного антигена р24) и имеет:
 - ▶ Заболевание ВИЧ педиатрической стадии III по классификации ВОЗ (то есть клинический СПИД) (Приложение E), независимо от % CD4; или
 - ▶ Заболевание педиатрической стадии II по классификации ВОЗ (Приложение E), с рассмотрением возможности использования CD4 <20% для помощи в принятии решения; или
 - ▶ Педиатрическую стадию I по классификации ВОЗ (то есть бессимптомную) (Приложение E) и CD4 <20% (бессимптомные дети, то есть имеющие стадию I по классификации ВОЗ, должны проходить лечение только если есть возможность анализа клеток CD4).
 - ▶ Если возможности для проведения вирусологических тестов для подтверждения статуса ВИЧ-инфекции отсутствуют, но есть возможность провести анализ клеток CD4, ВОЗ рекомендует начинать АРВ-терапию ВИЧ-позитивных детей, имеющих заболевание стадии II или III по классификации ВОЗ и менее 20% CD4. В таких случаях тестирование на антитела к ВИЧ следует повторить в возрасте 18 месяцев, с тем чтобы окончательно подтвердить наличие ВИЧ-инфекции у детей; АРВ-терапию следует продолжать только у детей с подтвержденной инфекцией.
- ▶ Для ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 18 месяцев или старше ВОЗ рекомендует начинать АРВ-терапию в следующих обстоятельствах
 - ▶ Заболевание ВИЧ педиатрической стадии III по классификации ВОЗ (то есть клинический СПИД) (Приложение E), независимо от % CD4; или
 - ▶ Заболевание ВИЧ педиатрической стадии II по классификации ВОЗ (Приложение E), с возможностью рассмотрения CD4 <15% для помощи в принятии решения; или
 - ▶ Педиатрическая стадия I по классификации ВОЗ, то есть бессимптомная) (Приложение E), и CD4 <15%.

Следует учитывать, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, подвергаются риску ВИЧ-инфекции в течение всего периода грудного вскармливания и что отрицательные результаты вирусологического теста или теста на антитела в одном возрасте не исключают возможности последующего инфицирования, если грудное вскармливание продолжается.

Так же, как и у взрослых, общее число лимфоцитов имеет значительную связь с риском смертности у ВИЧ-инфицированных детей^{56, 57}. Двенадцати-месячный риск смертности составляет >20% для детей в возрасте до 18 месяцев с общим числом лейкоцитов <2500/мм³ и для детей в возрасте 18 месяцев или старше с общим числом лимфоцитов <1500/мм³. Если невозможно оценить число клеток CD4, то в качестве заменяющего показателя можно использовать общее число лимфоцитов для лечения детей грудного или раннего возраста с документально подтвержденной ВИЧ-инфекцией в присутствии симптоматического заболевания (педиатрическая стадия II или III ВОЗ). Предпочтительно, чтобы отклонение от нормы общего числа/процента лимфоцитов или клеток CD4 было подтверждено вторым тестом до принятия терапевтических решений, но следует признать, что это не всегда возможно.

ВОЗ признает, что нынешняя система стадий ВИЧ-инфекции у детей была разработана несколько лет назад и что многие клинические симптомы педиатрической стадии II и III неспецифичны для ВИЧ-инфекции и могут в значительной степени наблюдаться у детей, не инфицированных ВИЧ, в местах с ограниченными ресурсами. В связи с этим ВОЗ планирует провести консультацию с экспертами в области педиатрии с целью пересмотра системы классификации в 2004 году. Тем не менее, использование данной классификации болезней ВОЗ (Приложение F) может быть полезным для определения параметров для начала терапии в местах с ограниченными ресурсами, хотя индивидуальная адаптация на уровне страновой программы может быть целесообразной.

Проникновение АРВ в грудное молоко кормящих женщин количественно не было установлено для большинства АРВ. Хотя и известно, что некоторые АРВ, такие как невирапин, присутствуют в грудном молоке, концентрация и количество лекарственного препарата, поглощенного ребенком, будут меньшими, чем необходимо для достижения терапевтического эффекта. Следовательно, если вскармливаемый грудью ребенок настолько болен, что ему следует назначить АРВ-терапию (Таблица G), то следует начать АРВ в стандартных педиатрических дозах независимо от того, получает ли мать АРВ-терапию или нет. Инфицированные дети на грудном вскармливании, матери которых получают АРВ-терапию, могут поглотить субтерапевтические уровни некоторых АРВ, и это может привести к резистентности вируса у ребенка к лекарственным препаратам. Неизвестно, следует ли назначать АРВ-препараты в период грудного вскармливания детям с документально подтвержденной ВИЧ-инфекцией, которым не требуется АРВ-терапия, но матери которых получают АРВ-терапию, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

ТАБЛИЦА G. РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЧАЛА АРТ У МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ

Тестирование CD4	Возраст	Диагностическое тестирование на ВИЧ
<i>Если имеется тестирование CD4</i>	< 18 месяцев	Вирусологическое тестирование на ВИЧ отсутствует, но младенец является серопозитивным на антитела к ВИЧ (Примечание: тест на антитела к ВИЧ должен быть повторен в возрасте 18 месяцев для получения окончательного диагноза ВИЧ-инфекции)
		Положительный вирусологический тест на ВИЧ ^b
	≥ 18 месяцев	Сероположительная реакция на антитела к ВИЧ
<i>Если отсутствует возможность тестирования CD4</i>	< 18 месяцев	Вирусологическое тестирование на ВИЧ отсутствует, но у ребенка сероположительная реакция на антитела к ВИЧ
		Положительный вирусологический тест на ВИЧ
	≥ 18 месяцев	Серопозитивная реакция на антитела к ВИЧ

^a Процентное отношение клеток CD4 <20% соответствует абсолютному числу клеток CD4 приблизительно <1000/мм³ для детей в возрасте <12 месяцев и <750/мм³ для детей в возрасте 12-18 месяцев; CD4 <15% соответствует <500/мм³ для детей в возрасте 1-5 лет и до <200/мм³ для детей в возрасте >6 лет.

^b Анализ ПЦР ДНК на ВИЧ или РНК на ВИЧ с амплификацией или иммунокомплексный диссоциированный анализ антигена p24.

^c Целесообразно использовать процентное отношение клеток CD4 для оказания помощи в определении необходимости в немедленном лечении.

^d Если ребенок не имеет симптомов, а лечение начинается на основе критерия CD4, следует рассмотреть возможность проведения подтверждающего анализа CD4, если позволяют ресурсы..

^e Многие из клинических симптомов педиатрических стадий II and III по классификации заболеваний ВОЗ неспецифичны для ВИЧ-инфекции и в местах с ограниченными ресурсами часто могут наблюдаться у детей, не инфицированных ВИЧ; поэтому в отсутствие вирусологического тестирования и анализа клеток CD4 симптоматичные ВИЧ-инфицированные дети в возрасте <18 месяцев могут считаться пригодными для АРВ-терапии только в исключительных

Рекомендации в отношении лечения

Заболевание педиатрических стадий II и III по классификации ВОЗ с CD4 <20%^a

Заболевание педиатрической стадии III по классификации ВОЗ (т.е.СПИД) (Приложение F) независимо от % CD4

Заболевание педиатрической стадии II по классификации ВОЗ (Приложение F)^c рассмотрением возможности использования CD4 <20% для оказания помощи в принятии решения^{a, c}

Заболевание педиатрической стадии I по классификации ВОЗ (то есть бессимптомное) (Приложение F), CD4 <20%^{a, d}

Заболевание педиатрической стадии III по классификации ВОЗ независимо от % CD4

Заболевание педиатрической стадии II по классификации ВОЗ с рассмотрением возможности использования CD4 <15% для оказания помощи в принятии решения^{a, c}

Заболевание педиатрической стадии I по классификации ВОЗ с CD4 <15%^{a, d}

Лечение начинать не рекомендуется^e

Педиатрическая стадия III по классификации ВОЗ, независимо от общего числа лимфоцитов

Заболевание педиатрической стадии II по классификации ВОЗ, с рассмотрением возможности использования общего числа лимфоцитов <2500/мм³ для оказания помощи в принятии решения^f

Педиатрическая стадия III по классификации ВОЗ, независимо от общего числа лимфоцитов

Заболевание педиатрической стадии II по классификации ВОЗ с рассмотрением возможности использования общего числа лимфоцитов <1500/мм³ для оказания помощи в принятии решения^f

обстоятельствах (например, ребенок с классической оппортунистической инфекцией, связанной со СПИДом, такой как саркома Капоши, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* или криптококковый менингит). Если АРВ-препараты даются симптоматическому ВИЧ-позитивному ребенку без окончательного вирусологического диагноза, тестирование на антитела к ВИЧ следует повторить в возрасте 18 месяцев для подтверждения состояния инфицирования; АРВ-терапию следует продолжать только у детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией.

