ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР КОНТРОЛЮ ЗА СОЦІАЛЬНО
НЕБЕЗПЕЧНИМИ ХВОРОБАМИ МОЗ УКРАЇНИ
БЮРО ВООЗ В УКРАЇНІ
ВБО «ВСЕУКРАЇНСЬКА МЕРЕЖА ЛЖВ»
МБФ «ФОНД ВІЛЬЯМА ДЖ. КЛІНТОНА»
МБФ «АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я»
АГЕНТСТВО США З МІЖНАРОДНОГО РОЗВИТКУ
ОБ'ЄДНАНА ПРОГРАМА ООН З ВІЛ/СНІДу

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ У ДОРОСЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ

Клінічна настанова, заснована на доказах

2018

Склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічної документації (клінічної настанови, клінічних протоколів) з питань профілактики та лікування ВІЛ-інфекції

Аваліані Ната	керівник проекту USAID «Впровадження реформи з протидії ВІЛ-інфекції»
Азарскова Маріанна Валеріївна	радник з питань лабораторної діагностики Центрів контролю та профілактики захворювань США
Андріанова Ірина Володимирівна	завідувач референс-лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Антоняк Світлана Миколаївна	науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Бідованець Олена Юліанівна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Більченко Олександр Вікторович	завідувач кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти
Бобрік Олексій Володимирович	технічний спеціаліст Бюро ВООЗ в Україні з ВІЛ/СНІДу
Бойко Валентина Олександрівна	доцент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Бронова Владислава Михайлівна	юридичний консультант проекту USAID «Впровадження реформи з протидії ВІЛ-інфекції»
Вайтек Чарльз	директор Всесвітнього підрозділу з ВІЛ/СНІДу в Україні Центрів контролю та профілактики захворювань США
Волоха Алла Петрівна	декан педіатричного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Воронова Ксенія Володимирівна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Габорець Тетяна Леонідівна	менеджер програм з ВІЛ та вірусного гепатиту С проекту РАТН України
Гвоздьова Елеонора Валеріївна	радник зі стратегічної інформації Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) в Україні
Гетьман Лариса Іванівна	медичний директор Представництва Фундації АНТИСНІД-США в Україні
Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Гришаєва Ірина Всеволодівна	голова правління МБФ «Фонд Вільяма Дж.Клінтона» в Україні
Живиця Дмитро Георгійович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти
Іванчук Ірина Олександрівна	координатор з розвитку послуг лікування ВІЛ, фахівець відділу управління проектами та міжнародної співпраці Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Квасневська Юлія Валеріївна	координатор програм профілактики та тестування на ВІЛ Представництва Фундації АНТИСНІД-США в Україні
Кислих Олена Миколаївна	науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Коломійчук Людмила Антонівна	в.о. завідувача відділення СНІДу з палатами інтенсивної терапії Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Кондратюк Сергій Васильович	представник Всеукраїнської благодійної організації «Всеукраїнська мережа ЛЖВ»
Кузін Ігор Володимирович	заступник генерального директора з координації програмних заходів та стратегічного розвитку Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Лопатіна Ярослава Володимирівна	голова Представництва Фундації АНТИСНІД-США в Україні
Люльчук Марія Геннадіївна	старший науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (за згодою)
Максименок Олена Валентинівна	старший науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Мартиненко Олена Петрівна	завідувач амбулаторно-поліклінічного відділення Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом
Марциновська Віолетта Анатоліївна	старший науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», лікар-епідеміолог Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Матковський Ігор Анатолійович	головний лікар Вінницького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
Миронюк Іван Святославович	декан факультету здоров'я та фізичного виховання Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет»
Надута-Скринник Оксана Костянтинівна	радник департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, Благодійна організація «100 відсотків життя. Київський регіон»
Недужко Олександр Олександрович	науковий співробітник Благодійної організації «Український інститут політики громадського здоров'я»
Нізова Наталія Миколаївна	радник віце-прем'єр-міністра України
Роман Ніна Євгенівна	лікар-фтизіатр, координатор проекту РАТН Україна
Рябоконь Сергій Володимирович	лікар-інфекціоніст відділу планування та організації медичної допомоги ВІЛ-позитивним пацієнтам Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Савенко Оксана Юріївна	керівник відділу лікування Всеукраїнської благодійної організації «Всеукраїнська мережа ЛЖВ»
Семерик Олег Юрійович	консультант з покращення якості послуг, проект USAID RESPOND
Соболєва Ярослава Володимирівна	завідувач відділу планування та організації медичної допомоги ВІЛ-позитивним пацієнтам Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Супруненко Тетяна Василівна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Філіппович Сергій Анатолійович	асоційований директор з питань лікування МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні»
Чибісова Ірина Володимирівна	головний спеціаліст Управління громадського здоров'я МОЗ України
Юрченко Олександр Володимирович	головний лікар Клінічної лікарні №5 м. Києва

Міжнародні консультанти

Jens Lundgren	Університет Копенгагена, Центр співробітництва ВООЗ з ВІЛ, гепатиту та туберкульозу
Michael Marting	Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC)
Jeremy Penner	Міжнародний центр підготовки та освіти у сфері охорони здоров'я (I-TECH)
Tanya Ellman	Університет штату Вашингтон та Міжнародний центр з програм лікування та догляду за пацієнтами зі СНІДом (ICAP)
Juliana de Fatima da Silva	Служба епідемічного нагляду глобального відділу протидії ВІЛ та туберкульозу Центрів контролю та профілактики захворювань США

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Мігель Олександр Володимирович	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти

Щербінська Алла Михайлівна	радник Генерального директора з питань ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», доктор медичних наук за фахом «вірусологія», «охорона здоров'я», професор, заслужений діяч науки і техніки України
Дуда Олександр Костянтинович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук за фахом «інфекційні хвороби», професор
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук за фахом «сімейна медицина», «організація охорони здоров'я», професор, Президент Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація сімейної медицини»
Слабкий Геннадій Олексійович	завідувач кафедри громадського здоров'я Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», доктор медичних наук за фахом «соціальна медицина», професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 р.

ЗМІСТ

Передмова **9**
Що нового у цій настанові? **13**
Комісія Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб США з розробки настанови щодо антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків **15**
Перелік умовних позначень та скорочень **21**
Вступ **26**
Процес розробки Настанови 26
Таблиця 1. Описання процесу розробки Настанови 27
Таблиця 2. Система ранжування рекомендацій 28
Первинний огляд **30**
Лабораторні обстеження **32**
Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії 32
Таблиця 3. Графік лабораторних обстежень ВІЛ-інфікованих пацієнтів до та після початку антиретровірусної терапії 33
Моніторинг РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (вірусного навантаження) та кількості лімфоцитів CD4 38
Таблиця 4. Рекомендації щодо показань і частоти моніторингу вірусного навантаження та кількості лімфоцитів CD4 42
Тестування на резистентність до препаратів 46
Таблиця 5. Рекомендації щодо використання методів визначення резистентності вірусу до препаратів 51
Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів 57
Скринінгове типування на HLA-B*5701 61
Цілі лікування **63**
Початок антиретровірусної терапії **65**
З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування **76**
Таблиця 6. Рекомендовані, Альтернативні та Інші схеми для пацієнтів, які раніше не отримували лікування 79
Таблиця 7. Міркування щодо антиретровірусної терапії як початкової терапії, заснованої на певних клінічних сценаріях 82
Вибір лікарських засобів з класів антиретровірусних препаратів 85
Таблиця 8. Переваги та недоліки антиретровірусних препаратів, рекомендованих для початкової антиретровірусної терапії 102
Таблиця 9. Антиретровірусні компоненти або схеми, не рекомендовані як початкова терапія 107
Що не можна застосовувати **116**
Таблиця 10. Схеми антиретровірусної терапії або компоненти, які не рекомендовано призначати за жодних умов 117
Ведення пацієнтів, які отримували лікування **121**
Вірусологічна невдача 121
Низький рівень відновлення клітин CD4 та стійкі процеси запалення на фоні пригнічення вірусного навантаження 135
Заміна схеми терапії на фоні пригнічення вірусного навантаження 141
Зв'язок «препарат–відповідь» та терапевтичний моніторинг ліків щодо антиретровірусних препаратів 147
Припинення або переривання антиретровірусної терапії 150
Міркування щодо антиретровірусної терапії окремих груп пацієнтів **152**
Гостре та нещодавнє (раннє) інфікування ВІЛ 152
Таблиця 11. Ідентифікація, діагностика та ведення гострої та нещодавно набутої ВІЛ-інфекції 156

ВІЛ-інфіковані підлітки та молоді дорослі 160
ВІЛ та споживачі заборонених наркотиків 169
ВІЛ-інфіковані жінки 173
Інфекція ВІЛ-2 183
ВІЛ у пацієнтів старшого віку 189
Міркування щодо застосування антиретровірусної терапії у пацієнтів з коінфекціями 197
Коінфекція вірус гепатиту В/ВІЛ 197
Коінфекція вірус гепатиту С/ВІЛ 203
Таблиця 12. Одночасне застосування обраних препаратів проти ВІЛ та противірусних препаратів прямої дії проти вірусу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дорослих 209
Коінфекція туберкульоз/ВІЛ 214
Обмеження безпечності та ефективності лікування 222
Дотримання режиму антиретровірусної терапії 222
Таблиця 13. Стратегії покращення дотримання режиму антиретровірусної терапії та утримання в системі лікування 227
Побічні ефекти антиретровірусних препаратів 232
Таблиця 14. Поширені та/або важкі побічні ефекти, пов'язані з антиретровірусною терапією 233
Заміна антиретровірусної терапії через побічні ефекти 238
Таблиця 15. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом антиретровірусних препаратів, які можна подолати шляхом заміни призначеного препарату на альтернативний 239
Міркування щодо коштів та антиретровірусної терапії 242
Таблиця 16. Середня оптова ціна на широковживані антиретровірусні препарати 243
Взаємодія препаратів 248
Таблиця 17. Механізми взаємодії антиретровірусних препаратів 250
Таблиця 18. Препарати, які не слід застосовувати з обраними антиретровірусними препаратами з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію 253
Таблиця 19a. Взаємодія інгібіторів протеази з іншими препаратами 257
Таблиця 19b. Взаємодія ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з іншими препаратами 280
Таблиця 19c. Взаємодія нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з іншими препаратами (зокрема антиретровірусними) 290
Таблиця 19d. Взаємодія інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази з іншими препаратами 294
Таблиця 19e. Взаємодія антагоністу CCR5 (маравірок) з іншими препаратами (зокрема з антиретровірусними) 306
Таблиця 20a. Взаємодія ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з інгібіторами протеази 309
Таблиця 20b. Взаємодія між інгібіторами перенесення ланцюга інтегрази та ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази або інгібіторами протеази 312
Профілактика вторинної передачі ВІЛ 315
Висновок 321
Додаток. Таблиці характеристик препаратів 322
Додаток, Таблиця 1. Характеристики нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази 322
Додаток, Таблиця 2. Характеристики ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази 331

Додаток, Таблиця 3. Характеристики інгібіторів протеази.....334
Додаток, Таблиця 4. Характеристики інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази 344
Додаток, Таблиця 5. Характеристики інгібітору злиття.....348
Додаток, Таблиця 6. Характеристики антагоністу CCR5 349
Додаток, Таблиця 7. Рекомендації щодо дозування антиретровірусних препаратів у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю.....350

Передмова

Проблема ВІЛ-інфекції понад 30 років залишається актуальною для світової спільноти, масштаби поширення ВІЛ набули глобального характеру та постають реальною загрозою соціально-економічному розвитку більшості країн світу.

На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) ініціювали впровадження глобальних стратегій та дотримання Європейського плану дій з метою припинення епідемії ВІЛ-інфекції як загрози здоров'ю населення в контексті забезпечення здорового способу життя та сприянню добробуту всіх людей будь-якого віку за рахунок загального охоплення послугами охорони здоров'я, впровадження комплексу послідовних послуг та підходів на основі засад громадського здоров'я.

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи та Центральної Азії (СЄЦА). На долю України серед країн СЕЦА припадає 8% нових випадків інфікування ВІЛ, 25% смертельних випадків від СНІДу, 19% людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ). Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в країні характеризується значним поширенням ВІЛ серед різного контингенту населення, насамперед серед ключових груп населення з високим ризиком інфікування ВІЛ та соціально уразливих груп населення, нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції за адміністративними територіями України, зміною домінуючих шляхів передачі ВІЛ з парентерального на статевий, переважним ураженням осіб працездатного віку. Зростає епідемічна значущість групи чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, (ЧСЧ), проте облік представників даної групи залишається неповним.

Сучасна епідемічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції в Україні поки що не дає підстав стверджувати про суттєве зниження тягаря від ВІЛ/СНІДу – масштаби епідемії продовжують поширюватися серед загального населення внаслідок збільшення епідемічної значущості статевого шляху передачі ВІЛ та встановлення провідної ролі у поширенні ВІЛ представників ключових груп населення, зокрема людей, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВНІ) (за даними IBBS 2015 р., поширеність ВІЛ становила 21,9%), робітників комерційного сексу (РКС) (7,0%), ЧСЧ (8,5%) та їх партнерів. Прогнозування подальшого розвитку епідемічного процесу в масштабах країни стає дедалі складнішим через кризові соціально-економічні явища та ускладнення ситуації у східних регіонах України.

За даними інтегрованого аналізу епіднагляду, генералізації епідемії ВІЛ-інфекції в Україні в цілому поки не відбулося, оскільки все ще простежується залучення до епідемічного процесу осіб, які належать до груп підвищеного ризику, проте серед ЛЖВ все більш детермінують популяційні підгрупи з низьким рівнем ризикованої поведінки щодо інфікування ВІЛ.

Протягом останніх п'яти років, завдяки підвищенню рівня доступу ВІЛ-позитивних осіб до антиретровірусної терапії (АРТ), спостерігається стабілізація рівнів захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в Україні. Доступ до АРТ розпочато в Україні з 2000 р., широкомасштабне впровадження АРТ – з 2004 р. За останні десять років охоплення АРТ в країні збільшилось у 20 разів. На сьогодні надання АРТ здійснюється більш ніж у 300 закладах охорони здоров'я на всій території України (крім територій, тимчасово непідконтрольних владі України), а також в установах НАМН України та у Державній кримінально-виконавчій службі України.

