



ЕВРОПА

1 **Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Введение.....	5
II. Обследование и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией	6
1. Первичное обследование.....	6
1.1. Подробный личный, семейный и медицинский анамнез	6
1.2. Физикальное обследование.....	8
1.3. Лабораторные и другие исследования.....	9
2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией	10
3. Профилактика оппортунистических и других инфекций.....	11
4. Антиретровирусная терапия.....	12
4.1. Начало АРТ.....	12
4.1.1. Клинические и иммунологические критерии.....	12
4.1.2. Значение вирусной нагрузки	12
4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости	13
4.2. Схемы ВААРТ первого ряда.....	13
4.2.1. Рекомендации по выбору НИОТ	14
4.2.2. Рекомендации по выбору ННИОТ	15
4.2.3. Альтернативные схемы ВААРТ первого ряда.....	15
4.3. Приверженность АРТ	16
4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения	17
4.4. Эффективность и неудачи АРТ	19
4.4.1. Вирусологический ответ.....	19
4.4.2. Иммунологический ответ	20
4.4.3. Клинический ответ.....	20
4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом	20
4.5. Схемы ВААРТ второго ряда	21
4.5.1. Рекомендации по выбору НИОТ	21
4.5.2. Рекомендации по выбору ИП	22
4.6. Резервные схемы терапии.....	22
4.7. Плановый перерыв в лечении.....	23
5. Клиническое наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией.....	23
5.1. Мониторинг лабораторных показателей перед до начала АРТ	23
5.2. Мониторинг лабораторных показателей у пациентов, получающих АРТ	24
5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)	25
5.4. Мониторинг приверженности лечению	25
5.5. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов	26
5.6. Лекарственные взаимодействия.....	29
III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	32
Приложение 1. Обязательные персональные данные о предшествующем лечении ВИЧ-инфекции	33
Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ- инфекции у взрослых и подростков.....	34

Приложение 3. Исследования лекарственной устойчивости	35
Приложение 4. Основные сведения об АРВ-препаратах.....	36
Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению	39
Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов.....	40
Приложение 7. Словарь	43
Приложение 8. Перспективы	44
Библиография.....	45

I. Введение

ВИЧ-инфекция — это хроническое заболевание, излечить которое пока не удастся, поэтому люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), нуждаются в постоянной медицинской помощи на протяжении всей жизни (1—3). Основным компонентом лечения и помощи при ВИЧ/СПИДе является антиретровирусная терапия (АРТ). Правильно подобранная АРТ увеличивает продолжительность и повышает качество жизни ЛЖВ и, кроме того, снижает риск передачи вируса другим людям. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает такой подход общественного здравоохранения к предоставлению АРТ (4), который способствует рациональному выбору и последовательному использованию антиретровирусных (АРВ) препаратов различных классов в схемах первого и второго ряда и в резервных схемах; упрощению и стандартизации клинического ведения пациентов, а также стандартизации ведения документации. Такой подход позволяет сохранить возможности выбора АРВ-препаратов для АРТ, свести к минимуму их токсичность и побочные эффекты, добиться максимальной приверженности лечению и поддержать цели АРТ.

Цели АРТ:

- Клинические: продление жизни и улучшение ее качества;
- Иммунологические: количественное и качественное восстановление иммунитета для предупреждения оппортунистических инфекций (ОИ);
- Вирусологические: максимально возможное подавление вирусной нагрузки (ВН) на максимально долгий срок с целью замедления прогрессирования болезни и предупреждения (либо отсрочки) развития лекарственной устойчивости;
- Эпидемиологические: снижение частоты, в идеале, предупреждение дальнейшей передачи ВИЧ (5).

ВОЗ выпустила серию рекомендаций для поддержки предоставления АРТ в национальных программах; эти рекомендации доступны на сайте ВОЗ: <http://www.who.int/hiv/universalaccess2010/en/index.html>. В данном протоколе акцент сделан на руководствах и рекомендациях по определению клинических и иммунологических стадий ВИЧ-инфекции и проведению АРТ у подростков и взрослых.

Данные анамнеза и осмотра, сведения о проводившейся АРТ, результатах лабораторных и других исследований, а также сведения о социальных условиях необходимо документировать на протяжении всего периода лечения, которое может длиться годами или даже десятилетиями. Такая регистрация данных (например, результатов эндоскопических процедур, компьютерной томографии, микробиологических исследований, измерений ВН) важны не только для пациента, но и для ретроспективных исследований. Рекомендуется использовать электронную систему регистрации и хранения данных, особенно на клиническом уровне. Необходимо обеспечить конфиденциальность медицинской информации.

Оптимально, если лечение и помощь при ВИЧ-инфекции обеспечивает комплексная бригада. В идеале, такая бригада, обеспечивающая медицинскую помощь и ведение пациента, должна состоять из врача (часто инфекциониста), медицинской сестры и социального работника или другого персонала, занимающегося решением немедицинских вопросов. Каждый из членов бригады выполняет определенные функции, дополняя друг друга. Также необходимо, чтобы ЛЖВ имели доступ к другим специалистам и группам само- и взаимопомощи (6).

II. Обследование и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией

Надлежащее ведение пациентов, живущих с ВИЧ, - сложный, пожизненный процесс, сконцентрированный на их потребностях. Он должен включать:

- первичное исследование на ВИЧ и подтверждение результатов тестирования;
- соответствующее консультирование в процессе выявления ВИЧ-инфекции;
- клиническую оценку;
- консультирование пациента;
- наблюдение за состоянием здоровья пациента;
- начало и поддержание АРТ;
- предупреждение и лечение ОИ, других сопутствующих инфекций и заболеваний;
- психологическую поддержку;
- поддержку приверженности лечению;
- направление в соответствующие службы для обеспечения непрерывности предоставления помощи.

Клиническое обследование пациентов должно включать лабораторные исследования и консультирование с целью выявления и предупреждения проблем, связанных с самой ВИЧ-инфекцией, а также с другими болезнями и состояниями, которые могут повлиять на лечение ВИЧ-инфекции, особенно при взаимодействии с АРТ.

1. Первичное обследование

Цель первичного обследования — всесторонне оценить состояние пациента и стадию ВИЧ-инфекции, разработать план по дальнейшему ведению пациента и при необходимости направлению его во вспомогательные немедицинские службы.

Первичное обследование должно включать:

- подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции и, если возможно, установление, когда пациент был инфицирован;
- подробный личный, семейный и медицинский анамнез;
- физикальное обследование;
- лабораторные и другие исследования;
- осмотр специалистами, если необходимо;
- определение клинической и иммунологической стадии болезни.

1.1. Подробный личный, семейный и медицинский анамнез

Перед физикальным обследованием новых пациентов, которым только что поставлен диагноз ВИЧ-инфекции, и пациентов, которые уже получали лечение и переведены из других учреждений, необходимо собрать полный анамнез (см.табл. 1) (7).

Таблица 1.	Анамнез, который необходимо собрать при первичном обследовании
Общая информация: <ul style="list-style-type: none"> • ФИО пациента • дата рождения • пол • дата опроса 	
Данные о тестировании на ВИЧ: <ul style="list-style-type: none"> • дата первого положительного теста на ВИЧ • причина проведения тестирования • последний отрицательный тест на ВИЧ, если известно 	
Риск заражения ВИЧ и путь заражения (если известно): <ul style="list-style-type: none"> • потребление инъекционных наркотиков • половые контакты (гетеро-или гомосексуальные; тип контактов: оральный, вагинальный, анальный) • переливание крови или продуктов крови; трансплантация органов и тканей • передача от матери ребенку • контакт на рабочем месте (описать) • неизвестно • ВИЧ-статус половых партнеров (если известно) • факторы риска у половых партнеров (если известно) 	
Время и место (страна), где произошло заражение (если известно или с большой долей вероятности можно предположить)^a	
История лечения и ухода при ВИЧ-инфекции (см. Приложение 1) <ul style="list-style-type: none"> • время и место предшествующего лечения (или ухода), включая перерывы в лечении • схемы АРТ • побочные эффекты • соблюдение режима лечения • лабораторные данные [число лимфоцитов CD4, ВН, электролиты, биохимические показатели функции печени и почек, общий анализ крови — в хронологическом порядке у пациентов, у которых инфекция выявлена давно (несколько лет назад)] (8) • записи о результатах исследований лекарственной устойчивости (если проводили) 	
Заболевания и состояния, обусловленные ВИЧ-инфекцией, и клиническая стадия ВИЧ-инфекции <ul style="list-style-type: none"> • туберкулез (ТБ) • инфекции органов дыхания • другие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции • гепатиты С и В • новообразования • прочее 	
Другие заболевания и состояния <ul style="list-style-type: none"> • госпитализации • операции • психические расстройства (депрессия и др.) • заболевания печени и почек • эндокринные нарушения • инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) • вакцинация • аллергические болезни • изменение телосложения • лекарственные средства, принимаемые в настоящее время 	
Семейный анамнез (сахарный диабет, артериальная гипертония, кожные болезни, онкологические заболевания и др.)	
Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска (ожирение, курение, артериальная гипертония и пр.)	
Контакты с больными ТБ (у пациента или членов семьи)⁶	
Лекарственные средства, принимаемые в настоящее время [включая заместительную терапию опиоидами (ЗТО)]	
Потребление психоактивных веществ <ul style="list-style-type: none"> • нелегальные наркотики (в прошлом и в настоящее время) • алкоголь 	
Репродуктивное и сексуальное здоровье <ul style="list-style-type: none"> • методы контрацепции (у женщин) • данные о беременности (в прошлом, в настоящее время, планируемая) • типы половых контактов (оральные, анальные, вагинальные) 	
Социальный анамнез <ul style="list-style-type: none"> • состав семьи (партнер, супруг/супруга, дети, другие члены семьи) • трудовая занятость и профессия • социальная поддержка (социальная и медицинская страховка, поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента, и др.) 	

^a Эти данные полезны с эпидемиологической точки зрения, для определения подтипа вируса и профиля возможной лекарственной устойчивости.

⁶ Порядок обследования на ТБ см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

1.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо задокументировать имеющиеся симптомы и признаки, а также объективные показатели, для того чтобы другие врачи могли определить изменения в состоянии пациента. Предпочтительно использовать стандартизованные вопросники по сбору анамнеза и обследованию (см. табл. 2).

Таблица 2.	Первичное физикальное обследование
Общее состояние: <ul style="list-style-type: none"> • рост и вес • телосложение (липодистрофия) • физическое состояние по шкале Карновского или другим стандартным шкалам 	
Основные физиологические показатели: <ul style="list-style-type: none"> • артериальное давление • температура тела • пульс • частота дыхания 	
Лимфатические узлы	
Кожа (все тело): <ul style="list-style-type: none"> • в частности выявление: <ul style="list-style-type: none"> ◦ признаков активного или перенесенного опоясывающего лишая ◦ признаков заболеваний печени ◦ саркомы Капоши ◦ себорейного дерматита ◦ следов от инъекций у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) <p>Для документирования кожных изменений, таких как изменение цвета невусов и появление темных пятен, лучше сделать фотографии (можно также сделать копии контуров через прозрачную пленку), чтобы можно было оценить изменения при последующих осмотрах.</p>	
Ротоглотка: <ul style="list-style-type: none"> • состояние ротовой полости и зубов • признаки: <ul style="list-style-type: none"> ◦ кандидозного стоматита ◦ волосатой лейкоплакии полости рта ◦ первичного сифилиса 	
Грудная клетка и легкие: <ul style="list-style-type: none"> • дыхание, кашель, одышка • форма грудной клетки • контроль риска развития эмфиземы легких 	
Молочные железы – обследование с целью выявления риска развития рака молочной железы (у женщин и у мужчин)	
Сердце – оценка исходного состояния у пациентов, у которых повышен риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме АРВ-препаратов (9, 10) или существует повышенный риск эндокардита в связи с потреблением инъекционных наркотиков	
Живот и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – исходные данные для оценки побочных эффектов АРВ-препаратов, особенно у пациентов с хроническим гепатитом, алкогольным поражением и циррозом печени: <ul style="list-style-type: none"> • консистенция, размеры и конфигурация печени и селезенки • перистальтика кишечника • болезненность • напряжение мышц передней брюшной стенки • тошнота, рвота, дисфагия 	
Половые органы и перианальная область: <ul style="list-style-type: none"> • признаки: <ul style="list-style-type: none"> ◦ герпетической инфекции ◦ цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции ◦ сифилиса ◦ инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) (остроконечные кондиломы, анальная карцинома) (11), других ИППП; ◦ эректильной дисфункции 	
Ноги (походка, объем движений в суставах, липодистрофия) - исходные данные для оценки побочных эффектов АРТ	
Лимфоузлы	
Неврологический статус (включая признаки нейропатии)	
Психический статус	
Зрение и слух	

1.3. Лабораторные и другие исследования

Таблица 3.	ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
<p>Выявление и оценка ВИЧ-инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • серологические тесты на ВИЧ (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-тест) с последующим подтверждающим тестом (обычно иммуноблоттинг) (12); • число лимфоцитов CD4 для оценки тяжести иммунодефицита; у беременных определяют % лимфоцитов CD4 от общего числа лимфоцитов (13,14); • определение ВН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для оценки активности репликации вируса^а 	
<p>Исследования на другие инфекции:</p> <p><i>Обязательные исследования:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • тест VDRL (реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном) на сифилис • серологические тесты на гепатиты С и В [определение антител к вирусу гепатита С (ВГС) и поверхностного антигена вируса гепатита В (ВГВ) - HBsAg]^б • серологическое исследование на IgG-антитела к токсоплазме, при отрицательном результате – оценка риска заражения <p><i>По показаниям:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • мазок на гонорею и <i>Chlamydia trachomatis</i> (в зависимости от показаний из влагалища, полового члена или ануса) • определение титра криптококкового антигена у пациентов с CD4 <200/мкл и симптомами криптококкоза • определение ЦМВ-антигена (раннего антигена pp65) у пациентов с CD4 <100/мкл^в 	
<p>Общие лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электролиты (натрий, калий) • биохимические показатели функции печени (аланинаминотрансфераза - АлАТ, аспаратаминотрансфераза - АсАТ, щелочная фосфатаза) • билирубин • функция почек (азот мочевины крови, креатинин) • лактатдегидрогеназа (маркер активности клеток при лимфомах, а также легочных инфекций, инфаркта миокарда, повреждения мышц и др.) • быстрый тест МНО (международное нормализованное отношение) или протромбиновое время • общий анализ крови (с дифференциацией и определением тромбоцитов) • тест на беременность перед началом АРТ 	
<p>При возможности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • уровень глюкозы натощак • холестерин [липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)] • триглицериды • липаза • С-реактивный белок • тиреотропный гормон (ТТГ) 	

^а Во избежание расхождений в результатах, связанных с постановкой тестов, желательно проводить измерения в одной и той же лаборатории.