<1500/мм³ у детей в возрасте ≥ 18 может заменить процентное отношение CD4, если последнее определить невозможно, а связанные с ВИЧ симптомы отсутствуют. Целесообразность его определения у бессимптомных детей не известна. Поэтому, в отсутствие тестирования клеток CD4, бессимптомным ВИЧ-инфицированным детям (педиатрическая стадия I по классификации ВОЗ) лечение назначать не следует, так как в местах с сильно ограниченными ресурсами в настоящее время нет других надежных маркеров.

^f Общее число лимфоцитов <2500/мм³ у детей в возрасте <18 месяцев или

Рекомендованные схемы АРВ терапии первого ряда для младенцев и детей

Исследования ВААРТ среди детей демонстрируют, что многие другие сильнотерапевтические схемы АРВ терапии дают аналогичные улучшения в заболеваемости, смертности и в маркерах-заместителях^{58, 59}. По мере развития ребенка дозы лекарственных препаратов должны корректироваться, чтобы избежать риска недостаточной дозировки и развития резистентности; следовательно, дозировка у детей должна основываться либо на площади поверхности тела, либо на массе тела. Стандартизация имеет большое значение для того, чтобы не имеющий достаточного опыта персонал мог безопасным образом давать правильные дозы, и поэтому желательно предоставлять работникам здравоохранения таблицу доз лекарственных препаратов, назначаемых в зависимости от весовых категорий. Такие таблицы могут варьироваться между районами в зависимости от наличия и лекарственных форм АРВ-препаратов в соответствующей стране. В целях улучшения соблюдения схем лечения такие схемы, выбранные для детей, должны учитывать схемы лечения, назначенные для их родителей, чтобы избежать различного времени приема лекарств и, по возможности, дать возможность использовать одни и те же препараты. ВОЗ признает необходимость оказывать помощь странам в разработке таких таблиц для учебных целей, чтобы можно было улучшить программы АРВ. В случае достижения консенсуса в отношении таких таблиц в течение 2004 года образцы таблиц, используемых некоторыми педиатрами, могут быть предоставлены по запросу.

Некоторые АРВ-препараты, имеющиеся для взрослых, имеются также в прописях, специально предназначенных для детей. Тем не менее, лекарственные формы, подходящие для назначения детям раннего возраста, которые еще не могут проглотить целые таблетки или капсулы, пока еще не являются широко доступными в местах с ограниченными ресурсами. Некоторые АРВ-препараты в капсулах и таблетках имеются в достаточно низких дозах, чтобы обеспечить достаточную дозировку детям (например, d4Т в капсулах 15, 20 и 30 мг или таблетки НФВ с бороздками, чтобы их можно было разделить на половины и измельчить) и оценить фармакокинетику препарата в измельченных таблетках или высыпанного из капсулы. Однако многие препараты не имеют твердых лекарственных форм в дозах, подходящих для педиатрического использования, а некоторые твердые лекарственные формы не имеют всех тех компонентов, которые равномерно распределены в таблетках (например, ЗДВ/ЗТС в фиксированной дозе). Использование таблеток, которые необходимо делить, особенно без бороздок, может привести к недостаточной дозировке или передозировке детей, а это может привести к повышенному риску резистентности или токсичности. Кроме того, такие дозы невозможно легко корректировать по мере роста ребенка. Тем не менее, ВОЗ признает, что до тех пор, пока надлежащие лекарственные формы не будут в более широком наличии, разделение взрослых доз твердых лекарственных форм АРВ-препаратов, хотя и не является оптимальным, может быть единственным способом обеспечения терапии серьезно больному ребенку, и это следует учитывать, если отсутствуют другие альтернативы. Провайдеры медицинской помощи должны знать, что существующие в настоящее время комбинации лекарственных форм в фиксированных дозах могут не содержать надлежащие дозы каждого лекарственного компонента для детей в расчете на массу тела. Эта проблема конкретно относится к компоненту НВП в схеме ЗДВ/ЗТС/НВП с фиксированными дозами, для кото-

рой может потребоваться дополнительный НВП, если таблетки используются для лечения детей раннего возраста (Приложение F). ВОЗ активно поощряет разработку лекарственных форм, подходящих для педиатрического использования, особенно твердых форм, в дозах, которые могут использоваться педиатрическими пациентами (например, таблеток для жевания или открывающихся капсул), так как жидкие лекарственные формы могут иметь более ограниченный срок годности, чем твердые, могут быть более дорогостоящими, их труднее хранить и для правильного введения может быть необходимым использование шприцев.

По тем же причинам, которые были обсуждены в отношении начальных схем АРВ-терапии для взрослых, предпочтительный вариант терапии первого ряда для детей включает (d4T или ЗДВ) + ЗТС плюс ННИОТ (НВП или ЭФЦ) (Таблица Н). Следует предупредить, что ЭФЦ в настоящее время нельзя использовать для детей в возрасте до 3 лет из-за отсутствия надлежащей лекарственной формы и информации о дозировке, хотя эти вопросы и изучаются. Поэтому для детей младше 3 лет и массой тела менее 10 кг предпочтительной ННИОТ должен быть НВП. Использование ЗДВ/ЗТС/ АБК для терапии первого ряда в настоящее время рассматривается в качестве второй альтернативы, что связано с результатами, полученными в отношении ГКИС А5095 у взрослых (см. Раздел IV); ожидается получение дальнейшей информации.

ЭФЦ будет предпочтительной ННИОТ для детей, которым необходима АРВ-терапия и которые нуждаются или получают терапию против туберкулеза с содержанием рифампицина. Для детей в возрасте до 3 лет, которые получают АРВ-терапию и одновременно терапию против ТБ, следует рассмотреть возможность назначения ЗДВ/ЗТС/АБК при назначении терапии против ТБ, так как СКВ/р отсутствует в лекарственной форме, подходящей для детей этого возраста. Следует провести мониторинг на возможную гиперчувствительность к АБК. Можно также рассмотреть возможность использования СКВ/р для детей более старшего возраста, которые могут получать взрослые дозы лекарственных препаратов (то есть для детей с массой тела ≥ 25 кг).

ТАБЛИЦА Н. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ АРВ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ

Схемы терапии первого ряда	Примечания
d4T или ЗДВ	
плюс ЗТС	
плюс НВП или ЭФЦ	Выбор ННИОТ: <ul style="list-style-type: none"> • Если возраст <3 лет или вес < 10 кг, НВП • Если возраст >3 лет или вес > 10 кг, НВП или ЭФЦ

Если мать проходит АРВ-терапию во время беременности, будь то с целью снижения риска ПМР или лечения собственной болезни, то существует вероятность того, что ребенок будет инфицирован лекарственно-устойчивым вирусом. Кроме того, резистентность может развиться и у инфицированного ребенка, который подвергся воздействию АРВ-препарата, использованного в профилактических целях, до того как было обнаружено, что он инфицирован. Эта проблема особенно характерна для схем профилактики ПМР, в состав которых входят НВП или ЗТС (будь то по отдельности или в качестве одного из

компонентов схемы из двух лекарств), так как единственная точечная мутация связана с резистентностью к этим двум лекарственным препаратам^{47, 51}. После однократной дозы НВП, у 46% младенцев происходит мутация, связанная с ННИОТ (главным образом, мутация Y181C, которая не всегда может быть связана с перекрестной резистентностью к ЭФЦ). Результаты наблюдения среди матерей свидетельствуют о том, что эти мутации со временем постепенно исчезают, однако, возможно, остаются в качестве незначительных вирусных подпопуляций⁴⁷. Следует ли изменять АРВ-терапию для детей, подвергшихся воздействию АРВ-препаратов, использованных для предупреждения ПМР, неизвестно. Сейчас, по аналогии с обследованиями матерей, проводятся или планируются исследования среди детей с целью выяснить вопрос о том, может ли профилактика с применением однократной дозы НВП снизить эффективность последующей ВААРТ с использованием схем на основе ННИОТ. ВОЗ признает безотлагательность таких исследований. Однако до тех пор, пока не будут получены данные, которые позволят дать однозначный ответ на эти вопросы, детей, нуждающихся в АРВ-терапии и предварительно получивших однократные дозы НВП и ЗТС в порядке профилактики ПМР, следует считать кандидатами на прохождение курса лечения на основе ННИОТ; при этом им не следует отказывать в доступе к жизнеподдерживающему лечению.

Клиническая оценка для младенцев и детей, проходящих АРВ-терапию

К важным клиническим признакам реакции на АРВ терапию относится улучшение показателей физического развития, если до этого ребенок отставал в росте; улучшение неврологических симптомов и показателей развития, если у ребенка наблюдалась задержка развития или энцефалопатия; и/или снижение частоты возникновения инфекционных заболеваний (бактериальных, молочницы и/или других оппортунистических инфекций).