З метою наближення послуг до пацієнта триває процес децентралізації та інтеграції послуг, коли АРТ надається в закладах охорони здоров'я разом з іншими необхідними послугами (насамперед з лікуванням вірусних гепатитів, туберкульозу (ТБ), замісною підтримувальною терапією інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), послугами щодо забезпечення психічного здоров'я, здоров'я матерів та дітей, сексуального та репродуктивного здоров'я, хронічних неінфекційних захворювань тощо).

Проведення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, після якої негайно починають АРТ, має чіткі клінічні переваги в аспекті зниження рівнів захворюваності та смертності серед ВІЛ-позитивних осіб та зменшення ризику передачі ВІЛ їхнім статевим партнерам. Для реалізації протиепідемічної ролі АРТ необхідним є зменшення кількості виникнення випадків недіагностованої ВІЛ-інфекції, підвищення якості послуг перенаправлення до системи медичної допомоги та утримання пацієнтів в системі надання допомоги щодо ВІЛ.

За статистичними даними, щорічно близько чверті ВІЛ-позитивних осіб в Україні, виявлених за даними лабораторних досліджень, залишались поза медичним наглядом, а понад 50% нових випадків виникнення ВІЛ-інфекції діагностовано разом зі СНІДом, що обумовлено пізнім зверненням по медичну допомогу.

В рамках досягнення цілей стратегії Fast-Track до 2020 р., відповідно до даних оцінки на кінець 2016 р., в Україні 214 000 ЛЖВ повинні перебувати під медичним наглядом, 192 000 – отримувати лікування, 173 000 – мати невизначальний рівень вірусного навантаження ВІЛ. З метою прискорення подолання епідемії ВІЛ-інфекції до 2030 р. як загрози громадському здоров'ю, для забезпечення здорового способу життя та благополуччя всього населення в Україні необхідно одночасно реалізувати низку заходів, спрямованих на активне виявлення недіагностованої ВІЛ-інфекції, інтенсивне розширення АРТ та ефективне лікування. Це дозволить прожити повноцінне життя людям з ВІЛ, зупинити епідемію ВІЛ-інфекції в країні, попередити виникнення нових випадків інфікування ВІЛ та значно знизити рівень смертності внаслідок захворювань, спричинених СНІДом.

Серед осіб, у яких АРТ була ефективною, рівень захворюваності на СНІД та смертності внаслідок СНІДу знизився, проте стани, не пов'язані зі СНІДом, формують дедалі більшу частку серйозних захворювань, тому надавачам медичних послуг важливо знати про наявність коморбідностей у хворих на ВІЛ (серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічні захворювання нирок (ХЗН), цукровий діабет та депресивні розлади), а також використовувати в роботі міжнародні настанови та національну медико-технологічну документацію.

Метою створення даної клінічної настанови є: обґрунтування ефективних технологічних підходів до надання якісної медичної допомоги з питань лікування ВІЛ-інфекції, надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті обґрунтованого рішення щодо вибору методу діагностики та лікування.

Настанова містить рекомендації щодо призначення АРТ та подальшого ведення пацієнтів, які отримують АРТ, зокрема пацієнтів з коінфекціями ВІЛ/ТБ, ВІЛ/вірусні гепатити тощо, моніторингу перебігу ВІЛ-інфекції та моніторингу ефективності АРТ. За допомогою доказової бази цієї настанови медичні працівники отримають можливість професійно використовувати міжнародні рекомендації та впроваджувати найкращі світові практики щодо ведення дорослих та підлітків з ВІЛ-інфекцією. Ці рекомендації стосуються всіх етапів надання допомоги щодо ВІЛ, включаючи послуги з тестування на ВІЛ, лікування, догляд та підтримку.

Наявні у настанові клінічні рекомендації сприятимуть розширенню кола осіб, які відповідають критеріям призначення АРТ, а також варіантів та стратегій застосування антиретровірусних (АРВ) препаратів, що відкриє нові можливості для порятунку життів, покращення результатів лікування та скорочення кількості виникнення нових випадків ВІЛ-інфікування. Основну увагу в настанові приділено стратегіям, спрямованим на покращення показників утримання пацієнтів у системі надання допомоги щодо ВІЛ із неухильним дотриманням АРТ, а також децентралізації надання послуг з лікування до рівня первинної медико-санітарної допомоги, служб охорони материнства та дитинства.

Настанова є важливим кроком на шляху забезпечення загального доступу до АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції; вона сприятиме підвищенню

ефективності, дієвості та стійкості програм АРТ та досягненню найважливішої кінцевої мети – ліквідації епідемії ВІЛ-інфекції.

Синтез настанови

За прототип клінічної настанови «ВІЛ-інфекція у дорослих та підлітків» взято настанову DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adultsand Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents» (2016) (http://aidsinfo.nih.gov/guidelines).

Клінічна настанова доповнена оновленими рекомендаціями DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adultsand Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents» (2017). Оновлення виділено кольором по всьому документу.

Додаткові докази включено з джерел:

1. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach, second edition. WHO, 2016. http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/
2. EACS Guidelines, version 8.0. EACS, 2015. http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html
3. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. BHIVA, 2011. http://www.bhiva.org/documents/guidelines/tb/hiv_954_online_final.pdf
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 2016, 37(29): 2315–2381. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222591
5. Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/2012_384_nakaz.pdf
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. March, 2016. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines EACS Guidelines. Version 8.0. October 2015.
7. EACS Guidelines. Version 8.0. October 2015. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf
8. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC)/CKD Study Group. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 60: 539–547. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657190/
9. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010, 24(11): 1667–1678. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20523203
10. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Ross M, Fux CA, Morlat P, Moranne O, Smith C, Lundgren JD; D:A:D Study Group. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015, 207(9): 1359–1369. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610424/
11. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl. 1): S4– S5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696680
12. Olalla J, Del Arco A, de la Torre J, Salas D, Prada JL, García-Alegría J. Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk. *Medicina Clinica (Barc)*, 2012, 138(3): 107–109. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531100399X?via%3Dihub

13. Цукровий діабет 2 типу. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 №1118. http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf

14. Sabin CA, Ryom L, DeWit S, Mocrof A, Phillips AN, Worm SW et al. Association between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*, 2013, 27(17): 2735–2748. http://www.cphiv.dk/Portals/0/Associations%20between%20immune%20depression.pdf

15. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, Kilby JM, Lutz T, Podzamczer D, Portilla J, Roth N, Wong D, Granier C, Wynne B, Pappa K. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journel of Acquired Immune Deficency Syndromes*, 2015, 70(5): 515–519. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4645960/

16. Allavena C, Guimard T, Billaud E, De la Tullaye S, Reliquet V, Pineau S3, Hüe H, Supiot C, Chennebault JM, Michau C, Hitoto H, Vatan R, Raffi F; COREVIH-Pays de la Loire Troubles du Sommeil Study Group. Prevalence and Risk Factors of Sleep Disturbance in a Large HIV-Infected Adult Population. *AIDS and Behavior*, 2016, 20(2): 339–344. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10461-015-1160-5

Що нового у цій настанові?
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Перегляд версії *«Настанови щодо застосування антиретровірусних препаратів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків»* від 28 січня 2016 р. містить ключові оновлення до кількох розділів.

Ключові оновлення

З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування

Затвердження трьох комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, які містять тенофовіру алафенамід (TAF) (пероральна депо-форма (проліки) тенофовіру) та емтрицитабін (FTC), викликало певні зміни в розділі **«З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування».** Ключові зміни наведено нижче:

- TAF/FTC було додано як варіант двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) до деяких Рекомендованих та Альтернативних схем, як зазначено в Таблиці 6 Настанови. Додавання комбінації препаратів TAF/FTC до цих рекомендацій обґрунтовано даними порівняльних досліджень, які свідчать про те, що схеми із вмістом TAF так само ефективні у досягненні або утриманні супресії вірусного навантаження, як і схеми, що містять тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF), проте з меншою кількістю побічних реакцій щодо кісток та нирок.
- У розділі **«З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»** рівень доказовості даних «II» було розширено та включено відповідні дослідження біоеквівалентності/біодоступності або порівняння схем в рандомізованих дослідженнях заміни препаратів. Цей рівень доказовості було розширено, оскільки не всі Рекомендовані схеми було оцінено в рандомізованих контрольованих дослідженнях серед пацієнтів, які не отримували АРТ. Комісія з розробки настанови щодо АРТ для дорослих та підлітків (Комісія) формулювала свої рекомендації щодо певних схем, спираючись на дані досліджень біоеквівалентності, відповідних досліджень біологічної доступності або на екстраполяцію результатів рандомізованих досліджень із заміни препаратів, у яких оцінювалася здатність препарату чи схеми утримати супресію вірусного навантаження серед пацієнтів, у яких ВІЛ було пригнічено попередньою схемою. До цього розділу додали вказівку для лікарів щодо вибору між схемами, які містять абакавір (ABC), TAF та TDF.
- Схему лопінавір/ритонавір (LPV/r) плюс два НІЗТ було вилучено з переліку Інших схем, оскільки схеми, що містять комбінацію з цим інгібітором протеази (ІП), передбачають більшу кількість одиниць дозування препаратів і мають вищу токсичність, ніж інші доступні зараз варіанти.

Зміна схем

Спираючись на найновіші дані, цей розділ було спрощено, щоб привернути увагу до стратегії зміни схем для пацієнтів із супресією вірусного навантаження. Стратегії було поділено на рекомендовані стратегії з хорошими підтвердженими даними, стратегії, які проходять оцінку, та нерекомендовані стратегії.

ВІЛ-інфіковані жінки

- Комісія підкреслює, що АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, включаючи всіх ВІЛ-інфікованих жінок.
- Комісія також наголошує на важливості раннього початку лікування ВІЛ-інфікованих жінок під час їхньої вагітності та продовження АРТ після пологів.
- Цей розділ було оновлено з метою включення до нього нових даних щодо взаємодії АРВ-препаратів та гормональних контрацептивів.

Коінфекція вірусний гепатит В/ВІЛ

- Цей розділ було оновлено, щоб додати комбінацію препаратів TAF/FTC як варіант лікування пацієнтів з коінфекцією вірусний гепатит В (ВГВ)/ВІЛ. Обговорюються дані щодо вірусологічної ефективності TAF для лікування ВГВ в осіб без ВІЛ-інфекції та комбінації TAF/FTC – для пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ.
- Комісія більше не рекомендує адефовір або телбівудин для лікування пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ з огляду на обмежені дані щодо безпечності та ефективності їх застосування в цій групі населення. На додаток, ці препарати є більш токсичними, ніж інші рекомендовані варіанти лікування.

Коінфекція вірусний гепатит С/ВІЛ

- Текст і Таблицю 12 у цьому розділі було оновлено інформацією про потенційні фармакокінетичні (ФК) взаємодії між різними АРВ-препаратами та доповнено нещодавно затвердженими для лікування вірусного гепатиту С (ВГС) даклатасвіром (DCV) та комбінованим препаратом елбасвіру та гразопревіру з фіксованим дозуванням.
- З Таблиці 12 було вилучено пегінтерферон та рибавірин через їхню значущу ФК-взаємодію з іншими АРВ-препаратами.

Коінфекція туберкульоз/ВІЛ

- Оновлення цього розділу полягає у включенні дискусії щодо лікування латентної інфекції туберкульозу (ЛІТБ) у ВІЛ-інфікованих осіб. У цій дискусії відзначено, що 12-тижневий курс прийому рифапентину та ізоніазиду один раз на тиждень є доцільним для пацієнтів, яким призначено лікування за схемою на основі або ефавіренцу (EFV), або ралтегравіру (RAL).
- У цьому розділі наведено дані досліджень TEMPRANO та START, які демонструють можливу роль впровадження АРТ у подоланні захворюваності на ТБ.
- Рекомендації та дискусію щодо термінів початку АРТ у пацієнтів з активною формою ТБ було спрощено.
- З огляду на те, що рифаміцини є потенційними стимуляторами Р-глікопротеїну (P-gp), а TAF є субстратом P-gp, одночасне застосування TAF та рифаміцинів не рекомендовано.

Додаткові оновлення

Було зроблено менші за обсягом перегляди таких розділів:

- «Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії»;
- «Тестування на резистентність до препаратів»;
- «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів», Таблиця 14, 15;
- «Середня оптова ціна на широковживані антиретровірусні препарати (за місяць)» (Таблиця 16);
- «Взаємодія препаратів», Таблиця 18, 19a–e, 20b;
- «Таблиці характеристик препаратів» (Додаток, Таблиці 1–7).

Комісія Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб США з розробки настанови щодо антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків

Склад Комісії
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Ці Рекомендації розроблено Комісією Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб США з розробки настанови щодо антиретровірусної терапії для дорослих та підлітків (Робочою групою Офісу консультативної ради з дослідження СНІДу (OARAC).