^б Подробнее об исследованиях на гепатиты см. в Протоколе 6 « Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией » и в Протоколе 7 « Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ».

^в Позволяет выявить ЦМВ-инфекцию на самой ранней стадии, а также оценить ответ на лечение.

Таблица 4.	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
<ul style="list-style-type: none"> • туберкулиновая проба у пациентов без симптомов ТБ или если неизвестно, были ли контакты с ТБ^а • микроскопия окрашенных мазков мокроты и рентгеноскопия грудной клетки у пациентов с симптомами и признаками активного ТБ^а • ЭКГ – необязательно (может быть полезно в качестве исходных данных для последующего сравнения в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне АРТ) (15) 	

^а Подробнее о туберкулиновых пробах см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

В зависимости от имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний могут потребоваться дополнительные исследования. Например, при коинфекции ВГС/ВИЧ или ВГВ/ВИЧ – ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости для оценки лимфоузлов, размеров и формы печени и селезенки; при наличии клинических признаков заболеваний ЖКТ – эндоскопия верхних и нижних отделов ЖКТ. Данные эндоскопических исследований должны сопровождаться фотографиями.

Таблица 5.	Дополнительные исследования
<ul style="list-style-type: none"> • осмотр невропатолога (на предмет периферической полинейропатии) • осмотр офтальмолога (желательно повторять каждые 3 месяца при числе лимфоцитов CD4 <100/мкл для выявления ЦМВ-ретинита) • осмотр гинеколога, включая цитологическое исследование мазка из шейки матки (Пап-мазок), каждые 6 месяцев (для выявления рака шейки матки, обусловленного ВПЧ)^a • осмотр других специалистов, если необходимо 	

^a На момент написания протокола не было оснований для того, чтобы рекомендовать обязательное цитологическое исследование ректального мазка. Подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ».

2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией

Консультирование – важнейший компонент стратегии ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и подходящий момент для установления доверительных взаимоотношений между пациентом и медицинским работником. Консультирование нужно начинать с выяснения и обсуждения социальных условий жизни пациента. Это может помочь в налаживании сотрудничества с пациентом в процессе лечения. Необходимо выяснить следующее:

- наличие партнера и отношения с ним;
- трудовая занятость, вид и условия работы;
- лица, которые знают или которых нужно проинформировать о том, что у пациента ВИЧ-инфекция;
- лица, с которыми медицинские работники могут обсуждать состояние здоровья пациента;
- отношения с родственниками;
- наличие холодильника для безопасного хранения лекарственных средств;
- особенности образа жизни, которые могут отрицательно сказаться на лечении (16–18).

Медицинские работники, которые консультируют ЛЖВ, должны в обязательном порядке обсудить с пациентом ряд вопросов и убедиться, что пациент их понял.

- Объяснить пациенту, что необходимо соблюдать меры по снижению риска передачи ВИЧ (безопасный секс, менее опасная практика проведения инъекций и т. п.); также предупредить об опасности незащищенных половых контактов с ВИЧ-инфицированными партнерами, что может привести к суперинфекции другим штаммом ВИЧ, возможно, устойчивым к АРВ-препаратам (19).
- Объяснить, что важно рассказать о том, что он(она) инфицирован(а), своему партнеру(ам), друзьям и членам семьи по нескольким причинам:
 - для получения психологической поддержки и поддержки при проведении лечения;
 - для предупреждения передачи ВИЧ;
 - для исследования сексуального партнера(ов) на ВИЧ.
- Обсуждение доступности лечения, его преимуществ, подготовки к нему, отдаленных последствий и важности соблюдения режима лечения должно проводиться с каждым пациентом.
- Пациентов следует предупредить о признаках и симптомах возможных ОИ и необходимости обращения к врачу при их появлении. Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».
- С пациентами, употребляющими нелегальные наркотики, необходимо обсудить, как важно отказаться от этой привычки. Если пациент не хочет или не может отказаться от наркотиков, нужно рассказать ему о мерах по снижению вреда, в том числе о сокращении потребления наркотиков, отказе от инъекционных наркотиков, использовании только личных шприцев, игл и других принадлежностей, а также о наркологическом лечении [включая заместительную терапию опиоидами (ЗТО)]. Подробнее см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

- Необходимо обсудить меры профилактики других инфекций. Пожалуйста, см. раздел 3 ниже.
- Основываясь на оценке социальных условий жизни пациента, следует поощрять его вести здоровый образ жизни – наладить сон, питание, заниматься спортом.
- Перед началом АРТ необходимо провести консультирование по следующим вопросам:
 - соблюдение режима лечения (см. раздел II.4.3 ниже);
 - возможные побочные эффекты АРВ-препаратов (см. раздел II.5.5 ниже);
 - лекарственные взаимодействия (см. раздел II.5.6 ниже);
 - необходимость надежной контрацепции, если схема АРТ будет содержать эфавиренз (подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»);
 - медицинский работник, который проводит консультирование, должен быть уверен, что пациент или пациентка поняли, в чем будет состоять процесс лечения, а также другие вопросы, относящиеся к этой теме.
- Пациентов также следует проинформировать об их ответственности перед законом (если применимо) и их правах и направить в соответствующие службы.
- Пациентам следует разъяснить вопросы, связанные с иммунизацией (включая иммунизацию перед поездками) и риском, обусловленным профессиональной деятельностью.

3. Профилактика оппортунистических и других инфекций

- Меры по предупреждению активного ТБ относятся к наиболее важным. Подробнее о ведении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ и предупреждении активного ТБ см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».
- Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов повышен риск коинфекции ВГВ и ВГС, что может создавать дополнительные медицинские проблемы, важно подчеркнуть необходимость профилактики этих инфекций. Не менее важно дать рекомендации по снижению риска повреждения печени и по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР).²
- ЛЖВ необходимы прививки против гепатитов В и А, а также против гриппа. Подробнее см. в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».
- Всем пациентам с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл необходимо проводить медикаментозную профилактику некоторых ОИ, в частности пневмоцистной пневмонии (ПЦП) (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*). Назначают котримоксазол, прием которого можно прекратить только при условии, что на фоне АРТ число лимфоцитов CD4 стабильно >200/мкл в течение 3 месяцев. Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».
- Если у пациента нет антител к *Toxoplasma gondii*, необходимо рассказать о путях заражения токсоплазмозом и о способах профилактики этого заболевания (включая риск, связанный с домашними животными). Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

² Подробную информацию можно найти в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 8 «Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ», 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»

4. Антиретровирусная терапия

4.1. Начало АРТ

Вопрос о том, когда лучше всего начинать АРТ, пока остается открытым (20). Обзор нескольких когортных исследований и клинических рекомендаций показывает, что наилучшими первичными критериями для начала АРТ считаются клиническая стадия ВИЧ-инфекции (стадия 3 или 4) и число лимфоцитов CD4, а вспомогательным критерием – уровень ВН (21–31). Перед началом АРТ нужно проводить работу с пациентом, направленную на обеспечение его приверженности лечению (см. раздел II.4.3 ниже).

4.1.1. Клинические и иммунологические критерии

В табл. 6 представлены клинические и иммунологические критерии, рекомендованные ВОЗ в качестве показаний к началу АРТ.

Таблица 6. Рекомендации для начала АРТ у ЛЖВ		
Клиническая стадия (ВОЗ) ^a	Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
1	<200/мкл	Лечить
	200–350/мкл	Рассмотреть возможность лечения ^б
2	<200/мкл	Лечить
	200–350/мкл	Рассмотреть возможность лечения ^б
3	200–350/мкл	Лечить
4	Независимо от числа CD4	Лечить

^a Описание клинических стадий см. в Приложении 2.

^б Когда число лимфоцитов составляет около 350/мкл, нужно обсудить с пациентом вопрос о все более настоятельной необходимости начать АРТ и о подготовке к лечению.

Решение о начале АРТ должно основываться на результатах двух отдельных измерений числа лимфоцитов CD4, в идеале сделанных с интервалом не менее 7 дней, чтобы исключить ошибку лаборатории и другие причины погрешности (например, сопутствующее заболевание). При наличии у пациента сопутствующего острого заболевания, повторно исследовать уровень CD4 следует только после лечения этого заболевания и выздоровления пациента. Однако не должно быть задержки с назначением АРТ, если пациент плохо себя чувствует или быстрое проведение повторного исследования CD4 невозможно. Если вообще нет возможности провести подсчет CD4, решение о начале АРТ можно принять на основании только клинической картины (клинические признаки стадии 3 или 4).

Исходный показатель лимфоцитов CD4 (в идеале измеренный в момент, когда у пациента нет какой-либо ОИ) – критический показатель в отношении прогноза, оценки ответа на лечение и наблюдения за последующим иммунологическим ответом на АРТ.

4.1.2. Значение вирусной нагрузки

ВН ассоциируется с потерей лимфоцитов CD4. Хотя ВН сама по себе не является критерием для начала АРТ, если она превышает 100 000 копий/мл (иногда она может достигать 1 млн копий/мл), возможность быстрого снижения числа лимфоцитов CD4 очень высока. В связи с этим рекомендуется рассмотреть возможность начала АРТ при числе лимфоцитов CD4 >350/мкл и ВН выше 100 000 копий/мл.

Несмотря на то, что измерение ВН повышает затраты на диагностику и не всегда доступно, сделать это важно, так как исходный показатель необходим для оценки эффективности лечения в дальнейшем. Отсутствие данных о ВН не должно быть критерием для отсрочки начала АРТ или причиной исключения пациента из группы кандидатов на предоставление АРТ.

4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости

Распространенность устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам варьирует в разных странах и обусловлена несколькими факторами, включая продолжительность периода времени с того момента, когда АРТ стала доступной, какое проводилось лечение (монотерапия или использовали два препарата) и приверженностью лечению. В Западной Европе в многоцентровых исследованиях обнаружена устойчивость к АРВ-препаратам у 10% лиц с ВИЧ-инфекцией, впервые выявленной между 1996 и 2002 г. (32). В исследовании, проведенном в 40 городах США, частота первичной устойчивости составила 14% (33). Самые высокие показатели получены в Испании (26%) (34) и в Сан-Франциско (19%) (35). В странах, где использование АРТ имеет недолгую историю или АРТ вообще не применялась, риск передачи устойчивых штаммов ВИЧ намного ниже, и рекомендованные (раздел II.4.2 ниже) схемы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) первого ряда эффективны у пациентов, не получавших лечения ранее. Очень важно использовать стратегии, основанные на данных популяционных исследований лекарственной устойчивости ВИЧ на местах. Это позволит наблюдать за появлением и распространением устойчивых к АРВ-препаратам штаммов вируса и действовать, основываясь на раннихстораживающих индикаторах устойчивости, чтобы свести к минимуму частоту появления устойчивых штаммов и их дальнейшее распространение.

ВОЗ не рекомендует проводить исследование чувствительности ВИЧ к АРВ-препаратам в индивидуальном порядке перед началом АРТ в тех учреждениях, где в государственной системе здравоохранения лечение проводится только по одной схеме первого ряда, поскольку в этом случае любой полученный результат не повлияет на предоставление АРТ. В отличие от этого, результаты дозорного эпидемиологического надзора, показывающие, что на популяционном уровне устойчивость превышает 5% (36, 37), необходимо принимать во внимание и адаптировать национальные рекомендации, касающиеся АРТ первого ряда. Дополнительную информацию об исследованиях лекарственной устойчивости можно найти в Приложении 3. Там, где позволяют ресурсы, и в государственной системе здравоохранения лечение проводится с использованием не одной схемы первого ряда, исследование устойчивости перед началом АРТ может помочь в выборе оптимальной схемы АРТ; вероятно, стоимость и ограниченная доступность исследования лекарственной устойчивости, будут препятствием для использования этого метода во многих учреждениях (38-40).

4.2. Схемы ВААРТ первого ряда

Для схем ВААРТ первого ряда рекомендуется комбинировать два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) с одним нунуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ).

Таблица 7. Рекомендованные схемы ВААРТ первого ряда	
Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин + ламивудин + (эфавиренз ^а или невирапин) или тенофовир + эмтрицитабин + (эфавиренз ^а или невирапин) или абакавир + ламивудин + (эфавиренз ^а или невирапин)

^а Эфавиренз выделен как предпочтительный ННИОТ.

(Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4).