Лабораторные оценки для детей, проходящих АРВ-терапию, аналогичны оценкам, рекомендуемым для взрослых (Таблица G). Кроме клинических оценок, рекомендуемых для взрослых, клинический мониторинг АРВ-терапии среди детей должен охватывать:

- ▶ питание и состояние ребенка с точки зрения питания;
- ▶ увеличение веса и роста;
- ▶ показатели развития;
- ▶ неврологические симптомы.

Причины для изменения АРВ-терапии для младенцев и детей

Принципы, которые обуславливают изменение терапии у детей, аналогичны принципам, применимым к взрослым, причем регулирование токсичности препаратов остается тем же. Если токсичность связана с идентифицируемым лекарственным средством, применяемом в случае данного режима лечения, то неблагоприятный препарат можно заменить одним из тех, которые не дают побочного эффекта. К важным клиническим признакам неэффективности того или иного препарата, используемого для лечения детей, можно отнести: отсутствие роста у детей, у которых проявилась начальная реакция на терапию, или снижение темпов роста у детей, у которых проявилась начальная реакция роста на терапию, исчезновение показателей

нейроразвития или развитие энцефалопатии, повторное проявление инфекции, как, например, кандидамикоза, который не поддается лечению⁶⁰⁻⁶³ (Таблица I). Делать выводы о неэффективности АРВ схемы на основе клинических критериев не следует до тех пор, пока ребенок не пройдет разумный по длительности курс лечения (например, ребенок должен пройти схему терапии продолжительностью не менее 24 недель).

Вследствие связанного с возрастом снижения абсолютного количества клеток CD4 в возрасте до 6 лет, когда достигается уровень, близкий к взрослому, этот показатель достаточно сложно использовать для оценки неэффективности терапии у детей более младшего возраста. Однако для детей в возрасте 6 лет и старше вполне подходит критерий количества клеток CD4, аналогичный тому, который используется для взрослых (Таблица E). Так как процентное содержания клеток CD4+ варьируется с возрастом, оно может быть использовано для оценки реакции на лечение вне зависимости от возраста. Что касается использования общего количества лимфоцитов для оценки реакции на АРВ-терапию, то таких данных не существует.

ТАБЛИЦА I. МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И ПОДСЧЕТА CD4

Клинические признаки неэффективного лечения	Критерии неэффективного лечения методом подсчета клеток CD4 ^а
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие роста у детей, у которых проявилась начальная реакция на терапию, или снижение темпов роста у детей, у которых проявилась начальная реакция роста на терапию. 	<ul style="list-style-type: none"> Возвращение процентного соотношения клеток CD4 к прежнему исходному уровню, предшествовавшему терапии, или ниже (или для детей в возрасте >6 лет - к абсолютному количеству клеток CD4) при условии отсутствия других сопутствующих инфекций, которые могли бы объяснить временное снижение CD4.
<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение показателей нейроразвития или развитие энцефалопатии 	<ul style="list-style-type: none"> Падение максимального уровня процентного соотношения CD4 в процессе терапии на величину $\geq 50\%$ (для детей в возрасте >6 лет - к абсолютному количеству клеток CD4) при условии отсутствия других сопутствующих инфекций, которые могли бы объяснить временное снижение CD4.
<ul style="list-style-type: none"> Распространение новой оппортунистической инфекции или злокачественности, указывающей на клиническое развитие болезни.^б 	
<ul style="list-style-type: none"> Рецидив прежних оппортунистических инфекций, например, кандидамикоза, который не поддается лечению 	

^а Если ребенок не обнаруживает симптомов заболевания и неэффективность лечения была определена лишь на основании критериев количества клеток CD4, следует рассмотреть возможность проведения подтверждающего подсчета количества CD4, если это позволяют ресурсы.

^б Его следует отличать от синдрома восстановления иммунной системы, который может проявиться в течение первых трех месяцев, следующих после начала ВААРТ, что не указывает на неэффективность терапии.

Рекомендуемые схемы АРВ-терапии второго ряда для младенцев и детей

В случае неэффективности схемы терапии первого ряда терапия второго ряда для детей включает изменение нуклеозидной основы в соответствии с теми же принципами, которые применимы и к взрослым (например, с ЗДВ + ЗТС на АБК + ddI), плюс ингибитор протеазы (Таблица J). Использование для детей ИП, иного, чем ЛПВ/р и НФВ, является более проблематичным вследствие отсутствия применимых педиатрических лекарственных форм для ИДВ и СКВ и соответствующей информации о дозировке ингибиторов протеазы, усиленных ретонавиром, иных чем ЛПВ/р. Тем не менее использование СКВ/р можно считать альтернативной терапией для детей, которые могут глотать капсулы и вес которых составляет 25 кг или более, что позволяет им принимать взрослые дозы. В настоящее время ТДФ нельзя рекомендовать для педиатрического лечения вследствие нехватки данных, касающихся надлежащей дозировки для детей, в особенности младше 8 лет, а также вследствие наличия проблемы токсичности, подавляющей костный мозг, которая может стоять более остро и/или чаще возникать среди подростков, нежели взрослых.

ТАБЛИЦА J. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ АРВ ТЕРАПИИ ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ, ЛЕЧЕНИЕ КОТОРЫХ ОКАЗАЛОСЬ НЕЭФФЕКТИВНЫМ

Схема первого ряда	Схема второго ряда
d4Т или ЗДВ	АБК
плюс ЗТС	плюс ddI
плюс ННИОТ: НВП или ЭФЦ	плюс Ингибитор протеазы: ЛПВ/р или НФВ, или СКВ/р, если вес ≥ 25 кг

С. Люди, больные туберкулезом, с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Туберкулез является показанием для значительного количества пациентов для проведения АРТ. АРТ рекомендуется для всех больных ТБ, у которых количество клеток CD4 ниже $200/\text{мм}^3$ и должна также быть рассмотрена для пациентов с количеством клеток CD4 ниже $350/\text{мм}^3$. В случае отсутствия данных о количестве клеток CD4 АРТ рекомендуется для всех больных ТБ. В принципе, признается, что это дает возможность лечить пациентов с количеством клеток CD4 более $350/\text{мм}^3$, которые в противном случае не получили бы доступа к АРТ. Лечение ТБ остается главным приоритетом для ведения пациентов и не должно ставиться под угрозу в результате применения АРТ⁶⁴⁻⁶⁷.

Пациенты, больные ТБ, заслуживают особого внимания, так как параллельное лечение ВИЧ и ТБ усложняется лекарственным взаимодействием рифампицина с ННИОТ и ИП, лекарственной нагрузкой от принимаемых таблеток, соблюдением курса лечения и токсичностью лекарственных препаратов. Поскольку данные, на основе которых разрабатываются конкретные рекомендации по лечению, недостаточны, необходимо срочно провести иссле-

дования в этой области⁶⁸⁻⁷¹. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных, рекомендации по схеме терапии первого ряда для пациентов, больных одновременно ТБ и ВИЧ, включают применение (ЗДВ или d4T) + ЗТС + ЭФЦ (600 или 800 мг/день). Доза в 800 мг ЭФЦ позволяет достичь более высоких уровней лекарственной эффективности, по сравнению с теми, которые наблюдаются в случае отсутствия рифампицина, и снизить вероятность резистентности ВИЧ к лекарственным средствам. Тем не менее, это также может повысить опасность интоксикации. Альтернативой ЭФЦ могут служить СКВ/РТВ 400/400 мг два раза в день, СКВ/р 1600/200мг один раз в день (в форме мягкого геля в капсулах) или ЛПВ/РТВ 400/400 мг два раза в день в сочетании с основой НИОТ, хотя переносимость, клинический мониторинг и риск, связанный с резистентностью, при этом остаются неясными. Для одобрения этих схем, основанных на ИП, требуется дополнительная информация. Еще одной альтернативой ЭФЦ является АБК, преимущества которого заключаются в низком уровне лекарственной нагрузки от принимаемых таблеток, отсутствием взаимодействия с рифампицином и возможностью его приема детьми весом 25 кг или меньше, для которых еще нет информации о дозировке ЭФЦ. Неясные вопросы по этой схеме связаны лишь с мониторингом симптома гиперчувствительности и противовирусной активности. Данные о применении НВП + рифампицина скудны и противоречивы. В присутствии рифампицина уровни НВП снижаются, а применение доз НВП более высокого порядка пока не оценено. Хотя некоторые клинические эксперименты показывают адекватную вирусную и иммунологическую реакцию и приемлемую токсичность, эту схему все же следует рассматривать только тогда, когда других вариантов не существует. Для женщин репродуктивного возраста (не пользующихся эффективными контрацептивами), беременных женщин и детей, больных ТБ, рекомендуется применение СКВ/р или АБК + (d4T или ЗДВ) + ЗТС. Для детей весом 25 кг или меньше в качестве альтернативной схемы рекомендуется (d4T или ЗДВ)/ ЗТС/АБК⁷²⁻⁷⁹.