Співголови Комісії

Roy M. Gulick	Медичний коледж Вейла університету Корнелл, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
Martin S. Hirsch	Массачусетська лікарня загального профілю при Гарвардській медичній школі, Бостон, штат Массачусетс
H. Clifford Lane	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд

Відповідальний секретар

Alice K. Pau	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд

Експерти з наукових питань

Judith Aberg	Медична школа Ікан Університету Маунт-Сінай, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
Adaora Adimora	Університет Північної Кароліни, Чапел-Хілл, штат Північна Кароліна
Allison Agwu	Університет Джонса Гопкінса, Балтимор, штат Мериленд
Roger Bedimo	Південно-західний медичний центр Техаського університету, Даллас, штат Техас
John T. Brooks	Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта, штат Джорджія
J. Kevin Carmichael	Медичний центр громади Ель Ріо, Тусон, штат Аризона
Deborah L. Cohan	Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, штат Каліфорнія
Rajesh Gandhi	Массачусетська лікарня загального профілю та Гарвардська медична школа, Бостон, штат Массачусетс
Stephen J. Gange	Університет Джонса Гопкінса, Балтимор, штат Мериленд
Thomas Giordano	Коледж медицини Бейлора, Х'юстон, штат Техас
David Glidden	Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, штат Каліфорнія
Charles Hicks	Каліфорнійський університет у Сан-Дієго, штат Каліфорнія
Michael D. Hughes	Гарвардська школа охорони здоров'я, Бостон, штат Массачусетс
Peter Hunt	Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, штат Каліфорнія

Bill G. Kapogiannis	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд
Rami Kantor	Лікарня Міріам та Медична школа Альперта університету Брауна, Провіденс, штат Род-Айленд
Marla J. Keller	Коледж медицини Альберта Ейнштейна та Медичний центр Монтефіоре, Бронкс, штат Нью-Йорк
Michael Kozal	Єльський університет, Нью-Гейвен, штат Коннектикут
Daniel R. Kuritzkes	Жіноча лікарня імені Брайама та Гарвардська медична школа, Бостон, штат Массачусетс
Jeffrey Lennox	Університет Еморі, Атланта, штат Джорджія
Susanna Naggie	Університет Дюка, Дарем, штат Північна Кароліна
Richard W. Price	Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, штат Каліфорнія
James Raper	Алабамський університет у Бірмінгемі, штат Алабама
Daniel Reirden	Університет Колорадо та Дитяча лікарня Колорадо, Аврора, штат Колорадо
Bret Rudy	Університет Нью-Йорка, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
Kimberly Scarsi	Університет Небраски, Омаха, штат Небраска
Mark Sulkowski	Університет Джонса Хопкінса, Балтимор, штат Мериленд
Susan Swindells	Університет Небраски, Омаха, штат Небраска
Pablo Tebas	Університет Пенсильванії, Філадельфія, штат Пенсильванія
Zelalem Temesgen	Клініка Майо, Рочестер, штат Міннесота
Melanie Thompson	Консорціум Атланти з дослідження СНІДу, Атланта, штат Джорджія
Phyllis Tien	Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, штат Каліфорнія
Rochelle Walensky	Массачусетська лікарня загального профілю та Гарвардська медична школа, Бостон, штат Массачусетс

Представники громадськості

David Evans	Project Inform, Південна Пасадена, штат Каліфорнія
Tim Horn	Treatment Action Group, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
Danielle Houston	National Minority AIDS Council, Вашингтон, округ Колумбія
Andy Kaytes	AIDS Treatment Activists Coalition, Сан-Дієго, штат Каліфорнія
Jeff Taylor	AIDS Treatment Activists Coalition, Палм Спрингс, штат Каліфорнія
Nelson Vergel	Program for Wellness Restoration, Х'юстон, штат Техас (термін закінчився у квітні 2016 р.)

Представники агенцій Департаменту охорони здоров'я і соціальних служб

Victoria Cargill	Національні інститути охорони здоров'я, Роквілл, штат Мериленд

Laura Cheever	Управління ресурсів та служб охорони здоров'я, Роквілл, штат Мериленд
Rohan Hazra	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд
Jonathan Kaplan	Центри з контролю і профілактики захворювань, Атланта, штат Джорджія (термін закінчився у квітні 2016 р.)
Henry Masur	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд
Adam Sherwat	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів, Сілвер Спринг, штат Мериленд
Kimberly Struble	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів, Сілвер Спринг, штат Мериленд

Спостерігачі без права голосу

James Mikula	Leidos Biomedical Research Inc., на підтримку Національного інституту інфекційних захворювань, Національні інститути охорони здоров'я (до травня 2016 р.)
George Siberry	Національні інститути охорони здоров'я, Бетезда, штат Мериленд

Консультанти з фармакології

Sarita Boyd	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів, Сілвер Спринг, штат Мериленд
James Mikula	Leidos Biomedical Research Inc., на підтримку Національного інституту інфекційних захворювань, Національні інститути охорони здоров'я (до травня 2016 р.)

Розкриття фінансової інформації
(звітний період: лютий 2015 – лютий 2016 років)

Учасник комісії	Статус	Компанія	Зв'язки
Judith Aberg	У	• Bristol-Myers Squibb • Gilead • Janssen • Merck • ViiV	• Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада
Adaora Adimora	У	• Gilead	• Підтримка дослідження
Allison Agwu	У (починаючи з квітня 2016 р.)	• Gilead	• Кошти на неприбутковий захід з нагоди Всесвітнього дня боротьби зі СНІДом
Roger Bedimo	У	• Bristol-Myers Squibb • Gilead • Merck • Theratechnologies	• Консультативна рада; підтримка дослідження • Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада
John T. Brooks	У	Немає	Н/Д
Victoria Cargill	У	Немає	Н/Д
Kevin Carmichael	У	Немає	Н/Д

Учасник комісії	Статус	Компанія	Зв'язки
Laura W. Cheever	У	Немає	Н/Д
Deborah Cohan	У	Немає	Н/Д
David Evans	У	• Bristol-Myers Squibb • ViiV	• Консультативна рада • Консультативна рада
Rajesh Gandhi	У	• Gilead • Roche	• Освітній грант • Освітній грант
Stephen Gange	У	Немає	Н/Д
Thomas Giordano	У	Немає	Н/Д
David Glidden	У (починаючи з квітня 2016 р.)	• ViiV	• Комітет з моніторингу безпеки даних
Roy Gulick	С	Немає	Н/Д
Rohan Hazra	У	Немає	Н/Д
Charles Hicks	У	• Bristol-Myers Squibb • Gilead • Janssen • Merck • ViiV	• Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада
Martin Hirsh	С	Немає	Н/Д
Tim Horn	У	Немає	Н/Д
Danielle Houston	У	• ViiV	• Гонорар; витрати на відрядження
Michael D. Hughes	У	Немає	Н/Д
Peter W. Hunt	У	• Gilead • Merck • ViiV	• Консультант; гонорар • Консультант • Консультант; гонорар
Rami Kantor	У (починаючи з квітня 2016 р.)	Немає	Н/Д
Jonathan E. Kaplan (термін закінчився у квітні 2016 р.)	У	Немає	Н/Д
Bill G. Kapogiannis	У	Немає	Н/Д
Andy Kayte	У (починаючи з квітня 2016 р.)	• BMS • Gilead • ViiV	• Підтримка дослідження; консультант; експертна комісія з адвокації лікування; представник громадськості у протокольній команді • Підтримка дослідження; представник громадськості у протокольній команді • Витрати на відрядження; Саміт товариства ViiV
Marla Keller	У	Немає	Н/Д
Michael Kozal	У	• Abbvie • Bristol-Myers Squibb • Gilead • GlaxoSmithKline • Hologic • Pfizer • Stanford HIV Drug Resistance Database	• Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Роялті з патенту Стенфордського університету

Учасник комісії	Статус	Компанія	Зв'язки
Daniel R. Kuritzkes	У	• Bionor • Gilead • GlaxoSmithKline • InnaVirVax • Merck • Teva • ViiV • ViroStatics	• Консультативна рада • Консультативна рада; підтримка дослідження; гонорар • Учасник Комітету з моніторингу безпеки даних (DSMB) • Консультативна рада • Консультативна рада; гонорар • Консультативна рада • Консультативна рада • Консультативна рада
H. Clifford Lane	С	Немає	Н/Д
Jeffrey Lennox	У	• Bristol-Myers Squibb	• Підтримка дослідження
Henry Masur	У	Немає	Н/Д
Susanna Naggie	У (починаючи з квітня 2016 р.)	• Abbvie • BMS • Gilead • Janssen • Merck • Tacere	• Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Підтримка дослідження • Консультативна рада (до жовтня 2015 р.) • Підтримка дослідження
Alice Pau	ВС	Немає	Н/Д
Richard W. Price	У	• Abbvie • Gilead • Merck	• Гонорар • Гонорар • Консультант
James Raper	У	Немає	Н/Д
David Reirden	У (починаючи з квітня 2016 р.)	Немає	Н/Д
Bret Rudy	У	Немає	Н/Д
Kimberly Scarsi	У	Немає	Н/Д
Adam Sherwat	У	Немає	Н/Д
Kimberly Struble	У	Немає	Н/Д
Mark Sulkowski	У	• Abbvie • Bristol-Myers Squibb • Cocrystal Pharma • Gilead • Janssen • Merck • Trek	• Консультативна рада; підтримка дослідження • Консультативна рада; підтримка дослідження • Консультативна рада • Консультативна рада; учасник Комітету з моніторингу безпеки даних (DSMB); підтримка дослідження • Консультативна рада; підтримка дослідження • Консультативна рада; підтримка дослідження • Консультативна рада
Susan Swindells	У	• GlaxoSmithKline • Merck	• Підтримка дослідження • Підтримка дослідження
Jeff Taylor	У	• Bristol-Myers Squibb	• Гонорар

Учасник комісії	Статус	Компанія	Зв’язки
Pablo Tebas	У	• GlaxoSmithKline	• Учасник Комітету з моніторингу безпеки даних (DSMB)
		• Merck	• Консультант
Zelalem Temesgen	У	• Gilead	• Необмежений освітній грант
		• Pfizer	• Підтримка дослідження
Melanie Thompson	У	• Bristol-Myers Squibb	• Підтримка дослідження
		• Gilead	• Підтримка дослідження
		• Merck	• Підтримка дослідження
		• Pfizer	• Підтримка дослідження
		• ViiV	• Підтримка дослідження

Примітка. С – Співголова; DSMB – Комітет з моніторингу безпеки даних; ВС – виконавчий секретар; У – учасник; Н/Д – немає даних.

Перелік умовних позначень та скорочень
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р., останній перегляд –14 липня 2016 р.)

Скорочення назв лікарських засобів

3TC	ламівудин (lamivudine)
ABC	абакавір (abacavir)
APV	ампренавір (amprenavir)
ATV	атазанавір (atazanavir)
ATV/c	атазанавір/кобіцистат (atazanavir/cobicistat)
ATV/r	атазанавір/ритонавір (atazanavir/ritonavir)
COBI або c	кобіцистат (cobicistat)
d4T	ставудин (stavudine)
DCV	даклатасвір (daclatasvir)
ddC	залцитабін (zalcitabine)
ddI	диданозин (didanosine)
DLV	делавірдин (delavirdine)
DRV	дарунавір (darunavir)
DRV/c	дарунавір/кобіцистат (darunavir/cobicistat)
DRV/r	дарунавір/ритонавір (darunavir/ritonavir)
DTG	долутегравір (dolutegravir)
EFV	ефавіренц (efavirenz)
EFV/c/TDF/FTC	ефавіренц/кобіцистат/тенофовіру дизопроксил фумарат/ емтрицитабін (efavirenz/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine)
ETR	етравірин (etravirine)
EVG	елвітегравір (elvitegravir)
EVG/c	елвітегравір/кобіцистат (elvitegravir/cobicistat)
EVG/c/TAF/FTC	елвітегравір/кобіцистат/тенофовіру алафенамід/емтрицитабін (elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine)
EVG/c/TDF/FTC	елвітегравір/кобіцистат/тенофовіру дизопроксил фумарат/емтрицитабін (elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine)
EVG/r	елвітегравір/ритонавір (elvitegravir/ritonavir)
FPV	фосампренавір (fosamprenavir)
FPV/r	фосампренавір/ритонавір (fosamprenavir/ritonavir)
FTC	емтрицитабін (emtricitabine)
IDV	індинавір (indinavir)
IDV/r	індинавір/ритонавір (indinavir/ritonavir)
LPV	лопінавір (lopinavir)

LPV/r	лопінавір/ритонавір (lopinavir/ritonavir)
MVC	маравірок (maraviroc)
NFV	нелфінавір (nelfinavir)
NVP	невірапін (nevirapine)
RAL	ралтегравір (raltegravir)
RPV	рилпівірин (rilpivirine)
RTV або r	ритонавір (ritonavir)
SQV	саквінавір (saquinavir)
SQV/r	саквінавір/ритонавір (saquinavir/ritonavir)
T-20	енфувіртид (enfuvirtide)
TAF	тенофовіру алафенамід (tenofovir alafenamide)
TDF	тенофовіру дизопроксил фумарат (tenofovir disoproxil fumarate)
TPV	типранавір (tipranavir)
TPV/r	типранавір/ритонавір (tipranavir/ritonavir)
ZDV	зидовудин (zidovudine)
ІП/r	інгібітор протеази, посилений ритонавіром (ritonavir-boosted protease inhibitor)
ІП/c	інгібітор протеази, посилений кобіцистатом (cobicistat-boosted protease inhibitor)

Скорочення загальних термінів

17-BMP	беклометазон 17-монопропіонат (beclomethasone 17-monopropionate)
Al	алюміній (aluminum)
AUC	площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve)
AWP	середня оптова ціна (average wholesale price)
Ca	кальцій (calcium)
$CaCO_3$	карбонат кальцію (calcium carbonate)
CD4	CD4 Т-лімфоцит (CD4 T lymphocyte)
Cl	хлорид (chloride)
C_{max}	максимальна концентрація у плазмі крові (maximum plasma concentration)
C_{min}	мінімальна концентрація у плазмі крові (minimum plasma concentration)
CrCl	кліренс креатиніну (creatinine clearance)
CYP450	цитохром Р450 (cytochrome P450)
DHA	дигідроартемізинін (dihydroartemisinin)
EC	вкритий ентеросолюбільною оболонкою (enteric coated)
eGFR	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (estimated glomerular filtration rate)

EI	інгібітор входу (entry inhibitor)
FDA	Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration)
Fe	залізо (iron)
GAZT	азидотимідин глюкуронід (azidothymidine glucuronide)
HBsAb	поверхневе антитіло гепатиту В (hepatitis B surface antibody)
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В (hepatitis B surface antigen)
HCO_3	бікарбонат (двоокис вуглецю) (bicarbonate)
HLA	антиген лейкоциту людини (human leukocyte antigen)
HMG-CoA	гідрокси-метилглутарил-коензим А (hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A)
K	калій (potassium)
MATE	транспортер, що елімінує лікарські засоби і токсини (multidrug and toxin extrusion transporter)
Mg	магній (magnesium)
Na	натрій (Sodium)
OCT2	транспортер органічних катіонів 2 (organic cation transporter 2)
ОН-ітраконазол	активний метаболіт ітраконазолу (active metabolite of itraconazole)
PCP	пневмонія *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia)
PDE5	фосфодиестераза типу 5 (phosphodiesterase type 5)
Q–Tc	інтервал *Q–T*, скоригований на частоту скорочень серця (*Q–T* corrected for heart rate)
SCr	креатинін у сироватці крові (serum creatinine)
SJS	синдром Стівенса–Джонсона (Stevens–Johnson syndrome)
SSRI	селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (selective serotonin reuptake inhibitor)
TCA	трициклічний антидепресант (tricyclic anti-depressant)
UGT1A1	уридиндифосфатглюкуроносил трансфераза (uridine diphosphate glucuronosyltransferase)
VPA	вальпроєва кислота (valproic acid)
XR	пролонгованої дії (extended release)
Zn	цинк (Zinc)
АЛТ	аланінамінотрансфераза (alanine aminotransferase)
АРВ	антиретровірусний (antiretroviral)
АРТ	антиретровірусна терапія (antiretroviral therapy)
АСТ	аспартатамінотрансфераза (aspartate aminotransferase)
БКК	блокатори кальцієвих каналів (calcium channel blockers)
ВГВ	вірусний гепатит В (hepatitis B virus)
ВГС	вірусний гепатит С (hepatitis C virus)