4.2.1. Рекомендации по выбору НИОТ

- Базовый компонент схемы АРТ первого ряда представляет собой комбинацию двух НИОТ. Одним из них должен быть ламивудин или эмтрицитабин (39); эмтрицитабин рассматривается как эквивалент ламивудина по эффективности и по токсичности (41). Второй, чаще всего используемый аналог тимидина, – зидовудин. По зидовудину накоплено наибольшее количество данных и клинического опыта, поскольку он был первым из известных АРВ-препаратов.
- Ставудин – другой тимидиновый аналог. Он производится в нескольких комбинациях с фиксированной дозировкой, дешевле, чем зидовудин, и поэтому широко использовался во многих странах. Однако у этого препарата плохой профиль токсичности, а последние исследования показали высокую частоту отдаленных побочных эффектов (42-49). Этот препарат был исключен из многих национальных и международных рекомендаций, касающихся начала АРТ. Он все чаще используется как резервный препарат для замены зидовудина (замена препарата в пределах одного класса), если это необходимо из-за проявлений токсичности и побочных эффектов. На сегодняшний день у всех пациентов (независимо от массы тела) рекомендуется использовать низкую дозировку ставудина (30 мг) для уменьшения отдаленного токсического эффекта.
- Из других НИОТ для АРТ первого ряда можно назначать тенофовир или абакавир в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином. Недавно в одном исследовании было показано, что комбинация тенофовир + эмтрицитабин немного эффективнее комбинации зидовудин + ламивудин при использовании этих комбинаций с эфавирензом (42). Возможно, это объясняется меньшей частотой побочных эффектов в группе получавших тенофовир. Необходимы дальнейшие исследования. Также нужно отметить, что абакавир может вызывать опасный синдром гиперчувствительности, а тенофовир – нарушение функции почек, поэтому перед его назначением обычно рекомендуется исследовать функцию почек.
- Преимущество тенофовира и абакавира – в их профиле устойчивости, благодаря которому в дальнейшем можно использовать больше комбинаций НИОТ с ингибиторами протеазы (ИП) в схемах второго ряда. Недостатками этих препаратов являются: высокая стоимость, проблема доступности и трудности лицензирования, а также относительно небольшой опыт по применению в программах и недостаточный по сравнению с другими аналогами тимидина объем данных об их эффективности (43).
- Эти НИОТ доступны (или, видимо, скоро должны пройти оценку соответствия и будут доступны) в следующих комбинациях с фиксированной дозировкой (в одной таблетке) от производителей оригинальных и генерических препаратов:
 - зидовудин + ламивудин;
 - тенофовир + эмтрицитабин, тенофовир + ламивудин;
 - абакавир + ламивудин;
 - ставудин + ламивудин
- Дополнительное преимущество тенофовира/эмтрицитабина и абакавира/ламивудина – возможность приема один раз в сутки.

Другие НИОТ и некоторые их комбинации не рекомендуются для АРТ первого ряда (44). Необходимо соблюдение определенных правил при использовании АРВ-препаратов этого класса.

- Не комбинировать препараты, которые в английском написании содержат букву «d» - «d-drugs» (ddl, d4T – диданозин, ставудин).
- Не назначать диданозин и абакавир при имеющейся полинейропатии.
- Не использовать комбинацию зидовудин + ставудин.
- Не использовать комбинацию ламивудин + эмтрицитабин.

4.2.2. Рекомендации по выбору ННИОТ

- Существует два доступных ННИОТ – эфавиренз и невирапин, которые рекомендуются для АРТ первого ряда. Эффективность невирапина сравнима с эффективностью эфавиренза (50). При использовании обоих препаратов наблюдается выраженная токсичность и серьезные побочные эффекты, ограничивающие их широкое применение.
- В наибольшей степени изучена схема зидовудин + ламивудин + эфавиренз (51–53). Эту комбинацию из трех таблеток нужно принимать два раза в день. Эффект достигается быстро, ВН падает уже в первые две недели лечения по этой схеме, содержащей эфавиренз, число лимфоцитов CD4 растет примерно так же, как при других схемах, побочных эффектов немного.
- Необходимо избегать назначения эфавиренза пациентам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, женщинам детородного возраста, не использующим надежную контрацепцию, и в первом триместре беременности. В этих случаях альтернативой является невирапин.
- Невирапин может обладать острой гепатотоксичностью, которая, как выяснилось, связана с уровнем иммуносупрессии (54), поэтому его использование ограничивается женщинами с числом лимфоцитов CD4 <250/мкл и мужчинами с числом лимфоцитов CD4 <400/мкл. Более высокое содержание CD4 ассоциируется с более высоким риском проявления гепатотоксичности невирапина.
- При лечении невирапином необходимо постепенное увеличение дозы препарата. Для лучшей переносимости рекомендуется начинать с 200 мг невирапина 1 раз в сутки в течение 14 дней, а затем дозировка повышается до стандартной (200 мг 2 раза в сутки).
- Обычно следует предпочесть эфавиренз, если пациент получает одновременно рифампицин для лечения ТБ (подробнее см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).
- Комбинация из двух ННИОТ и одного НИОТ не рекомендуется (55).

4.2.3. Альтернативные схемы ВААРТ первого ряда

- В особых условиях, когда ННИОТ противопоказаны или ведение пациентов, получающих ННИОТ, представляет значительные трудности, можно рекомендовать схемы АРТ первого ряда, содержащие три НИОТ (например, зидовудин + ламивудин + абакавир или зидовудин + ламивудин + тенофовир). Преимущество подобных схем состоит в том, что они позволяют сохранить препараты класса ИП для АРТ второго ряда. Такие схемы можно использовать при следующих обстоятельствах:
 - непереносимость ННИОТ или устойчивость к ним;
 - психические расстройства;
 - имеющееся заболевание печени (повышение уровня АлАТ более чем в 3-5 раз) и подтвержденный цирроз;
 - коинфекция ВГВ или ВГС;
 - инфекция, вызванная ВИЧ-2, которому присуща устойчивость к ННИОТ;
 - одновременное лечение ТБ у женщин детородного возраста в случаях, когда невозможно гарантировать надежную контрацепцию и нельзя использовать невирапин и усиленные ИП.
- Вирусологическая эффективность схемы зидовудин + ламивудин + абакавир кратковременно ниже, по крайней мере у пациентов с высокими исходными уровнями ВН, а иммунологическая эффективность сравнима с таковой схемы зидовудин + ламивудин + эфавиренз (51, 56).
- Многообещающей представляется схема зидовудин + ламивудин + тенофовир, но на сегодняшний день данных о ее использовании мало (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

- При использовании других схем из трех НИОТ (например, зидовудин + тенофовир + абакавир или тенофовир + ламивудин + диданозин) наблюдалась неприемлемо высокая частота вирусологической неэффективности лечения и появления мутации K65R (57, 58), поэтому их использовать не следует.
- Усиленные ИП обычно оставляют для АРТ второго ряда. АРВ-препараты этого класса в сочетании с двумя НИОТ используются в АРТ первого ряда в исключительных случаях (противопоказания к использованию ННИОТ, когда ни эфавиренз, ни невирапин назначить нельзя, а схема из трех НИОТ недоступна или считается неприемлемой):
 - психические расстройства;
 - повышение уровня АлАТ более чем в 3-5 раз;
 - беременность при числе CD4 250-350/мкл, особенно в 1-м триместре беременности (поскольку эфавиренз противопоказан);
 - инфекция, вызванная ВИЧ-2, которому присуща устойчивость к препаратам класса ННИОТ.
- Если схемы АРТ первого ряда, содержащие ИП неэффективны, остается весьма ограниченный выбор АРВ-препаратов для последующего лечения, во всяком случае в государственных системах общественного здравоохранения во многих странах. После неудачи при использовании схем с ИП наблюдается больше профилей устойчивости к другим препаратам, чем после неудачи лечения ННИОТ (точечная мутация в отношении класса ННИОТ). В связи с этим, как правило, рекомендуется оставлять ИП для АРТ второго ряда.

4.3. Приверженность АРТ

Для достижения оптимальных результатов лечения необходимо строгое соблюдение режима АРТ. Хорошо известно, что если пациент тщательно придерживается режима лечения, частота обусловленных ВИЧ-инфекцией заболеваний и смертность резко падают (59), а при нарушении режима приема препаратов быстро развивается лекарственная устойчивость (60). Уровень соблюдения назначений для эффективной АРТ окончательно не установлен (он может быть разным в зависимости от схемы АРТ), однако прием менее 95% доз ассоциируется со слабым вирусологическим и иммунологическим ответом, а прием 100% доз позволяет достичь еще большей эффективности, чем прием 95% доз (61, 62). Согласно последним данным, существует зависимость между устойчивостью к различным классам АРВ-препаратов и соблюдением режима лечения (63).

Низкий или недостаточный уровень приверженности лечению имеет отрицательные последствия для пациентов, здравоохранения и национальной экономики.

- У пациентов возникает опасность развития выраженной лекарственной устойчивости, неэффективности лечения и прогрессирования болезни (64, 65). Как правило, при переходе на новую схему после неудачного лечения пациентам еще труднее выполнять назначения (больше таблеток, больше побочных эффектов, ограничения, связанные с приемом пищи, токсичность, сложнее дозирование).
- С ростом числа устойчивых вирусов растет вероятность их передачи вновь инфицированным. Данные, полученные в США (66) и Европе (67), показывают, что такая первично приобретенная устойчивость встречается у пациентов все чаще, отрицательно сказываясь на результатах АРТ.
- С экономической точки зрения, лечение ВИЧ-инфекции, вызванной устойчивыми штаммами вируса, будет требовать более широкого использования схем второго ряда, а также резервных схем, которые, как правило, дороже схем первого ряда.
- Плохое соблюдение режима лечения повышает риск прогрессирования болезни, следовательно, увеличивает затраты на лечение ОИ (68).

4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения

Персонал, обеспечивающий лечение и помощь, должен выявлять возможные факторы, которые приводят к плохому соблюдению режима лечения, и содействовать их устранению.

Факторы, относящиеся к пациенту, и оказание поддержки для их устранения

Роль самих пациентов является определяющей. Невозможно предсказать, насколько тщательно пациент будет соблюдать режим лечения. Исследования влияния пола, расы, возраста, пути заражения и уровня образования на приверженность лечению дали противоречивые результаты (69). Кроме того, у одного и того же больного с течением времени уровень приверженности может меняться (70). Время от времени у большинства ЛЖВ, получающих лечение, наблюдается низкий уровень приверженности.

К возможным причинам плохого соблюдения режима лечения относятся:

- употребление наркотиков и алкоголя (пациент может нарушать регулярность приема препаратов);
- плохое питание из-за бедности или других причин;
- религиозные убеждения (71);
- страх, что из-за регулярного приема препаратов ВИЧ-статус перестанет быть тайной;
- психические заболевания (72);
- страх побочных эффектов и сомнения в необходимости приема препаратов (73).

Возможные методы поддержки высокого уровня приверженности:

- разъяснение необходимости АРТ;
- преодоление заблуждений пациента;
- регулярная оценка соблюдения режима АРТ;
- помощь «равных», близких и пр. (группы взаимопомощи, друзья, другие лица, оказывающие поддержку пациентам);
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;²
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

Факторы, относящиеся к медицинским работникам

Помогая пациентам соблюдать режим терапии, медработники должны четко понимать необходимость высокого уровня приверженности и роль соблюдения режима лечения в развитии устойчивости. Профессионалы, работающие с ЛЖВ, должны постоянно повышать уровень знаний о способах повышения приверженности лечению. Существует ряд стратегий, которые должны помочь персоналу обеспечить высокий уровень приверженности АРТ.

- Во всех центрах по лечению ВИЧ-инфекции необходимо иметь письменный план укрепления приверженности терапии и регулярно пересматривать стратегию по ее повышению.
- Медицинских работников нужно привлекать к участию в программах укрепления приверженности (74).
- Изучение предпочтений пациентов в отношении лечения может способствовать повышению приверженности.
- Помощь в улучшении соблюдения режима лечения необходимо предлагать всем пациентам, поскольку у всех в процессе лечения могут наблюдаться колебания уровня приверженности.

² Можно обратиться за помощью к медсестрам, фармацевтам, членам семьи, использовать график приема препаратов, аптечки-органайзеры с часами, «привязать» прием препаратов к текущему распорядку дня, ознакомиться с рекомендациями для путешественников и с опытом других пациентов.

- Предоставление помощи в соблюдении режима лечения необходимо продолжать как при назначении схем второго ряда, так и резервных схем лечения. Неэффективность лечения – важнейший повод для укрепления приверженности и оказания поддержки (75).
- Поскольку тщательное соблюдение режима лечения требует постоянных, а не разовых усилий (76), поддержку необходимо предлагать как в начале АРТ и при изменении схемы лечения, так и во время плановых визитов.
- Медицинские работники должны быть уверены в том, что пациент хорошо понимает особенности ВИЧ-инфекции и существование связи между соблюдением назначений и развитием лекарственной устойчивости; знает о требованиях, касающихся приема назначенных препаратов, и о возможных побочных эффектах. Устная информация должна подкрепляться письменными рекомендациями.
- Персонал, обеспечивающий лечение и помощь, должен предлагать пациентам использовать все способы, облегчающие соблюдение режима лечения (от ведения дневника или графика приема препаратов, использования аптечки-органайзера и электронных напоминающих устройств, до привлечения членов семьи и друзей, которые будут напоминать о приеме таблеток) (77).
- Соблюдение режима терапии улучшается, если пациенты положительно оценивают свои отношения с врачом и другим персоналом (78).
- Первый раз необходимо провести оценку соблюдения режима лечения через два дня после начала терапии или замены схемы, для того, чтобы выяснить, нуждается ли пациент в дополнительной информации или в решении проблем, оставшихся без внимания.
- Сотрудничество между клиническими учреждениями и организациями, работающими в сообществе, может помочь донести необходимую информацию до населения; это особенно касается труднодоступных популяций и некоторых этнических групп.

Факторы, относящиеся к схеме лечения, и стратегии по их устранению

- При схемах, требующих приема препаратов более двух раз в сутки, режим лечения соблюдается хуже (79), хотя, по-видимому, нет различий в соблюдении режима при назначении схем с приемом препаратов один или два раза в сутки (80). При использовании схем с приемом препаратов один или два раза в сутки пациенты принимают больше доз своевременно. Многофакторный анализ показал, что прием доз с опозданием приводит к неэффективности лечения (81).
- Вероятность снижения ВН ниже 50 копий/мл через 48 недель лечения была выше при назначении схем с небольшим числом таблеток (80).
- Уровень приверженности лечению не коррелирует с каким-либо определенным классом АРВ-препаратов. Однако противоречивые требования, касающиеся зависимости приема различных препаратов от приема пищи, могут затруднять соблюдение режима (82).
- На соблюдение режима лечения могут влиять опасные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Пациенты могут пропускать прием препаратов из-за тошноты или рвоты, а усталость может заставить пациента пропустить время приема последней дозы препарата (83).

