

## Приложение 1

ЛИСТ-ВКЛАДЫШ В АМБУЛАТОРНУЮ КАРТУ «РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

## Развитие заболевания

**Предполагаемая дата заражения** \_\_\_\_\_

**Дата положительного ИБ** \_\_\_\_\_

**Дата постановки на диспансерное наблюдение** \_\_\_\_\_

**Дата начала АРТ** \_\_\_\_\_

*Приложение 2*

## **ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ)**

Оценку нарушений познавательной деятельности (когнитивных функций) целесообразно проводить у всех ВИЧ-инфицированных пациентов без отягочающих факторов (тяжелые психиатрические заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, в том числе алкоголем, текущие оппортунистические инфекции ЦНС, другие неврологические заболевания) в течение 6 мес. со времени постановки диагноза. Данный подход позволяет точно определить исходные показатели и, соответственно, более точно оценить дальнейшие изменения. Для раннего скрининга когнитивных функций необходимо задать пациенту **3 вопроса** (S. Simioni et al. AIDS 2009; EACS, 2012):

1. Часто ли у Вас бывают случаи потери памяти (например, Вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т. д.)?

2. Чувствуете ли Вы, что стали медленнее думать, строить планы, решать проблемы?

3. Бывает ли Вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

На каждый вопрос пациент может дать один из следующих ответов: а) никогда, б) редко, с) определенно да.

Считается, что у пациента имеется патология, если он ответил «определенено да» хотя бы на один вопрос. В случае выявления патологии по возможности необходимо провести нейропсихологическое обследова-

ние пациента. Нейропсихологическое обследование должно включать в себя тесты для изучения следующих характеристик познавательной деятельности: слухоречевая и зрительная память, счет, скорость восприятия информации, внимание, обучение, двигательные навыки (A. Antinori et al. *Neurology*, 2007). В случае выявления патологии требуется обследование пациента у невролога, проведение МРТ головного мозга, исследование СМЖ на ВН, проведение исследования генотипической резистентности к препаратам в двойной пробе СМЖ и плазмы крови (по показаниям).

Если у пациента выявлена патология нейрокогнитивных функций на этапе скрининга или при дальнейшем нейропсихологическом обследовании, необходимо рассмотреть возможность включения в схему препаратов, потенциально воздействующих на ЦНС. К ним относятся либо те препараты, проникновение которых в СМЖ было продемонстрировано в исследованиях, проведенных у ВИЧ-инфицированных пациентов (концентрация выше IC90 у более чем 90% обследуемых пациентов), либо те, для которых доказана краткосрочная (3–6 мес.) эффективность воздействия на когнитивные функции или на снижение ВН в СМЖ при условии проведения оценки в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами (EACS, 2012).

## Приложение 3

## ФОРМА МОНИТОРИНГА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ АРТ

## ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

ФИО \_\_\_\_\_

В начале НЯ

Дата рождения: \_\_\_\_\_

Рост (см) \_\_\_\_\_

Вес (кг) \_\_\_\_\_

Пол:

 Муж ЖенБеременность:  Нет  Да, недель \_\_\_\_\_

## ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ

Запишите все даты в формате dd мmm гггг. время — в 24-часовом (чч: мм).

	НЯ № [ ]	НЯ № [ ]	НЯ № [ ]
Если возможно, указать диагноз	_____	_____	_____
Дата начала	_____	_____	_____
Время начала	_____	_____	_____
Дата окончания	_____	_____	_____
Время окончания	_____	_____	_____
Было ли НЯ серьезным?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо
Если да, указать почему	Привело к смерти <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Угрожало жизни <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Постоянное или длительное снижение трудоспособности/ инвалидность <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Привело к госпитализации <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Увеличило срок госпитализации <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Другие медицинские критерии (указать в описании) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Какую схему АРТ принимал пациент во время возникновения НЯ?	_____	_____	_____
Указать срок использования схемы АРТ	_____	_____	_____
Была ли АРТ изменена в связи с НЯ?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, была ли она остановлена?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, была ли изменена доза?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Была ли терапия возобновлена?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, появилось ли НЯ повторно?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Связано ли НЯ с: (указать препараты, которые получал пациент)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать другую возможную причину	_____	_____	_____
Правильно ли была назначена доза препарата?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и назначенную дозу	_____	_____	_____
Правильно ли пациент принимал препарат?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и причину отклонения от назначенного режима	_____	_____	_____
Проводилась ли коррекция НЯ?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, указать метод коррекции	_____	_____	_____
Исход НЯ (указать только один)			
Восстановление исходного состояния	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неполное восстановление исходного состояния	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Осложнения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неизвестно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смерть	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если смерть, было ли НЯ причиной смерти	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если пациент умер, указать дату смерти:	_____		
Была ли выполнена аутопсия?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет		

**КОММЕНТАРИИ ИЛИ ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ**

Укажите любую дополнительную информацию о случае, в том числе симптомы, альтернативные объяснения, методы коррекции.

---

---

---

---

Дата заполнения\_\_\_\_\_ Подпись лечащего врача\_\_\_\_\_

Данная форма может использоваться на уровне регионального центра СПИДа для анализа переносимости АРТ.

## Приложение 4

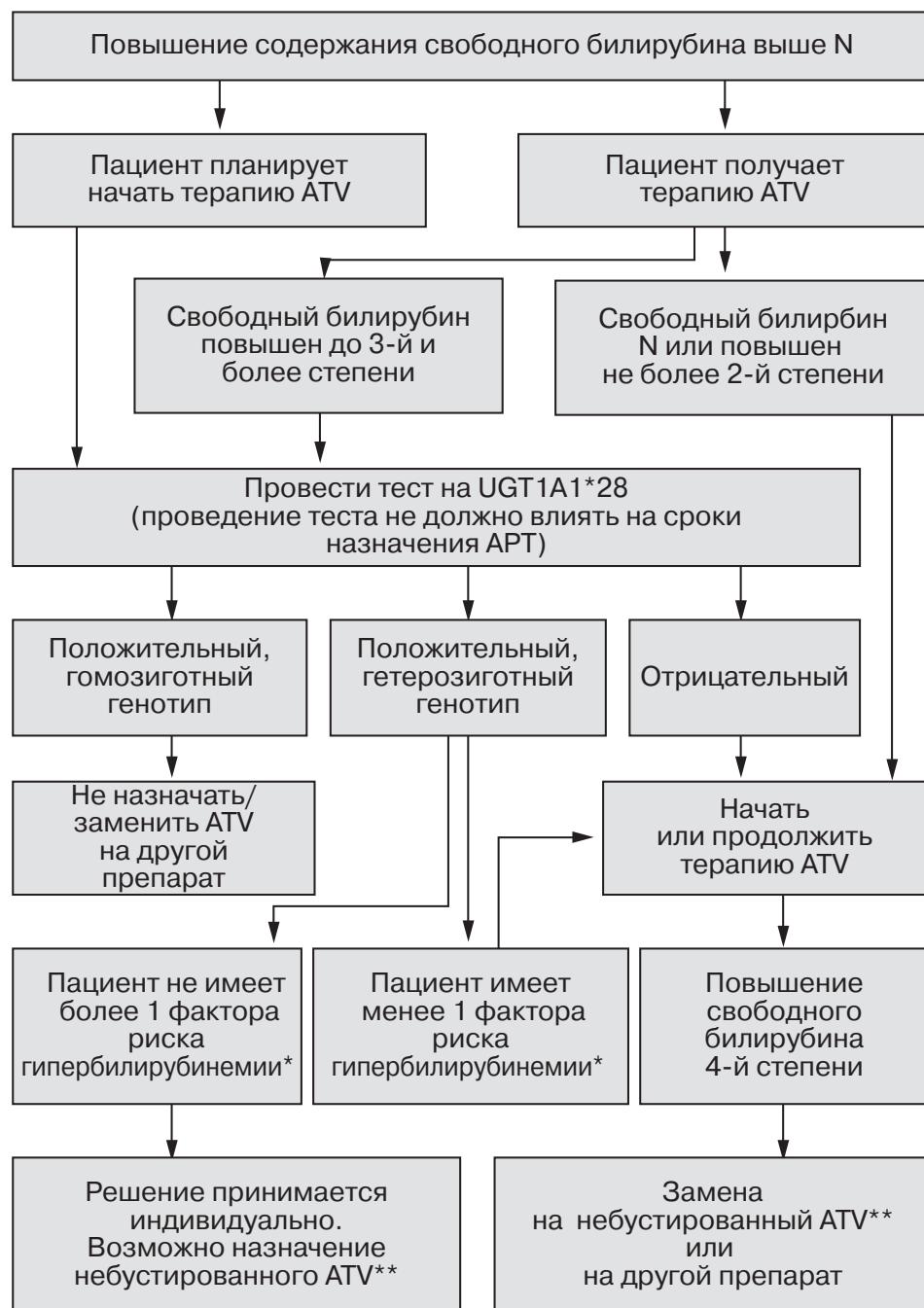
## АЛГОРИТМЫ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ АРТ

## 1. Алгоритм коррекции снижения гемоглобина и эритроцитов у больных ВИЧ-инфекцией



\*N — норма.