ВООЗ (WHO)	Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization)
ГД	гемодіаліз (hemodialysis)
ДМПА	депо-медроксипрогестерон ацетат (depot medroxyprogesterone acetate)
ЕКГ	електрокардіограма (electrocardiogram)
ІМ	інфаркт міокарда (myocardial infarction)
ІП	інгібітор протеази (protease inhibitor)
ІПЛІ	інгібітор перенесення ланцюга інтегрази (integrase strand transfer inhibitor)
ІПП	інгібітор протонної помпи (proton pump inhibitor)
КФК	креатинфосфокіназа (creatine phosphokinase)
ЛАГ	легенева артеріальна гіпертензія (pulmonary arterial hypertension)
ЛПВЩ	ліпопротеїн високої щільності (high-density lipoprotein)
ЛПНЩ	ліпопротеїн низької щільності (low-density lipoprotein)
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення (international normalized ratio)
МПА	медроксипрогестерон ацетат (medroxyprogesterone acetate)
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини (bone mineral density)
Н/Д	немає даних (Not Applicable)
НІЗТ	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
ППД	противірусні препарати прямої дії (direct-acting antivirals)
РГЧ	реакція гіперчутливості (hypersensitivity reaction)
ССЗ	серцево-судинне захворювання (cardiovascular disease)
ТБ	туберкульоз (tuberculosis)
ТГ	тригліцерид (triglyceride)
ТЕН	токсичний епідермальний некроліз (toxic epidermal necrosis)
ФК	фармакокінетичний (pharmacokinetic)
ХЗН	хронічні захворювання нирок (chronic kidney disease)
ЦНС	центральна нервова система (central nervous system)
ШКТ	шлунково-кишковий тракт (gastrointestinal)

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні використовуються наступні скорочення.

DOT	лікування під безпосереднім наглядом (Directly Observed Treatment)
HBeAg	антиген «е» вірусу гепатиту В
MAC	комплекс *Mycobacterium avium*
P-gp	Р-глікопротеїн
АРВ-препарати	антиретровірусні препарати

АСК	азот сечовини крові
ВГА	вірусний гепатит А
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
Комісія	Комісія з розробки настанови щодо АРТ для дорослих та підлітків
ЛВНІ	люди, що вживають наркотики ін’єкційним шляхом
ЛЖВ	люди, що живуть з ВІЛ
ЛІТБ	латентна інфекція туберкульозу
ОАТП	органічний аніонтранспортувальний поліпептид
ОІ	опортуністичні інфекції
ПКП	постконтактна профілактика
ПреКП	преконтактна профілактика
РКС	робітники комерційного сексу
СВІС	синдром відновлення імунної системи
СЄЦА	країни Східної Європи та Центральної Азії
ТМЛ	терапевтичний моніторинг ліків
ХАПД	хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз
ЧСЧ	чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками
ЮНЕЙДС	Об’єднана програма Організації Об’єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу

Вступ
(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

АРТ для лікування ВІЛ-інфекції набула стабільного розвитку після появи в 1996 р. високоактивної комбінованої терапії. Впровадження АРТ радикально знизило рівень захворюваності на ВІЛ та смертності внаслідок ВІЛ, надавши ВІЛ-інфекції статусу хронічного захворювання, що піддається контролю. Крім того, АРТ є дуже ефективним заходом щодо запобігання передачі ВІЛ *(1)*. Проте менше третини ВІЛ-інфікованих осіб у США мають пригнічення вірусного навантаження *(2)*, що здебільшого зумовлено недіагностованою ВІЛ-інфекцією та невдалим перенаправленням або утриманням пацієнта у системі лікування.

Комісія є Робочою групою при Офісі консультативної ради з дослідження СНІДу (OARAC). Основною метою Комісії є надання спеціалістам з лікування ВІЛ-інфекції рекомендацій на основі поточних знань про АРВ-препарати, що застосовуються в США для лікування підлітків та дорослих з ВІЛ-інфекцією. Комісія переглядає нові докази і за потреби оновлює рекомендації. Ця Настанова містить рекомендації щодо лабораторного обстеження перед початком лікування, цілей лікування, переваг АРТ та застережень, які слід врахувати перед початком терапії, вибору початкової схеми лікування для пацієнтів, що раніше не отримували АРТ, АРВ-препарати чи комбінації препаратів, яких слід уникати, управління побічними ефектами та взаємодією препаратів, конкретні застереження щодо АРТ в окремих групах пацієнтів. Ця Комісія тісно співпрацює з Комісією HHS з АРТ та медичного ведення ВІЛ-інфікованих дітей з метою надання рекомендацій для підлітків на різних етапах їхнього розвитку. Рекомендації щодо схем АРТ у цій Настанові найбільше підходять підліткам, в яких вже завершився період статевого дозрівання (стадії IV та V за рейтингом статевої зрілості шкали Таннера). При ініціюванні АРТ у підлітків на стадії III або нижчій за рейтингом шкали Таннера клініцистам слід дотримуватися рекомендацій *«Настанови з АРТ для дітей» (3)*. Для отримання рекомендацій щодо преконтактної (ПреКП) та постконтактної профілактики (ПКП) ВІЛ для осіб, не інфікованих ВІЛ, клініцистам слід звертатися до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) *(4)*.

У цій Настанові наведено сучасні дані щодо застосування АРВ-препаратів. Оскільки наука про ВІЛ стрімко розвивається, доступність нових препаратів та нових клінічних даних може змінити підходи у лікуванні та преференції. Інформація, включена до цієї Настанови, може не завжди узгоджуватися з прийнятими позначеннями на етикетках чи показаннями до застосування конкретних препаратів, а використання термінів «безпечний» та «ефективний» можуть не бути синонімічними правовим стандартам для схвалення препаратів, які визначено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та медикаментів (FDA). Комісія часто оновлює рекомендації (чинні та архівні версії доступні на веб-сайті AIDS*info* за посиланням http://www.aidsinfo.nih.gov). Проте настанови не завжди можуть оновлюватися одночасно зі стрімкою появою нових даних та не можуть містити рекомендації щодо лікування всіх груп пацієнтів. Рішення щодо ведення пацієнтів повинні базуватися на клінічних висновках та враховувати індивідуальні обставини кожного пацієнта.

Комісія визнає важливість клінічних досліджень для формування доказів, які могли б дати відповідь на невирішені питання стосовно оптимальної безпечності та ефективності АРТ, а також заохочує як розробку протоколів, так і участь пацієнтів у вже розроблених клінічних дослідженнях, схвалених Комісією з етики.

Процес розробки Настанови

Таблиця 1. Описання процесу розробки Настанови

Тема	Коментар
Мета Настанови	Надавати інструкції спеціалістам-практикам з лікування ВІЛ-інфекції щодо оптимального застосування АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків у США.
Учасники Комісії	Комісія складається з приблизно 45 учасників з правом голосу, які мають досвід у сфері проведення досліджень та лікування ВІЛ, і включає принаймні одного представника кожної з таких агенцій Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб (HHS): Центри контролю та профілактики захворювань США, FDA, Управління ресурсів та служб охорони здоров'я (HRSA), Національні інститути охорони здоров'я (NIH). Приблизно дві третини учасників Комісії є науковцями, які належать до неурядових структур. До складу Комісії також входять 4–5 представників спільнот, обізнаних у питаннях лікування ВІЛ-інфекції та догляду. Представників від Уряду США призначають їхні відповідні агенції; інших учасників Комісії обирають після публікації відкритого оголошення щодо подання заявок. Кожен учасник перебуває у складі Комісії протягом чотирьох років та може бути перепризначений на додатковий термін (*див.* «Склад Комісії», де зазначено чинних учасників Комісії).
Розкриття фінансової інформації	Усі учасники Комісії щороку подають письмове розкриття фінансової інформації, звітуючи про будь-які зв'язки з виробниками АРВ-препаратів, діагностичних засобів, які використовуються для лікування ВІЛ-інфекції. Список останніх оприлюднених відомостей доступний на веб-сайті Aids*info* (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_FinancialDisclosures.pdf).
Користувачі Настанови	Заклади, що здійснюють лікування ВІЛ-інфекції.
Розробник	Комісія з розробки настанов щодо АРТ для дорослих та підлітків – Робоча група Офісу консультативної ради з дослідження СНІДу (OARAC).
Джерело фінансування	Офіс дослідження СНІДу, Національні інститути охорони здоров'я.
Збір доказів	Рекомендації в цій Настанові ґрунтуються на дослідженнях, опублікованих у рецензованих журналах. У деяких випадках, особливо коли нова інформація може вплинути на безпеку пацієнта, неопубліковані дані, представлені на провідних конференціях чи підготовлені FDA та/або виробниками як застереження для громадськості, можуть бути використані як доказова база для перегляду рекомендацій.
Ранжування рекомендацій	*Див.* Таблицю 2.
Метод синтезу даних	Кожен розділ цієї Настанови розробляє окрема робоча група з учасників Комісії, які мають досвід у сфері, що є тематикою відповідного розділу. Робочі групи синтезують доступні дані та пропонують Комісії свої рекомендації. Комісія обговорює всі пропозиції під час щомісячних телеконференцій. Рекомендації, затверджені Комісією, включено до цієї Настанови.
Інші	Настанова зосереджена на застосуванні АРТ для ВІЛ-інфікованих

Тема	Коментар
рекомендації	дорослих та підлітків. Для більш детального обговорення застосування АРТ у дітей та підлітків, які не досягли віку статевого дозрівання (стадії I–III за шкалою Таннера), лікарі повинні звернутися до **Педіатричної антиретровірусної настанови.** Ця Настанова також містить стисле обговорення питань ведення жінок репродуктивного віку та вагітних жінок.
План оновлення	Комісія збирається щомісяця на телеконференцію для перегляду даних, які можуть стати підставою для зміни Настанови. Оновлення може бути зумовлено схваленням нових препаратів (або нових показань, лікарських форм, частоти прийому), появою нових даних щодо безпеки та ефективності або появою іншої інформації, яка може вплинути на клінічний догляд пацієнтів. У випадку появи нових клінічно значущих даних Комісія може розмістити тимчасове оголошення з рекомендаціями на веб-сайті AIDS*info*, доки не з'явиться можливість оновити Настанову відповідними змінами. Оновлена Настанова доступна на веб-сайті AIDS*info* (http://www.aidsinfo.nih.gov).
Коментарі громадськості	Після оприлюднення оновленої Настанови на веб-сайті AIDS*info* настає двотижневий період для отримання коментарів від громадськості. Комісія переглядає одержані коментарі задля визначення необхідності додаткового перегляду Настанови. Громадськість може також надавати коментарі Комісії будь-якого часу на електронну адресу: contactus@aidsinfo.nih.gov.

Основа для рекомендацій

Рекомендації в цьому виданні ґрунтуються на наукових даних та експертній думці. Кожна рекомендація позначається поєднанням латинської літери (**A**, **B** або **C**), яка вказує на силу рекомендації, та римської цифри (**I**, **II** або **III**), яка позначає якість доказів, що становлять основу цієї рекомендації.

Таблиця 2. Система ранжування рекомендацій

Сила рекомендації	Якість доказів, що становлять основу рекомендації
A: Наполеглива рекомендація, обов'язкова до виконання. **B:** Помірна рекомендація. **C:** Умовна рекомендація.	**I:** Дані одного або кількох рандомізованих досліджень з клінічними результатами та/або валідизованими лабораторними дослідженнями. **II:** Дані одного або кількох високоякісних нерандомізованих досліджень або обсерваційних когортних досліджень із довгостроковими клінічними результатами. **III:** Експертна думка.

Спеціальні знання з клінічної практики лікування ВІЛ

За даними деяких досліджень, кращих результатів у веденні амбулаторних ВІЛ-позитивних пацієнтів досягають лікарі, які вже мають досвід роботи з ВІЛ-інфікованими (наприклад, догляд більшої групи пацієнтів) *(5–9)*. Це свідчить про складність ВІЛ-інфекції та її лікування. Належне навчання, безперервна освіта і наявність клінічного досвіду – це

невід'ємні складові у наданні оптимальної допомоги. Медичні працівники, які не пройшли належного навчання чи не мають певного досвіду, повинні за потреби консультуватися в експертів з питань ВІЛ-інфекції.

Коментар робочої групи МОЗ України

Широкомасштабне впровадження АРТ в Україні розпочато з 2004 р. За цей час кількість осіб, які безперервно отримують АРТ, зросла до 88 270 (станом на 01.01.2018) та охоплює 62,4% усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що перебувають під медичним наглядом.

На сьогодні надання АРТ здійснюється в 330 закладах охорони здоров'я по всій території України (крім територій, тимчасово непідконтрольних владі України), а також у закладах Державної пенітенціарної системи України.

Окрім процесу децентралізації з метою наближення послуг до пацієнта також розпочато процес інтеграції послуг, коли АРТ надається в закладах охорони здоров'я разом з іншими послугами (насамперед з лікуванням ТБ, замісною підтримувальною терапією).

АРТ фінансується за рахунок Державного бюджету (47,8%), Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією (25%), а також за рахунок Надзвичайного плану Президента США з питань боротьби зі СНІДом (PEPFAR) (24,4%).