Оптимальный момент времени, когда можно начинать применение АРТ, неизвестен. В течение первых двух месяцев уровень смертности среди многих пациентов, больных ТБ, высок, особенно в тех случаях, когда они находятся на поздней стадии ВИЧ. В такой ситуации АРТ может оказаться спасительной. С другой стороны, в процессе определения наиболее подходящего момента времени, когда можно приступить к терапии, следует принимать во внимание лекарственную нагрузку от принимаемых таблеток, лекарственное взаимодействие, потенциальную токсичность и синдром восстановления иммунной системы^{68, 69, 80, 81}. Ведение пациентов больных ВИЧ и ТБ связано со многими проблемами, включая и проблему получения согласия пациента на лечение по обоим диагнозам. До получения результатов текущих исследований, ВОЗ рекомендует начинать применение АРТ на пациентах с количеством клеток CD4 менее 200/мм³ в промежутке от двух недель до двух месяцев после начала лечения ТБ, когда в процессе этого лечения состояние пациента стабилизировалось. Эта временная рекомендация имеет целью содействовать быстрому применению терапии среди тех групп пациентов, для которых характерен высокий уровень смертности. Тем не менее, в целом ряде различных клинических ситуаций начало АРТ можно вполне отложить. Например, для пациентов с большим количеством клеток CD4 возобновление АРТ можно отложить, в порядке упрощения ведения лечения, до того момента, пока не будет завершена вводная фаза терапии ТБ.

ТАБЛИЦА L. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АРТ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ТБ И ВИЧ

Количество клеток CD4	Рекомендуемая схема	Примечания
CD4 <200 мм ³	Начать лечение ТБ. Начать АРТ как только больной проявит толерантность к лечению ТБ (от 2 недель до 2 месяцев) ^а : Схемы с применением ЭФЦ ^{b, c, d} .	Рекомендовать АРТ. ЭФЦ противопоказан для беременных женщин и женщин репродуктивного возраста, не пользующихся эффективными контрацептивами.
CD4 200-350/мм ³	Начать лечение. Начать одну из приведенных ниже схем по завершении начальной фазы лечения (начать раньше в случае резкого снижения эффективности): Схемы с применением ЭФЦ ^b Или схемы с применением НВП в случае продолжения схемы лечения ТБ без рифампицина	Рассмотреть возможность применения АРТ.
CD4 >350 мм ³	Начать лечение ТБ.	Отложить АРТ ^е .
CD4 (данных нет)	Начать лечение ТБ	Рассмотреть возможность применения АРТ ^{е, f}

^а Выбор момента времени, когда начинать лечение, должен производиться на основе клинического заключения с учетом других признаков иммунодефицита (Таблица А). Для внелегочного туберкулеза, АРТ необходимо начинать, как только больной проявит толерантность к лечению ТБ, независимо от количества клеток CD4.

^б Альтернативы некоторым схемам с применением ЭФЦ включают: СКВ/Р (400/400 мг два раза в день, СКВ/р 1600/200мг один раз в день в форме мягкого геля в капсулах), ЛПВ/Р (400/400 мг два раза в день) и АБК.

^с НВП (200 мг один раз в день в течение двух недель, затем 200 мг два раза в день) может быть использован вместо ЭФЦ в случае отсутствия других вариантов. Схемы с применением НВП включают: d4Т/ЗТС/НВП или ЗДВ/ЗТС/НВП.

^д Схемы с применением ЭФЦ включают d4Т/ЗТС/ЭФЦ и ЗДВ/ЗТС/ЭФЦ.

^е Только при отсутствии симптомов ТБ на стадии IV (Таблица А). В противном случае следует начинать АРТ по завершению лечения ТБ.

^f Если других признаков иммунодефицита не наблюдается и состояние пациента в результате лечения ТБ улучшается, АРТ следует начинать по завершению лечения ТБ.

D. ПОТРЕБИТЕЛИ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ

Клинические и иммунологические критерии применения ВААРТ среди пациентов с наркотической зависимостью не отличается от тех, на которых основаны общие рекомендации. Поэтому потребителям инъекционных наркотиков, которые являются кандидатами на прохождение АРТ, следует гарантировать доступ к этой спасительной терапии. Специфические проблемы, связанные с этой категорией больных, заключаются в том, что их лечение во многих случаях будет проводиться на фоне беспорядочного образа жизни, который не позволяет соблюдать схему назначенной терапии. Кроме того, необходимо принимать во внимание возможность взаимодействия АРВ-препаратов с такими веществами, как метадон. В этой связи следует поощрять разработку программ, которые позволяют одновременно лечить наркотическую зависимость (включая терапию замещения наркотика) и ВИЧ-инфекцию. В такой ситуации целесообразно применять концепции краткосрочного курса лечения под медицинским контролем. В настоящее время среди больных этой категории изучается возможность применения схем с однократным ежедневным приемом лекарственных препаратов, которые подтверждают правильность этой концепции. Количество одобренных или исследованных АРВ-препаратов для однократного ежедневного приема неуклонно растет. Они включают ЗТС, ЭТЦ, ddI, d4T, ТДФ, АБК, ЭФЦ, СКВ/р, ЛПВ/р и АТВ.

Совместное применение метадона с ЭФЦ, НВП или РТВ среди ВИЧ-инфицированных людей, длительное время потребляющих инъекционные наркотики, вызвало снижение уровня метадона в плазме и признаков синдрома отмены опиоидов. В этой связи следует проводить наблюдение за появлением у пациентов признаков этого синдрома, а вводимую им дозу метадона следует со временем соответствующим образом увеличивать, с тем чтобы ослабить симптомы синдрома отмены. Таким образом, может быть обеспечен важный вариант терапевтических программ, ориентированных на эту уязвимую группу пациентов.

IX. СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Общепризнанно, что одним из ключевых факторов успешного индивидуального и программного лечения является строгое соблюдение режима АРТ^{11, 14, 17, 23, 28, 33, 47, 48, 51, 56, 60, 65, 82}. Исследования по проверке соблюдения приема лекарственных препаратов, проведенные в развитых странах, показали, что более высокий уровень соблюдения приема препаратов ассоциируется с улучшением вирусологических и клинических результатов и, что для извлечения максимальной пользы от АРТ желательно обеспечить уровень соблюдения выше 95%. Такой высокий уровень достаточно сложно поддерживать в течение долгого периода времени. В развитых странах был проанализирован целый ряд подходов к решению проблемы более строгого соблюдения терапии, которые в последнее время стали изучать и в развивающихся странах. Вместе с тем по стоимостным и техническим соображениям анализы, позволяющие определить вирусную нагрузку, в ближайшем будущем в развивающихся странах не получат широкого распространения. По этой причине особенно важно сконцентрировать усилия на максимальном соблюдении терапии с целью избежать проблемы резистентности к лекарственным средствам и обеспечить долговременное воздействие схем АРВ-терапии.

Жизненно важным фактором, определяющим успех стратегий по соблюдению терапии является проведение соответствующей просветительской работы среди пациентов до начала лечения. Такая работа должна включать ознакомление с основной информацией о ВИЧ-инфекции и ее проявлении, пользе и побочных эффектах АРВ-препаратов, о том, как следует применять лекарственные средства и о важности не пропускать приемы лекарства. Особенно эффективно содействовать этому процессу могут консультанты из числа таких же пациентов и визуальные материалы. После начала терапии ключ к успеху заключается в стремлении уменьшить количество принимаемых таблеток (отчасти за счет приема ФД) и частоты их приема (схемы, подразумевающие прием лекарств не более двух раз в день), расфасовке таблеток (по возможности, в блистерные упаковки), в осторожном отношении к пище, включении АРВ в жизнь пациента и вовлечении родственников, друзей и/или членов общины в процесс поддержки пациента с целью помочь ему в соблюдении назначенного курса лечения.