К методам поддержки приверженности лечению относятся:

- оценка факторов, связанных с образом жизни пациента (режим питания, сна, работы и др.) и их коррекция в соответствии с режимом лечения;
- оценка индивидуальных предпочтений пациента, касающихся лечения (размер таблеток, лекарственные формы, число препаратов, ограничения, связанные с приемом пищи и др.);
- демонстрация пациенту, как выглядят таблетки, перед выбором схемы лечения;
- просвещение по вопросам, связанным с побочными эффектами; предоставление рекомендаций, как справиться с их проявлениями; оказание поддержки;
- выдача препаратов в небольших количествах через короткие промежутки времени может помочь:

- выявить возможные проблемы с соблюдением режима лечения до того, как они приведут к развитию устойчивости;
- ограничить возможность прерывания лечения и неправильного применения препаратов;
- использование схем с приемом препаратов один раз в день и комбинаций с фиксированной дозировкой; это позволяет уменьшить количество таблеток и полезно на ранних стадиях лечения;
- непосредственное наблюдение за приемом препаратов, особенно в клинических условиях.

4.4. Эффективность и неудачи АРТ

Все пациенты должны находиться под регулярным наблюдением опытных клиницистов. В идеале иммунологические и вирусологические тесты должны быть доступны всем пациентам. Об успехе АРТ можно судить по клиническим, иммунологическим или вирусологическим критериям (см. табл. 8).

Таблица 8. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ				
	Вирусологические		Иммунологические	Клинические
Показатель	Вирусная нагрузка		Число CD4	Клиническая стадия
Сроки ^а	24 недели	48 недель	24-48 недель	Через 12 недель после начала терапии у пациента не должно быть симптомов или их должно быть мало
Предлагаемые диапазоны значений ^б	<400 копий/мл	<50 копий/мл	Повышение от исходного уровня как минимум на 50-100 клеток/мкл	Стадия 1 или 2 ^б

^а Цифры, касающиеся сроков и предлагаемых диапазонов значений, не следует рассматривать как абсолютные.

^б Более подробная информация о воспалительном синдроме восстановления иммунитета (ВСВИ) в разделе II.5.3 ниже.

Неудачу АРТ первого ряда можно выявить с помощью критериев трех типов: клинических, иммунологических и вирусологических. Эти три критерия будут являться отражением трех различных аспектов неэффективности лечения. Кроме того, оказалось, что, не имея убедительных клинических данных о продолжительности последующего ответа на АРТ второго ряда, трудно узнать, что является наилучшим индикатором, с помощью которого можно определить, когда переходить на другую схему, и какие пороговые значения или уровни показателей использовать. Существуют различные точки зрения относительно того, нужно ли пациенту, получающему «неудачную» схему лечения, независимо от использовавшегося критерия, переходить на АРТ второго ряда, и когда это сделать. Не существует четкого консенсуса на глобальном уровне по определению неудачи лечения. В настоящее время в различных учреждениях в качестве вирусологических, иммунологических и клинических критериев неэффективности лечения используются разные биологические конечные показатели.

4.4.1. Вирусологический ответ

- ВН – самый ранний показатель успеха или неудачи лечения, который почти на месяц опережает изменения числа лимфоцитов CD4. В редких случаях наблюдается парадоксальная реакция (вирусологический ответ на лечение не сопровождается иммунным ответом), поэтому при оценке ВН необходимо оценивать и число лимфоцитов CD4.
- Если ВН не снизилась до <400 копий/мл к 24-й неделе лечения или до <50 копий/мл к 48-й неделе лечения, это указывает на неполноценный иммунный ответ.

- Если ВН уже снизилась до неопределяемого уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом 4–8 недель показало, что она вновь возросла до >400–1000 копий/мл, существует риск вирусологической неэффективности лечения (84).⁴
- Небольшие подъемы ВН от неопределяемого уровня до 50–200 копий/мл («всплески») могут регистрироваться и без развития устойчивых штаммов вируса (погрешности измерений), но, тем не менее, это должно стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения (86). В подобной ситуации может быть полезен терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) концентрации препаратов в сыворотке. Любой «всплеск» необходимо устранить в течение 4 недель.
- Если причина вирусологической неэффективности (например, нарушение режима приема, субоптимальные концентрации препаратов в сыворотке, лекарственные взаимодействия и т.п.) не выявлена, необходимо обсудить вопрос о переходе на схему второго ряда.⁴

4.4.2. Иммунологический ответ

- Показатели числа лимфоцитов CD4 сами по себе могут использоваться для оценки неудачи или успеха лечения.
- В среднем за первый год лечения у пациентов, не получавших раньше АРВ-препаратов, число лимфоцитов CD4 увеличивается примерно на 150/мкл (87, 88). Отсутствие повышения числа лимфоцитов CD4 более чем на 50/мкл в течение первого года АРТ свидетельствует об иммунологической неэффективности лечения.
- Если через 6 месяцев число лимфоцитов CD4 не повысилось, необходимо вновь оценить, как соблюдается режим лечения и обеспечить его выполнение.

4.4.3. Клинический ответ

- Обычно клиническая стадия претерпевает обратное развитие, и у пациентов либо вообще не определяется симптомов (стадия 1), либо имеются минимальные симптомы и признаки, ассоциирующиеся с ВИЧ-инфекцией (стадия 2).
- Некоторые ОИ, свидетельствующие о стадии 3 или 4, могут рецидивировать. В частности, прогностическое значение кандидоза полости рта и пищевода, не всегда определенное.
- Однако, как правило, появление после начала АРТ новых или рецидивирующих признаков, характерных для стадии 3 или 4 (ОИ или другие, обусловленные ВИЧ-инфекцией заболевания) свидетельствуют о клинической неэффективности лечения.

4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом

У некоторых пациентов, получающих ВААРТ, несмотря на постоянно низкий, но определяемый уровень вирусемии (подавление ВН меньше обычного установленного значения), число лимфоцитов CD4 может оставаться стабильным или даже повышаться (89–91). При анализе результатов обширных межкогортных исследований даже у пациентов, у которых отмечена вирусологическая неэффективность лечения препаратами 3 классов и которые продолжали получать ВААРТ, вирусемия <10 000 копий/мл или подавление ВН как минимум на 1,5 log копий/мл по сравнению с исходным уровнем (до лечения) не сопровождалось снижением числа клеток CD4 (92, 93).

⁴ Штаб-квартира ВОЗ отмечает, что оптимальное значение ВН, при котором необходимо изменить схему АРТ, не установлено. Однако показатели, превышающие 10 000 копий/мл, ассоциировались с последующим клиническим прогрессированием болезни и значительным снижением числа CD4. На глобальном уровне ВОЗ, в качестве временной рекомендации для перехода на ВААРТ второго ряда, предлагает в учреждениях с ограниченными ресурсами ориентироваться на показатель 10 000 копий/мл в случае, если уровень ВН используется в качестве критерия (85).

4.5. Схемы ВААРТ второго ряда

- При выявлении признаков неэффективности схемы ВААРТ первого ряда, рекомендуется перевести пациента на АРТ второго ряда, заменив все АРВ-препараты.
- АРТ второго ряда – это следующая схема, на которую следуют перейти сразу же после выявленной неэффективности схемы первого ряда. ИП – это резерв для использования в схемах второго ряда. В качестве оптимального решения рекомендуются усиленные ритонавиром ИП, дополненные двумя АРВ-препаратами из класса НИОТ (схемы второго ряда представлены в табл. 9).

ТАБЛИЦА 9. Схемы АРТ второго ряда, рекомендованные для лечения взрослых и подростков	
Схемы первого ряда	Схемы второго ряда после неудачного лечения
Зидовудин + ламивудин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + абакавир или лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + тенофовир + абакавир или лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + тенофовир + (зидовудин + ламивудин)^b</p>
Тенофовир + эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + абакавир или лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + зидовудин</p>
Абакавир + ламивудин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + зидовудин или лопинавир/ритонавир^a (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + зидовудин + тенофовир (+ ламивудин)^b</p>

^a Лопинавир/ритонавир в данной таблице выделен как предпочтительный из всех усиленных ритонавиром ИП, однако в зависимости от приоритетов различных программ предоставления лечения его можно заменить на другой усиленный ИП (например, атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир или индинавир/ритонавир). В отсутствие «холодовой цепи» в качестве ИП можно назначить нелфинавир, однако он считается менее активным, чем усиленные ритонавиром ИП.

^b Зидовудин + ламивудин указаны здесь из стратегических соображений, поскольку неудача схем первого ряда позволяет предположить устойчивость к ним обоим. Однако зидовудин может предотвратить или задержать развитие мутации K65R, а ламивудин будет поддерживать мутацию M184V, которая снижает способность вируса к репликации, а также в некоторой степени восстанавливает чувствительность к зидовудину. Следует заметить, что клиническая эффективность такой тактики в данной ситуации не доказана.

Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4.

4.5.1. Рекомендации по выбору НИОТ

- Минимальные изменения при выборе схемы второго ряда – два новых НИОТ. Никогда не меняйте только один препарат при подозрении на устойчивость.
- Если первая схема АРТ включала зидовудин + ламивудин, то абакавир с диданозином (или тенофовир с диданозином в скорректированной дозе и при тщательном наблюдении) можно выбрать для схемы второго ряда (94).
- Пациентам, которые в составе схемы первого ряда получали тенофовир или абакавир из-за высокой вероятности развития лекарственной устойчивости полезно включить в схему второго ряда зидовудин (95). Например, мутация K65R, возникающая под воздействием тенофовира и абакавира повышает чувствительность вируса к зидовудину (96, 97).

- Ламивудин пригоден также и при устойчивости к нему, так как он поддерживает мутацию 184V, которая снижает жизнеспособность вируса и повышает его чувствительность к зидовудину (96).

4.5.2. Рекомендации по выбору ИП

- Если первая схема включала ННИОТ, вторая должна включать ИП.
- Большинство ИП «усилены» низкими дозами ритонавира (последний тоже является ИП) – 100 мг 2 раза в сутки. Исключение составляет нелфинавир – его концентрации повышаются при приеме не с ритонавиром, а с пищей. Усиливающее действие ритонавира основано на подавлении изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP), в результате чего повышаются концентрации основных ИП (за исключением нелфинавира) (98). Ритонавир используется только для усиления других ИП и не эффективен в качестве самостоятельного АРВ-препарата.
- ИП отличаются между собой по числу мутаций, необходимых для развития устойчивости к ним (так называемый генетический барьер), а также по побочным эффектам.
- Одним из препаратов с самым высоким генетическим барьером является усиленный лопинавир (лопинавир/ритонавир) (99).
- Профили устойчивости усиленных ритонавиром атазановира, фосампренавира, индинавира и саквинавира различаются мало, и клинического значения это почти не имеет.
- Нелфинавир, по-видимому, уступает другим ИП, но его использование во время беременности хорошо изучено. При неэффективности нелфинавира обычно обнаруживается мутация D30N; перекрестной устойчивости к другим ИП она не вызывает (100, 101).
- Лопинавир/ритонавир – ИП выбора благодаря доказанной активности (102). Этот препарат доступен в форме с фиксированной дозировкой, требует приема относительно небольшого количества таблеток и хорошо переносится. В Европе одобрена новая таблетированная форма лопинавира/ритонавира, которая не требует хранения в холодильнике (прием 2 таблетки 2 раза в сутки) (103).
- Недавно проведенные исследования (104, 105) показали сходную эффективность саквинавира и фосампренавира, усиленных ритонавиром, и лопинавира/ритонавира, но только у пациентов, ранее не получавших АРВ-препараты. Прямых сравнений лопинавира/ритонавира с фосампренавиром - пролекарственной формой ампренавира (АРВ-препарат класса ИП, который принимают один раз в сутки) и с новой лекарственной формой саквинавира (таблетки по 500 мг) не проводилось. Поэтому имеются только косвенные данные. Необходимы дальнейшие исследования по сравнению эффективности усиленных ИП у пациентов, уже получавших АРВ-препараты.
- Выбирая ИП, необходимо учитывать возможные побочные эффекты, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациента.
- Если схема первого ряда, содержащая ИП, оказалась неэффективной, выбор схемы второго ряда в основном зависит от профиля лекарственной устойчивости. Если нет возможности определить профиль устойчивости, причиной неэффективности схемы первого ряда следует считать устойчивость к входящим в нее ИП (по поводу критериев эффективности и неудач АРТ см. раздел II.4.4 выше).
- Варианты замены в тех случаях, когда схемы первого ряда, содержащие ИП, неэффективны:
 - зидовудин + ламивудин + ИП/ритонавир → абакавир + диданозин + ННИОТ,
 - или один из резервных вариантов (см. раздел II.4.6 ниже).

4.6. Резервные схемы терапии

Если подтверждена неэффективность схемы второго ряда (по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям), решают вопрос о переходе на резервную схему терапии. Резервными называют схемы, включающие препараты, активные даже против штаммов с частичной лекарственной устойчивостью. Это сложные схемы, которые требуют от врача больших знаний и опыта в области АРТ. Крайне желательно провести исследование лекарст-

венной чувствительности. В некоторых случаях лучше подождать несколько месяцев, прежде чем начинать лечение по резервной схеме, хотя такая тактика небезопасна, особенно, если число лимфоцитов CD4 низкое.

- Если возможно, следует добавить два новых активных препарата, например, ингибитор слияния энфувиртид (106), который назначается 2 раза в сутки подкожно, и один из новых, усиленных ритонавиром ИП – типранавир (107, 108) или дарунавир (108-112).
- Генетический барьер для развития устойчивости к типранавиру/ритонавиру оказался даже выше, чем для лопинавира/ритонавира, а по эффективности типранавир/ритонавир равен лопинавиру/ритонавиру или превосходит его (113). Этот ИП в настоящее время используется только в резервных схемах терапии.
- Можно также использовать комбинацию из двух ИП (114-117), за исключением усиленного ритонавиром типранавира, который не комбинируется ни с каким другим ИП.

Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4.