Література

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011 365(6): 493–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=21767103
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV in the United States: the stages of care–CDC Fact Sheet. 2014. http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/HIV-Stages-of-Care-Factsheet-508.pdf Accessed December 21, 2015
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf Accessed January 12, 2016
4. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Public Health Service. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States–2014: a clinical practice guideline. 2014. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEPguidelines2014.pdf Accessed November 2, 2015
5. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Shields AW. Physician experience in the care of HIV-infected persons is associated with earlier adoption of new antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24(2): 106–114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10935685
6. Landon BE, Wilson IB, McInnes K et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1133–1139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=15911726
7. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Dillingham PW et al. Primary care delivery is associated with greater physician experience and improved survival among persons with AIDS. *J Gen Intern Med*, 2003, 18(2): 95–103. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=12542583
8. Delgado J, Heath KV, Yip B et al. Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther*, 2003, 8(5): 471–478. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=14640395
9. O'Neill M, Karelas GD, Feller DJ et al. The HIV Workforce in New York State: Does Patient Volume Correlate with Quality? *Clin Infect Dis*, 2015, 61(12): 1871–1877. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423383

Первинний огляд
(Останнє оновлення – 1 травня 2014 р.; останній перегляд – 1 травня 2014 р.)

Кожен ВІЛ-позитивний пацієнт, який починає отримувати допомогу, повинен мати повний медичний анамнез, пройти фізикальний огляд та лабораторно-інструментальне обстеження, а також отримати консультацію з приводу наслідків ВІЛ-інфекції. Цілі первинного огляду – підтвердити діагноз ВІЛ-інфекції, отримати відповідні вихідні дані анамнезу та лабораторних показників, забезпечити розуміння пацієнтом діагнозу ВІЛ-інфекції та шляхів її передачі, розпочати надання допомоги згідно з рекомендаціями *«Настанови з надання первинної допомоги при ВІЛ-інфекції» (1)* та *«Настанови з профілактики та лікування ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій» (2)*. Первинний огляд також повинен включати консультацію щодо переваг проведення АРТ для здоров'я пацієнта та обговорення заходів щодо запобігання передачі ВІЛ-інфекції. Отриману інформацію потім можна використати для визначення цілей лікування та планів ведення пацієнта. Якщо пацієнт раніше отримував лікування та проходить первинний огляд у нового медичного працівника, дуже важливо отримати повний анамнез АРТ, включаючи результати визначення антиретровірусної резистентності (за наявності), переважно шляхом оцінки інформації з відповідної попередньої медичної документації. У вперше діагностованого пацієнта слід запитувати про попереднє застосування АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ-інфекції.

Наведені далі лабораторні обстеження, проведені під час перших візитів пацієнта, можна використати для визначення стадії ВІЛ-інфекції та у виборі схем АРТ:

- тестування на антитіла до ВІЛ (якщо нема попередніх медичних документів або якщо рівень РНК ВІЛ нижчий за поріг визначення) **(AI)**;
- кількість Т-лімфоцитів CD4 (кількість лімфоцитів CD4) **(AI)**;
- рівень РНК ВІЛ (вірусного навантаження) у плазмі крові **(AI)**;
- повний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, рівні трансаміназ, рівень азоту сечовини крові (АСК) та креатиніну, загальний аналіз сечі, а також серологічне обстеження на віруси гепатитів А, В і С **(AIII)**;
- рівень глюкози в крові натщесерце та рівень ліпідів у сироватці крові **(AIII)**;
- генотипування вірусу для визначення вихідних резистентних властивостей незалежно від того, коли планується призначення АРТ **(AII)**. У пацієнтів, які мають рівень РНК ВІЛ 500–1000 копій/мл, не завжди можна ампліфікувати вірус для проведення генотипування **(BII)**.

Крім того, слід провести інші обстеження, включаючи скринінг на ІПСШ, а також аналізи для визначення ризику виникнення опортуністичних інфекцій (ОІ) та показань до профілактики, згідно з рекомендаціями *«Настанови з надання первинної допомоги при ВІЛ-інфекції»* та *«Настанови з профілактики та лікування ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій» (1, 2).*

Пацієнти, які живуть з ВІЛ, часто стикаються з багатьма соціальними, психологічними та медичними питаннями, для вирішення яких найкраще підходить орієнтований на пацієнта мультидисциплінарний підхід до надання медичної допомоги. Первинний огляд має включати оцінку готовності пацієнта до АРТ, зокрема його схильність до ризикованої поведінки, вживання ним психоактивних речовин, наявність соціальної підтримки, психічних розладів та супутніх захворювань, врахування економічних факторів (наприклад, відсутність постійного місця проживання), наявність медичного страхування та адекватне його покриття, а також інших чинників, які можуть впливати на дотримання режиму АРТ та підвищувати ризик передачі ВІЛ. Після оцінки цих чинників слід ужити відповідних заходів для їх усунення. При первинному огляді слід також обговорити заходи зі зниження ризику передачі ВІЛ та розкриття ВІЛ-статусу статевим партнерам та/або партнерам зі спільного використання голок для введення наркотику, особливо це стосується пацієнтів, які не проходили лікування і все ще мають високий рівень ризику передачі ВІЛ.

Просвітницька робота з пацієнтом щодо ризикованої поведінки в контексті передачі ВІЛ та ефективних способів профілактики передачі ВІЛ повинна проводитися при кожному візиті пацієнта.

Коментар робочої групи МОЗ України

Відповідно до чинного на момент написання настанови Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію, затвердженого Наказом МОЗ України від 21.12.2010 №1141, усі пацієнти, в яких було вперше виявлено антитіла до ВІЛ, перед взяттям під медичний нагляд у відповідному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом повинні пройти друге тестування.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ та CDC, обстеження з виявлення мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів перед призначенням терапії слід проводити тільки у випадку, якщо рівень первинної резистентності в країні перевищує 15% (WHO/HIVResNet HIV Drug Resistance Laboratory Strategy, July, 2010). Оскільки в Україні на момент написання настанови рівень первинної резистентності не перевищує 5% (за результатами дослідження щодо рівня поширеності первинної резистентності у 2009–2011 роках), дослідження з визначення мутацій резистентності ВІЛ перед призначенням АРТ пацієнтам не проводиться.

Хоча в Україні тестування на стійкість ВІЛ до АРВ-препаратів перед призначенням схеми АРТ рутинно не проводиться, його варто впроваджувати в практику досліджень рівня первинної резистентності ВІЛ та розповсюдження в популяції із подальшим моніторингом резистентності задля вибору оптимальних схем АРТ.

Література

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis,* 2014, 58(1): e1–e34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235263
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultoi.pdf Accessed January 6, 2014.

Лабораторні обстеження

Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії

(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р.; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

Низка лабораторних обстежень є важливою при початковому огляді ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які звертаються по допомогу, а також до/після початку або зміні АРТ; їх проводять, щоб оцінити вірусологічну та імунологічну ефективність АРТ, виявити відхилення лабораторних показників, які можуть бути пов’язані із застосування АРВ-препаратів. У Таблиці 3 наведено рекомендації Комісії щодо частоти проведення лабораторних досліджень. Як зазначено в Таблиці 3, за наявності клінічних показань деякі аналізи слід повторювати частіше.

Для моніторингу ВІЛ-інфікованих пацієнтів рутинно застосовуються два непрямі показники: кількість Т-лімфоцитів CD4 (кількість лімфоцитів CD4) – для оцінки імунної функції та рівень РНК ВІЛ (вірусне навантаження) у плазмі крові – для оцінки рівня віремії ВІЛ. Дослідження вірусу на резистентність необхідні для вибору схеми АРВ. Тропізм вірусу слід визначати безпосередньо перед початком запланованого лікування CCR5-блокатором або у випадку вірусологічної невдачі, яка виявляється під час отримання пацієнтом CCR5-блокатору. Типування на антиген лейкоциту людини (HLA) B*5701 необхідно проводити перед початком лікування АВС. Через те що лікування коінфекцій ВГВ чи ВГС може впливати на вибір АРТ, пацієнтів слід обстежити на ці коінфекції до початку АРТ. Доцільність призначення конкретних лабораторних аналізів та користь від їх проведення обговорюються далі у відповідних розділах цієї Настанови.

Таблиця 3. Графік лабораторних обстежень ВІЛ-інфікованих пацієнтів до та після початку антиретровірусної терапії [a]

Лабораторне обстеження	Час/частота тестування								
	Взяття під медичний нагляд	**Початок АРТ [b] чи зміна схеми АРТ**	**2–8 тижнів після початку чи зміни схеми АРТ**	**Кожні 3–6 місяців**	**Кожні 6 місяців**	**Кожні 12 місяців**	**Невдале лікування**	**Клінічні показання**	**Якщо початок АРТ відкладено [c]**
Серологічний аналіз на ВІЛ	√ Якщо діагноз ВІЛ не було підтверджено [*]								
Показник CD4	√	√ [2*]		√ Протягом перших двох років АРТ або при розвитку віремії, коли пацієнт приймає АРТ, або при рівні показнику CD4 <300 клітин/мм^3		√ Через 2 роки прийому АРВ-препаратів зі сталим пригніченням вірусного навантаження: • *показник CD4 300–500 клітин/мм^3* – кожні 12 місяців; • *показник CD4 >500 клітин/мм^3* – моніторинг CD4 необов'язковий	√	√	√ Кожні 3–6 місяців
Вірусне навантаження ВІЛ	√ [3*]	√ [4*]	√ [d]	√ [e] [5*]	√ [e]		√	√	Слід повторювати тестування за потреби
Тестування на резистентність [6*]	√	√ [f]					√	√	√ [f]
Тестування HLA-B*5701		√ Якщо розглядається можливість призначення АВС							

Лабораторне обстеження	Час/частота тестування								
	Взяття під медичний нагляд	**Початок АРТ [b] чи зміна схеми АРТ**	**2–8 тижнів після початку чи зміни схеми АРТ**	**Кожні 3–6 місяців**	**Кожні 6 місяців**	**Кожні 12 місяців**	**Невдале лікування**	**Клінічні показання**	**Якщо початок АРТ відкладено [c]**
Визначення тропізму		√ Якщо розглядається можливість призначення антагоністу CCR5					√ Якщо розглядається можливість призначення антагоністу CCR5 чи при невдалому лікуванні за схемою на основі CCR5	√	
Серологічне обстеження на ВГВ [g, h]	√	√ Можна повторювати, якщо пацієнт не має імунітету та хронічної інфекції ВГВ [h]				√ Можна повторювати, якщо пацієнт не має імунітету та хронічної інфекції ВГВ [h]		√	
Тест на антитіла до ВГС (якщо результат позитивний – підтвердити тестом на РНК ВГС)	√	√ Можна повторювати для пацієнтів групи ризику з негативним початковим результатом				√ Можна повторювати для пацієнтів групи ризику з негативним початковим результатом		√	
Базова біохімія [i, j]	√	√ [2*]	√	√				√	√ Кожні 6–12 місяців
АЛТ, АСТ, білірубін	√	√ [2*]	√	√				√	√ Кожні 6–12 місяців
Повний клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули	√	√ [2*]	√ Якщо пацієнт на ZDV	√ Якщо пацієнт на ZDV або якщо проведено тестування на кількість клітин CD4	√			√	√ Кожні 3–6 місяців

Лабораторне обстеження	Час/частота тестування								
	Взяття під медичний нагляд	**Початок АРТ [b] чи зміна схеми АРТ**	**2–8 тижнів після початку чи зміни схеми АРТ**	**Кожні 3–6 місяців**	**Кожні 6 місяців**	**Кожні 12 місяців**	**Невдале лікування**	**Клінічні показання**	**Якщо початок АРТ відкладено [c]**
Ліпідограма натщесерце [k]	√	√ [2*]			√ Якщо є відхилення від норми при останньому вимірюванні	√ Якщо нема відхилень від норми при останньому вимірюванні		√	√ Щорічно, якщо початковий показник у нормі
Глюкоза або гемоглобін A1C натщесерце	√	√ [2*]		√ Якщо є відхилення від норми при останньому вимірюванні		√ Якщо нема відхилень від норми при останньому вимірюванні		√	√ Щорічно, якщо початковий показник у нормі
Загальний аналіз сечі [j, l]	√	√ [2*]			√ Якщо пацієнт приймає TAF або TDF	√		√	
Тест на вагітність		√ У жінок репродуктивного віку						√	

[a] У цій таблиці наведено лабораторні дослідження, що проводяться для вибору схеми АРТ та моніторингу відповіді на лікування або токсичність АРТ. *Див. «Настанову з надання первинної допомоги при ВІЛ-інфекції»*, яка містить вказівки стосовно інших лабораторних досліджень, рекомендованих для ведення пацієнтів з ВІЛ на базі первинної медичної допомоги *(1)*.

[b] Якщо АРТ починають незабаром після встановлення діагнозу ВІЛ та взяття під медичний нагляд, повторення початкових обстежень не є необхідним.

[c] АРТ показана всім ВІЛ-інфікованим особам та повинна починатися якомога раніше. Проте якщо початок АРТ відкладається, пацієнти повинні залишатися під медичним наглядом, проходячи періодичний моніторинг, як зазначено вище.

[d] Якщо РНК ВІЛ виявляється на 2–8-му тижнях, дослідження повторюють кожні 4–8 тижнів поки вірусне навантаження не буде пригнічено до <200 копій/мл, а також кожні 3–6 місяців після цього.

[e] У пацієнтів на АРТ вірусне навантаження зазвичай вимірюють кожні 3–4 місяці. Проте для пацієнтів із сталою супресією вірусного навантаження та стабільним імунологічним статусом протягом понад 2 років, які дотримуються режиму лікування, інтервал моніторингу можна подовжити до 6 місяців.

[f] Спираючись на поточні рівні переданої резистентності до різноманітних АРВ-препаратів, стандартне генотипування на резистентність до препаратів у пацієнтів, які ніколи не отримували лікування, повинно зосереджуватись на тестуванні мутацій у генах зворотної транскриптази та протеази. Якщо є підозра на те, що було передано резистентність до інгібітора переносу ланцюга противірусної ДНК інтегрази (ІПЛІ), лікарі повинні також здійснити тестування на резистентність мутацій до цього класу препаратів. У пацієнтів, які раніше не приймали АРВ-препарати, якщо не починають АРТ негайно, повторне тестування на резистентність перед початком АРТ є необов'язковим, якщо таке

тестування проводили під час взяття під медичний нагляд. У пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, яким змінюють схему терапії через токсичність або для зручності, ампліфікація вірусу неможлива; отже, тестування на резистентність не слід проводити. Результати попереднього тестування на резистентність можуть допомогти в розробці нової схеми.