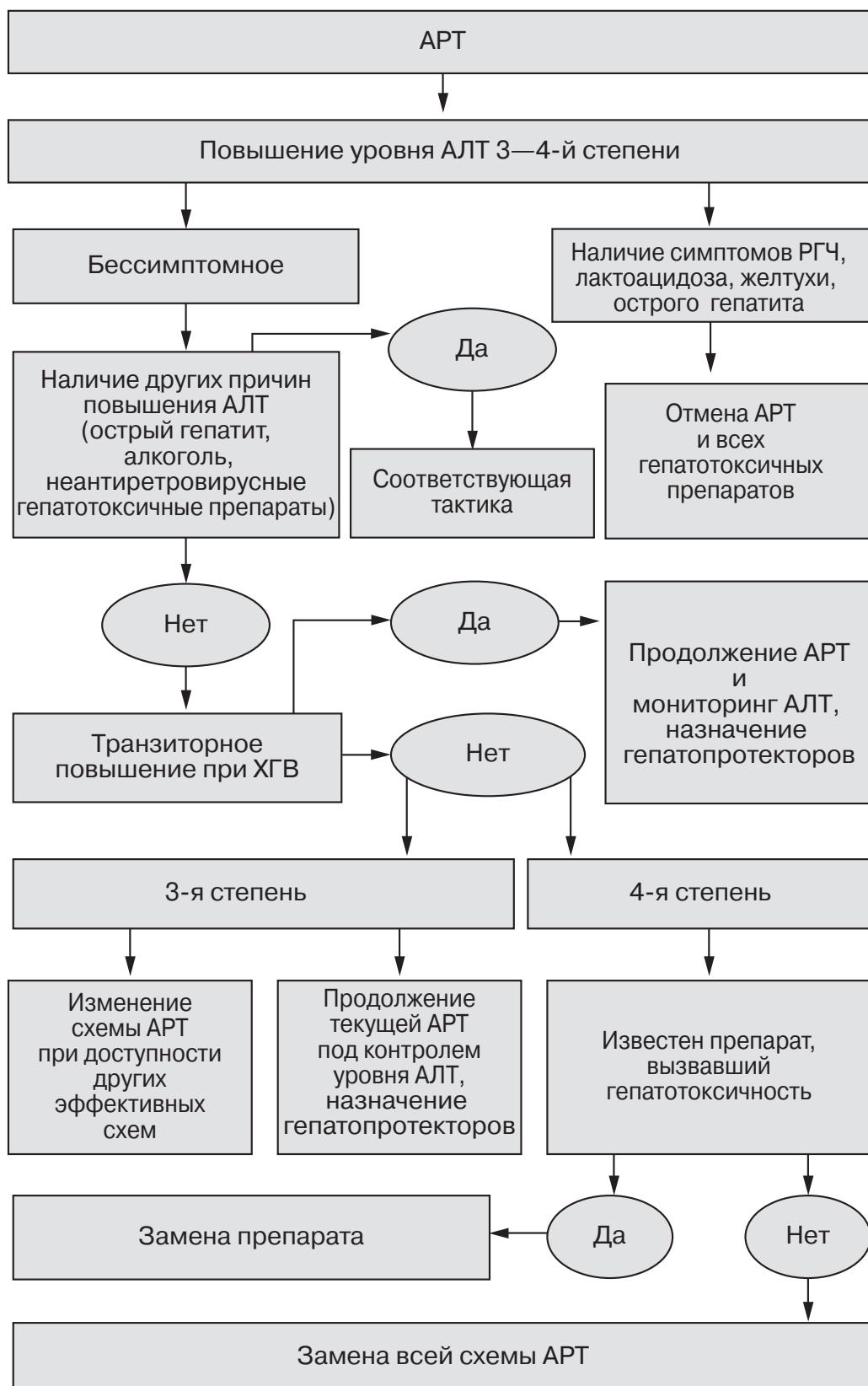
## 2. Алгоритм коррекции гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией



\* Факторы риска гипербилирубинемии – заболевания гепатобилиарного тракта, которые потенциально могут повлиять на обмен билирубина (острые и хронические гепатиты, в том числе вирусные, заболевания желчевыводящих путей и т. д.).

\*\* Если количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 250 клеток/мкл.

### 3. Алгоритм ведения пациентов с повышением уровня трансаминаз 3—4-й степени в процессе АРТ



#### 4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ



\* Отказ от курения, изменение рациона питания, регулярная физическая активность.

\*\* Замена ИП/r на ННИОТ, RAL или другой ИП, вызывающий меньшие метаболические нарушения.

## 5. Алгоритм коррекции анемии при проведении противовирусной терапии ХГС

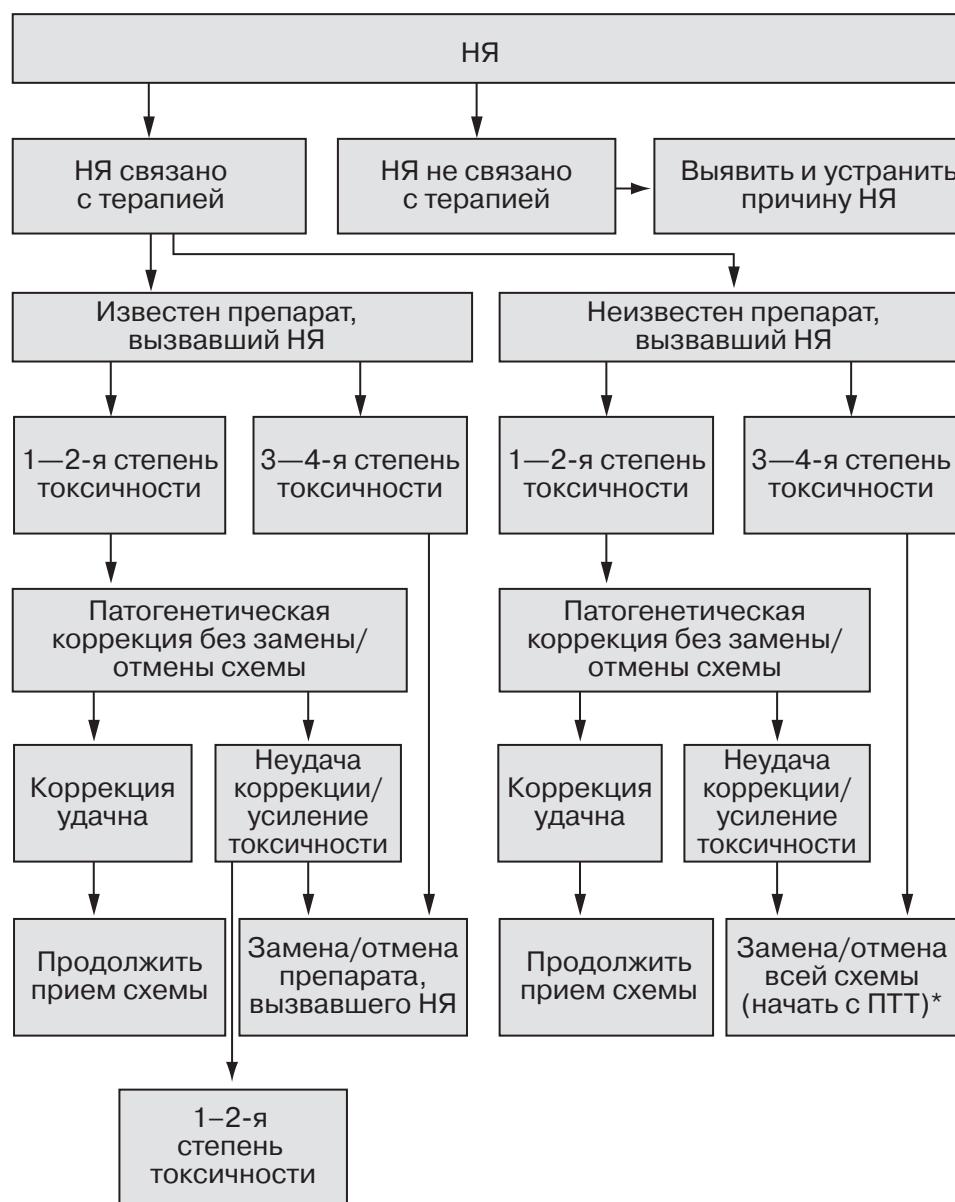


## 6. Алгоритм коррекции нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС



\*Избегать снижения дозы в первые 12 нед. терапии.

**7. Алгоритм коррекции нежелательных явлений (НЯ) при сочетанной АРТ и ПТТ**



\*Временная отмена схемы с последующим возобновлением после коррекции состояния.