4.7. Плановый перерыв в лечении

Большинство специалистов возражают против плановых перерывов в АРТ, однако в некоторых обстоятельствах это оправдано. Перерыв в лечении возможен, например, если в течение нескольких лет число лимфоцитов CD4 >500/мкл при полном подавлении репликации вируса. В этом случае делать перерыв необязательно, но желательно, так как пациент может начать пропускать прием препаратов, а это приведет к развитию лекарственной устойчивости. Во время планового перерыва в лечении число лимфоцитов CD4 обычно быстро падает до уровня, который был до начала АРТ, поэтому в первые три месяца после прерывания лечения лучше измерять число лимфоцитов ежемесячно. У некоторых пациентов число лимфоцитов CD4 на протяжении месяцев и лет остается достаточно высоким (обычно >350/мкл), а ВН низкой (1000–5000 копий/мл). Исследования целесообразности плановых перерывов в лечении продолжаются (118–122), так же, как и обсуждение этого вопроса пациентами и специалистами по АРТ. Однако недавно проведенные в США многоцентровые исследования показали, что тактика ведения пациентов, предусматривающая плановые перерывы в лечении, может повышать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции, появления осложнений, не связанных со СПИДом (заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания), и смерти (123); это послужило причиной прекращения специального исследования в группе пациентов, получавших лечение в соответствии со стратегией, предусматривающей плановые перерывы. Учитывая эти результаты и недостаточные доказательства преимуществ такой стратегии, полученные в других исследованиях, ВОЗ не рекомендует ее использовать (за исключением клинических испытаний).

5. Клиническое наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией

С того момента, как у пациента диагностирована ВИЧ-инфекция, необходимо обеспечить ему предоставление постоянной помощи и наблюдения.

5.1. Мониторинг лабораторных показателей до начала АРТ

- Подсчет числа CD4
 - Повторять один раз каждые шесть месяцев, за исключением случаев получения неожиданных результатов или появления непредвиденных состояний (быстрое падение числа CD4 или выявление ОИ).
 - Если вопрос о начале АРТ находится в процессе обсуждения (число лимфоцитов CD4 ≤350/мкл), повторять определение числа CD4 раз в три месяца. В среднем по статистике у всех пациентов число CD4 снижается на 50/мкл в год, но иногда их концентрация может снижаться очень быстро, особенно на фоне сопутствующих инфекций.

- Вирусная нагрузка
 - Измерение ВН стоит дорого, однако неконтролируемая АРТ обходится намного дороже (бесполезный прием препаратов, госпитализация в случае неэффективности лечения). Кроме того, значительно возрастает риск дальнейшей передачи ВИЧ, так как интенсивность передачи при высокой ВН повышается.
 - Если возможно, ВН необходимо определять с той же периодичностью, что и число лимфоцитов CD4. ВН позволяет судить об активности репликации вируса. Низкая ВН (1000–5000 копий/мл) указывает на медленное прогрессирование инфекции, а высокая (>100 000 копий/мл) – на высокий риск быстрого прогрессирования.
- Общие лабораторные исследования (см. табл. 3 выше) следует повторять каждые 6 месяцев, если вопрос о начале АРТ не пересматривался и не изменялись другие обстоятельства (появление сопутствующих заболеваний, беременность и т. д.)

5.2. Мониторинг лабораторных показателей у пациентов, получающих АРТ

Первый показатель, по которому можно судить об эффективности АРТ, — это снижение ВН; иммунологический ответ на лечение (число лимфоцитов CD4) зависит от ВН и, следовательно, проявляется позднее. Для оценки результатов АРТ лучше использовать оба показателя — ВН и число лимфоцитов CD4.

- Вирусная нагрузка
 - Для оценки эффективности АРТ ВН необходимо измерить через 4–8 недель после начала терапии. Обычно ВН перестает определяться в крови в течение 16–24 недель лечения.
 - В дальнейшем следует измерять ВН раз в 3–4 месяца.
 - Как только уровень ВН падает ниже порогового уровня метода определения - <50 копий/мл (или 60–70 копий/мл в зависимости от метода), необходимо следить, чтобы ВН оставалась на этом уровне и в дальнейшем.
- Число лимфоцитов CD4 нужно измерять каждые 6 месяцев, за исключением случаев неэффективности лечения.
- Общий набор лабораторных исследований (табл. 3 выше) нужно повторять раз в 6 месяцев, если не было замены АРВ-препаратов или не появились какие-либо другие обстоятельства.
- Частота лабораторных исследований зависит от используемых АРВ-препаратов (см. табл. 10).

Таблица 10.	Сроки проведения лабораторных исследований в зависимости от назначенных АРВ-препаратов							
	Перед началом лечения	2-я нед	4-я нед	8-я нед	16-я нед	24-я нед	36-я нед	48-я нед
Вирусная нагрузка	X			X		X	X	X
Число лимфоцитов CD4	X			X		X	(X)	X
Общий анализ крови	X		X	X	X (зидовудин)	X	(X)	X
Биохимические показатели функции печени	X	X (невирапин)	X	X (невирапин, зидовудин, ИП)	X (невирапин, ИП)	X	(X)	X
Холестерин, триглицериды	X (ИП)				X (ИП)			X (ИП)
Показатели функции почек	X	X (тенофовир)	X (тенофовир, индинавир)			X	(X)	X

x: лабораторное исследование показано независимо от используемых АРВ-препаратов; x (АРВ-препарат): исследование показано пациентам, которые получают указанный в скобках препарат; (x): необязательный тест.

5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

ВСВИ развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с числом лимфоцитов менее 100/мкл. Бессимптомные (и потому не выявленные) ОИ на фоне АРТ могут проявиться воспалительной реакцией, обусловленной восстановлением и активацией иммунной системы (124, 125), что позволяет их диагностировать. ВСВИ может наблюдаться у трети пациентов с ТБ, которые начали АРТ (85) (более подробная информация о ВСВИ у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»). Проявления ОИ часто бывают нехарактерными: атипичные микобактерии (комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* - МАК) могут вызвать абсцесс, а пневмоцистная пневмония (ПЦП) может протекать с необычными изменениями на рентгенограмме легких. Предполагается, что ВСВИ развивается примерно у 10% пациентов. Чаще всего возбудителем ОИ является МАК или ЦМВ; также могут наблюдаться обострения пролеченной ПЦП (126). Как правило, следует лечить ОИ и продолжать АРТ. Полезными бывают низкие дозы преднизолона (20–60 мг/сут). АРТ необходимо прервать, если пациент нерегулярно принимает АРВ-препараты из-за побочного действия лекарств, используемых для лечения ОИ, или при боли в пищеводе (цитомегаловирусный, герпетический или кандидозный эзофагит).

5.4. Мониторинг приверженности лечению

У каждого пациента во время плановых визитов нужно оценивать, насколько тщательно соблюдается режим АРТ. Для этого используют различные методы (см. Приложение 5), но лучше всего пользоваться стандартными вопросниками, которые необходимо предлагать пациенту/пациентке раз в две недели или раз в месяц.

При повышении ВН после того, как ее удалось снизить, врач обязательно должен обсудить с пациентом вопрос соблюдения режима лечения. Использование открытых вопросов, для того чтобы выяснить, как пациент соблюдает режим АРТ, предпочтительнее, поскольку позволяет получить развернутые ответы.

Оптимизация приверженности лечению в первые 4–6 месяцев после начала АРТ (127) является решающим фактором, обеспечивающим долговременную иммунологическую и вирусологическую эффективность АРТ. Из многообразия различных способов укрепления приверженности наиболее важными являются меры по улучшению соблюдения режима лечения в первые месяцы АРТ (127–131).

Поддержка соблюдения режима лечения должна быть частью повседневной работы всего персонала, оказывающего помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его потребностей на данном этапе лечения. При каждом визите пациента медработник должен убедиться, что пациент:

- имеет моральную и практическую поддержку;
- приспособил прием препаратов к своему распорядку дня;
- понимает, что несоблюдение режима лечения приводит к лекарственной устойчивости;
- осознает, что нужно принимать все дозы;
- не чувствует стеснения при приеме препаратов в присутствии других лиц;
- не пропускает визитов к врачу;
- знает о взаимодействиях АРВ-препаратов и их побочных эффектах;
- осведомлен о тревожных симптомах и других обстоятельствах, при которых он должен обратиться к врачу (132, 133).

Когда пациент уже получает АРТ, могут появиться другие проблемы, требующие своевременного обсуждения:

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и в улучшении его долгосрочных результатов (134);
- коррекция лекарственных взаимодействий и доз.

5.5. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов

Побочные эффекты при приеме АРВ-препаратов, особенно ИП, - распространенное явление (см. табл. 11).

- Лопинавир/ритонавир и нелфинавир могут вызвать острую диарею.
- Лопинавир/ритонавир ассоциируется с гиперлипопропротеидемией (особенно гипертриглицеридемией).
- Почти все ИП могут нарушать липидный обмен.
- Отдаленные побочные эффекты и риск сердечно-сосудистых осложнений требуют оценки в долгосрочных исследованиях.

Токсичность может быть причиной замены назначенного АРВ-препарата в той же схеме. Переход на другую схему лечения из-за проявлений токсичности не рекомендуется.

Таблица 11. Подтвержденная токсичность АРВ-препаратов и предложения по тактике ведения пациентов при ее проявлениях		
АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Некроз печени (угрожающий жизни)</i>		
Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ • Обычно проявляется в первые 6—18 недель лечения, после 48-й недели наблюдается редко • Развивается у 1—2% пациентов, получавших невирапин; риск выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл и у мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценивать биохимические показатели функции печени на 2-, 4-, 8-, 16-й неделе лечения и затем раз в 3 месяца • Лечение симптоматическое • Некроз печени угрожает жизни; в тяжелых случаях нужно отменить все препараты сразу
<i>Лактацидоз (угрожающий жизни)</i>		
Риск по убыванию: <ul style="list-style-type: none"> • Ставудин с диданозином • Диданозин • Ставудин • Зидовудин 	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром • 1—10 на 1000 пациентов в год для диданозина и ставудина 	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдать за появлением клинических признаков лактацидоза; определять ранние признаки (КФК, HCO³⁻) • Симптоматическое лечение бикарбонатом • Заменить препарат на абакавир, тенофовир, ламивудин или эмтрицитабин
<i>Гиперчувствительность (при повторном назначении абакавира угрожает жизни: анафилактический шок)</i>		
Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка и сыпь (почти всегда), слабость и тошнота • 5%, после 6-й недели лечения развивается редко 	<ul style="list-style-type: none"> • Осматривать кожу; не начинать лечение абакавиром вместе с другими препаратами, вызывающими сыпь • При уверенности в диагнозе отменить абакавир, и больше лечение им не возобновлять • Заменить абакавир на зидовудин, тенофовир или ставудин
<i>Синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла</i>		
Невирапин Реже эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, сыпь с пузырьками, миалгия • Невирапин — 0,3%; эфавиренз — 0,1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Осматривать кожу • Назначить антибиотики; проводить интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно в ожоговом центре

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Панкреатит</i>		
Риск по убыванию: • Ставудин с диданозином • Диданозин • Ставудин	<ul style="list-style-type: none"> • Боль, высокая активность липазы. • Диданозин 1—7%, при коррекции дозы - реже 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за активностью липазы • Симптоматическое лечение: обезболивание, парентеральное питание; отменить препарат • Заменить препарат на зидовудин, тенофовир или абакавир
<i>Нефротоксичность</i>		
Тенофовир	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность и синдром Фанкони • Чаще развивается у пациентов с исходными нарушениями функции почек (135) 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за сывороточным уровнем креатинина, с осторожностью назначать больным с почечной недостаточностью в анамнезе • Симптоматическое лечение • Возобновить лечение тенофовиром, снизив дозу (необходимо знать клиренс креатинина: препарат принимать через день) • Заменить тенофовир на зидовудин, абакавир или ставудин
<i>Анемия</i>		
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия, нейтропения (небольшое снижение — нормальное явление при лечении зидовудином) • 1—4%, зависит от дозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Сделать анализ крови через 2, 4, 8 и 12 недель лечения. Часто обнаруживается макроцитоз и анемия легкой степени (уровень гемоглобина до 10 г%) • Лечение: трансфузия препаратов эритропоэтина (очень дорогие) или замена зидовудина на другой НИОТ (тенофовир, абакавир или ставудин)
<i>Периферическая нейропатия</i>		
Диданозин, ставудин (d-препараты)	<ul style="list-style-type: none"> • Боль, парестезии в конечностях • 10—30%, может развиваться через несколько лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за симптомами нейропатии, предупредить пациента • Лечение: обезболивание, замена d-препарата на другой НИОТ (зидовудин, тенофовир или абакавир)
<i>Атрофия жировой ткани</i>		
Ставудин и другие НИОТ	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение жировой ткани в области щек и конечностей • Часто встречается при длительном лечении (митохондриальная токсичность) 	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдать за пациентом, сравнивать изменения с исходной картиной • Заменить ставудин на тенофовир или абакавир. Если атрофия необратима, прибегают к пластической операции
<i>Накопление жировой ткани</i>		
ИП	<ul style="list-style-type: none"> • Ожирение туловища, молочных желез, «бычий горб» • 20—80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Определять антропометрические показатели и сравнивать их с предыдущими • Заменить ИП на ННИОТ, если пациент тяжело переносит липодистрофию/липоатрофию; может потребоваться пластическая операция