[g] При виявленні поверхневого антигену гепатиту B (HBsAg), TDF або TAF разом з FTC або ламівудином (3TC) повинні використовуватися як частина схеми АРТ для одночасного лікування ВГВ та ВІЛ. Попередні дані клінічних досліджень показали ефективність TAF у лікуванні ВГВ. Остаточні результати поточних клінічних досліджень допоможуть визначити роль TAF у лікуванні коінфекції ВГВ/ВІЛ.

[h] Якщо результати аналізів на HBsAg, поверхневе антитіло гепатиту B (HBsAb), та копсидний антиген вірусу гепатиту B негативні, слід провести серію вакцинацій проти ВГВ. *Див. «Настанову з надання первинної допомоги при ВІЛ-інфекції»* та *«Настанову з лікування та профілактики ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій»*, де наведено детальніші рекомендації *(1, 2)*.

[i] Сироватковий натрій (Na), калій (K), бікарбонат (HCO_3), хлориди (Cl), АСК, креатинін, глюкоза (бажано натщесерце) та рівень клубочкової фільтрації, оцінений на основі креатинину. Необхідно здійснювати моніторинг сироваткового фосфору у пацієнтів з ХЗН, яким проводять АРТ за схемами з TAF або TDF*(3)*.

[j] У *«Настанові з лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок»* наведено вказівки щодо ведення пацієнтів із захворюваннями нирок *(3)*. Частіший моніторинг може бути показано пацієнтам, які мають ознаки захворювання нирок (наприклад, протеїнурію, зниження дисфункції клубочків) або підвищений ризик виникнення ниркової недостатності (наприклад, пацієнти з діабетом, гіпертонією).

[k] *Див.* рекомендації Національної асоціації з дослідження ліпідів щодо ведення пацієнтів з дисліпідемією *(4)*.

[l] Рівень глюкози та рівень білку в сечі необхідно оцінити перед початком призначення схем, які містять TAF або TDF, та здійснювати моніторинг рівнів цих показників упродовж лікування за цими схемами.

Скорочення: АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ZDV – зидовудин.

Коментар робочої групи МОЗ України

[1*] Відповідно до чинної нормативної бази, серологічний аналіз на ВІЛ проводиться з метою ідентифікації особи для виключення можливих попередніх помилок у діагностиці та переплутування зразків крові на етапі скринінгу та підтвердження наявності ВІЛ-інфекції.

[2*] Лабораторні дослідження, які (за рекомендаціями, наведеними в таблиці) проводять перед початком чи зміною АРТ, мають бути здійснені не раніше ніж за 30 днів до початку або зміни АРТ.

[3*] Враховуючи обмежене державне фінансування на момент написання настанови та наявні рекомендації ВООЗ *(Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. 2016)*, визначення вірусного навантаження при первинному огляді здійснюється за можливості.

[4*] Враховуючи обмежене державне фінансування на момент написання настанови та наявні рекомендації ВООЗ *(Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. 2016)*, визначення вірусного навантаження при призначенні АРТ здійснюється за можливості, при зміні схем АРТ – обов'язково.

[5*] Враховуючи обмежене державне фінансування на момент написання настанови та наявні рекомендації ВООЗ *(Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. 2016)*, визначення вірусного навантаження при прийомі АРВ-препаратів здійснюється кожні 6 місяців.

[6*] Резистентність визначається на фоні прийому АРВ-препаратів, за умови неефективності вірусологічного лікування, не раніше ніж через 6 місяців після початку АРТ або зміни схеми АРТ, якщо рівень вірусного навантаження ВІЛ>2000 копій/мл.

Література

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 2014, 58(1): e1–e34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235263
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult oi.pdf. Accessed June 6, 2016
3. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9): e96–e138. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234519
4. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. *J Clin Lipidol.*, 2015, 9(2): 129–169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911072

Моніторинг РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (вірусного навантаження) та кількості лімфоцитів CD4

(Останнє оновлення – 1 травня 2014 р.; останній перегляд – 1 травня 2014 р.)

РНК ВІЛ (вірусне навантаження) та кількість Т-лімфоцитів CD4 (CD4) – два непрямі показники відповідей на АРТ і прогресування ВІЛ-інфекції, які впродовж десятиліть використовуються для ведення та моніторингу ВІЛ-інфекції.

Вірусне навантаження є показником відповіді на АРТ. Рівень вірусного навантаження пацієнта перед початком АРТ та зниження цього показника після початку АРТ надають прогностичну інформацію щодо можливості прогресування ВІЛ-інфекції *(1)*. Основною метою АРТ є досягнення та підтримання тривалої супресії вірусної реплікації. Отже, найбільша клінічна значущість показника вірусного навантаження полягає у моніторингу ефективності терапії **після початку АРТ**.

Визначення кількості лімфоцитів CD4 є особливо важливим **до початку АРТ**. Кількість лімфоцитів CD4 надає інформацію про загальний стан імунної системи ВІЛ-інфікованого пацієнта. Цей показник має вирішальне значення при встановленні граничних значень для початку та припинення профілактики ОІ та при оцінці невідкладності початку АРТ.

Тактика ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів істотно змінилася з появою нових, більш потужних та менш токсичних АРВ-препаратів. На сьогодні у США рекомендують АРТ для всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від рівня вірусного навантаження або кількості лімфоцитів CD4 у них. Згідно рекомендації щодо лікування, раніше найважливішим завданням клінічної практики вважалось одночасне контролювання як кількості лімфоцитів CD4, так і вірусного навантаження. Проте оскільки більшість ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що знаходяться на лікуванні, зараз отримують АРТ, обґрунтування частого визначення показника CD4 стає слабкішим. Роль і корисність цих двох тестів у клінічній практиці обговорюються в наступних розділах.

Коментар робочої групи МОЗ України

> Відповідно до діючого Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженому Наказом МОЗ України від 12.07.2010 №551 (зі змінами, відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2010 №766 та Наказу МОЗ України від 22.12.2015 №887): ранній початок АРТ є клінічно доцільним та економічно обґрунтованим. Відповідно до нової глобальної і регіональної стратегії ЮНЕЙДС Fast-Track та консолідованих рекомендацій ВООЗ (2016) щодо стратегічної інформації з організації медичної допомоги ЛЖВ, АРТ рекомендовано для всіх ВІЛ-інфікованих осіб з метою зниження ризику прогресування захворювання, зменшення рівнів захворюваності й смертності внаслідок ВІЛ, а також з метою профілактики передачі ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів.

Моніторинг РНК ВІЛ-1 (вірусного навантаження) у плазмі крові

Вірусне навантаження є найважливішим показником початкової та сталої відповіді на АРТ **(AI)**, його визначення необхідно проводити всім ВІЛ-позитивним пацієнтам під час взяття під медичний нагляд **(AIII)**, на початку терапії **(AIII)** із подальшим проведенням на регулярній основі. Для тих пацієнтів, які вирішили відкласти терапію, повторне визначення вірусного навантаження, поки вони не отримують АРВ-препарати, є необов'язковим **(CIII)**. Рівень вірусного навантаження до початку лікування також є важливим чинником під час вибору початкової схеми АРТ, оскільки деякі нині схвалені АРВ-препарати або схеми АРТ були пов'язані з гіршою відповіддю у пацієнтів з високим початковим рівнем вірусного навантаження (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»). Наявні у продажу діагностичні системи для РНК ВІЛ-1 не виявляють вірусного навантаження ВІЛ-2. Подальше обговорення моніторингу РНК ВІЛ-2 у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1/ВІЛ-2 або моноінфекцією ВІЛ-2 *див.* у підрозділі «Інфекція ВІЛ-2».

Декілька системних оглядів даних клінічних випробувань за участю тисяч учасників показали, що зменшення рівня вірусного навантаження після початку АРТ сприяє зниженню ризику розвитку інфекції до стадії СНІДу або смерті *(1–3)*. Тому визначення вірусного навантаження є затвердженим непрямим показником відповіді на лікування *(4)*. Мінімальною зміною рівня вірусного навантаження, яка вважається статистично значущою (два стандартні відхилення), є трикратна зміна (еквівалентна зміні в 0,5 log10 копій/мл). Оптимальним пригніченням вірусного навантаження загалом вважається досягнення постійного рівня вірусного навантаження нижче порогу визначення (РНК ВІЛ від <20 до 75 копій/мл залежно від використаної діагностичної системи). Проте епізодичні «стрибки» вірусного навантаження (транзиторні підйоми вірусного навантаження до визначального рівня, як правило, РНК ВІЛ <400 копій/мл) нерідко відзначають в успішно пролікованих пацієнтів, але це не свідчить про вірусологічно невдалу терапію *(5)*. Крім того, дані про взаємозв'язок між досягнутим постійно низьким, але кількісно вимірюваним рівнем віремії (РНК ВІЛ <200 копій/мл), та вірусологічною невдачею суперечливі. В одному недавньому дослідженні показано підвищений ризик подальшої невдачі при цьому рівні віремії; проте в інших дослідженнях такий зв'язок не відзначено *(6–9)*. Ця Настанова, а також Група з клінічних досліджень СНІДу (ACTG) зараз визначають вірусологічну невдачу терапії як підтверджений рівень вірусного навантаження: >200 копій/мл – пороговий показник, що виключає наявність більшості випадків вираженої віремії, зумовленої епізодичними «стрибками» вірусного навантаження або варіабельністю методів діагностики *(10)* (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).

У пацієнтів, які дотримуються режиму прийому АРВ-препаратів і в яких не відбувається формування резистентності вірусу до комбінованих препаратів, супресія вірусного навантаження зазвичай досягається через 8–24 тижні після початку АРТ; зрідка у деяких пацієнтів це може відбутися пізніше. Рекомендації щодо частоти моніторингу вірусного навантаження узагальнено нижче.

Коментар робочої групи МОЗ України

> При визначенні вірусного навантаження через 4–8 тижнів після зміни схеми АРТ відзначається лише α-спад, що не дозволяє робити висновки, доки не відбудеться β-спад. Рішення щодо чергової зміни схеми терапії слід приймати через 6 місяців лікування (за Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. *Клінічні аспекти ВІЛ-інфекції. 2009–2010.* Р. Валент, Москва. 2010. 490 с.).

- **Після початку АРТ або зміни схеми терапії через вірусологічну невдачу.** Вірусне навантаження у плазмі крові слід визначати до початку АРТ та через 2–4 тижні, але не пізніше ніж через 8 тижнів **(AIII)**. Мета визначень – підтвердження адекватної початкової вірусологічної відповіді на АРТ, яка засвідчує відповідний вибір схеми та дотримання пацієнтом режиму терапії. Повторне визначення вірусного навантаження слід робити кожні 4–8 тижнів, доки воно не знизиться до невизначального рівня **(BIII)**.
- **У пацієнтів із супресією вірусного навантаження, яким змінено схему АРТ через токсичність препаратів або для спрощення схеми прийому**, вірусне навантаження слід визначати через 4–8 тижнів після зміни схеми терапії **(AIII)**. Мета моніторингу вірусного навантаження на цьому етапі – підтвердження ефективності нової схеми терапії.
- **У пацієнтів зі стабільною супресією на фоні ефективної схеми АРТ** вірусне навантаження слід визначати кожні 3–4 місяці **(AIII)** або за клінічними показаннями для підтвердження постійної вірусологічної супресії. Лікарі можуть збільшити інтервал між тестами до 6 місяців для пацієнтів, які дотримуються режиму лікування та мають пригнічене вірусне навантаження понад два роки, стабільний клінічний та імунний статус **(AIII)**.

- **Обстеження пацієнтів із недостатньою відповіддю на терапію.** Частота моніторингу вірусного навантаження залежить від дотримання режиму лікування та доступності подальших варіантів лікування. Крім вірусного навантаження, необхідно оцінити ряд чинників, зокрема ступінь дотримання пацієнтом режиму прийому призначених препаратів, недостатній вплив препарату або взаємодію лікарських засобів. Пацієнтам, в яких не досягнуто супресії вірусного навантаження, необхідно пройти тестування на резистентність, що допоможе обрати альтернативну схему лікування (*див.* підрозділи «Тестування на резистентність до препаратів» та «Вірусологічна невдача»).

Моніторинг кількості лімфоцитів CD4

Кількість лімфоцитів CD4 є найбільш важливим лабораторним показником стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. За результатами клінічних випробувань та когортних досліджень, рівень показника CD4 є найважливішим прогностичним чинником прогресування ВІЛ-інфекції та тривалості життя *(11, 12)*. Кількість лімфоцитів CD4 є високоваріабельною; різниця між двома тестами (два стандартні відхилення) є значущою, якщо абсолютна кількість лімфоцитів CD4 змінюється на 30%, а їх відсотковий вміст збільшується або зменшується не менше ніж на 3%. Крім тестів на кількість лімфоцитів CD4, моніторинг інших субпопуляцій лімфоцитів (наприклад, CD8, CD19) не отримав підтвердження клінічної користі, коштує дорожче та **не рекомендується в рутинному порядку (BIII)**.

Клінічна користь визначення кількості лімфоцитів CD4 при початковому обстеженні

Кількість лімфоцитів CD4 слід визначати в усіх пацієнтів під час взяття під диспансерний нагляд **(AI)**. Це ключовий чинник у визначенні необхідності початку профілактики ОІ *(13)* та невідкладності початку АРТ **(AI)** (*див.* розділ «Початок антиретровірусної терапії»). Хоча більшість ОІ відзначено у пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4<200 клітин/мм^3, деякі пацієнти з більшою кількістю лімфоцитів CD4 можуть мати ОІ *(14)*.

Клінічна користь визначення кількості лімфоцитів CD4 для моніторингу терапевтичної відповіді

Кількість лімфоцитів CD4 використовують для оцінки імунологічної відповіді пацієнта на АРТ. Її також використовують для визначення можливості припинення профілактики ОІ *(13)*. Для більшості пацієнтів, що отримують терапію, адекватною відповіддю вважається збільшення кількості лімфоцитів CD4 у діапазоні від 50 до 150 клітин/мм^3 протягом першого року АРТ, зазвичай з прискоренням відповіді впродовж перших трьох місяців лікування. Надалі кількість лімфоцитів збільшується в середньому на 50–100 клітин/ мм^3 на рік до досягнення стабільного рівня *(15)*. У пацієнтів, які починають АРТ на фоні низького показника кількості лімфоцитів CD4 *(16)*, або в пацієнтів похилого віку *(17)* збільшення кількості лімфоцитів може бути менш вираженим, попри вірусологічну супресію.