## Приложение 5

**СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Параметры	При постановке на учет	До начала АРТ	При проведении АРТ	Примечания
<b>Липодистрофия</b>				
Измерение объема талии и бедер	+	Ежегодно	Ежегодно	–
Индекс массы тела (ИМТ)	+	Ежегодно	Ежегодно	Рассчитывается по формуле: $\frac{\text{вес, кг}}{(\text{рост, м})^2}$ (см. приложение 6)
<b>Липидный обмен</b>				
ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП	+	Ежегодно	Ежегодно	При необходимости назначения липидоснижающей терапии ведение совместно с кардиологом
Индекс атерогенности	–	+	Ежегодно	Рассчитывается по формуле: $\frac{\text{ОХС} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПНП}}$
<b>Углеводный обмен</b>				
Глюкоза сыворотки натощак	+	Ежегодно	Ежегодно	При значениях > 6 ммоль/л рассмотреть возможность определения Нб1Ас. При сахарном диабете ведение совместно с эндокринологом
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>				
Оценка риска по шкале Фрамингема	+	+	+	Проводится мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет без ССЗ*
ЭКГ	+	Ежегодно лицам старше 35 лет	Ежегодно лицам старше 35 лет	Внепланово при назначении кардиологом
Артериальное давление	+	На каждом визите	На каждом визите	–
<b>Заболевания легких</b>				
Лучевая диагностика	+	Ежегодно	Ежегодно	–
<b>Заболевания печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы</b>				
Расширенный биохимический анализ крови: общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, ГГТ, ЩФ, амилаза или липаза	+	Ежегодно	Ежегодно	–
Сокращенный биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ		При количестве CD4+-лимфоцитов < 500 клеток/мкл – каждые 3 мес.; при количестве CD4+-лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл – каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	–
<b>Заболевания почек</b>				
Креатинин	+	Ежегодно	Каждые 3 мес.	–
Мочевина	–	Ежегодно	Ежегодно	При наличии хронических заболеваний почек ведение совместно с нефрологом
Оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта	+	Ежегодно	Ежегодно	Более часто при наличии факторов риска хронических заболеваний почек и/или перед назначением и во время приема нефротоксичных препаратов
Общий анализ мочи	+	Ежегодно	Каждые 3 мес.	–
УЗИ почек	По показаниям	По показаниям	По показаниям	При наличии хронических заболеваний почек ведение совместно с нефрологом
<b>Заболевания костей</b>				
Кальций, фосфаты ( $\text{PO}_4$ )	+	Ежегодно	Ежегодно	–
DEXA-сканирование			1 раз в 2 года	Пациентам, имеющим факторы риска
<b>Опухоли</b>				
ПАП-мазок	+	При количестве CD4+-лимфоцитов < 200 клеток/мкл – каждые 6 мес.; при количестве CD4+-лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл – каждые 12 мес.	При количестве CD4+-лимфоцитов < 200 клеток/мкл – каждые 6 мес.; при количестве CD4+-лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл – каждые 12 мес.	Женщинам, живущим половой жизнью
Маммография		1 раз в 2 года	1 раз в 2 года	Женщинам старше 40 лет
Альфа-фетопротеин		Ежегодно	Ежегодно	Больным с циррозом и больным ХГВ

\*Калькулятором можно воспользоваться, пройдя по ссылке <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>. Для пересчета ммоль/л в мг/дл значения умножают на коэффициент 38,7.

*Приложение 6***СООТНОШЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И РОСТА**

<b>ИМТ</b>	<b>Интерпретация</b>
≤ 16	Выраженный дефицит массы тела
16–18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5–24,99	Норма
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение 1-й степени
35–40	Ожирение 2-й степени
> 40	Ожирение 3-й степени

Индекс массы тела рассчитывается по формуле:  $\frac{\text{Вес тела (в кг)}}{[\text{рост (в м)}]^2}$

Например, при росте 183 см (1,83 м) и весе 80 кг индекс массы тела составляет 23,88.

*Приложение 7***ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПИДОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

<b>Класс</b>	<b>Название</b>	<b>Рекомендуемая доза</b>	<b>Применение совместно с АРТ</b>	
			<b>ИП/г</b>	<b>ННИОТ</b>
Статины	Флувастатин	20–80 мг 1 раз в сутки	Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
	Правастатин	20–80 мг 1 раз в сутки	Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
	Розувастатин	5–40 мг 1 раз в сутки	Начать с малой дозы (max ≤ 20 мг)	Начать с малой дозы
	Аторвастатин	10–80 мг 1 раз в сутки	Начать с малой дозы (max ≤ 40 мг)	Возможна более высокая доза
	Симвастатин	10–40 мг 1 раз в сутки	Противопоказано	Возможна более высокая доза
Ингибитор абсорбции холестерина	Эзетимиб	10 мг 1 раз в сутки	Взаимодействие не исследовалось	

## Приложение 8

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ (АРП) С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные взаимодействия включают:

- изменение концентрации препарата в плазме вследствие замедления или ускорения метаболизма препарата, а также снижения всасывания препарата в кишечнике;

- взаимное усиление токсических эффектов.

Многие АРП метаболизируются при помощи системы цитохрома P450, как правило, изферментами CYP3A4 и CYP2D6, в меньшей степени – изоферментами CYP3A5, CYP2C8 и C19.

Помимо АРП к *субстратам изофермента CYP3A4* относят алфузозин, амиодарон, астемизол, терифенадин, колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью), алкалоиды спорыни (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин), фузидиевую кислоту, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, мидазолам и триазолам (в лекарственных формах для приема внутрь), пимозид, кветиапин, хинидин, салметерол, силденафил (при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии), тикагрелор, цизаприд и др.

Ряд препаратов, в том числе АРП, являются *индукторами изофермента CYP3A4* и ускоряют метаболизм других лекарственных средств, снижая их концентрацию в крови. К индукторам изофермента CYP3A4 относят карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, эфавиренз, невирапин, этравирин, энзалутамид, митотан, рифампицин, препараты зверобоя (зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*).

Другие препараты, наоборот, являются *ингибиторами изофермента CYP3A4* и замедляют метаболизм лекарственных средств, увеличивая их концентрацию в крови. К ним относятся кобицинат, индинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, итраконазол, кетоконазол, позиконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, кониваптан.

Лекарственные взаимодействия АРП можно оценить на электронном ресурсе <http://www.hiv-druginteraction.org>

Взаимодействия АРП с ПТП и ПППД препарата-ми прямого противовирусного действия на ВГС представлены в соответствующих разделах протоколов.

### Лекарственные взаимодействия между АРП и антикоагулянтами/ антиагрегантами

Антикоагулянты и антиагреганты, как правило, используют в комплексной терапии ишемической болезни сердца, особенно после оперативного лечения (стентирование, шунтирование коронарных сосудов). Отсутствуют существенные лекарственные взаимодействия между препаратами из групп антикоагулянтов/антиагрегантов и

АРП из групп НИОТ, ННИОТ (RPV), ИИ (RAL и DTG) и ингибиторами рецепторов CCR5 (MVC).

Концентрации АРП существенно не изменяются и корректировки не требуют. При использовании ИП ВИЧ (в том числе ATV, не усиленного RTV) и ряда ННИОТ (EFV, NVP, ETR) необходима коррекция дозировок антикоагулянтов и антиагрегантов (табл.1).

ATV, не усиленный RTV, способен усиливать действие антикоагулянта, в связи с этим следует контролировать МНО и, соответственно, корректировать дозу антикоагулянта. При использовании аспирина с TDF возможно усиление нефротоксичности, поэтому необходимо контролировать функцию почек. При применении ИП и ETR снижается преобразование клопидогрела в активный метаболит, что приводит к его неэффективности. В таком случае необходимо использовать альтернативные препараты. Если же клопидогрел применяется в сочетании с EFV или NVP, количество активного метаболита, напротив, увеличивается вследствие индукции CYP3A4 и CYP2B6. ATV, не усиленный RTV, повышает действие дипиридамола вследствие ингибирования фермента UGT1A1.

### Антиретровирусная и иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов

В настоящее время показания для трансплантации органов у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у лиц, не инфицированных ВИЧ. В эпоху современной АРТ выживаемость после трансплантации органов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее существенно не различается. Поскольку после трансплантации органов больным ВИЧ-инфекцией назначают иммуносупрессивную терапию, то, независимо от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, пациентам показано назначение АРТ.

Поскольку метаболизм препаратов циклоспорина и тациримус (ингибиторы кальневрина) осуществляется ферментом CYP3A4 системы цитохрома P450, существуют лекарственные взаимодействия между этими препаратами и антиретровирусными средствами, в первую очередь из группы ИП ВИЧ.

При необходимости использовать в схеме АРТ ИП ВИЧ следует тщательно контролировать концентрацию иммуносупрессантов в плазме крови (табл. 2, 3). Так, концентрация препарата тациримуса в плазме при его сочетании с усиленным RTV ИП (LPV/г и др.) повышается в 10–100 раз, в связи с чем доза тациримуса может быть уменьшена на 90–99%. При использовании циклоспорина А в комбинации с бустированым ИП (например, FPV и др.) необходимо снижение дозы иммуносупрессанта в 12 раз. Если FPV применяется без

усиления RTV, то дозу циклоспорина А следует уменьшить в 3,5 раза.

При включении в схему АРТ препаратов из группы ННИОТ лекарственные взаимодействия с иммуносупрессантами существенно менее выражены. При сочетании EFV и такролимуса не требуется изменений дозировок препаратов. Если циклоспорин А назначают одновременно с EFV, то у части пациентов, возможно, потребуется увеличение дозы циклоспорина А. В данном случае необходим мониторинг концентрации этого препарата в плазме крови.

Вероятно, существуют лекарственные взаимодействия между ИП ВИЧ и рапамицином, однако клинических данных о наличии таких взаимодействий крайне мало.

Препараты из группы ИИ ВИЧ (RAL и DTG), рецепторов CCR5 (MVC), ингибиторов слияния (ENF) практически не оказывают влияния на метаболизм иммуносупрессантов, в связи с чем нет необходимости коррекции дозировок препаратов.

Таким образом, выбор схемы АРТ для каждого больного ВИЧ-инфекцией, подвергшегося операции по трансплантации органа, осуществляется индивидуально, с учетом наличия лекарственных взаимодействий между АРП и иммуносупрессивными препаратами.

На территории Российской Федерации применение заместительной терапии метадоном и бупренорфином не разрешено. Вместе с тем следует отметить, что существуют лекарственные взаимодействия между этими препаратами и АРП (табл. 4, 5). Препарат налоксон (блокатор опиоидных рецепторов), разрешенный к применению в России, с АРП практически не взаимодействует.

Кроме того, при приеме EFV возможен ложноположительный результат анализа мочи на каннабиноиды (марихуану).

Взаимодействие АРП с другими препаратами представлено в табл. 6–9.

Небустированный ATV увеличивает AUC этинилэстрадиола на 48%. Необходимо использовать не более 30 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с небустированным ATV или, по крайней мере, 35 мкг этинилэстрадиола при совместном применении с ATV/g. EFV не влияет на воздействие этинилэстрадиола, тем не менее наблюдается значительное снижение уровня прогестина при совместном применении, и необходимо использовать надежный метод барьерной контрацепции в дополнение к оральным контрацептивам.