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Сыпь</i>		
В порядке убывания: ННИОТ > ампренавир/фосампренавир > абакавир	<ul style="list-style-type: none"> • Пятнисто-папулезная зудящая сыпь • ННИОТ - 15%, ампренавир - 20%, абакавир - 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Часто измерять температуру тела и оценивать биохимические показатели функции печени и КФК • Исключить аллергию на другие препараты (триметоприм/сульфаметаксазол (ТМП/СМК), антибиотики); в некоторых случаях на фоне АРТ происходит спонтанное разрешение сыпи • Можно заменить невирапин на эфавиренз и наоборот; если сыпь сохраняется, попробовать другую схему
<i>Повышение активности аминотрансфераз</i>		
ННИОТ (все) и ИП (все)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение активности печеночных ферментов без других видимых причин. • При лечении ИП и ННИОТ 8—15% • Чаще развивается у пациентов с хроническим гепатитом В или С 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерять активность АлАТ каждые 3 месяца; исключить другие причины (гепатит, лекарственные средства) • Часто уровни ферментов нормализуются при продолжении лечения ННИОТ или ИП • Отменить ННИОТ или ИП
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
ИП (все), зидовудин, дидазозин	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и рвота, диарея • Распространенное явление 	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить другие причины (ЦМВ-колит, криптоспориديоз и микроспоридиоз при ВСВИ, который также может развиваться в первые недели после начала АРТ) • Если других причин диареи нет, назначить лоперамид; при тошноте и рвоте назначить метоклопрамид или ондансетрон
<i>Нарушения со стороны ЦНС</i>		
Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> • Ночные кошмары, нарушения концентрации, депрессия (риск самоубийства) • 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Предупредить пациента, собрать психиатрический анамнез, направить на консультацию к психиатру • Лечение обычно не требуется; симптомы проходят через 5—21 сутки
<i>Инсулинорезистентность</i>		
ИП (все, кроме атазанавира), особенно индинавир	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, повышение уровня глюкозы утром натощак • 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за уровнем глюкозы крови натощак. • Лечение: диета, физические упражнения, метформин или производные тиазолидиндиона • Заменить ИП на ННИОТ
<i>Гиперлипидемия</i>		
Ставудин > ИП (все кроме атазанавира)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня липидов в крови, повышение уровней ЛПНП, холестерина, триглицеридов (гипертриглицеридемия особенно выражена при лечении ставудином) • Частота варьирует 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерять уровни липидов натощак перед началом АРТ и каждые 6 месяцев • Лечить в соответствии с рекомендациями по лечению при повышении уровня липидов, холестерина и триглицеридов • Назначить гиполипидемические средства: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и производные фиброевой кислоты; соблюдать осторожность в отношении лекарственных взаимодействий (не назначать с симвастатином, ловастатином)

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Гипербилирубинемия</i>		
Атазанавир > индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня билирубина (безопасно; возможен зуд; длительного поражения печени не наблюдается, изменения обратимы) Частота варьирует 	<ul style="list-style-type: none"> Измерять уровень билирубина в крови и следить за симптоматикой Отменять препарат только при непереносимости. Заменить ИП
<i>Нефролитиаз</i>		
Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Боль в животе, гематурия, почечная колика 10—20% в год, при употреблении более 3 л жидкости в сутки — реже 	<ul style="list-style-type: none"> Следить за анализом мочи, уровнем креатинина Лечение как при других видах нефролитиаза

Источник: Bartlett (136).

5.6. Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия при АРТ могут быть серьезной проблемой. ЛЖВ приходится принимать множество различных лекарственных средств как для лечения самой ВИЧ-инфекции, так и ее осложнений, а также сопутствующих заболеваний.

При этом некоторые препараты вместе назначать нельзя, некоторые — можно. Последних большинство, однако их взаимодействия повышают риск побочных эффектов, которые необходимо внимательно отслеживать. Может снижаться эффективность контрацептивов. (См. также Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»). Лекарственные взаимодействия с ННИОТ и ИП приведены в табл.12 и 13.

Таблица 12.		Взаимодействия ННИОТ с некоторыми лекарственными средствами		
ННИОТ (препарат А) ^а		Вместе с.....(препарат В)	Результат взаимодействия	Значимость ^б
Эфавиренз	Невирапин			
+		Алкалоиды спорыньи	↑ уровня В	++(избегать)
	+	Противоаритмические средства: лидокаин, амиодарон, другие	↑ и ↓ уровней В	++(назначать с осторожностью)
+	+	Противосудорожные: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	↓ уровня В и/или А; взамен использовать габапентин	++
(+) ^в	+	Итраконазол, кетоконазол	(-) ^в уровень В	+
	+	Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑ уровня В	++
++	+	Мидазолам, алпразолам, триазолам	↑ уровня В	++
	+	Антагонисты кальция	↑ уровня В	++
+	+	Силденафил, варденафил, тадалафил	↑ уровня В	++
	+	Фентанил	↓ уровня А	++
+	+	Метадон	↑ уровня В	++
+	+	Контрацептивы	↑ и ↓ уровня В	++
+	+	Рифампицин, рифабутин	↑ и ↓ уровня В, ↓ уровня А (с осторожностью)	++
+	+	Препараты зверобоя	↓ уровня В	++
+	+	Варфарин	↑ уровня В	++

^а + или ++ в отношении препарата А означают степень его влияния на уровень препарата В.

^б **Значимость:** + означает, что взаимодействия могут быть клинически значимыми, ++ — что взаимодействия определено клинически значимы.

^в (+) или (-) — непостоянные результаты.

Источник: Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, (137—139).

Примеры прочтения таблиц:

1. Табл. 12, строка 6: эфавиренз сильно повышает уровни мидазолама, алпразолама и триазолама, а невирапин — не очень сильно. Повышение уровней этих препаратов имеет установленную клиническую значимость, однако совместное назначение препаратов допускается.

2. Табл. 13, строка 4: ампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир повышают уровни карбамазепина, клоназепама, фенитоина и фенобарбитала; при этом уровни самих этих ИП снижаются. Эти взаимодействия клинически значимы. Следует избегать любых комбинаций этих препаратов.

Таблица 13.		Взаимодействия ингибиторов протеазы с некоторыми лекарственными средствами							
Ингибитор протеазы (препарат А) ^а							Вместе с..... (препарат В)	Взаимодействие	Значимость ^б
Ам-пре-навир	Ата-зана-вир	Ин-ди-навир	Ло-пи-навир	Нел-фи-навир	Ри-тона-вир	Са-кви-навир			
					+		Фентанил, трамадол, гидрокодон	↑ уровня В	+
			+		+		Кодеин, морфин, метадон	↓ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Амиодарон, лидокаин, флекаинид	↑ уровня В	+
+		+	+	+	+	+	Карбамазепин, клоназепам, фенитоин, фенобарбитал	↑ уровня В ↓ уровня А	++ (избегать)
+	+	+			+		Трициклические антидепрессанты	↑ уровня В	+
	+				+		Все другие антидепрессанты	↑ уровня В	+
					+		Лоратадин	↑ уровня В	++
			+				Атоваквон	↓ уровня В	+
+	+	+	++	+	+	++	Бензодиазепины	↑ уровня В	++
					+		Бета-адреноблокаторы	↑ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Антагонисты кальция	↑ уровня В	++
	+				+	+	Кларитромицин, эритромицин при нарушении функции почек	↑ уровня В	+ (с осторожностью)
+		+		+	+	+	Кларитромицин, эритромицин	↑ уровня В и А	+
	+		+	+	+		Контрацептивы	↑ уровня В	++
+			+		+	+	Глюкокортикоиды	↑ уровня В ↓ уровня А	+
+	+	+	+	+	+	+	Циклоспорин	↑ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Алкалоиды спорыньи	↑ уровня В	++ (избегать)
+	++	+	+	+	+	+	Ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы	↓ уровня А	+ (с осторожностью) (++, атазана-вир — избегать)
+	++	+	+	+	+	+	H ₂ -блокаторы	↓ уровня А	++ (с осторожностью) (++, атазана-вир — избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Ловастатин, симвастатин	↑ уровня В	++ (избегать)
	+						Иринотекан	↑ уровня В	++ (избегать)

Ингибитор протеазы (препарат А) ^а							Вместе с..... (препарат В)	Взаимодействие	Значимость ^б
Ам-пре-на-вир	Ата-зана-вир	Ин-ди-на-вир	Ло-пи-на-вир	Нел-фи-на-вир	Ри-тона-вир	Са-кви-на-вир			
+		+	+	+		+	Кетоконазол, итраконазол	↑ уровня В ↑ уровня А	+
+	+	+	+	+	+	+	Пимозид	↑ уровня В	++ (избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Рифампицин	↑ уровня В ↓ уровня А	++ (избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Рифабутин	↑ уровня В ↓ уровня А	+ (с осторожностью, корректировать дозу)
+	+	+	+	+	+	+	Силденафил	Иногда ↑, иногда ↑ уровня В	++
+	+	+	+	+	+	+	Препараты зверобоя	↓ уровня А	++ (избегать)
	+						Тенофовир	↓ уровня А	++ (добавить ритонавир)
		+	+		+		Теofilлин	↓ уровня В	+
+	+		+		+		Варфарин	↑ уровня В	+

^а + или ++ в отношении препарата А означают степень его влияния на уровень препарата В.

^б **Значимость:** + означает, что взаимодействия могут быть клинически значимыми, ++ — что взаимодействия определено клинически значимы.

Источник: Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, (137—139).

III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Каждое медицинское учреждение должно на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число ВИЧ-инфицированных пациентов, наблюдающихся в учреждении (обратившихся хотя бы 1 раз за прошедшие 12 месяцев);
- число наблюдающихся в учреждении ВИЧ-инфицированных пациентов с показаниями к АРТ (число лимфоцитов CD4 <350/мкл);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, начавших ВААРТ;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ первого ряда;
- число пациентов, перешедших со схемы ВААРТ первого ряда на схему второго ряда;
- число пациентов, перешедших со схемы ВААРТ второго ряда на резервную схему;
- число пациентов, прервавших АРТ, с указанием причины (напр., смерть, токсичность/побочные эффекты, потерянные для дальнейшего наблюдения, недоступность АРВ-препаратов и т. д.);
- число умерших пациентов из числа получавших ВААРТ, с указанием причины смерти (напр., смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, напр., несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство);
- число пациентов, умерших в течение первого года ВААРТ;
- число умерших из числа всех ВИЧ-инфицированных пациентов, с указанием причины (напр., смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, напр., несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство).

Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (Предварительный версия для Европейского региона для лиц ≥ 15 лет с положительным результатом исследования на антитела к ВИЧ или другими лабораторными подтверждениями ВИЧ-инфекции)

Острая ВИЧ-инфекция

- Бессимптомное течение
- Острая лихорадочная фаза (острый ретровирусный синдром)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Себорейный дерматит
- Ангулярный хейлит
- Рецидивирующие язвы слизистой рта (два или более раз за последние 6 месяцев)
- Опоясывающий лишай (обширные высыпания в пределах одного дерматома)
- Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев)
- Онихомикозы
- Папулезная зудящая сыпь

Клиническая стадия 3

- Волосатая лейкоплакия полости рта
- Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца
- Рецидивирующий кандидозный стоматит (два или более раз за 6 месяцев)
- Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия)
- Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит

Клиническая стадия 4^a

- Туберкулез легких
- Внелегочный туберкулез (кроме лимфаденита)
- Необъяснимая потеря веса (более 10% в течение 6 мес.)
- Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ-инфекцией
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующая тяжелая или подтвержденная рентгенологически бактериальная пневмония (два или более раз в течение года)
- Цитомегаловирусный ретинит (\pm колит)
- Герпес, вызванный ВПГ (хронический или персистирующий не менее 1 месяца)
- Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Кардиомиопатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Нефропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Саркома Капоши и другие обусловленные ВИЧ-инфекцией новообразования
- Токсоплазмоз
- Диссеминированная грибковая инфекция (например, кандидоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз)
- Криптоспоридиоз
- Криптококковый менингит
- Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

^a Возможно включение в число критериев 4-й клинической стадии анального рака и Т-клеточной ходжкинской лимфомы при достаточных на то основаниях.

Источник: Европейское региональное бюро ВОЗ (140)

Приложение 3. Исследование лекарственной устойчивости

Для исследования лекарственной устойчивости вирусная нагрузка должна быть как минимум 500–1000 копий/мл. При полном подавлении репликации вируса провести исследование невозможно.

Генотипическое исследование устойчивости основано на анализе мутаций вирусной РНК. После амплификации вирусного генома его расшифровывают. По выявленным мутациям можно судить об изменениях чувствительности вируса к препаратам. Это косвенный способ оценки лекарственной устойчивости. Популяция устойчивого штамма должна составлять более 20% от общей популяции вируса в организме.

Виртуальное фенотипическое исследование устойчивости проводится путем компьютерной обработки результатов генотипических исследований с использованием больших баз данных фенотипических исследований для интерпретации результатов.

Фенотипическое исследование устойчивости, как и микробиологическое, оценивает способность вируса к репликации в культуре клеток в присутствии различных лекарственных препаратов. Результат сравнивают с репликацией дикого штамма вируса. Маркером активности препарата служит концентрация препарата, подавляющая 50% штаммов вируса (ПК50). По результатам исследования можно оценить степень устойчивости.

Какое исследование проводить

На сегодняшний день все исследования стоят дорого. Генотипическое исследование стоит 400 евро, фенотипическое — 800 евро (цена на 2005 г.). Ожидание результатов исследования может занимать несколько недель. Генотипическое исследование до начала терапии дает достаточное оснований для планирования лечения. При выборе схем первого и второго ряда от более дорогого фенотипического исследования можно отказаться. У пациентов со сложным анамнезом АРТ, множеством выявленных мутаций или необъяснимой неэффективностью лечения фенотипическое исследование может быть целесообразным. Во время проведения исследований устойчивости пациент должен продолжать лечение по прежней, неэффективной схеме, так как иначе дикий штамм вируса начнет преобладать над устойчивым. Стандартных рекомендаций по проведению фенотипического или генотипического исследования устойчивости не существует.