Частота моніторингу кількості лімфоцитів CD4

На сьогодні АРТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам. У пацієнтів, що з будь-яких причини залишаються без лікування, кількість лімфоцитів CD4 слід визначати кожні 3–6 місяців задля прийняття рішення щодо невідкладного початку АРТ та необхідності проведення профілактики ОІ **(AIII)**.

Повторне визначення кількості лімфоцитів CD4 через 3 місяці після початку АРТ надаватиме інформацію про рівень відновлення імунітету **(AIII)**. Це повторне вимірювання найбільш важливе для пацієнтів, які починають АРТ на більш розгорнутій стадії перебігу ВІЛ-інфекції та потребують профілактики або лікування ОІ. У таких пацієнтів показник та динаміку зростання кількості лімфоцитів CD4 можна використовувати для прийняття рішення щодо припинення профілактики та/або лікування ОІ *(13)*. За цих умов, а також

протягом перших двох років після початку АРТ, кількість лімфоцитів CD4 можна відстежувати з інтервалом 3–6 місяців **(BII).**

Внаслідок проведення АРТ кількість лімфоцитів CD4 варіюється в широких межах, але недостатнє збільшення кількості лімфоцитів CD4 у пацієнта з пригніченим вірусним навантаженням рідко є показанням для зміни схеми АРТ. У пацієнтів із постійною супресією вірусного навантаження, в яких вже відбулося відновлення імунної системи внаслідок проведення АРТ, показник кількості лімфоцитів CD4 є малоінформативним. Часте тестування не є необхідним, оскільки його результати рідко призводять до зміни рекомендацій щодо клінічного ведення. За даними одного ретроспективного дослідження, зниження кількості лімфоцитів CD4 до <200 клітин/мм^3 рідко спостерігається у пацієнтів з вірусологічною супресією та кількістю лімфоцитів CD4 >300 клітин/мм^3 *(18)*. Так само, за даними дослідження ARTEMIS, моніторинг показника CD4 не має клінічної користі у пацієнтів, в яких вірусне навантаження пригнічено та кількість лімфоцитів CD4>200 клітин/мм^3 після 48 тижнів терапії *(19)*. Крім того, у пацієнтів, які отримують вірусологічно ефективну АРТ та мають кількість лімфоцитів CD4 100–200 клітин/мм^3, ризик виникнення пневмонії *Pneumocystis jirovecii* є дуже низьким *(20)*. Зменшення кількості лімфоцитів CD4 може відбуватися (хоча й рідко) у невеликого відсотка пацієнтів із супресією вірусного навантаження та супроводжуватися несприятливими клінічними результатами (виникнення ССЗ, злоякісних пухлин або навіть смерть) *(21)*. Аналіз витрат, пов'язаних з моніторингом показника CD4 у США, свідчить, що збільшення інтервалів моніторингу CD4 у пацієнтів, які отримують лікування, з кожних 6 місяців до кожних 12 місяців може призвести до щорічної економії близько 10 млн дол США *(22)*.

Для пацієнтів, які отримують вірусологічно ефективну схему та в яких кількість лімфоцитів CD4 постійно коливається в межах 300–500 клітин/мм^3 принаймні протягом двох років, Комісія рекомендує визначати кількість лімфоцитів CD4 щорічно **(BII)**. Подальший моніторинг показника CD4 у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, у яких постійна кількість лімфоцитів CD4 становить >500 клітин/мм^3 принаймні протягом двох років, можна вважати необов'язковим **(CIII)**. Кількість лімфоцитів CD4 можна відстежувати частіше за клінічними показаннями, якщо в клінічному стані пацієнта є зміни, які можуть знизити кількість лімфоцитів CD4, зумовлюючи необхідність проведення профілактики ОІ. Прикладами таких змін є поява нових ВІЛ-асоційованих клінічних симптомів або початок лікування, яке, зменшує кількість лімфоцитів CD4 (наприклад, вживання інтерферону, постійне вживання кортикостероїдів або протипухлинних препаратів) **(AIII)**. У пацієнтів, в яких АРТ не забезпечує супресії вірусного навантаження, Комісія рекомендує визначати кількість лімфоцитів CD4 кожні 3–6 місяців **(AIII)** (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).

Чинники, які впливають на абсолютне число лімфоцитів CD4

Абсолютне число лімфоцитів CD4 – це розрахункова величина, для обчислення якої необхідно визначити загальну кількість лейкоцитів та відсоткове співвідношення кількості загальних і Т-лімфоцитів CD4. Показник абсолютної кількості лімфоцитів CD4 має велику варіабельність. Крім того, на його величину можуть впливати чинники, що можуть змінювати загальну кількість лейкоцитів та відсоток лімфоцитів, а саме – прийом препаратів, що пригнічують процеси кровотворення в кістковому мозку, або наявність гострої інфекції. Спленектомія *(23, 24)* або коінфекція Т-лімфотропним вірусом людини I типу *(25)* можуть зумовити хибно високий показник кількості лімфоцитів CD4. Інтерферон альфа може знижувати абсолютне число лімфоцитів CD4, не змінюючи відсотка лімфоцитів CD4 *(26)*. В усіх цих випадках відсоток лімфоцитів CD4 не змінюється, тому він може бути більш точним показником для оцінки стану імунної системи пацієнта.

Таблиця 4. Рекомендації щодо показань і частоти моніторингу вірусного навантаження та кількості лімфоцитів CD4 [a]

Клінічний сценарій	Моніторинг вірусного навантаження	Моніторинг кількості лімфоцитів CD4
До початку АРТ	При взятті під диспансерний нагляд **(AIII)**. Якщо початок АРТ відкладається, повторити перед початком АРТ **(AIII)**. У пацієнтів, які не починають АРТ, повторне обстеження необов'язкове **(CIII)**.	При взятті під диспансерний нагляд **(AI)**. Якщо АРТ відкладається – кожні 3–6 місяців **(AIII)** [b].
Після початку АРТ	Бажано через 2–4 тижні (але не пізніше ніж через 8 тижнів) після початку АРТ **(AIII)**; після цього – кожні 4–8 тижнів до повного пригнічення вірусного навантаження **(BIII)**.	Через 3 місяці після початку АРТ **(AIII)**.
Після зміни АРТ через токсичність препаратів або для зручності їх прийому у пацієнта з віралогічною супресією	Через 4–8 тижнів після зміни схеми АРТ для підтвердження ефективності нової схеми **(AIII)**.	Визначати відповідно до попередньої кількості лімфоцитів CD4 та тривалості АРТ, як показано нижче.
Після зміни АРТ через вірусологічну невдачу	Бажано через 2–4 тижні (але не пізніше ніж через 8 тижнів) після зміни АРТ **(AIII)**; після цього – кожні 4–8 тижнів до повного пригнічення вірусного навантаження **(BIII)**. Якщо вірусологічна супресія неможлива, повторювати визначення вірусного навантаження кожні 3 місяці або частіше, якщо це показано **(AIII)**.	Кожні 3–6 місяців **(AI)**.
Протягом перших двох років АРТ	Кожні 3–4 місяці **(AIII)**.	Кожні 3–6 місяців **(BII)** [a].
Після двох років АРТ (постійна повна супресія вірусного навантаження, показник CD4 постійний на рівні 300–500 клітин/мм^3)	Можна збільшити інтервал до 6 місяців у пацієнтів з постійною супресією вірусного навантаження протягом двох років та більше **(AIII)**.	Кожні 12 місяців **(BII)**.
Після двох років АРТ (постійна вірусна супресія вірусного навантаження, показник CD4 постійний на рівні >500 клітин/мм^3)	Можна збільшити інтервал до 6 місяців у пацієнтів з постійною супресією вірусного навантаження протягом двох років та більше	Необов'язково **(CIII)**.

Клінічний сценарій	Моніторинг вірусного навантаження	Моніторинг кількості лімфоцитів CD4
На фоні АРТ з визначальною віремією (повторне визначення вірусного навантаження становить >200 копій/мл)	Кожні 3 місяці (AIII) або частіше залежно від клінічних показань (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).	Кожні 3–6 місяців **(AIII)**.
Зміни у клінічному стані (поява нових клінічних симптомів ВІЛ або початок лікування інтерфероном, кортикостероїдами чи протипухлинними препаратами)	Кожні 3 місяці **(AIII)**.	Визначити кількість лімфоцитів CD4 та повторювати залежно від клінічних показань **(AIII)** [c].

[a] Моніторинг інших, крім CD4, субпопуляцій лімфоцитів, (наприклад, CD8, CD19) не отримав підтвердження клінічної користі, коштує дорожче та не рекомендується в рутинному порядку **(BIII)**.

[b] Деякі експерти можуть повторювати визначення кількості лімфоцитів CD4 кожні 3 місяці у пацієнтів з низькою початковою кількістю лімфоцитів CD4 (<200–300 клітин/мм^3) до початку АРТ, але кожні 6 місяців у пацієнтів, яким починали АРТ при більшій кількості лімфоцитів CD4 (наприклад, >300 клітин/мм^3).

[c] Далі наведено приклади сценаріїв за клінічними показаннями: зміни клінічного стану пацієнта, що можуть знизити показник кількості лімфоцитів CD4, зумовлюючи початок профілактики ОІ, а саме – поява нових ВІЛ-асоційованих симптомів або початок лікування препаратами, які знижують кількість лімфоцитів CD4.

Література

1. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*, 1999, 13(7): 797–804. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10357378
2. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.*, 1998 177(1): 40–47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9419168
3. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H et al.; the Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS*, 2000 14(8): 971–978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10853978
4. Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. HIV Surrogate Marker Collaborative Group. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000, 16(12): 1123–1133. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954887
5. Havlir DV, Bassett R, Levitan D et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. JAMA, 2001, 286(2): 171–179. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11448280
6. Damond F, Roquebert B, Benard A et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) plasma load discrepancies between the Roche COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR Version 1.5 and the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 assays. *J Clin Microbiol*, 2007; 45(10): 3436–3438. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17715371
7. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(2): 260–262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=19113986
8. Willig JH, Nevin CR, Raper JL et al. Cost ramifications of increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA

levels by the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 1.0 viral load test. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 54(4): 442–444.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=20611035

9. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10): 1489–1496.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946221

10. Ribaudo H, Lennox J, Currier J et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? An analysis of ACTG studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Montreal, Canada, 2009.

11. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997; 126(12): 946–954.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=9182471

12. Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002; 360(9327): 119–129.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&hstuids=12126821

13. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Accessed January 6, 2014

14. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count >/= 200 cells/muL in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(7): 1038–1047.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921881

15. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2003, 163(18): 2187–2195.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=14557216

16. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3): 441–446.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17205456

17. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ et al. Virologie and immunologic response to HAART, by age and regimen class. AIDS, 2010, 24(16): 2469–2479.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=20829678

18. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥300 cells/muL and HIV-1 suppression? Clin Infect Dis, 2013, 56(9): 1340–1343.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315315

19. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? AIDS, 2013, 27(17): 2759–2763.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842127

20. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28570.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194853

21. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS et al. CD4 decline is associated with increased risk of cardiovascular disease, cancer, and death in virally suppressed patients with HIV. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(2): 314–321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575194

22. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(18): 1746–1748.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978894

23. Zurlo JJ, Wood L, Gaglione MM, Polis MA. Effect of splenectomy on T lymphocyte subsets in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4): 768–771.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=7795071

24. Bernard NF, Chernoff DN, Tsoukas CM. Effect of splenectomy on T-cell subsets and plasma HIV viral titers in HIV- infected patients. *J Hum Virol*, 1998, 1(5): 338–345.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10195261

25. Casseb J, Posada-Vergara MP, Montanheiro P et al. T CD4+ cells count among patients co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): high prevalence of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo,* 2007, 49(4): 231–233.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17823752

26. Berglund O, Engman K, Ehrnst A et al. Combined treatment of symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection with native interferon-alpha and zidovudine. *J Infect Dis,* 1991, 163(4): 710–715.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=1672701

Тестування на резистентність до препаратів
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Рекомендації Комісії
Для пацієнтів, яким не проводили АРТ • Тестування на резистентність ВІЛ до препаратів рекомендовано особам з ВІЛ-інфекцією під час взяття під диспансерний нагляд задля визначення схеми початкової АРТ **(AII)**. Якщо терапія відкладається, повторне обстеження слід рекомендувати безпосередньо перед початком АРТ **(CIII)**. • Метод генотипування рекомендовано як бажаний метод визначення резистентності задля визначення схеми АРТ у пацієнтів, що раніше не отримували АРВ-препаратів **(AIII)**. • За особливих обставин (наприклад, у пацієнтів з гострою або нещодавньою (ранньою) ВІЛ-інфекцією та у вагітних ВІЛ-інфікованих жінок) початок АРТ не можна відкладати на час очікування результатів тестування на резистентність; схему АРТ можна змінити після отримання результатів тестування **(AIII)**. • Генотипування за стандартною методикою для визначення резистентності до АРВ-препаратів у пацієнтів, які раніше їх не отримували, включає тестування на наявність мутацій у генах зворотної транскриптази та протеази. • Якщо виникає проблема з резистентністю до ІПЛІ, надавачі послуг повинні переконатися, що генотипування резистентності також включає визначення генотипу ІПЛІ **(BIII)**. **Для пацієнтів, яким проводили АРТ** • Тестування на резистентність ВІЛ до препаратів необхідно здійснювати для полегшення вибору активних препаратів при зміні схеми АРТ у таких пацієнтів: – у пацієнтів з вірусологічною невдачею та рівнем РНК ВІЛ>1000 копій/мл **(AI)**; – у пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ-1 в діапазоні 500–1000 копій/мл, тестування на резистентність, можливо, не вдасться здійснити, але його все одно слід спробувати виконати **(BII)**; – в усіх пацієнтів при веденні субоптимального зниження вірусного навантаження також слід проводити тестування на резистентність до препаратів **(AII)**. • Коли схема АРТ на основі ІПЛІ виявляється вірусологічно невдалою, необхідно провести генотипування на резистентність до ІПЛІ, щоб визначити, чи включати лікарську форму цього класу до подальшої схеми **(AII)**. • За умови вірусологічної невдачі тестування на резистентність до препаратів слід проводити під час проходження пацієнтом курсу призначеної АРТ, або, якщо це неможливо, – протягом 4 тижнів після припинення терапії **(AII)**. Якщо з часу припинення прийому АРВ-препаратів минуло понад 4 тижні, тестування на резистентність все ж таки може надати корисну інформацію для подальшого напрямку терапії; проте важливо визнати, що раніше виявлені мутації резистентності можна не брати до уваги **(CIII)**. • Генотипування рекомендовано як бажане тестування на резистентність для визначення напрямків терапії у пацієнтів з субоптимальною вірусологічною відповіддю або попередньою вірусологічною невдачею схем першого або другого ряду **(AII)**. • Особам, у яких виявлено або передбачаються складні моделі мутацій резистентності до препаратів, бажано до генотипування додавати фенотипування **(BIII)**.