Совместное применение с RTV (100 мг 2 раза в сутки) повышает концентрацию активного метаболита (беклометазона-17-монопропионат), но не было замечено сильного влияния на функцию надпочечников. Тем не менее, требуется применять кортикоиды с осторожностью и в наименьших возможных дозах, а также вести наблюдение за побочными эффектами кортикоидов. DRV/g снижает воздействие активного метаболита (беклометазона-17-монопропионат), при этом не было замечено сильного влияния на функцию надпочечников. При совместном применении практически всех кортикоидов с ИП возрастает риск повышения уровня кортикоидов, возникновения синдрома Кушинга и адренальной супрессии. Подобный риск возникает при использовании кортикоидов не только внутрь и инъекционно, но и в виде глазных капель, ингаляций и при местном применении.

**Таблица 1. Лекарственные взаимодействия между АРП и антикоагулянтами/антиагрегантами**

Препараты	АРП														
	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Антикоагулянты:															
аценокумарол	+/-↓	+	+/-↓	+/-↓	+/-↑	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
апиксабан	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
варфарин	+/- ↑ или ↓	+/-↓	+/-↓	+/- ↑ или ↓	+/-↑	+/- ↑ или ↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
гепарин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
дабигатран	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
далтепарин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ривароксабан	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
эноксапарин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антиагреганты:															
аспирин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
дипиридамол	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
клопидогрел	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↑	+/-↓	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+
прасугрел	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
тикарелор	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

– препараты вместе не применять;

+/- возможно потенциальное взаимодействие, при котором могут потребоваться изменение дозы или тщательный мониторинг;

↑ – повышение действия препаратов из группы антикоагулянтов/антиагрегантов;

↓ – снижение действия препаратов из группы антикоагулянтов/антиагрегантов.

**Таблица 2. Лекарственные взаимодействия между иммуносупрессантами/цитостатиками и препаратами из групп НИОТ/НИИОТ**

Препарат	3TC	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETR	NVP	RPV
Азатиоприн	+	+	+/- <sup>1</sup>	+	+	+/- <sup>2</sup>	+	+	+	+
Циклоfosфамид	+/-	+/-	+/- <sup>1</sup>	+/-	+/-	+/- <sup>2</sup>	+/-	+/-	+/-	+
Циклоспорин	+/-	+/-	+/- <sup>1</sup>	+/-	+/- <sup>3</sup>	+/-	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/-
Цитарабин	+	+	+	+	+	+/- <sup>2</sup>	+	+	+	+
Доцетаксел	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Доксорубицин	+	+	+	+	+	+/- <sup>2</sup>	+/-	+/-	+/-	+
Этопозид	+	+	+	+	+	+/- <sup>2</sup>	+/-	+/-	+/-	+
Интерферон	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Иринотекан	+	+	+	+	+	+/- <sup>2</sup>	+/-	+/-	+/-	+
Метотрексат	+/-	+/-	+/- <sup>1</sup>	+/-	+/- <sup>3</sup>	+/- <sup>2</sup>	+/-	+/-	+/-	+/-
Микофенолат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Паклитаксел	+/-	+/-	+/- <sup>1</sup>	+/-	+/-	+/- <sup>2</sup>	+ <sup>5</sup>	+ <sup>5</sup>	+ <sup>5</sup>	+
Сиролимус	+	+	+	+	+	+	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+
Такролимус	+/-	+	+	+/-	+/- <sup>3</sup>	+	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/-
Тамоксифен	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+
Винбластин/винкристин	+/-	+	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

– препараты вместе не применять;

+/- возможно потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозы или тщательный мониторинг;

<sup>1</sup>Нейропатия – по возможности избегать назначения.<sup>2</sup>AZT: следует обратить внимание на показатели периферической крови (анемия, нейтропения), по возможности избегать назначения.<sup>3</sup>Возможна нефротоксичность.<sup>4</sup>Иммуносупрессант ↑ или ↓, требуются терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) и коррекция дозы.<sup>5</sup>Паклитаксел ↑.

**Таблица 3. Лекарственные взаимодействия между иммуносупрессантами/цитостатиками и ИП, ИИ и ингибиторами CCR5-рецепторов**

Препарат	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	DTG	RAL
Азатиоприн	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Циклофосфан <sup>1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Циклоспорин <sup>2</sup>	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Цитарабин	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Доцетаксел	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Этопозид	+/- <sup>3</sup>	+/-	+	+/-					
Доксорубицин	+/-	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>4</sup>	+	+/-	+	+/-
ИФН-α, ИЛ-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Иринотекан	- <sup>5</sup>	+/- <sup>5</sup>	+/- <sup>5</sup>	+/- <sup>5</sup>	+/- <sup>5</sup>	+/- <sup>4</sup>	+	+	+
Метотрексат	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Микофенолат	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Паклитаксел <sup>6</sup>	+/- <sup>7</sup>	+/-	+/-	+/-					
Сиролимус	+/- <sup>8</sup>	+	+	+					
Такролимус	+/- <sup>8</sup>	+	+	+					
Тамоксифен	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

- препараты вместе не применяют;

+/- возможно потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозы или тщательный мониторинг;

<sup>1</sup> Циклофосфан ↓ на фоне приема ИП.

<sup>2</sup> Циклоспорин, сиролимус и такролимус ↑-↑↑↑ на фоне приема ИП, во всех случаях требуется ТЛМ, обязательна коррекция дозы.

<sup>3</sup> Этопозид ↑.

<sup>4</sup> Выраженные колебания концентрации ИП, требуется ТЛМ.

<sup>5</sup> Возможно повышение токсичности иринотекана на фоне приема ИП.

<sup>6</sup> Возможно усиление нефротоксичности.

<sup>7</sup> Паклитаксел ↓.

<sup>8</sup> Рекомендовано терапевтическое наблюдение за приемом иммунодепрессанта

**Таблица 4. Лекарственные взаимодействия препаратов для заместительной терапии и препаратов из групп НИОТ/ННИОТ**

Препарат	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Бупренорфин	+	+	+	+	+	+	+/-1	+/-	+/-	+
Налоксон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Метадон	+	+/- <sup>2</sup>	+/- <sup>3</sup>	+	+	+/- <sup>4</sup>	+/- <sup>2</sup>	+	+/- <sup>2</sup>	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

+/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг.

<sup>1</sup> Бупренорфин ↓, при необходимости – повышение дозы.

<sup>2</sup> Метадон ↓, при необходимости – коррекция дозы.

<sup>3</sup> DDI ↓, клиническое значение не изучено.

<sup>4</sup> AZT↑, клиническое значение не изучено.

**Таблица 5. Лекарственные взаимодействия препаратов для заместительной терапии и препаратов из групп ИП, ИИ и ингибиторов CCR5-рецепторов**

Препарат	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	DTG	RAL
Бупренорфин	+/-1	+2	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Налоксон	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Метадон	+/-2	+/-3	+/-3	+/-3	+/-3	+3	+	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

+/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг.

<sup>1</sup> Бупренорфин ↑-↑↑↑, при необходимости – снижение дозы.

<sup>2</sup> Бупренорфин ↓, при необходимости – повышение дозы.

<sup>3</sup> Потенциальное ↓ концентрации метадона, при необходимости – коррекция дозы.

**Таблица 6. Взаимодействие гипотензивных препаратов с АРП**

Препараторы	АРП														
	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
<b>Ингибиторы АПФ:</b>															
цилазаприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
энааприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
лизиноприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
периндоприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
квинаприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
рамиприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
трандолаприл	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Антагонисты ангиотензина:</b>															
кандесартан	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ирбесартан	+↓	+↓	+↓	+↑	+↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
лозартан	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↑	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
олмесартан	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
телмисартан	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
валсартан	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>β-блокаторы:</b>															
атенолол	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
бисопролол	+↑	+↑	+↑	+↓	+↓	+↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
карведилол	+↑↓	+↑↓	+↑↓	+↓	+↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
метопролол	+↑	+↑	+↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
пропранолол	+↑	+↑	+↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Блокаторы кальциевых каналов:</b>															
амлодипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
дилтиазем	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
фелодипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
лацидипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
лерканидипин	-↑	-↑	-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
никардипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓
нифедипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
нисолдипин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
верапамил	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<b>Диуретики:</b>															
амилорид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
хлортапидон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
фуросемид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
индапамид	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
торасемид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Другие:</b>															
доксазолин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
спиронолактон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

+/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг;

↑ – возможно увеличение воздействия гипотензивного препарата;

↓ – возможно снижение воздействия гипотензивного препарата.

**Таблица 7. Взаимодействие АРП с контрацептивами/препаратами гормонозаместительной терапии**

Препараторы	АРП														
	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	ЗТС	TDF	ZDV
<b>Эстрогены:</b>															
этинилэстрадиол	+/- ↓19%	+/- ↓44%	+/- ↓42%	+/-	+	+/- ↓20%	+	+	+	+	+	+	+	+	+
эстрадиол	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Прогестины:</b>															
дезогестрел	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
дропсиренон							+	+	+	+	+	+	+	+	+
дидрогестерон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
этоногестрел	+/-↑	+/-↑	+/- ↑52%	+/- ↓63%	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
гестодин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
левоноргестрел	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
норэлгестромин	+/-↑	+/-↑	+/- ↑83%	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
норэтистерон	+/-↓	+/- ↑14%	+/- ↓17%	+/-↓	+↓	+/- ↓19%	+	+	+	+	+	+	+	+	+
норгестимат	+/- ↑85%	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
норгестрел	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Другие:</b>															
левоноргестрел (экстренная контрацепция)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/- ↓58%	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
мифетристон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
улитристал	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

+/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг;

↑ – возможно увеличение воздействия гормона;

↓ – возможно снижение воздействия гормона.