Приложение 4. Основные сведения об АРВ-препаратах

Таблица 15. Основные сведения об АРВ-препаратах						
Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
НИОТ						
Абакавир	ABC	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	При гиперчувствительности в анамнезе повторно препарат не назначать	Реакция гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, гриппоподобный синдром, симптомы со стороны ЖКТ и легких)	65R, 74V, 115F 184V/I
Диданозин	ddl	250 мг 400 мг	Масса тела ≥ 60 кг: таблетка 400 мг 1 раз в сутки, <60 кг: таблетка 250 мг 1 раз в сутки	Принимать через 2 ч после еды. Снизить дозу, если схема включает тенофовир. Не назначать с рибавирином	Периферическая полинейропатия, панкреатит, лактацидоз	65R, 74V
Зидовудин	ZDV	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки	Не назначать со ставудином; мутации 65R и 184V повышают чувствительность к препарату	Анемия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E
Ламивудин	3TC	300 мг 150 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки		Дирея (редко)	65R, 184V/I
Ставудин	d4T	30 мг	Капсула 30 мг 2 раза в сутки	Не назначать с зидовудином	Периферическая нейропатия, липодистрофия, повышение активности АлАТ/АсАТ	41L, 67N, 70R, 75T/M/S/ A, 210W, 215Y/F, 219Q/E
Тенофовир	TDF	300 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки	Снизить дозу диданозина, не комбинировать со ставудином; осторожно применять при почечной недостаточности (снизить дозу)	Почечная недостаточность	41L, 65R, 210W
Эмтрицитабин	FTC	200 мг	Капсула 200 мг 1 раз в сутки		Как у ламивудина	65R, 184V/I
Абакавир + ламивудин	KVX	600 мг абакавира, 300 мг ламивудина	1 таблетка 1 раз в сутки			

Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
Тенофовир+эмтрицитабин	TVD	300 мг тенофовира, 200 мг эмтрицитабина	1 таблетка 1 раз в сутки			
Зидовудин + ламивудин	CBV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина	1 таблетка 2 раз в сутки	При более высоких дозах зидовудина (использовались ранее) высокий риск побочных эффектов		
Зидовудин + ламивудин + абакавир	TZV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина, 300 мг абакавира	1 таблетка 2 раз в сутки	Не для приема 1 раз в сутки		
ННИОТ						
Делавирдин	DLV	200 мг 100 мг	2 таблетки по 200 мг 3 раза в сутки или 4 таблетки по 100 мг 3 раза в сутки	В Европе не используется	Сыпь, желудочно-кишечные нарушения, диарея	K103N/S, Y181C/I, P236L, G190A/S/E/Q/C, Y188L/H/C, V106A/M, K101E/P, M230L, K238T/ N, F318L, V179D/E
Невиррапин	NVP	200 мг	Таблетка 200 мг 2 раза в сутки	В течение первых 14 суток 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки	Сыпь, повышение активности печеночных ферментов	100I, 101E, 103N, 106A/ M, 108I, 179D/E, 181C/I, 188C/H, 190A/S, 230L
Эфавиренз	EFV	600 мг	Таблетка 600 мг 1 раз в сутки	Первую дозу принять вечером	Головокружение, нарушения сна, психические расстройства (депрессия, риск самоубийства)	100I, 101E, 103N, 106A/ M, 108I, 181C, 188L, 190A/S, 225H, 230L
Ингибиторы протеазы (ИП)						
Атазанавир	ATV	300 мг	Капсула 300 мг 1 раз в сутки + капсула ритонавира 100 мг 1 раз в сутки	Для пациентов, уже получавших АРТ. Назначать с ритонавиром	Повышение уровня билирубина (безопасно)	24I, 33F/I/V, 36I/L/V, 46I/L, 50L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88S, 90M
Индинавир	IDV	400 мг	Капсула 400 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Назначать с ритонавиром	Камни в почках, дислиппротеидемия	24I, 32I, 36I, 46I/L, 54V, 82A/F/T/S, 84V, 90M
Лопинавир/ритонавир (комбинированный препарат с фиксированной дозировкой)	LPV/r	133 мг/33 мг 200 мг/50 мг	3 капсулы по 133 мг/33 мг 2 раза в сутки или 2 таблетки по 200 мг/50 мг 2 раза в сутки	В отличие от старой лекарственной формы, новую не нужно хранить в холодильнике; обсуждается возможность приема 1 раз в сутки	Диарея, метеоризм, дислиппротеидемия	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 33I/F/V, 46I/L, 53L, 54V/L, 63P, 71V, 82A/F/T, 84V, 90M

Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
Нелфинавир	NFV	250 мг 625 мг	2 таблетки по 625 мг 2 раза в сутки или 5 таблеток по 250 мг 2 раза в сутки	Принимать во время еды (всасывание улучшается на 270%); усиление ритонавиром не требуется	Диарея, метеоризм	30N, 36I, 46I/L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S, 90M
Ритонавир	RTV	100 мг	Только в качестве усилителя		Дислиппротеидемия, повышение активности печеночных ферментов, диарея	
Саквинавир	SQV	500 мг	2 капсулы по 500 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Новые таблетки по 500 мг; до 2004 г. выпускались таблетки по 200 мг. Назначать с ритонавиром	Диарея и другие желудочно-кишечные нарушения, дислиппротеидемия	48V, 53L, 54V/L, 82A/F/T, 84V, 90M
Типранавир	TPV	250 мг	2 капсулы по 250 мг 2 раза в сутки + 2 капсулы ритонавира по 100 мг 2 раза в сутки	Для пациентов, уже получавших АРТ. Не комбинировать с другими ИП. Назначать с ритонавиром	Дислиппротеидемия (выраженная), повышение активности печеночных ферментов, диарея	13L/V, 20M/R/V, 33F/I, 35D/N, 36I, 45R, 46I/L, 47V, 54A/M/T/V, 58E, 66F, 69K, 71I/K, 74P, 82F/L/T, 84C/V, 90M, 91S
Фосампренавир	FPV	700 мг	Таблетка 700 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Дозы для пациентов, уже получавших АРТ. Назначать с ритонавиром	Сыпь, головная боль, диарея, дислиппротеидемия	32I, 47V, 50V, 54L/M, 82A/F/T/S, 84V
Ингибиторы слияния						
Энфувиртид	ENF	90 мг	90 мг/мл подкожно 2 раза в сутки	Формы для приема внутрь нет	Кожные реакции (зуд, отек, боль)	Одна точечная мутация гена gp41 либо две или три точечных мутации гена gp41 между участками 36 и 45; мутация гена gp41 вне участка 36-45

Источник: адаптировано из Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, IAPAC, (137–139, 141).

Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению

Оценка соблюдения режима лечения со слов пациента (самоотчет) – хороший, но не идеальный метод. По сравнению с другими методами при этой оценке приверженность АРТ может завышаться (142). Отношения врача и пациента должны строиться на доверии и желании выявить проблемы, особенно при общении один на один. В отличие от методов, основанных на контроле со стороны медработника, этот метод позволяет повысить ответственность пациента в отношении лечения.

Оценка медработником, как показали исследования, очень приближительна (143), и использовать этот метод не рекомендуется.

Мониторинг концентрации препарата в сыворотке – дорогой метод и пока не может использоваться для всех АРВ-препаратов. Этот метод не подходит для регулярного контроля соблюдения режима лечения и показателен только для того периода, когда взята кровь для исследования (144). При низком уровне препаратов в крови необходимо обсудить с пациентом проблему соблюдения режима лечения. О регулярности приема зидовудина и в меньшей степени ставудина можно судить по таким лабораторным маркерам как средний объем эритроцитов.

Система мониторинга лечения (MEMS) часто используется для исследований. Электронное устройство на флаконе с таблетками регистрирует число открываний крышки флакона. Этот показатель коррелирует с прогнозируемым вирусологическим ответом на АРТ (145). Метод не пригоден для препаратов в блистерной упаковке.

Подсчет таблеток и проверка аптечного формуляра может рассматриваться пациентом как нежелательная попытка медработника контролировать выполнение назначений. Метод занимает много времени и требует, чтобы пациенты носили все таблетки с собой.

Проба с узнаванием таблеток – новый метод оценки приверженности лечению, по точности соответствующий самоотчету - методу, доказавшему свою пригодность (146). Пациенту предлагают выбрать из кучки таблеток те, которые входят в его схему терапии. При этом среди разных таблеток должны быть таблетки-двойники, похожие, но не идентичные тем, которые назначены пациенту.

Суррогатные маркеры соблюдения режима лечения достаточно надежны, но обнаруживаются слишком поздно, когда нарушения уже выявлены. У пациентов с вирусологической неэффективностью схем, содержащих ИП, обнаруживали низкую концентрацию ИП в крови, низкий уровень приверженности лечению по тесту подсчета таблеток и отсутствие генотипической устойчивости к ИП, что свидетельствовало о том, что неэффективность лечения обусловлена плохим соблюдением режима лечения (147, 148). Медицинские работники должны с осторожностью относиться к этим маркерам, так как низкие уровни препаратов могут объясняться другими причинами (145).

Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов⁴

Таблица 15. Перечень АРВ-препаратов		
Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
НИОТ		
Абакавир (ABC)	Эпзиком - США, Кивекса - Великобритания (ламивудин/абакавир) Тризивир - Европа, Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир) Зиаген - Великобритания, США	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Абавир	<i>Genixpharma</i>
	Вирол Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
Диданозин (ddI)	Видекс, Видекс ЕС	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Динекс ЕС Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз)	<i>Cipla</i>
	Авиго-Z Вирозин Виро-Z	<i>Ranbaxy (Индия)</i>
	Дивир	<i>Thai Government</i>
Зидовудин (ZDV или AZT)	Комбивир - Великобритания, США (ламивудин/зидовудин) Ретровир - Великобритания, США Тризивир - Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Зидовекс	<i>Auribindo</i>
	Зидовир Дуовир (ламивудин/зидовудин)	<i>Cipla</i>
	Зидо-Н (зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Антивир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Авиго-Z Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин) Виро-Z	<i>Ranbaxy</i>

⁴ В этот перечень вошли АРВ-препараты, которые широко используются, но перечень не является исчерпывающим. Данные проверены на 31 июля 2006 г. *Предупреждение:* Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте.

Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
Ламивудин (3ТС)	Комбивир – Великобритания, США (ламивудин/зидовудин) Эпивир – Великобритания, США Зеффикс – Великобритания Эпзиком – США Кивекса – Великобритания (ламивудин/абакавир) Тризивир – Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Ламивокс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-L (ламивудин/зидовудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/зидовудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир (ламивудин/зидовудин) Дуовир-N (ламивудин/невирапин/зидовудин) Ламивир Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Гептавир Ламистар 30, Ламистар 40 (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидолам (ламивудин/зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Виролам Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolис (ламивудин/ставудин) Виrol LZ, Абак-ALZ (абакавир/ламивудин/зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
	Ставудин (d4T)	Зерит, Зерит XR
Ставекс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин)		<i>Aurobindo</i>
Ставир Ламивир-S (ламивудин/ставудин) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)		<i>Cipla</i>
Ламистар (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Стаг		<i>Genixpharma</i>
Ставир		<i>GPO (Thailand)</i>
Авостав Тривиро-LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolис, Ковиро (ламивудин/ставудин) Виростав		<i>Ranbaxy</i>
Тенофовир (TDF)		Трувада (тенофовир/эмтрицитабин) Вирид (тенофовир)
	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Три нуклеозидных ингибитора (TRZ)	Тризивир – Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
Эмтрицитабин (FTC)	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb u Gilead Sciences</i>
	Эмтрива Трувада (тенофовир/эмтрицитабин)	<i>Gilead Sciences</i>

Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
ННИОТ		
Делавирдин (DLV)	Рескриптор	<i>Pfizer, Inc.</i>
Невирапин (NVP)	Вирамун	<i>Boehringer Ingelheim</i>
	Невирекс Ставекс LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир-Н (ламивудин/невирапин/зидовудин) Невимун Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Genixpharma</i>
	ГПОВир	<i>GPO (Thailand)</i>
	Невипан Тривиро LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Ranbaxy</i>
	Эфавиренз (EFV)	Сустива – Европа, Великобритания Стокрин - Австралия, Европа, Латинская Америка, Южная Африка АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенoфoвир)
Виранз		<i>Aurobindo</i>
Эфавир		<i>Cipla</i>
Эстива		<i>Genixpharma</i>
Эффервен		<i>Ranbaxy</i>
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид, T-20	Фузеон - Великобритания, США	<i>Roche Pharmaceuticals & Trimeris, Inc.</i>
Ингибиторы протеазы		
Ампренавир (APV)	Агенераза - Великобритания, США	<i>GlaxoSmithKline</i>
Атазанавир (ATV)	Реятаз - Европа, США	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Индинавир (IDV)	Криксиван	<i>Merck & Co.</i>
	Индивекс	<i>Aurobindo</i>
	Индивир	<i>Cipla</i>
	Индивир	<i>Genixpharma</i>
	Виродин	<i>Ranbaxy</i>
Лопинавир/ритонавир, комбинированный препарат (LPV/r)	Калетра	<i>Abbott Laboratories</i>
Нелфинавир (NFV)	Вирасепт	<i>Pfizer, Inc., Roche Pharmaceuticals</i>
	Нелвекс	<i>Aurobindo</i>
	Нелвир	<i>Cipla</i>
	Нелфин	<i>Genixpharma</i>
	Нефавир	<i>Ranbaxy</i>
Ритонавир (RTV)	Норвир	<i>Abbott Laboratories</i>
	Ритовир	<i>Hetero/Genix</i>
Саквинавир (SQV)	Фортоваза - Европа, Великобритания, США Инвираза - Великобритания, США	<i>Roche Pharmaceuticals</i>
Фосампренавир (FPV)	Лексива – США Телзир - Великобритания	<i>GlaxoSmithKline u Vertex</i>
	Криксиван	<i>Merck & Co.</i>

Приложение 7. Словарь

Базовый компонент – часть схемы АРТ, обычно состоящая из двух НИОТ, которые комбинируются с ННИОТ или с ИП или с ИП и ингибитором слияния. «Скорректированный базовый компонент» означает скорректированную комбинацию предположительно активных НИОТ, составленную по результатам исследования лекарственной устойчивости.

Вторичные мутации – мутации, которые приводят к лекарственной устойчивости только в сочетании с другими первичными или вторичными мутациями; кроме того вторичные мутации могут ослаблять неблагоприятные последствия других мутаций.

Генетический барьер – термин, отражающий число мутаций, необходимых для приобретения вирусом устойчивости к лекарственным средствам. Если для развития устойчивости достаточно одной мутации, генетический барьер низкий, а если для этого требуется 10 мутаций – очень высокий (критерии пересматриваются).