После начала курса терапии главной задачей является процесс поддержания его строгого соблюдения, который должен включать оценку соблюдения пациентом назначенного ему курса при каждом его посещении медицинского центра, укрепление принципов соблюдения пациентом терапии с помощью лиц, поддерживающих лечение, и непрерывное участие родственников, друзей и/или вспомогательного персонала общины. Хотя по сравнению с распространением бремени болезней распространение АРТ в развивающихся странах происходит медленно, все же там также были усвоены важные уроки, которые можно было бы включить в новые разрабатываемые или расширяемые программы. Эти уроки связаны со следующими мерами:

- ▶ Обеспечение людей, которые не в состоянии позволить себе лечение, бесплатными лекарственными средствами с помощью субсидий и других финансовых мер. В этой связи высказывается идея о том, что распределение затрат может содействовать соблюдению терапии, хотя опыт такого распределения будет, как ожидается, в разных странах неодинаковым. Новейшие данные из Сенегала и других африканских стран указывают на то, что распределение затрат отрицательно сказывается на долгосрочном соблюдении терапии. Эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении^{83, 84}.
- ▶ Привлечение семьи или членов общины к обучению навыкам соблюдения терапии и поддержания программ. Весьма эффективным в этом плане может оказаться посещение людей на дому. Необходимым элементом является ослабление чувства отчужденности посредством оказания психологической поддержки.
- ▶ Оказание помощи в кругу семьи, когда инфекцией ВИЧ поражен не один член семьи, а более. Это особенно важно, когда инфицированы мать и ребенок.
- ▶ Использование коробочек для таблеток или блистерных упаковок.
- ▶ Краткосрочный курс лечения под медицинским контролем (ДОТ) или модифицированные программы ДОТ. Этот подход является ресурсоемким и сложным для массового внедрения и поддержания АРТ на протяжении всего курса лечения. Тем не менее он может оказаться полезным для некоторых групп пациентов и их начальной подготовки.
- ▶ Использование микроавтобусов для посещения сельских общин.
- ▶ Необходимость обеспечения на программном уровне надлежащих запасов и хранения АРВ-препаратов, а также ресурсов, требуемых для реализации таких программ по соблюдению терапии, которые соответствовали бы культурной специфике.

Соблюдение схем терапии может оказаться более сложным в случае беременных и недавно родивших женщин, нежели в случае небеременных женщин. Утреннее недомогание, связанное с беременностью, и желудочно-кишечные расстройства могут осложнить АРТ. Кроме того, ситуация может усугубиться побочными эффектами, вызванными АРВ-препаратами, или проблемами, связанными с потенциальным воздействием препаратов на плод. В послеродовой период физические изменения и потребность в уходе за новорожденными могут затруднить соблюдение матерями назначенных им схем применения препаратов. В целях решения отдельных проблем, с которыми сталкиваются беременные и недавно родившие женщины, следует разрабатывать на национальном уровне программы по поддержке соблюдения терапии, которые соответствовали бы культурной специфике.

Особую трудность представляет собой соблюдение схемы терапии детьми, особенно в том случае, если семейная ячейка разъединена вследствие проблем со здоровьем и материального положения. Одним из лучших подходов к обеспечению здоровья детей являются программы помощи ВИЧ-инфицированным на базе семьи. Кроме того, необходимо в обязательном порядке улучшить формы педиатрических лекарственных средств и обеспечить их широкую доступность. Там, где это возможно, их следует приводить в соответствие со взрослыми схемами, для того чтобы программы помощи на основе семьи могли эффективно работать. К тому же, это позволит надлежащим образом дозировать лекарственные препараты для детей.

Х. ЭПИДНАЗОР ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Одной из серьезнейших проблем, стоящих перед лечебными программами как в развитых, так и в развивающихся странах, является резистентность к АРВ-препаратам. На сегодняшний день около 10% новых инфекций ВИЧ-1 в США и Европе вызваны штаммами вирусов, проявляющими резистентность, как минимум, к одному лекарственному препарату. В работе по расширению охвата населения программами в развивающихся странах можно воспользоваться положительным опытом, накопленным развитыми странами в деле создания эффективных схем терапии, внедрения в практику информационно-просветительских программ и программ поддержки, которые соответствуют культурной специфике, а также их синхронизации с деятельностью по эпиднадзору за резистентностью и мониторингу.

Вряд ли стоит рассчитывать, что в ближайшей или среднесрочной перспективе можно будет прибегнуть к методике изменения генотипа по резистентности к лекарственным средствам для ведения отдельных пациентов в условиях ограниченных ресурсов, однако программам на уровне стран оказывается поддержка в разработке соответствующих схем эпиднадзора за резистентностью и мониторинга в целях содействия разработке соответствующих планов на уровне населения. Этот процесс может включать создание или наращивание потенциала образцово-показательных национальных и региональных центров в работе по изменению генотипов. Подобный потенциал можно рассматривать в качестве важного инструмента общественного здравоохранения, который может быть использован для обоснования национальных, региональных и глобальных программ по расширению АРВ-терапии с учетом тенденций распространенности резистентности в целях принятия мер по сведению к минимуму ее воздействия.

ВОЗ рекомендует странам, планирующим осуществить программы АРТ, внедрять параллельно контрольные системы эпиднадзора за резистентностью ВИЧ. Это даст им возможность обнаруживать потенциальные случаи лекарственной устойчивости вируса на уровне населения и соответствующим образом модифицировать рекомендуемые схемы терапии. На начальной стадии лица, не проходившие лечения, должны пройти наблюдение в целях определения уровня распространенности резистентности в инфицированной группе населения, а лица, прошедшие лечение, должны пройти проверку, особенно те из них, у которых первое лечение, как показал диагноз, оказалось неэффективным. В целях оказания государствам-участникам содействия в работе в этой области ВОЗ, совместно с организациями-партнерами, создает Глобальную сеть наблюдения за резистентностью ВИЧ⁸².

XI. ВЫВОДЫ

Государства-члены ВОЗ стоят перед большой проблемой, но в то же время перед ними открываются и большие возможности. Мировое сообщество способно противостоять пандемии СПИДа в развивающихся странах благодаря АРТ - самому эффективному средству по поддержанию жизни людей из имеющегося сегодня арсенала медико-санитарных услуг для ВИЧ-инфицированных. Эти возможности созданы за счет целой системы политических обязательств, новых источников финансирования, доступности АРТ и более низких цен на лекарства. ВОЗ стремится оказывать помощь странам с ограниченными ресурсами в наращивании масштабов АРВ-терапии по линии своего всестороннего плана «3 к 5». Настоящее обновленное руководство по антиретровирусной терапии имеет целью помочь национальным программам в обеспечении доступа к лечению с помощью АРВ-препаратов всем инфицированным взрослым и детям, которые в нем нуждаются.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ДОЗИРОВКА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Класс лекарственного препарата/препарат	Дозировка ^а
Нуклеозидные ИОТ	
Абакавир (АБК)	300 мг 2 раза в день
Диданозин (ddl)	400 мг 1 раз в день (250 мг 1 раз в день при массе тела <60 кг) (250 мг 1 раз в день при приеме с ТДФ)
Ламивудин (ЗТС)	150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день
Ставудин (d4Т)	40 мг 2 раза в день (30 мг 2 раза в день при массе тела <60 кг)
Зидовудин (ЗДВ)	300 мг 2 раза в день
Нуклеотидные ИОТ	
Тенофовирдизопроксила фумарат (ТДФ)	300 мг 1 раз в день (Примечание: в связи с лекарственным взаимодействием с ddl дозу последнего необходимо снизить)
Ненуклеозидные ИОТ	
Эфавиренц (ЭФЦ)	600 мг 1 раз в день ^б
Невирапин (НВП)	200 мг 1 раз в день в течение 14 дней, затем 200 мг 2 раза в день
Ингибиторы протеазы	
Индинавир/ритонавир (ИДВ/р)	800 мг/100 мг 2 раза в день ^{с, д}
Лопинавир/ритонавир (ЛПВ/р)	400 мг /100 мг 2 раза в день (533 мг /133 мг 2 раза в день в комбинации с ЭФЦ или НВП)
Нелфинавир (НФВ)	1250 мг 2 раза в день
Саквинавир/ритонавир (СКВ/р)	1000 мг /100 мг 2 раза в день или 1600 мг /200 мг 1 раз в день ^{б, д, е}

^а Общепринятые клинические дозы. Дозы, приведенные в этой таблице, были отобраны на основе самых надежных клинических данных. Дозы, которые следует принимать 1 или 2 раза в день, были сочтены предпочтительными, поскольку они обеспечивают более строгое соблюдение терапии. Вышеперечисленные дозы указаны для лиц с нормальной функцией почек и печени. Индивидуальный подбор доз больным с нарушенной функцией почек или печени, а также в случаях возможных лекарственных взаимодействий (как с антиретровирусными, так и с неантиретровирусными препаратами) производится на основе специальной информации для каждого фармацевтического продукта.

^б Конкретные дозировки для ТБ см. в разделе по ТБ.

^с Эта схема дозировки широко применяется в клинической практике. Другие схемы дозировок ИДВ/р в диапазоне от 800 мг/200 мг 2 раза в день до 400 мг/100 мг 2 раза в день также используются в клинической практике.

^д При одновременном использовании с ННИОТ необходим подбор дозы, но официальные рекомендации по этому вопросу в настоящее время отсутствуют. Единственная рекомендация заключается в том, что при одновременном назначении с ЭФЦ или НВП дозу РТВ следует довести до 200 мг 2 раза в день. Для определения лекарственных взаимодействий необходимы дальнейшие исследования.