**Таблица 8. Взаимодействие АРП с кортикостероидами**

Препаратор	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	ЗТС	TDF	ZDV
Беклометазон (ингаляция)	+↑	+↓	+↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бетаметазон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/- ↓	+/-A	+/-A	+	+	+	+	+	+	+
Будесонид (ингаляция)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Клобетазол (местное применение)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Дексаметазон	+/-↑ A	+/-↑ A	+/-↑ A	+/- ↓ A	+/- ↓ A	+/- ↓ A	–	+/-A	+	+	+	+	+	+	+
Флюоцинолон (местное применение)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Флутиказон (ингаляция)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гидрокортизон (reg os)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гидрокортизон (местное применение)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Метилпреднизолон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мометазон (ингаляция)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Преднизолон (per os)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Преднизолон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Триамцинолон	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.**

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия;

– препараты вместе не применяять;

+/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг;

↑ – возможно увеличение воздействия кортикостероида;

↓ – возможно снижение воздействия кортикостероида.

A – возможно снижение воздействия АРП.

**Таблица 9. Взаимодействие АРП с другими лекарственными средствами**

Препараты	АРП														
	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
<b>Сердечно-сосудистые:</b>															
аторвастатин	+/-↑	+/-↑	+/-↑490%	+/-↓43%	+/-↓37%	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
флувастатин	+	+	+	+/-↑	+/-↑	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
правастатин	+	+/-↑81%	+	+/-↓44%	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
розувастатин	+/-↑213%	+/-↑48%	+/-↑107%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
симвастатин	-	-	-	+/-↓68%	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
варфарин	+/-↑или↓	+/-↓	+/-↓	+/-↑или↓	+/-↑	+/-↑или↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Препараты для ЦНС:</b>															
диазепам	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↑↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
мидазолам (регос)	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
триазолам	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
циталопрам	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
миртазапин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
пароксетин	+/-	+/-↓39%	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
сертралин	+/-↓	+/-↓49%	+/-↓	+/-↓39%	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
бупропион	+/-↓	+/-↓	+/-↓57%	+/-↓55%	+	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
пимозид	-	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
карбамазепин	+/-↑A	+/-↑	+/-↑A	+/-↓27%A	-	+/-↓A	-	+/-A	+/-A	+/-A	+/-↑	-	+	+	+/-↑
ламотриджин	+/-↓32%	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
фенитоин	+/-↓A	-	+/-↓A	+/-↓A	-	+/-↓A	-	+/-A	-	+/-A	+/-A	+	+	+	+/-↓
<b>Антимикробные препараты:</b>															
кларитромицин	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓B	+/-↓	+/-B	+/-B	+	+	+	+	+	+	+
флуконазол	+	+	+	+	+/-B86%	+/-B100%	+/-B	+	+	+	+	+	+	+	+
итраконазол	+/-↑B	+/-↑B	+/-↑B		+/-↑B		+/-↑B	+/-↑B	+	+	+	+	+	+	+
рифабутин	+/-↑	+/-↑B50%	+/-↑	+/-↓38%	+/-A37%	+/-↑17%	-	+/-	+	+	+	+	+	+	+
рифампицин	-	-	-	+/-A26%	-	-	-	+/-A	+/-A	+/-A54%	+	+	+	+	+
вориконазол	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+/-↓B	+/-↑B	+/-↓B	+/-B	+/-B	+	+	+	+	+	+	+
<b>Другие препараты:</b>															
антациды	+/-A	+	+	+	+	+	+/-A	+	+/-A	+	+	+	+	+	+
ИПП	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
H2-блокаторы	+/-A	+	+	+	+	+	+/-A	+	+	+	+	+	+	+	+
альфузозин	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
бупренорфин	+/-↑67%	+/-↓	+	+/-↓50%	+/-↓25%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
производные алкалоидов флутиказол (для ингаляций)	-	-	-	-	-	+/-↓	+/-↓	+/-	+	+	+	+	+	+	+
салметерол (для ингаляций)	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
силденафил	+/-↑	+/-↑	+/-↑	+/-↓	+/-↓	+/-↓	+	+	+	+	+	+	+	+	+
зверобой	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
варениклин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.**

- + отсутствие клинически значимого взаимодействия;  
 - препараты вместе не применять;  
 +/- данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг;  
 ↑ – возможно увеличение воздействия кортикоステроида;  
 ↓ – возможно снижение воздействия кортикостеоида.  
 A – возможно снижение воздействия АРП.  
 B – возможно повышение воздействия АРП.

**Приложение 9**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ЦЕНТРА  
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИДом ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

**Нуклеозидные ингибиторы обратной  
транскриптазы ВИЧ (НИОТ)**

**Абакавир (ABC)**

Один из приоритетных препаратов в схемах АРТ первого и второго ряда.

Имеет преимущество перед ZDV у пациентов с анемией и уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 50 клеток/мкл и перед TDF при снижении минерализации костей и наличии патологии почек. Как альтернативный препарат может применяться у пациентов с непереносимостью TDF или Ф-А3Т, получающих вместе с АРТ лечение гепатита С, включающее RBV.

Может применяться в качестве третьего препарата в схеме АРТ при невозможности назначения НИОТ, ИП или ИИ (например, при лечении больных туберкулезом, получающихrifampicin, при непереносимости EFV или NVP).

ABC входит в состав комбинированных препаратов абакавир/ламивудин (ABC/3TC) и абакавир/зидовудин/ламивудин (ADC/ZDV/3TC), применение которых более предпочтительно, чем применение комбинации данных препаратов по отдельности.

Перед назначением ABC и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к ABC (определение гена HLA B\*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата. Чтобы избежать задержки с назначением АРТ или при возникновении необходимости в ее замене, проведение этого исследования рекомендуется при постановке пациента на диспансерное наблюдение, а если оно не было проведено, то при назначении АРТ, даже если назначение ABC пока не предполагается. Поскольку носительство гена HLA B\*5701 является пожизненным, в дальнейшем необходимости повторять это исследование нет. Кроме того, при назначении ABC и содержащих его препаратов следует помнить о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности, информировать пациента о ее проявлениях и действиях при ее возникновении. Если ABC был когда-либо отменен из-за подозрения на развитие реакции гиперчувствительности, его прием не следует возобновлять **никогда**, поскольку эта реакция особенно выражена при возобновлении приема препарата после перерыва.

Имеются данные о повышении вероятности развития ишемической болезни сердца на фоне лечения ABC и меньшей эффективности у пациентов с высокой ВН.

ABC существует также в форме раствора для приема внутрь.

**Диданозин (ddI)**

Применяется преимущественно в схемах второго ряда. В схемах первого ряда может использоваться в сочетании с 3TC при непереносимости других НИОТ. Не рекомендуется применять в сочетании с d4T из-за повышения риска развития лактатацидоза, панкреатита, невропатии. У беременных угроза развития лактатацидоза особенно велика, поэтому

сочетание d4T + ddI им противопоказано. Противопоказан пациентам с панкреатитом, в том числе в анамнезе.

При совместном применении с TDF концентрация ddI в крови повышается, поэтому требуется коррекция дозы.

Не рекомендуется совместное применение с RBV (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени).

Наиболее удобная лекарственная форма для взрослых – капсулы по 400 мг для пациентов с массой тела > 60 кг и по 250 мг для пациентов с массой тела < 60 кг. Растворимые таблетки могут применяться у пациентов, имеющих проблемы с приемом твердых лекарственных средств и у детей. У детей может применяться лекарственная форма, выпускаемая в виде порошка, а также таблетки по 150 мг.

**Ламивудин (3TC)**

Предпочтительный препарат схем первого ряда. Среди препаратов своего класса обладает (наряду с FTC) наименьшей токсичностью. В составе нуклеозидной основы АРТ может применяться в сочетании с любыми НИОТ, кроме FTC.

Является приоритетным препаратом при проведении АРТ у беременных и в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ во время беременности.

При нарушении режима лечения быстро вырабатывается лекарственная резистентность ВИЧ к 3TC. Однако мутация M184V, связанная с наличием этой резистентности, снижает жизнеспособность вируса и повышает его чувствительность к другим НИОТ, поэтому в схемах второго ряда 3TC рекомендуется сохранять для поддержания данной мутации.

Активен в отношении ВГВ, поэтому у пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с гепатитом В, при отмене 3TC возможно обострение течения гепатита В.

В схемах АРТ применяется в дозах 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки. Также может входить в состав комбинированных препаратов, содержащих в одной лекарственной форме несколько антиретровирусных агентов. У детей может применяться в виде раствора для приема внутрь, содержащего 10 мг активного вещества на 1 мл.

Входит в состав комбинированных препаратов: ABC/ZDV/3TC; ABC/3TC; ZDV/3TC; NVP/ZDV/3TC; TDF/3TC.

**Зидовудин (ZDV)**

Альтернативный препарат схем первого ряда. Не рекомендуется назначать пациентам с анемией и гранулоцитопенией, а также пациентам, получающим RBV. В схемах второго ряда может применяться, если не использовался в схемах первого ряда или если при исследовании не выявлена резистентность к нему, за исключением применения в сочетании с TDF (ZDV может предотвратить или задержать развитие мутации K65R, обуславливающей резистентность к TDF).

Нельзя использовать совместно с Ф-А3Т и d4T (взаимно снижают эффективность).