Лекарственная устойчивость – результат замены аминокислот в вирусной РНК. Это происходит из-за слабой способности ВИЧ к репликации. Большая часть этих изменений приводит к гибели вируса; при других вирус сохраняет жизнеспособность и приобретает устойчивость к АРВ-препаратам. В большинстве случаев с развитием устойчивости жизнеспособность вируса снижается, что проявляется в замедлении репликации. Хотя сначала это хорошо для пациента, затем, со временем, устойчивый штамм вытесняет остальных и начинает реплицироваться с высокой скоростью. Некоторые комбинации мутаций устойчивости повышают жизнеспособность вируса и его способность к репликации.

Мутации устойчивости к аналогам нуклеозидов (NAMs) – мутации, которые вызывают перекрестную устойчивость к большинству препаратов данного класса.

Мутации устойчивости к аналогам тимидина (TAMs) обычно являются результатом лечения зидовудином.

Первичные мутации – изменения вирусной РНК, которые приводят к появлению устойчивости к отдельным АРВ-препаратам или классам АРВ-препаратов.

Приверженность. Способность пациента принимать АРВ-препараты в соответствии с назначениями и в нужное время (соблюдение режима лечения). Высокий уровень приверженности определятся как прием более 95% всех доз препаратов; низкий уровень – все, что ниже 95%.

Точечная мутация – единственная замена в определенном участке РНК, которая приводит к развитию устойчивости к препарату или классу препаратов; например, мутация 103 вызывает устойчивость ко всем ННИОТ в результате изменений в этой конкретной точке.

Приложение 8. Перспективы

Исследования в области АРТ продолжаются. Новые мутации вируса и появление лекарственной устойчивости наблюдаются регулярно; это дает новые знания о взаимоотношениях между АРВ-препаратами и вирусом. Ниже перечислен ряд некоторых новейших АРВ-препаратов, одобренных к применению или ожидающих одобрения, а также новые комбинации старых препаратов.

- Недавно создана комбинация с фиксированной дозой тенофовир + фосампренавир + эфавиренз для приема один раз в сутки; по имеющимся данным она немного эффективнее стандартной комбинации зидовудин + ламивудин + эфавиренз (42).
- Этравирин (ТМС-125) — новый ННИОТ, активный даже против штаммов с мутациями устойчивости к другим препаратам этого класса (149).
- Новый ИП дарунавир (ТМС114) - обладает еще более высоким генетическим барьером, чем лопинавир/ритонавир. *In vitro* устойчивость к нему развивается медленнее, чем к не-лфинавиру, ампренавиру и лопинавиру/ритонавиру. Сегодня действует программа расширенного доступа к препарату (150). Недавно препарат был одобрен Управлением по контролю лекарственных препаратов США (FDA).
- Капавирин (AG1549) — тоже ННИОТ второго поколения, эффективный против штаммов с классическими мутациями устойчивости к ННИОТ.
- Разработаны новые ингибиторы корецепторов слияния. Эти препараты препятствуют проникновению в клетки штаммов, связывающихся с рецептором CXCR4 или CCR5, или обоими. Для применения этих препаратов необходимы новые тесты, позволяющие определить тип корецептора, используемого штаммом пациента. По имеющимся на сегодня данным, побочных эффектов немного, хотя первый опыт использования этих новых препаратов показал наличие кардиотоксичности и гепатотоксичности. Шестого августа 2007 г. FDA одобрило препарат Селзентри (маравирок) для использования в составе АРТ только у взрослых пациентов, инфицированных штаммом ВИЧ-1, использующим рецептор CCR5, с доказанной репликацией ВИЧ-1, обладающего множественной устойчивостью к АРВ-препаратам.

Библиография

1. Palella FJ Jr et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 338(13):853–860.
2. Sterne JA et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *The Lancet*, 2005, 366(9483):378–384.
3. Lewden C. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm³ reach same mortality rates as general population: APRICO and Aquitaine Cohorts. *10th European Aids Conference, Dublin, 17–20 November, 2005* (Abstract PE18.4/8).
4. Gilks CF et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings, *The Lancet*, 2006, 368(9534): 505–510.
5. Bartlett JG, Gallant JE. *2003 Medical Management of HIV Infection*. Baltimore, Johns Hopkins University, Division of Infectious Disease and AIDS Service. 2003 (<http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/03MMHIV1to3.pdf>, accessed 11 September 2006).
6. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants and physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(10):729–736.
7. Aberg JA et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:609–629.
8. Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 126(12):946–954.
9. Savès M et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(2):292–298.
10. Friis-Moller N et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349(21):1993–2003.
11. Pragna Patel. Incidence of AIDS defining and non-AIDS defining malignancies among HIV-infected persons. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (13th CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Poster 813).
12. *HIV testing methods*. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 1997 (UNAIDS Technical Update WC 503.1).
13. Mulcahy F et al. CD4 counts in pregnancy do not accurately reflect the need for long-term HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 704b).
14. Hawkins D et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Medicine*, 2005, 6:107–148.
15. Friis-Moller N et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the D:A:D study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 144).
16. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
17. Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(6):890–894.
18. Gregory M et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163(5):412–420.
19. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
20. Kassutto S et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1024–1031.
21. The EACS Euroguidelines Group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS*, 2003, 17(Suppl.):S3–S26.
22. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. London, British HIV Association, 2003 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html>, accessed 30 May 2006).

23. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Bethesda, United States Department of Health and Human Services (DHSS), 2004.
24. Salzberger B et al. German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy on HIV-infections. *European Journal of Medical Research*, 2004, 9:491–504.
25. Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*, 2002, 360(9327):119–129.
26. Phillips AN et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS*, 2001, 15(18):2385–2395.
27. Sterling TR et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(11):1659–1665.
28. Opravil M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 x 10(6) /l. *AIDS*, 2002, 16(10):1371–1381.
29. Gras L et al. Predictors of changes in CD4 cell count seven years after starting HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 530).
30. Palella FJ Jr et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(8):620–626.
31. Keruly J et al. Increases in CD4 cell count to five years in persons with sustained virologic suppression. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 529).
32. Wensing AMJ, et al. Analysis from more than 1800 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug resistance: the CATCH study. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract LB1).
33. Ross L et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals from 40 US cities. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 30 October–2 November 2004* (Abstract H-173).
34. De Mendoza C et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistance genotypes. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 130).
35. Grant GM et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco 2000–2002. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 120).
36. *Resistance Orientation to WHO Methodology for surveillance of transmitted HIV Drug Resistance*. Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/hiv/drugresistance/HIVDRSsurveillance2006.ppt#294,1,Slide 1>, accessed 5 July 2007).
37. Protocol for evaluation of transmitted HIV drug resistance using specimens from HIV sentinel serosurveys in resource-limited settings (Draft). Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/entity/hiv/drugresistance/HIVDRsurvthresholdprotocol2006.pdf>, accessed 5 July 2007).
38. Cane P et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, 2005, 331(7529):1368.
39. de Mendoza C et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(2):227–232.
40. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21(5):343–357.
41. McDoll et al. Emtricitabine and 3TC: interchangeable? A systemic review. *10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 17–20 November 2005* (Poster 7.3/17).
42. Gallant JE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354(3):251–260.
43. DeJesus E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7):1038–1046.

44. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
45. Saag MS et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):180–189.
46. Bonnet F et al. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999–2003. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2005, 16(1):63–67.
47. Mallon PW et al. A prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*, 2003, 17(7):971–979.
48. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(10):131–133.
49. Bernasconi E et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 31(1):50–55.
50. Calza L et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19(10):1051–1058.
51. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
52. Staszewski S et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341(25):1865–1873.
53. Bartlett JA et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir/stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 weeks results. *14th International AIDS Conference, Barcelona, July 2002* (Abstract TuOrB1189).
54. van Leeuwen R et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):987–999.
55. Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clinical Trials*, 2005, 6(3):158–168.
56. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20:1391–1399.
57. Gallant JE et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1921–1930.
58. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004*.
59. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 338:853–860.
60. Perelson AS et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271(5255):1582–1586.
61. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(8):1115–1121.
62. Fischl M et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 528).
63. Bangsberg DR et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, 20(2):223–231.
64. Maher K et al. Disease progression, adherence and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 22(4):358–363.
65. Vanhove GF et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*, 1996, 276(24):1955–1956.
66. Little SJ et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(6):385–394.

67. UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV. Drug resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ*, 2001, 322(7294):1087–1088.
68. Bangsberg DR, Perry S, Charlesbois ED. Adherence to HAART predicts progression to AIDS. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 483).
69. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 129(7):573–578.
70. Carrieri P et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28(3):232–239.
71. Walsh JC et al. Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care*, 2001, 13(6):709–720.
72. Tuldra A et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 25(3):221–228.
73. Bamberger JD et al. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *American Journal of Public Health*, 2000, 90(5):699–701.
74. Walsh JC et al. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care*, 2002, 14(3):329–334.
75. Cingolani A et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*, 2002, 16(3):369–379.
76. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(8):1115–1121.
77. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, Suppl 2:S171–176.
78. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28(1):47–58.
79. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*, 2001, 23(8):1296–1310.
80. Bartlett JA et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. *AIDS*, 2001, 15(11):1369–1377.
81. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
82. Fumaz CR et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(3):244–253.
83. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence [review]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29 Suppl. 1:S2–S10.
84. Moore AL et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *AIDS*, 2002, 16(4):615–618.
85. WHO antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2006 revision. Geneva, WHO, 2006.
86. Nettles RE et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293(7):817–829.
87. Le Moing V et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185(4):471–480.
88. Smith CJ et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190(10):1860–1868.
89. Hunt PW et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17:1907–1915.

90. Graber S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunological and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133:401–410.
91. Aleman S et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1 infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16:1039–1044.
92. Murri R et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(1):23–30.
93. The PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *The Lancet*, 2004, 364:51–62.
94. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
95. Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):191–201.
96. Miller MD et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 616).
97. Parikh U et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bidirectional phenotypic antagonism with TAM. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 8–11 February 2004* (Abstract 54).
98. Condra JH et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(3):758–765.
99. Kempf DJ et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy*, 2002, 7(3):165–174.
100. Martinez-Picado J et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Virology*, 1999, 73(5):3744–3752.
101. Albrecht MA et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(6):398–407.
102. Kessler H et al. CD4 cell increases through more than 4 years in antiretroviral-naïve HIV+ patients treated with lopinavir/ritonavir-based therapy. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract 568).
103. Abbott's new Kaletra tablet gets EMEA CHMP's OK. *Therapeutics Daily*, 8 May 2006 (<http://www.therapeuticsdaily.com/News/article.cfm?contenttype=sentryarticle&contentvalue=884529&channelID=31>, accessed 9 May 2006).
104. Eron Jr J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 2006, 368(9534):476–482.
105. Slim J et al. Saquinavir/r BID vs. Lopinavir/r BID plus FTC/Tenofovir QD in ARV-naïve HIV-1 –infected patients: GEMINI study. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, UK, 12–16 November 2006*.
106. Lazzarin A et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348(22):2186–2195.
107. Gonzalez-Lahoz J. The RESIST trials – superiority of tipranavir over other PIs. *AIDS Reviews*, 2004, 6(4):244–245.
108. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs*, 2005, 65(12):1669–1679.
109. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *The Lancet*, 2007, 369: 1169–1178.
110. Markowitz M et al. Long-term efficacy and safety of tipranavir boosted with ritonavir in HIV-1–infected patients failing multiple protease inhibitor regimens 80-week data from a phase 2 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* (in press).

111. Gathe Jr JC et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007, 23(2):216–223.
112. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 2005, 65(8):1139–1160.
113. Turner D et al. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naïve patients. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):301–314.
114. Rottmann C et al: Atazanavir ritonavir saquinavir without any other antiretroviral drugs in protease inhibitor experienced patients with no reverse transcriptase options: a 24 week cohort analysis. *7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14–18 November 2004* (Abstract P21).
115. Stephan C et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18(3):503–508.
116. Eron Jr J et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):458–461.
117. Boffito M et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 2004, 18(9):1291–1297.
118. Ananworanich J et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: results of the Staccato trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 102).
119. Skiest D et al. Predictors of HIV disease progression in patients who stop ART with CD4 cell counts >350 cells/mm³. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 101).
120. Marchou B et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window - ANRS 106). *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 104).
121. Danel C et al. CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West African adults: ANRS 1269 Trivacan trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 105LB).
122. El-Sadr W et al. Episodic CD4-guided use of art is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 106LB).
123. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355(22):2283–2296.
124. Jacobson MA et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1997, 349(9063):1443–1445.
125. Race EM et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *The Lancet*, 1998, 351(9098):252–255.
126. Koval CE et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(4):491–493.
127. Carrieri MP et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antiviral Therapy*, 2003, 8(6):585–594.
128. Safren SA et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behaviour Research and Therapy*, 2001, (10):1151–1162.
129. Simoni JM et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Topics in HIV Medicine*, 2003, 11(6):185–198.
130. Golin CE, Smith SR, Reif S. Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(1):16–27.
131. Weber R et al. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(1):85–95.

132. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):407–414.
133. Tyndall MW et al. Attendance, drug use patterns, and referrals made from North America's first supervised injection facility. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, December.
134. Yun LW et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):432–438.
135. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(2):283–290.
136. Bartlett JG. *Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment*. Baltimore, John Hopkins University AIDS Service, 2006 (<http://hopkins-aids.edu/publications/pocketguide/pocketgd0106.pdf>, accessed 11 September 2006).
137. Sande MA, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy*, 13th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2004.
138. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 35th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2005.
139. Antoniu T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2002, 36(10):1598–1613.
140. WHO/EURO report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (<http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf>, accessed 5 April 2006).
141. 2006 antiretroviral drug guide. *IAPAC Monthly*, 2006, 12 Suppl. 1 (<http://www.iapac.org/home.asp?pid=7288>, accessed 11 September 2006).
142. Liu H et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(10):968–977.
143. Bangsberg DR et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):435–442.
144. Hugen PW et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 30(3):324–334.
145. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
146. Parienti JJ et al. The pills identification test: a tool to assess adherence to antiretroviral therapy. *JAMA*, 2001, 285(4):412.
147. Descamps D et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA*, 2000, 283(2):205–11.
148. Havlir DV et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*, 2000, 283(2):229–234.
149. Vingerhoets J et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC 125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of study TMC 125–233. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 154).
150. De Meyer et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC 114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 157).