^е При одновременном назначении СКВ и РТВ можно использовать капсулы как с плотным, так и с жидким гелем.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СИСТЕМА ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КАТЕГОРИЙ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК CD4+ T И ИХ ПРОЦЕНТНОГО СОДЕРЖАНИЯ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА

Обработано по изданию: Центры по профилактике болезней и борьбе с ними. Обновленная в 1994 г. система классификации вируса иммунодефицита человека у детей младше 13 лет), MMWR 1994;43 (No. RR-12):1-10.

Иммунная категория	<12 месяцев		1-5 лет		6-12 лет	
	кол./мм ³	%	кол./ мм ³	%	кол./ мм ³	%
Категория 1: Подавления нет	≥1500	≥25%	≥1000	≥25%	≥500	≥25%
Категория 2: Подавление средней степени	750-1499	15%-24%	500-999	15%-24%	200-499	15%-24%
Категория 3: Подавление высокой степени	<750	<15%	<500	<15%	<200	<15%

ПРИЛОЖЕНИЕ С. СВОДКА ДАННЫХ ПО ПЕДИАТРИЧЕСКИМ ФОРМАМ И ДОЗАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Название лекарства	Формы выпуска	Доступные данные о фармакокинетики
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Зидовудин (ЗДВ)	Сироп 10 мг/мл Капсулы: 100 мг; 250 мг Таблетки: 300 мг	Все возрастные группы
Ламивудин (ЗТС)	Пероральный раствор: 10 мг/мл Таблетки: 150 мг	Все возрастные группы
Комбинация ЗДВ плюс ЗТС с фиксированной дозой	Жидкой формы нет Таблетки: 300 мг ЗДВ плюс 150 мг ЗТС	Подростки и взрослые

Доза по возрасту/весу и частота приема	Другие примечания
<p><4 недель: доза 4мг/кг 2 раза в день</p> <p>от 4 недель до 13 лет: доза 180 мг/м²/ доза 2 раза в день^a</p> <p>Максимальная доза: ≥13 лет: 300 мг/доза 2 раза в день</p>	<p>Большой объем сиропа плохо переносится детьми старшего возраста</p> <p>Сироп должен храниться в стеклянной посуде; чувствителен к свету</p> <p>Можно принимать с пищей</p> <p>При лечении ВИЧ-энцефалопатии требуются дозы из расчета 600 мг/м²/доза ежедневно</p> <p>Капсулы можно раскрывать и растворять их содержимое, таблетки можно дробить и размешивать с небольшим количеством воды или пищи непосредственно перед приемом (раствор стабилен при комнатной температуре)</p> <p>Не использовать вместе с d4T (антагонистический антиретровирусный эффект)</p>
<p><30 дней: 2 мг/кг/доза 2 раза в день</p> <p>≥30 дней или <60 кг: 4мг/кг/ 2 раза в день</p> <p>Максимальная доза: >60 кг: 150 мг/доза 2 раза в день</p>	<p>Хорошо переносится</p> <p>Можно принимать с пищей</p> <p>Хранить раствор при комнатной температуре (использовать содержимое флакона в течение месяца после вскрытия)</p> <p>Таблетки можно раздробить и размешать с небольшим количеством воды или пищи непосредственно перед их приемом</p>
<p>Максимальная доза: >13 лет или >60 кг: 1 таблетка/ 2 раза в день</p> <p>(не следует давать при весе <30 кг)</p>	<p>Таблетки нельзя делить на части</p> <p>Таблетки можно дробить и размешивать с небольшим количеством воды или пищи непосредственно перед их приемом</p> <p>При весе <30 кг, ЗДВ и ЗТС невозможно точно дозировать в таблетках.</p>

<p>Ставудин (d4T)</p>	<p>Пероральный раствор: 1 мг/мл</p> <p>Капсулы: 15 мг, 20 мг, 30мг, 40 мг</p>	<p>Все возрастные группы</p>
<p>Комбинация d4T плюс ЗТС с фиксированной дозой</p>	<p>Жидкой формы нет</p> <p>Таблетки: 30 мг d4T плюс 150 мг ЗТС; 40 мг d4T плюс 150 мг ЗТС;</p>	<p>Подростки и взрослые</p>
<p>Диданозин(ddl) (дидеоксиинозин)</p>	<p>Педиатрическая пероральная суспензия порошка/ воды: 10 мг/мл; во многих странах в него необходимо добавлять антацид</p> <p>Жевательные таблетки: 25 мг; 50 мг; 100 мг; 150 мг; 200 мг</p> <p>Гранулы в капсулах с кишечнорастворимым покрытием: 125 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг</p>	<p>Все возрастные группы</p>
<p>Абакавир (АБК)</p>	<p>Пероральный раствор: 20 мг/мл</p> <p>Таблетки: 300 мг</p>	<p>Старше 3 месяцев</p>

<p><30 кг: 1 мг/кг/доза 2 раза в день</p> <p>от 30 до 60 кг: 30 мг/доза 2 раза в день</p> <p>Максимальная доза: >60 кг: 40 мг/доза 2 раза в день</p>	<p>Большой объем раствора</p> <p>Раствор должен храниться в холодильнике; сохраняет стабильность 30 дней; перед употреблением необходимо хорошо встряхнуть. Необходимо хранить в стеклянных бутылках</p> <p>Капсулы можно вскрыть и их содержимое перемешать с небольшим количеством пищи или воды (стабильность жидкой фазы сохраняется в течение 24 часов при хранении в холодильнике)</p> <p>Не назначать вместе с AZT (антагонистический антиретровирусный эффект)</p>
<p>Максимальная доза:</p> <p>30-60 кг: одна 30 мг таблетка на основе d4T 2 раза в день</p> <p>≥60 кг: одна 40 мг таблетка на основе d4T 2 раза в день</p>	<p>Таблетки желательно не делить на части</p> <p>См. отдельные примечания по составляющим лекарственных препаратов</p>
<p><3 месяцев: 50 мг/м²/доза 2 раза в день^a</p> <p>3 месяца до <13 лет: 90-120 мг/м² /доза 2 раза в день или 240 мг/м²/доза 1 раз в день</p> <p>Максимальная доза: ≥13 лет или >60 кг: 200 мг/доза 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день</p>	<p>Суспензия должна храниться в холодильнике; сохраняет стабильность 30 дней; перед употреблением необходимо тщательно встряхивать.</p> <p>Принимать на голодный желудок не менее чем за 30 минут до еды или через 2 часа после еды</p> <p>Для таблеток, растворимых в воде: растворить минимум 2 таблетки соответствующей дозировки для создания достаточного буфера</p> <p>Гранулы в капсулах с кишечнорастворимым покрытием можно вскрыть и посыпать ими небольшое количество еды</p>
<p><16 лет или <37,5 кг: 8 мг/кг/доза 2 раза в день</p> <p>Максимальная доза: >16 лет или ≥37,5 кг: 300 мг/доза 2 раза в день</p>	<p>Можно принимать с пищей</p> <p>Таблетки можно дробить и размешивать с небольшим количеством воды или пищи непосредственно перед их приемом</p> <p>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ВОЗМОЖНОЙ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ</p> <p>При симптомах реакции гиперчувствительности прием АБК следует прекратить</p>

Комбинация ЗДВ плюс ЗТС плюс АБК с фиксированной дозой	Жидкой формы нет Таблетки: 300 мг ЗДВ плюс 150 мг ЗТС плюс 300 мг АБК	Подростки и взрослые
---	---	----------------------

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Невирарин (НВП)	Пероральная суспензия: 10 мг/мл Таблетки: 200 мг	Все возрастные группы
-----------------	--	-----------------------

<p>Максимальная доза: >40 кг: 1 таблетка/доза 2 раза в день</p>	<p>Таблетки желательно не делить на части</p> <p>При весе <30 кг, ЗДВ/ ЗТС/АБК точная дозировка в таблетках невозможна</p> <p>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ВОЗМОЖНОЙ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ</p> <p>При симптомах реакции гиперчувствительности прием ЗДВ/ ЗТС/АБК следует прекратить</p>
<p>От 15 до 30 дней: 5 мг/кг / доза один раз в день x 2 недели, затем 120 мг/м² /доза 2 раза в день x 2 недели, затем 200 мг/м²/доза 2 раза в день °</p> <p>от >30 дней до 13 лет: 120 мг/м² /доза 1 раз в день в течение 2-х недель), затем 120-200 мг/м²/доза 2 раза в день °</p> <p>Максимальная доза: >13 лет: 200 мг/доза 1 раз в день в течение первых 2-х недель), затем 200 мг/доза 2 раза в день</p>	<p>При одновременном назначении рифампицина избегайте применения (см. раздел ТБ)</p> <p>Хранить суспензию при комнатной температуре; перед употреблением тщательно взбалтывать.</p> <p>Можно принимать с пищей</p> <p>Таблетки можно делить на две равные части (по отметке на них) и принимать дозами по 100мг: можно дробить и размешивать в небольшом количестве воды или пищи непосредственно перед приемом</p> <p>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ СЫПИ. При появлении сыпи не увеличивайте дозу (при легкой/умеренной сыпи временно приостановите прием лекарственных препаратов, а после исчезновения сыпи возобновите лечение, как в самом начале, с постепенным повышением дозы; при тяжелой сыпи отмените прием лекарственных препаратов)</p> <p>Возможны лекарственные взаимодействия</p>