В схемах первого ряда применяется преимущественно в сочетании с 3TC, желательно в составе комбинированного препарата зидовудин/ламивудин (ZDV/3TC). Если применя-

ется не в виде комбинированного препарата, предпочтительно использовать лекарственную форму, содержащую 300 мг препарата (разовая доза в 1 таблетке). При необходимости приема более 2 раз в сутки или уменьшения дозы применяют капсулы по 100 мг.

Существует в виде раствора для приема внутрь и раствора для внутривенного введения (применяют в основном при химиопрофилактике вертикальной передачи ВИЧ).

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Входит в состав комбинированных препаратов: ABC/ZDV/3TC; ZDV/3TC; NVP/ZDV/3TC.

### **Ставудин (d4T)**

В схемах первого ряда применяют как приемлемый препарат при непереносимости ZDV, Ф-АЗТ, ABC и TDF.

В схемах второго ряда может применяться при неэффективности этих препаратов.

Не может сочетаться с ZDV и Ф-АЗТ (взаимно снижают эффективность), а также с RBV (повышается вероятность развития стеароза печени).

При длительном (обычно более 1 года) применении высока вероятность развития липоатрофии и лактоацидоза. В связи с этим рекомендуется по возможности замена на другой НИОТ или применение схем АРТ с редуцированной нуклеозидной основой (ATV/r + 3TC, DRV/r + 3TC, LPV/r. + 3TC, DTG + 3TV).

Не рекомендуется применять в сочетании с ddI из-за увеличения риска развития лактатацидоза, панкреатита, невропатии (сочетание d4T + ddI допустимо лишь в тех случаях, когда невозможно применение никаких других НИОТ и схем с редуцированной нуклеозидной основой). У беременных угроза развития лактатацидоза особенно велика, поэтому сочетание d4T + ddI им противопоказано.

Согласно инструкции по применению препарата, пациентам с массой тела > 60 кг следует назначать капсулы по 40 мг, при массе тела < 60 кг – по 30 мг 2 раза в сутки. Однако имеются данные о хорошей эффективности при применении в схемах ВААРТ в дозе 30 мг и у пациентов с массой тела > 60 кг. При этом переносимость и безопасность применения препарата повышается. Поэтому в настоящее время рекомендуется назначать препарат только в дозе 30 мг 2 раза в сутки всем пациентам, независимо от массы тела.

У детей может применяться в виде порошка.

### **Тенофовир (TDF)**

Рекомендован как предпочтительный препарат в схемах первого ряда.

TDF следует отдавать предпочтение у пациентов с выраженной анемией, а также у пациентов, получающих вместе с АРТ лечение гепатита С с применением RBV, или пациентов, которым требуется лечение гепатита В (обладает противовирусной активностью в отношении ВГВ).

**Основной побочный эффект – нефротоксичность, развивающаяся обычно через несколько месяцев лечения, реже – в его начале.** Так же может отмечаться нарушение обмена кальция.

Не рекомендуется назначать пациентам с исходным нарушением функции почек, низкой массой тела, низкой плотностью костной ткани, принимающим другие нефротоксичные препараты.

Ганцикловир, валганцикловир и цидофовир конкурируют с TDF за активную секрецию канальцами почек, в результате чего повышается уровень TDF или одновременно

применяемого лекарственного препарата. Требуется настороженность в отношении возможных побочных эффектов. Препараты, которые уменьшают почечную функцию, могут также увеличивать концентрацию TDF в сыворотке крови.

При одновременном использовании TDF и ddI требуется коррекция дозы ddI (при массе тела > 60 кг суточная доза ddI должна составлять 250 мг, а при массе тела < 60 кг – 200 мг). При проведении АРТ по схеме, включающей TDF и ddI, иммунологический ответ может быть хуже, чем при использовании других схем терапии. При сочетании TDF с ATV последний можно применять только в дозе 300 мг в сутки в сочетании с RTV.

Входит в состав комбинированных препаратов TDF/FTC и RPV/TDF/FTC.

### **Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)**

По своему антивирусному действию и спектру побочных эффектов FTC сравним с 3TC, но обладает несколько большим периодом полувыведения, поэтому больше подходит для приема 1 раз в сутки. На фоне недостаточного подавления ВН возможно быстрое закрепление мутации 184V.

Обладает активностью в отношении ВГВ.

Стандартная доза – 200 мг (1 капсула) 1 раз в сутки – принимается независимо от приема пищи.

Препарат обладает минимальной токсичностью. Редко возникают диспептические явления, головная боль. У некоторых пациентов на фоне приема препарата наблюдается гиперпигментация кожи (обычно на ладонях и подошвах).

Требуется коррекция дозы FTC при почечной недостаточности.

Значимых взаимодействий с другими лекарственными веществами не выявлено.

Зарегистрирован как в виде самостоятельного препарата, так и в составе комбинированных препаратов TDF/FTC и RPV/TDF/FTC.

### **Фосфазид (Ф-АЗТ)**

В схемах первого ряда применяется как альтернативный препарат.

В схемах второго ряда может применяться, если он (или ZDV, или d4T) не использовался в схемах первого ряда или при исследовании не выявлена резистентность к Ф-АЗТ или ZDV.

Нельзя использовать совместно с ZDV и d4T (взаимно снижают эффективность).

У пациентов, получающих одновременно с АРТ лечение гепатита С, может применяться при невозможности назначения TDF.

При плохой переносимости Ф-АЗТ его доза может быть уменьшена до 600 мг в сутки.

### **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)**

#### **Невирапин (NVP)**

В схемах первого ряда рекомендуется (при отсутствии противопоказаний) для лечения женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРТ, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции. Беременным начинать лечение или химиопрофилактику вертикальной передачи ВИЧ по схемам, содержащими NVP, можно рекомендовать только в качестве альтернативного режима. Если женщина забеременела уже

на фоне лечения NVP, его прием следует продолжать. Также рекомендуется для применения у пациентов старше 50 лет или имеющих нарушения углеводного или липидного обмена. Из-за высокой вероятности развития угрожающих жизни поражений печени не рекомендуется назначать мужчинам с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 400 клеток/мкл и женщинам с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 250 клеток/мкл, а также пациентам с активностью АЛТ или АСТ, превышающей норму.

Может применяться у пациентов с непереносимостью EFV (психические нарушения).

Существует в форме суспензии для приема внутрь.

В схемах второго ряда может применяться у пациентов, получавших ИП (если ранее не было неэффективности ННИОТ).

Может применяться при профилактике вертикальной передачи ВИЧ (у женщин во время родов и новорожденных).

В целях снижения риска развития тяжелой реакции гепатотоксичности в течение первых двух недель применяется в дозе, уменьшенной в 2 раза (200 мг 1 раз в сутки), затем переходят на стандартную дозу (по 200 мг 2 раза в сутки).

Входит в состав комбинированного препарата NVP/ZDV/3TC.

### **Рилпивирин (RPV)**

Может применяться у взрослых пациентов в составе альтернативных схем первой линии терапии в стандартной дозе 25 мг (1 таблетка) в сутки. Прием препарата должен сопровождаться приемом пищи. Наиболее эффективен у пациентов с исходной ВН < 100 000 копий/мл и высокой приверженностью к лечению.

Совместное назначение с рифамицином, рифабутином приводит к значимому снижению биодоступности RPV. Одновременный прием RPV и лекарственных средств, повышающих уровень pH в желудке, может привести к снижению концентрации RPV в сыворотке крови, поэтому эти препараты следует принимать в разное время.

В клинических исследованиях RPV отмечались депрессия (0,7%), головокружение (0,3%), повышение активности трансаминаз (1,6%) и сыпь (0,3%).

Из-за отсутствия влияния на липидный и углеводный обмен RPV рекомендуется в схемах первого ряда для пациентов с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы и больным старше 50 лет.

RPV можно применять у больных с психическими расстройствами (в том числе в анамнезе) и пациентам, работа которых требует высокой концентрации внимания, а также у пациентов с непереносимостью EFV.

Поскольку у RPV не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A (TVP и BOC), возможно включение RPV в схемы АРТ у больных с коинфекцией, получающих лечение.

Данных об отрицательном воздействии RPV на плод нет, однако данных об эффективности и безопасности препарата для беременной и плода недостаточно. Поэтому применение RPV во время беременности не рекомендуется.

RPV может применяться в качестве альтернативного препарата как у больных, ранее не получавших АРП, так и у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушении со стороны ЦНС, нарушения углеводного и липидного обмена).

Не рекомендуется для применения у пациентов с высокой ВН (РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл) и/или низким (< 200 клеток/мкл) уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Входит в состав комбинированного препарата RPV/TDF/FTC.

### **Элсульфавирин (ESV)**

Препарат из группы ННИОТ, рекомендованный для схем АРТ первого ряда. Отличается лучшей переносимостью в сравнении с EFV.

Не рекомендуется лицам моложе 18 лет, во время беременности и лактации (недостаточно данных об эффективности и безопасности). Противопоказан при нарушении функции почек средней и тяжелой степени выраженности (СКФ < 60 мл/мин), при нарушении функции печени умеренной и тяжелой степени (класс В и С по Чайлду–Пью), а также при индивидуальной непереносимости.

**Применять с осторожностью** при наличии тяжелой анемии.

Назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки внутрь натощак.

**Наиболее частые нежелательные явления:**

- центральная и периферическая нервная система: головокружение, тревожное состояние, нарушение сна, депрессивное состояние (подавленное настроение), парестезия, раздражительность, редко –очные кошмары, нарушение вкусовой чувствительности;
- дыхательная система: редко – одышка, кашель, ринорея;
- система кроветворения: лейкопения, нейтропения;
- пищеварительная система: сухость во рту, рвота, редко – боли в животе, отрыжка;
- инфекции: герпес, грибковые инфекции;
- органы чувств: шум в ушах, гиперакузия, нарушение обоняния;
- костно-мышечная система: артриты;
- дерматологические реакции: зуд, сыпь, редко – алопеция;
- мочевыделительная система: протеинурия легкой степени, редко – уролитиаз, лейкоцитурия;
- репродуктивная система: дисменорея, половая дисфункция;

ESV оказывает минимальное влиянием на липидный и углеводный обмен.

**Взаимодействие.**

Усиливает действие ингибиторов обратной транскриптазы.

Не ингибирует CYP450. Индуцирует активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4.

**Особые указания.**

При пропуске приема меньше чем за 6 ч до установленного времени рекомендуется принять препарат как можно раньше. При интервале более 6 ч – на следующий день в установленное время.

Во время лечения и спустя 12 нед. после его окончания рекомендуется применять надежные барьерные методы контрацепции.

Во время приема препарата при появлении нежелательных реакций со стороны ЦНС не рекомендуется вождение автотранспорта и работа с движущимися механизмами.

ESV может применяться у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии вследствие нарушений со стороны ЦНС, нарушений углеводного и липидного обмена.

### **Этравирин (ETR)**

Согласно инструкции по применению препарата, ETR показан для взрослых пациентов, которые получали АРП, включая больных с резистентностью к ННИОТ, в составе комбинированной терапии в суточной дозе 400 мг после еды.

Может использоваться в составе резервных схем лечения в сочетании с ИП и НИОТ.

Самыми частыми наблюдавшимися побочными эффектами ETR были кожная сыпь, диарея, тошнота и гипертриглицеридемия.

При одновременном назначении ETR и рифабутина без ИП коррекции доз препаратов не требуется.

ETR обладает минимальным влиянием на липидный и углеводный обмен. Не вызывает нарушений со стороны ЦНС. У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (класс А или В по Чайлду–Пью) коррекции дозы не требуется. Не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A (TVP и BOC), у больных с коинфекцией.

Пациенты, испытывающие трудности с проглатыванием таблеток ETR, могут измельчать их, разводя в стакане воды.

ETR может применяться у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушения со стороны ЦНС, нарушения углеводного и липидного обмена).

### **Эфавиренз (EFV)**

Предпочтительный препарат в схемах первого ряда. В схемах второго ряда может применяться у пациентов, получавших ИП (если ранее не было неэффективности НИОТ). Из-за возможного тератогенного эффекта и недостаточной изученности влияния препарата на последующее психическое развитие ребенка не рекомендуется беременным (особенно в I триместре беременности) и женщинам, не исключающим беременность на фоне АРТ, или женщинам с детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции. Однако если женщина забеременела на фоне эффективной терапии EFV и хорошо переносит ее, замена препарата не рекомендуется, но может быть осуществлена по выбору женщины.

Не рекомендуется пациентам с психическими расстройствами (в том числе в анамнезе) и работающим по ночам, если их работа требует концентрации внимания.

Назначается в дозе 600 мг (суточная доза в 1 таблетке). При развитии побочных эффектов, хорошей приверженности к лечению и подавленной ВН (ниже уровня определения) возможно снижение дозы до 400 мг в сутки.

## **Ингибиторы протеазы ВИЧ**

### **Атазанавир (ATV)**

В схемах первого ряда рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы, в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, а также (желательно в бустированном виде) пациентам с непереносимостью EFV и NVP. У пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 50 клеток/мкл – только в бустированном виде (ATV/r).

В схемах первого и второго ряда рекомендуется для лечения беременных и женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРТ, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции (только в бустированном виде (ATV/r)).

В схемах второго ряда применяется как предпочтительный препарат (в бустированном виде (ATV/r)).

Приоритетный препарат при проведении АРТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных. Если женщина получала небустированный ATV, при наступле-

нии беременности необходимо назначить его в дозе 300 мг в сутки и добавить 1 капсулу (100 мг) RTV.

Препарат принимают 1 раз в сутки. Капсулы по 200 мг предназначены для приема препарата в небустированном виде; капсулы по 150 и 300 мг предназначены для приема препарата в сочетании со 100 мг RTV. При совместном применении с антацидными и буферными препаратами снижается концентрация ATV в плазме крови, поэтому ATV следует принимать за 2 ч до или через 1 ч после приема таких препаратов. В сочетании с TDF применяется только в бустированном виде.

ATV может назначаться детям старше 6 лет и с массой тела не менее 15 кг. В возрасте моложе 13 лет и при массе тела < 40 кг назначается только в бустированном виде. При массе тела > 15 и < 20 кг – ATV/r (150/100 мг); при массе тела > 20 и < 40 кг – 200/100 мг. При большей массе тела – во взрослых дозировках (300/100 мг). Детям в возрасте старше 13 лет и с массой тела не менее 40 кг при непереносимости RTV ATV может назначаться в небустированном виде (без RTV) в дозе 400 мг во время еды. Как и у взрослых, у детей ATV применяется 1 раз в сутки. При сочетании TDF с ATV последний можно применять только в дозе 300 мг в сутки в сочетании с RTV.

### **Дарунавир (DRV)**

Применяется в схемах второй линии у пациентов с неэффективностью или непереносимостью других ИП и в резервных схемах.

В схемах первого ряда может применяться у пациентов с низким уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и у пациентов с непереносимостью НИОТ и других ИП.

Применяют только в сочетании с RTV (в бустированном виде – DRV/r). Назначается в дозе 600 мг 2 раза в сутки + 100 мг RTV 2 раза в сутки или в дозе 800 мг 1 раз в сутки в сочетании с 100 мг RTV.

Альтернативный препарат при проведении АРТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

### **Лопинавир/ритонавир (LPV/r)**

Бустированный ИП ВИЧ, содержащий в 1 таблетке и действующий препарат (LPV), и бустер (RTV).

В схемах первого и второго ряда рекомендуется для лечения беременных и женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРТ; женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции; пациентов с уровнем АЛТ (ACT) более чем в 2,5 раза выше ВГН.

Применяется в виде таблеток по 200/50 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки), независимо от приема пищи. Таблетки можно хранить при температуре от 15 до 30 °C.

У больных туберкулезом, получающих рифампицин, в качестве приемлемого режима LPV/r может быть назначен в двойной дозе (800/100 мг 2 раза в сутки) или в стандартной дозе, но в сочетании с дополнительной дозой RTV (LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки + RTV 300 мг 2 раза в сутки).

Один из основных препаратов при проведении АРТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Доступен также в форме раствора для приема внутрь.

### **Нелфинавир (NFV)**

В настоящее время практически вышел из употребления при лечении взрослых. Как приемлемый препарат может

применяться в альтернативных схемах АРТ. Назначают в виде таблеток по 250 мг (по 5 таблеток 2 раза в сутки или по 3 таблетки 3 раза в сутки вместе с нежирной пищей). Используют только в бустированном виде. Поскольку NFV менее эффективен в сравнении с другими ИП и НИОТ, его применяют только при невозможности использования других препаратов и при первой возможности переходят на полноценную схему лечения.

У детей может применяться в виде порошка.

### **Фосампренавир (FPV)**

Применяется как альтернативный препарат. В схемах первого ряда может применяться (предпочтительно в бустированном виде – FPV/g) 1 раз в сутки. В схемах второго ряда применяется только в бустированном виде 2 раза в сутки.

Может применяться независимо от приема пищи и применения антацидов, что позволяет данному препарату иметь свою нишу в ряду пациентов, нуждающихся в назначении ИП.

Применяется в виде таблеток по 700 мг. Без усиления RTV – по 1400 мг 2 раза в сутки; в сочетании с RTV – по 700 мг FPV + 100 мг RTV 2 раза в сутки или по 1400 мг FPV + 100 мг RTV 1 раз в сутки.

У детей может применяться в виде суспензии для приема внутрь.

### **Ритонавир (RTV или r)**

В настоящее время применяется только в сочетании с другими ИП, усиливая их действие, то есть в качестве бустера (в низких дозах). Как самостоятельный АРП (в терапевтических дозах) в настоящее время не используется из-за очень плохой переносимости.

Применяется в дозе по 100 мг 1 или 2 раза в сутки в зависимости от схемы приема основного ИП.

### **Саквинавир (SQV)**

В схемах первого и второго ряда может использоваться как альтернативный препарат. Применяется в виде таблеток по 500 мг только в сочетании с RTV (по 1000 мг SQV + 100 мг RTV 2 раза в сутки или по 2000 мг SQV + 100 мг RTV 1 раз в сутки). Применяется только в сочетании с RTV (в бустированном виде – SQV/r).

### **Индинавир (IDV)**

Может применяться в сочетании с RTV в схемах второго ряда и схемах резерва. Назначают в виде капсул по 400 мг без усиления RTV (по 800 мг каждые 8 ч натощак, запивая 0,5 л жидкости) или в сочетании с RTV в схемах второго ряда (по 800 мг IDV + 100 мг RTV 2 раза в сутки, запивая 0,5 л жидкости).

Вследствие плохой переносимости (появление камней в почках, нарушения углеводного и липидного обмена) используется только при невозможности применения или неэффективности других ИП и практически вышел из употребления.

### **Типранавир (TPV)**

Применяется преимущественно в схемах резерва при развитии резистентности к другим ИП в виде капсул по 250 мг в сочетании с 200 мг RTV 2 раза в сутки во время еды.

Наиболее значимыми побочными эффектами являются головная боль, диспепсические явления. Препарат может

значительно повышать уровень холестерина и триглицеридов в крови. Плохая переносимость препарата связана в основном с необходимостью сочетать его с большой дозой RTV.