<p>Эфавиренц (ЭФЦ)</p>	<p>Сироп: 30 мг/мл (Примечание: при использовании сиропа требуются более высокие дозы по сравнению с капсулами; см. схему дозировки)</p> <p>Капсулы: 50 мг, 100 мг, 200 мг</p>	<p>Только для детей старше 3 лет</p>
<p>Комбинация d4T плюс ЗТС плюс НВП</p>	<p>Жидкой формы нет</p> <p>Таблетки: 30 мг d4T / 150 мг ЗТС / 200 мг НВП; 40 мг d4T / 150 мг ЗТС / 200 мг НВП</p>	<p>Подростки и взрослые</p>

<p>Дозы капсул (жидкости) для больных >3 лет:</p> <p>от 10 до 15 кг: 200 мг (270 мг = 9 мл) один раз в день</p> <p>от 15 до <20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) один раз в день</p> <p>от 20 до <25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) один раз в день</p> <p>от 25 до <33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) один раз в день</p> <p>от 33 до <40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) один раз в день</p> <p>Максимальная доза: ≥40 кг: 600 мг один раз в день</p>	<p>Капсулы можно вскрывать и смешивать их содержимое с пищей (при этом появляется выраженный едкий привкус); для смягчения этого привкуса можно смешивать лекарственный препарат со сладкой пищей или джемом</p> <p>Можно давать с пищей (при этом избегайте использования продуктов с высоким содержанием жиров, из-за которого всасывание лекарственного препарата увеличивается на 50%) Лучше принимать перед сном, особенно в течение первых 2 недель для уменьшения побочной реакции на ЦНС</p> <p>Возможны лекарственные взаимодействия</p>
<p>Максимальная доза: 30-60 кг: одна 30 мг таблетка на основе d4T 2 раза в день</p> <p>≥60 кг: одна 40 мг таблетка на основе d4T 2 раза в день</p>	<p>Таблетки желательно не делить на части</p> <p>При весе <30 кг d4T/ ЗТС/НВП точная дозировка в таблетках невозможна. Если таблетки дробить, то дозы НВП для самых маленьких детей окажутся недостаточными, что потребует дополнительного приема НВП, дозировка которого должна в целом составлять 200 мг/м²/доза два раза в день</p> <p>Содержит НВП, поэтому необходимо увеличение дозы (см. рекомендации по дозировке НВП)</p> <p>См. примечания по составляющим отдельных лекарственных препаратов</p>

Ингибиторы протеазы

Нелфинавир (НФВ)	<p>Порошок для пероральной суспензии, который смешивается с водой: 200 мг в полной чайной ложке без горки (50 мг в мерной ложечке объемом 1, 25 мл): 5 мл</p> <p>Таблетки: 250 мг (таблетки можно делить пополам, а также измельчать и смешивать с пищей или растворять в воде)</p>	Все возрастные группы; однако, из-за широкой вариабельности фармакокинетики в раннем возрасте детям младше 1 года требуются очень высокие дозы
Лопинавир/ритонавир (ЛПВ/р)	<p>Пероральный раствор: 80 мг/мл лопинавира плюс 20 мг/мл ритонавира</p> <p>Капсулы: 133,3 мг лопинавира плюс 33,3 мг ритонавира</p>	6 месяцев и старше

<p>Младше 1 года: доза 50 мг/кг 3 раза в сутки или 75 мг/кг 2 раза в день</p> <p>от >1 года до <13 лет: от 55 до 65 мг/кг 2 раза в день</p> <p>Максимальная доза: ≥13 лет: 1250 мг 2 раза в день</p>	<p>Порошок обладает приятным сладковатым вкусом с едва уловимым привкусом горечи, но имеет крупчатую консистенцию и с трудом растворяется в воде; непосредственно перед приемом порошок надо восстанавливать в воде, молоке, молочной смеси, пудинге и т.д. (не следует использовать в этих целях кислые блюда и соки, поскольку они усиливают горький привкус лекарственного препарата). Раствор стабилен в течение 6 часов</p> <p>Из-за трудностей в обращении с порошком предпочтительнее использовать измельченные таблетки (даже для детей грудного возраста), если можно обеспечить нужную дозировку</p> <p>Порошок и таблетки можно хранить при комнатной температуре</p> <p>Рекомендуется принимать с пищей</p> <p>Возможны лекарственные взаимодействия (менее выраженные по сравнению с таковыми у ингибиторов протеазы, содержащих ритонавир)</p>
<p>от >6 месяцев до 13 лет: 225 мг/м² ЛПВ/57,5 мг/м² РТВ 2 раза в день^o</p> <p>Либо дозировка по массе тела:</p> <p>7-15 кг: 12 мг/кг ЛПВ/3 мг/кг РТВ 2 раза в день</p> <p>15-40 кг: 10 мг/кг ЛПВ/2,5 мг/кг РТВ 2 раза в день</p> <p>Максимальная доза: >40 кг: 400 мг ЛПВ/100 мг РТВ (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в день</p>	<p>Пероральный раствор и капсулы лучше всего хранить в холодильнике, однако допускается хранение и при комнатной температуре до 25°С (77° F) не более двух месяцев; при температуре >25°С (77° F) лекарство портится быстрее</p> <p>Жидкая форма препарата имеет меньший объем, но обладает более горьким вкусом</p> <p>Капсулы большого размера</p> <p>Капсулы нельзя дробить или открывать. Следует глотать целиком.</p> <p>Необходимо принимать с пищей</p> <p>Возможны лекарственные взаимодействия</p>

^o Расчет площади поверхности тела в м²: корень квадратный из следующей величины (рост в сантиметрах, умноженный на массу тела в килограммах и деленный на 3600).

ПРИЛОЖЕНИЕ D. КОМБИНАЦИИ АРВ-ПРЕПАРАТОВ В ФИКСИРОВАННЫХ ДОЗАХ ПО СОСТОЯНИЮ НА 1 ДЕКАБРЯ 2003 ГОДА

Комбинации из трех препаратов в фиксированных дозах	d4T (40 мг) + 3ТС (150 мг) + НВП (200 мг)
	d4T (30 мг) + 3ТС (150 мг) + НВП (200 мг)
	ЗДВ (300 мг) + 3ТС (150 мг) + АБК (150 мг)
	ЗДВ (300 мг) + 3ТС (150 мг) + НВП (200 мг)
Комбинации из двух препаратов в фиксированных дозах	d4T (30 мг) + 3ТС (150 мг)
	d4T (40 мг) + 3ТС (150 мг)
	ЗДВ (300 мг) + 3ТС (150 мг)

Примечание: ВОЗ поддерживает применение комбинаций препаратов в фиксированных дозах, когда качество их состава гарантировано, а их биоэквивалентность доказана, что обеспечивает определенные преимущества в работе. Не все комбинации препаратов в фиксированных дозах прошли предварительную оценку ВОЗ на соответствие техническим условиям. ВОЗ ведет добровольную систему предварительного лицензирования, в соответствии с которой на 1 декабря 2003 года три производителя получили предварительную лицензию на комбинации ЗДВ/3ТС, два – на комбинации d4T/3ТС/НВП и один – на комбинации ЗДВ/3ТС/АБК. Список производителей, получивших предварительную лицензию ВОЗ, постоянно обновляется. С ним можно ознакомиться по адресу: <http://www.who.int/medicines>

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. СИСТЕМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ

Клиническая стадия I

1. Бессимптомная
2. Генерализованная лимфаденопатия

Степень потери трудоспособности 1: бессимптомная, нормальная активность

Клиническая стадия II

3. Потеря массы тела <10%
4. Малые проявления поражения кожи и слизистых оболочек (себорейный дерматит, почесуха, грибковые инфекции ногтей, рецидивирующие язвы в полости рта, ангулярный хейлит)
5. Опоясывающий лишай в течение последних пяти лет
6. Повторные инфекции верхних дыхательных путей (т.е. бактериальный синусит)

И/или степень потери трудоспособности 2: симптоматическая, нормальная активность

Клиническая стадия III

7. Потеря массы тела >10%
8. Хроническая диарея неясной этиологии >1 месяца
9. Длительное повышение температуры тела неясной этиологии (периодическое или постоянное) >1 месяца
10. Кандидозный стоматит (молочница)
11. Волосистая лейкоплакия рта
12. Легочная форма туберкулеза
13. Тяжелые бактериальные инфекции (т.е. пневмония, пиомиозит)

И/или степень потери трудоспособности 3: постельный режим <50% дней в течение прошлого месяца

Клиническая стадия IV:

14. Синдром истощения при ВИЧ-инфекции^а
15. Пневмоцистная пневмония
16. Токсоплазмоз головного мозга
17. Криптоспоридиоз с диареей >1 месяца
18. Криптококкоз внелегочный
19. Цитомегаловирусная инфекция с поражением других органов помимо печени, селезенки и лимфатических узлов (например, ретинит)
20. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, с поражением кожи и слизистых оболочек (>1 месяца) или внутренних органов
21. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
22. Любой системный эндемический микоз
23. Кандидамикоз с поражением пищевода, трахеи, бронхов или легких
24. Атипичный микобактериоз, системный или легочный
25. Нетифоидная сальмонеллезная септицемия
26. Внелегочный туберкулез
27. Лимфома
28. Саркома Капоши
29. Энцефалопатия при ВИЧ-инфекции^б

И/или степень потери трудоспособности 4: постельный режим >50% дней в течение прошлого месяца

^а Синдром истощения при ВИЧ-инфекции: потеря массы тела >10% в сочетании либо с хронической диареей неясной этиологии (>1 месяца), либо с хронической слабостью и длительным повышением температуры тела неясной этиологии (>1 месяца).

^б Энцефалопатия при ВИЧ-инфекции: клинические признаки когнитивных и/или двигательных расстройств, создающих трудности в повседневной жизни и прогрессирующих в течение нескольких недель или месяцев, в отсутствие сопутствующих заболеваний или других причин, кроме ВИЧ-инфекции, которые могли бы объяснить эти клинические признаки.

ПРИЛОЖЕНИЕ F. СИСТЕМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ

Клиническая стадия I:

1. Бессимптомная
2. Генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия II:

3. Хроническая диарея неясной этиологии длительностью более 30 дней
4. Тяжелый персистирующий или рецидивирующий кандидамикоз вне периода новорожденности
5. Потеря массы тела или отставание в физическом развитии неясной этиологии
6. Устойчивый жар в течение более 30 дней неясной этиологии
7. Повторные тяжелые бактериальные инфекции, помимо септицемии и менингита (например остеомиелит, бактериальная (не ТБ) пневмония, абсцессы)

Клиническая стадия III:

8. Оппортунистические инфекции, обусловленные СПИДом
9. Резкое отставание (паузы) в физическом развитии неясной этиологии*
10. Прогрессирующая энцефалопатия
11. Злокачественные заболевания
12. Повторная септицемия или менингит

* Персистирующая потеря веса >10% от нормального или меньше 5-го перцентиля по весу для диаграммы роста по 2 последовательным измерениям с перерывом в 1 месяц при отсутствии другой этиологии или сопутствующей болезни.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138(8):620-626.
2. Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Развитие эпидемии СПИДа: 2003. Женева, ЮНЭЙДС. См.: URL: <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epi2003/en/>
3. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002;288(2):222-235.
4. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available from: URL: <http://AIDSInfo.nih.gov/guidelines>
5. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS* 2003;17(4):541-545.
6. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan TP, et al. Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(4):378-383.
7. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, et al. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19(3):238-244.
8. Brettle RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS*. 1997; 8(9):597.
9. Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, et al. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS* 1996;7(6):422-428.
10. Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci*. 1992;304(2):79-82.
11. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003;63(22):2413-2424; discussion 2425-2426.
12. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1931-1937.
13. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(10):699-704.
14. Staszewski SGJ, Pozniak AL, Suleiman JMAH, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients: 96-week preliminary interim results. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003 Feb 10-14; Boston, Massachusetts.
15. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):944-950.

16. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36(8): 1070-1073.
17. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):41-43.
18. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1331-1333.
19. Ena J, Amador C, Benito C, et al. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine- and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2003;14(11):776-781.
20. Keiser P, Nassar N, White C, et al. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3(4):296-303.
21. Keiser P, Nassar N, Yazdani B, et al. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials* 2003;4(5):358-360.
22. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17(15):2191-2199.
23. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, et al. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4(2): 115-120.
24. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read* 2003;13(7):325-328.
25. van Leth FHE, Phanuphak P, Miller S, et al. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003 Feb 10-14; Boston, Massachusetts.
26. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1):113-128.
27. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-2046.
28. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003; 17(Suppl 3):S49-S54.
29. Van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS* 2003;17(Suppl 3):S55-S61.
30. Smith NA, Shaw T, Berry N, et al. Antiretroviral therapy for HIV-2-infected patients. *J Infect Dis* 2001;42: 126-133.
31. Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine

- and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1): 18-29.
32. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 2003;17(9):1339-1349.
33. Piliero PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(9):1295-1301.
34. Gulick RMRH, Shikuma CM, Lustgarten S, et al. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2003 Jul 13-16; Paris.
35. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001; 285 (9):1155-1163.
36. Ibbotson T, Perry CM. Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs* 2003; 63(11):1089-1098; discussion 1099-1100.
37. Kityo C. A randomised trial of monitoring practice and structured treatment interruptions in the management of antiretroviral therapy in adults with HIV infection in Africa: The DART trial. 13th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA); 2003; Nairobi (Abstract 1098933).
38. Gallant JERA, Weinberg W, Young B, et al. Early non-response to tenofovir DF and abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003 Sep 14-17; Chicago, Illinois.
39. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir; 2003 (Letter).
40. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003;17(14): 2045-2052.
41. Stern JO, Love JT, Robinson PA, et al. Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14th International Conference on AIDS; 2002 Jul 7-12; Barcelona (Abstract LBO15).
42. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV; 2002 Sep 22-25; San Diego, California (Abstract 87).
43. Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2003;34, Suppl 1:S21-S33.
44. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Viramune drug label. Revised 20 June 2003.
45. Lyons F, Hopkins S, McGeary A, et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy - A word of caution (late breaker). 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2003 Jul 13-16; Paris.
46. Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case. *Gastroenterol* 2000;118(Suppl 2):Abstract 6623 (101st Annual Meeting of the American

- Gastroenterological Association; 2000 May 21-24; San Diego, California).
47. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;184:914-917.
48. Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. 14th International Conference on AIDS; 2002 Jul 7-12; Barcelona (Abstract LbPeB9024).
49. Cunningham CK, Chaix ML, Rackacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. *J Infect Dis* 2002;186:181-188.
50. Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, et al. Resistance mutations following a single-dose intrapartum administration of nevirapine to HIV-infected Thai women and their infants receiving short-course zidovudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003 Feb 10-14; Boston, Massachusetts (Abstract 855).
51. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rakacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-2093.
52. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003;17:1570-1571.
53. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994;13:2359-2367.
54. 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(5):973-980.
55. Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:397-403.
56. Mofenson LM, Harris DR, Moye J, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003;362(9396):1625-1627.
57. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2004 (in press).
58. Gortmaker SL, 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;345:1522-1528.
59. De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-197.
60. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al. Treatment mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000;182:1385-1393.
61. Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, et al. Treatment with highly active

antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002;109(2):E25 Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>

62. Saulsbury FT. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:464-468.

63. McCoig C, Castrejon MM, Castano E, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr* 2002;141:36-44.

64. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, et al. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):543-546.

65. Giarardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1985-1991.

66. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359:2059-2064.

67. Harvard University. Consensus statement on antiretroviral treatment for AIDS in poor countries. Boston: Harvard University; 2001.

68. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1):7-12.

69. Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* in

patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 2001; 15(Suppl 5):S203-S212.

70. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340(5):367-373.

71. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(1):75-83.

72. Lopez-Cortes L, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-690.

73. Patel A, Patel K, Patel J, et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HIV-1 patients in India. X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003; Boston, Massachusetts (Abstract 138).

74. Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003 Feb 10-14; Boston, Massachusetts (Abstract 784).

75. Dean G, Back D, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration. *AIDS* 1999;13:2489-2490.

76. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-453.

77. Olivia J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in

- HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17:637-642.
78. Ribera E, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. 14th International Conference on AIDS; 2002 Jul 7-12; Barcelona (Abstract ThPeB7280).
79. la Porte C, Colbers E, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampin in healthy volunteers. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002; San Diego, California (Abstract A-1823).
80. Narita M, Ashkin D, Hollander E, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 157- 161.
81. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet* 2001;357(9267): 1519- 1523.
82. Havlir D, Vella S, Hammer S. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Program: a partnership between WHO and IAS. *AIDS* 2002;16(10):7-9.
83. Desclaux A, Ciss M, Taverne B, et al. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. *AIDS* 2003;17(Suppl 3):S95-S101.
84. Laniece I, Ciss M, Desclaux A, et al. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003; 17(Suppl 3):S103-S108.