Антациды могут значительно снизить концентрацию TPV. С осторожностью применяется в сочетании с препаратами, влияющими на свертываемость крови и при указаниях на аллергию к сульфаниламидным препаратам. Не рекомендуется сочетать с препаратами, содержащими эстерогены (часто возникает сыпь); нельзя сочетать с рифампицином и делавирдином.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, умеренная и тяжелая печеночная недостаточность, кровоизлияния в анамнезе, гемофилия и некоторые другие заболевания крови, характеризующиеся нарушениями свертывания.

Плохая переносимость TPV в основном связана с необходимостью сочетать его с высокой дозой RTV (400 мг в сутки).

## **Ингибиторы слияния**

### **Энфувиртид (ENF)**

Применяют в схемах резерва в виде подкожных инъекций по 90 мкг 2 раза в сутки в сочетании с другими АРП. Возможно применение как приемлемого препарата у пациентов, получающих одновременно АРТ и ПТТ, включающую рифампицина.

## **Ингибиторы интегразы**

### **Ралтегравир (RAL)**

Применяют в таблетках по 400 мг (по 1 таблетке 2 раза в сутки) в схемах первого и второго ряда и в схемах резерва.

В схемах первого ряда может применяться преимущественно у пациентов с непереносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

Может применяться в схемах АРТ у больных туберкулезом, получающих ПТТ, включающую рифампицин. При этом RAL назначают в дозе 800 мг 2 раза в сутки.

Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому рекомендуется при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Как альтернативный препарат рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы; пациентам в возрасте старше 50 лет или имеющим нарушения углеводного или липидного обмена; пациентам с уровнем АЛТ (ACT) более чем в 2,5 раза выше ВГН.

Может применяться в стандартной дозировке у детей с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг. У детей в возрасте 2–11 лет может применяться в форме жевательных таблеток по 25 мг и 100 мг (рассчитывается по массе тела так, чтобы максимальная суточная доза RAL не превышала 300 мг 2 раза в сутки).

### **Долутегравир (DTG)**

Применяется в дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи в схемах первого и второго ряда и в схемах резерва. У пациентов с резистентностью к ИИ (документированной или подозреваемой клинически) рекомендованная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Обладает более высоким барьером резистентности, чем RAL.

В схемах первого ряда может применяться преимущественно у пациентов с непереносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

В схемах первого ряда как альтернативный препарат может применяться у пациентов с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы; у пациентов в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, с непереносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому может применяться при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Может применяться в схемах АРТ у больных туберкулезом, получающих ПТТ, включающую рифампицин. При этом DTG назначают в дозе 50 мг 2 раза в сутки.

Для DTG не установлено значимых лекарственных взаимодействий с ПППД для лечения ХГС, в связи с чем возможно включение DTG в схемы АРТ у больных, получающих лечение этими препаратами.

Имеются данные о повышении риска психических расстройств и суициdalного поведения на фоне приема DTG, что не было отмечено в процессе клинических испытаний препарата. Вопрос требует дальнейшего изучения.

У детей может применяться в стандартной дозировке с 12 лет и с массой тела  $\geq 40$  кг.

DTG проникает через плацентарный барьер. Контролируемые исследования у беременных не проводились. Данных о влиянии препарата на течение беременности и развитие плода не достаточно. В инструкции по применению препарата указано, что DTG может применяться у беременных только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В ходе предварительного анализа результатов исследования, проводимого в Ботсване, было выявлено, что у 4 детей 426 женщин, забеременевших на фоне применения DTG, имелся дефект развития нервной трубки, что составляет 0,9%, в то время как среди женщин, получавших на момент зачатия другие АРП, частота развития этого дефекта составляет 0,1%. Формирование нервной трубки у плода происходит в течение первых 4 нед. беременности, поэтому прием DTG в этот период признан потенциально опасным.

В связи с этим рекомендуется:

- женщинам детородного возраста, особенно не исключающим возможность беременности на фоне АРТ, применять препараты с доказанной безопасностью для беременной и плода. Назначение DTG таким женщинам не рекомендуется;

- если такие препараты не могут использоваться у конкретной женщины, в качестве альтернативы возможно применение DTG при условии использования эффективных мер контрацепции;

- беременным, уже принимающим DTG, рекомендуется не прекращать АРТ. Вопрос о конкретной схеме терапии и возможности применения у них DTG решается в индивидуальном порядке, с учетом мнения женщины. При сроке беременности более 1 мес. целесообразно продолжить ранее назначенное лечение, при меньшем сроке – заменить DTG на препарат с доказанной безопасностью для беременной и плода.

## Блокаторы CCR5-рецепторов

### *Маравирок (Maraviroc, MVC)*

Блокатор CCR5-рецепторов, представляющий возможность лечения пациентов с множественной резистентностью, поэтому назначается в составе резервных схем.

Перед назначением MVC следует выполнить анализ на тропизм вируса и убедиться в том, что у пациента вся популяция вируса состоит из R5-тропных штаммов.

Применяется в стандартной дозе 300 мг 2 раза в сутки независимо от приема пиши.

Требуется коррекция дозы при одновременном применении с препаратами, ингибирующими или индуцирующими изофермент 3A4 системы цитохрома Р450:

- все ИП, за исключением TPV/g, увеличивают концентрацию MVC, что требует снижения его дозы до 150 мг 2 раза в сутки;

- EFV и ETR снижают концентрацию MVC что требует увеличения его дозы до 600 мг 2 раза в сутки.

Снижение дозы MVC до 150 мг 2 раза в сутки требуется также при применении кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, нефазодона, телитромицина, ВОС, TPV.

Увеличение дозы MVC до 600 мг 2 раза в сутки требуется также при применении рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина.

Требуется осторожность при применении препарата у пациентов с гепатитами В или С.

Применять с осторожностью при почечной и печеночной недостаточности.

Увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда. В высоких дозах может снижать артериальное давление.

С осторожностью применяется при сердечно-сосудистых заболеваниях (в том числе, при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда в анамнезе, ортостатической гипотензии в анамнезе), а также при приеме гипотензивных препаратов.

## Комбинированные препараты (фиксированные комбинации доз)

### Фиксированные комбинации доз нуклеозидной основы

#### *Абакавир/зидовудин/ламивудин (ABC/ZDV/3TC)*

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 3 НИОТ – ABC (300 мг), ZDV (300 мг), и 3TC (150 мг). Поскольку такое сочетание уступает по эффективности стандартной комбинации НИОТ или ИП + 2 НИОТ, ABC/ZDV/3TC как самостоятельную схему лечения, используют только в тех случаях, когда применение НИОТ или ИП невозможно (например, при лечении больных туберкулезом, получающих рифампицин, которые имеют противопоказания или не переносят EFV и NVP). При первой возможности рекомендуется перевести пациента на полноценную схему АРТ.

Поскольку препарат содержит ABC, следует информировать пациента о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности на ABC, ее проявлениях и действиях при ее возникновении. Перед назначением препаратов, содержащих ABC, рекомендуется

проводить тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к ABC (определение гена HLA B\*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата этого теста.

В схемах второго ряда может применяться в сочетании с третьим препаратом в качестве нуклеозидной основы.

Принимается по 1 таблетке 2 раза в сутки.

#### **Абакавир/ламивудин (ABC/3TC)**

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – ABC (600 мг) и 3TC (300 мг).

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав ABC/3TC.

Принимается по 1 таблетке 1 раз в сутки.

#### **Зидовудин/ламивудин (ZDV/3TC)**

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – ZDV (300 мг) и 3TC (150 мг),

Принимается по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав ZDV/3TC.

#### **Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)**

Таблетка содержит 300 мг TDF и 200 мг FTC. Стандартная доза – 1 таблетка в сутки вне зависимости от приема пищи.

Побочные действия те же, что у TDF и FTC.

Оба препарата, входящие в состав TDF/FTC, эффективны в отношении ВГВ. TDF/FTC является единственным в России препаратом, в инструкции по применению которого указана возможность использования в целях ДКП ВИЧ-инфекции.

#### **Фосфазид/ламивудин (Ф-АЗТ/3TC)**

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – Ф-АЗТ (300 мг) и 3TC (150 мг).

Принимается по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав Ф-АЗТ/3TC.

### **Фиксированные комбинации доз, содержащие препараты разных групп**

Могут использоваться в качестве полноценной схемы АРТ по принципу «вся схема в одной таблетке» и обеспечивают наиболее полное соблюдение режима лечения, что является основой его эффективности.

#### **Невирапин/зидовудин/ламивудин (NVP/ZDV/3TC)**

Комбинированный препарат, включающий НИОТ и 2 НИОТ, то есть полную схему АРТ.

Включает в себя: NVP – 200 мг, ZDV – 300 мг, 3TC – 150 мг.

Принимается по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав NVP/ZDV/3TC. Входящий в состав препарата 3TC эффективен в отношении ВГВ.

#### **Рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (RPV/TDF/FTC)**

Комбинированный препарат, включающий НИОТ и 2 НИОТ, то есть полную схему АРТ.

Таблетка содержит 25 мг RPV, 300 мг TDF и 200 мг FTC.

Стандартная доза – 1 таблетка в сутки.

Побочные действия и ограничения к приему те же, что у RPV, TDF и FTC. Входящие в состав препарата TDF и FTC эффективны в отношении ВГВ.

#### **Эфавиренз/тенофовир/эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC)**

Комбинированный препарат, включающий НИОТ и 2 НИОТ, то есть полную схему АРТ.

Включает в себя: Efv – 600 мг, TDF – 245 мг, FTC – 200 мг.

Принимается по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав Efv/ZDV/FTC/. Входящие в состав препарата TDF и FTC эффективны в отношении ВГВ.