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні зареєстровано лише тест-систему ViroSeq, яка дозволяє визначити мутації резистентності ВІЛ до інгібіторів зворотної транскриптази та протеази. Резистентність до інгібіторів інтегрази можливо визначити в молекулярно-генетичних лабораторіях, які акредитовані під розробку так званих «in house-тестів».

Визначення резистентності вірусу за умови вірусологічної невдачі здійснюється залежно від чутливості тест-систем, які зареєстровані в Україні. Станом на 15.08.2018 в Україні зареєстровані лише тест-системи з чутливістю 2000 РНК копій/мл. Станом на 15.08.2018 фенотипування ВІЛ в Україні не проводиться.

Визначення резистентності вірусу методами генотипування та фенотипування

Визначення резистентності вірусу методами генотипування та фенотипування використовується для оцінки вірусних штамів та вибору стратегій лікування. Ці діагностичні системи надають інформацію про резистентність до НІЗТ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), ІП та ІПЛІ. За певних умов тести на резистентність до ІПЛІ можуть потребувати окремого замовлення. Лікарі повинні узгоджувати це з діагностичною лабораторією. Тестування на резистентність до ІПЛІ особливо важливе в осіб, які мають досвід вірусологічної невдачі при застосуванні схем, що містять ІПЛІ. Тестування на резистентність до інгібітора злиття також необхідно замовляти окремо. Аналізи з визначення тропізму вірусу до корецепторів слід призначати, коли розглядається використання CCR5-блокатору. Визначення тропізму вірусу до корецепторів методами фенотипування було використано у клінічній практиці. Генотипування для прогнозування доцільності застосування корецепторів тепер комерційно доступне (*див.* підрозділ «Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів»).

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні на момент розробки даної клінічної настанови визначення тропізму ВІЛ до корецепторів не проводиться.

Методи генотипування

Методи генотипування виявляють мутації резистентності до препаратів у відповідних генах вірусу. Більшість методів генотипування ґрунтується на секвенуванні генів зворотної транскриптази, протеази та інтегрази для виявлення відомих мутацій, які зумовлюють резистентність до лікарських препаратів. Генотипуваня, яке оцінює мутації гену gp41 (envelope), пов’язані з резистентністю до інгібітора злиття – енфувіртиду, також комерційно наявне.

Зараз деякі комерційні лабораторії також визначають методами генотипування мутації резистентності в генах, що кодують інтегразу та глікопротеїн зовнішньої оболонки gp41. Генотипування потребує небагато часу: результати зазвичай можна отримати вже через 1–2 тижні від моменту взяття крові. Для інтерпретації результатів генотипування потрібні відомості про мутації, які з’являються під дією тих чи інших АРВ-препаратів, а також про перехресну резистентність до інших препаратів, якої набувають мутантні штами. Американське відділення Міжнародного товариства боротьби зі СНІДом (IAS-USA) веде і оновлює перелік важливих мутацій у генах, що кодують зворотну транскриптазу, протеазу, інтегразу та зовнішні білки оболонки (http://www.iasusa.org/resistance_mutations) *(1)*. База даних Стенфордського університету щодо резистентності ВІЛ до лікарських препаратів (http://hivdb.stanford.edu) також стає у нагоді при інтерпретації результатів генотипування. Зараз розроблено багато інструментів, що допомагають інтерпретувати результати

генотипування *(2–5)*. Клінічними дослідженнями доведено, що консультації з фахівцем із резистентності ВІЛ до призначення АРВ-препаратів значно поліпшують вірусологічні результати лікування *(6)*. Тому лікарям рекомендовано консультуватися з фахівцями щодо інтерпретації результатів генотипування та підбору нових оптимальних схем АРТ.

Методи фенотипування

Методи фенотипування вимірюють здатність вірусу до реплікації при різних концентраціях АРВ-препаратів. Послідовності генів, що кодують зворотну транскриптазу і протеазу, а згодом також гену, що кодує інтегразу, та гену, що кодує білки зовнішньої оболонки, витягують з РНК ВІЛ, виділеної з плазми крові пацієнта, і вбудовують у геном лабораторного штаму ВІЛ або використовують для створення рекомбінантного вірусу, що експресує гени ВІЛ, виділені з крові пацієнта. Реплікацію цих вірусів при різних концентраціях препаратів оцінюють за експресією гена-репортера та порівнюють із реплікацією контрольного штаму ВІЛ. Обчислюють концентрацію препарату, що пригнічує реплікацію вірусу на 50%, тобто – медіанну інгібіторну концентрацію (IC50), а потім визначають відношення IC50 досліджуваного вірусу до IC50 контрольного вірусу, тобто кратність збільшення IC50 або коефіцієнт резистентності. Автоматизовані методи фенотипування, які надають результати за 2–3 тижні, комерційно наявні, але коштують дорожче, ніж методи генотипування. Крім того, інтерпретувати результати фенотипування буває досить складно, оскільки недостатньо інформації про ймовірність невдачі терапії при певних коефіцієнтах резистентності (тобто кратності збільшення IC50), хоча для деяких АРВ-препаратів вже встановлено клінічно значущі порогові величини коефіцієнтів резистентності *(7–11)*. Для інтерпретації результатів тестування також можуть бути корисними консультації з фахівцем.

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні на момент розробки даної клінічної настанови фенотипування ВІЛ не проводиться.

Обмеження методів генотипування та фенотипування

До обмежень як генотипування, так і фенотипування належать відсутність єдиних вимог щодо забезпечення якості всіх наявних методик та діагностичних систем, нечутливість до малочисельних штамів вірусу та відносно висока вартість досліджень. Резистентні штами, що становлять менше 10–20% від загальної циркулюючої популяції вірусу, скоріше за все, не буде виявлено сучасними методами. Це обмеження має важливе значення, оскільки після відміни препаратів, що сприяють відбору резистентних штамів, вірус дикого типу часто знову стає домінуючим штамом у плазмі крові пацієнта. Як наслідок, частка штамів вірусу з мутаціями резистентності зменшується до величини нижче порогового значення, що становить 10–20% *(12–14)*. Віруси з мутаціями резистентності до деяких препаратів витісняються вірусом дикого типу протягом 4–6 тижнів після відміни цих препаратів. Результати проспективних клінічних досліджень свідчать, що повторне призначення неефективних АРВ-препаратів (або призначення препаратів зі схожими профілями резистентності) пацієнтам, у яких, здавалося б, резистентні штами зникли з крові, зазвичай швидко призводить до невдачі терапії, при цьому вірус, який виявляють у крові, має попередні мутації резистентності, тобто він є «нащадком» сформованого раніше резистентного штаму вірусу, що зберігся в латентних резервуарах *(15)*. Тому тестування на резистентність має найбільше значення, якщо воно виконується до або впродовж чотирьох тижнів після відміни АРВ-препаратів **(AII)**. Оскільки резистентні штами можуть зберігатися в плазмі крові деяких пацієнтів протягом тривалого часу, все ж таки існує ймовірність виявлення мутацій резистентності через 4–6 тижнів після відміни препаратів. Проте до відсутності виявлених мутацій резистентності в такій ситуації слід ставитися із застереженням, а до призначення наступної схеми АРТ підходити дуже ретельно.

Застосування методів визначення резистентності вірусу під час вибору схеми початкової терапії

Можливість передачі резистентних штамів ВІЛ доведена, і це пов'язано із недостатньою вірусологічною відповіддю на початкову схему АРТ *(16–19)*. Імовірність зараження резистентними штамами ВІЛ залежить від поширеності резистентних штамів ВІЛ у ВІЛ-інфікованих осіб конкретної спільноти, яким притаманна високоризикована поведінка. У країнах з високим рівнем доходу (наприклад, у США, деяких країнах Європи, Австралії та Японії) приблизно 10–17% пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, мають резистентні штами принаймні до одного АРВ-препарату. При цьому 8%, але зазвичай не менше 5%, переданих вірусів проявляють резистентність до препаратів більше ніж однієї фармакологічної групи *(20–23)*. Переданий резистентний штам зазвичай є резистентним до НІЗТ або ННІЗТ. Резистентність до ІП набагато менше поширена, і на сьогодні передана резистентність до ІПЛІ є рідкісною *(24)*.

В осіб з гострою або нещодавньою (ранньою) стадією ВІЛ-інфекції тестування на резистентність може спрямувати вибір схеми терапії для забезпечення найкращої вірусологічної відповіді. Тому в цій ситуації рекомендовано тестування на резистентність **(AII)**, бажано – методом генотипування **(AIII)**. При цьому початок лікування не слід відкладати до отримання результатів тестування, якщо пацієнт бажає почати лікування. Після отримання цих результатів схему терапії за потреби переглядають (*див.* підрозділ «Гостре та нещодавнє (раннє) інфікування ВІЛ»). За умови відкладання АРТ частка резистентних вірусів з часом може зменшитися нижче порогу визначення стандартними методами. Проте коли АРТ нарешті розпочато, наявність цих вірусів навіть на низькому рівні підвищує ризик невдачі терапії *(25–27)*. Тому за умови відкладання терапії необхідно визначати резистентність вірусу під час гострої стадії ВІЛ-інфекції **(AIII)**. У цій ситуації результати генотипування вірусу необхідно зберігати в медичних документах пацієнта, доки він не почне АРТ. На початку лікування бажано повторно провести тестування на резистентність, оскільки пацієнт може заразитися резистентним штамом вірусу (тобто суперінфекцією) в періоді між взяттям під диспансерний нагляд та початком АРТ **(CIII)**.

Інтерпретація тестування на резистентність вірусу до препаратів перед початком АРТ у пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією не настільки проста. Процес витіснення мутантного штаму, переданого при зараженні, вірусом дикого типу досконало не вивчено, проте мутантні штами, передані при зараженні, більш життєздатні, ніж мутантні штами, що утворилися в умовах селективного тиску АРВ-препаратів. Нерідко мутації резистентності виявляються в популяції вірусу через кілька років після зараження *(28–30)*. Проспективні дослідження для підтвердження користі тестування на резистентність вірусу перед початком АРТ у цієї групи пацієнтів не проводилися. Проте дані кількох досліджень свідчать про субоптимальну вірусологічну відповідь у пацієнтів, у яких при первинному огляді виявлялися мутантні штами вірусу *(16–19, 31–33)*. Крім того, аналіз раннього генотипування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які раніше не отримували лікування, виявив, що первинне тестування цієї групи населення є економічно ефективним і тому його рекомендується проводити *(34)*. Отже, тестування на резистентність рекомендовано здійснювати у пацієнтів з хронічною інфекцією під час їхнього взяття під медичний нагляд **(AII)**. Хоча немає достатньої кількості перспективних даних, які підтверджували б доцільність вибору одного типу тестування на резистентність порівняно з іншим, у цій ситуації перевага загалом надається генотипуванню перед фенотипуванням, оскільки цей метод дешевший, дозволяє швидше отримати результат, має вищу чутливість до виявлення резистентних штамів вірусу в змішаній популяції з вірусу дикого типу і резистентного вірусу та його результати легше інтерпретувати **(AIII)**. У випадку відкладення АРТ повторне тестування бажано провести безпосередньо перед початком лікування, оскільки пацієнт може інфікуватися резистентним штамом вірусу (тобто суперінфекцією) **(CIII)**.

Генотипування за стандартною методикою для тестування на резистентність ВІЛ до

препаратів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, визначає мутації резистентності в генах, що кодують зворотну транскриптазу і протеазу. Про випадки передачі вірусу, резистентного до ІПЛІ, досі повідомлялося дуже рідко, але оскільки частота застосування ІПЛІ зростає, то ризик передачі штамів, резистентних до ІПЛІ, може також підвищитися. Тому за наявності підозри на резистентність до ІПЛІ, лікарі повинні на додаток до стандартного генотипування виконувати генотипування для виявлення резистентності до цього класу препаратів **(BIII).**

Застосування методів визначення резистентності вірусу при невдачі терапії

Визначення резистентності вірусу – це важливий інструмент для обґрунтування терапевтичних рішень у пацієнтів, які мають досвід вірусологічної невдачі під час АРТ. У кількох проспективних дослідженнях оцінювали доцільність тестування на резистентність для спрямування вибору АРВ-препаратів у пацієнтів з вірусологічною невдачею. В цих дослідження оцінювали генотипування, фенотипування або застосування обох методів *(6, 35–41)*. Загалом ці дослідження показали, що зміна схем терапії, обумовлених результатами тестування на резистентність, забезпечувала кращу ранню вірусологічну відповідь при застосуванні схем «порятунку», ніж зміна схем, обумовлених лише результатами клінічної оцінки.

Крім того, в одному обсерваційному когортному дослідженні було встановлено незалежний зв'язок між проведенням тестування на резистентість у пацієнтів під час АРТ, які мають визначальний рівень РНК ВІЛ у плазмі крові, та підвищенням рівня їх виживаності *(42)*. Таким чином, тестування на резистентність рекомендовано як інструмент вибору активних АРВ-препаратів при зміні схеми АРТ у пацієнтів з вірусологічною невдачею терапії та показником РНК ВІЛ>1000 копій/мл **(AI)** (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»). У пацієнтів з показником РНК ВІЛ в діапазоні 500–1000 копій/мл тестування, можливо, не вдасться здійснити, але його слід спробувати виконати **(BII)**. Тестування на резистентність до препаратів у пацієнтів із вірусним навантаженням у плазмі крові <500 копій/мл зазвичай не рекомендується через технічні обмеження методів тестування при низьких рівнях РНК ВІЛ **(AIII).**

Тестування на резистентність також може допомогти спрямувати терапевтичні рішення у пацієнтів з недостатнім зниженням вірусного навантаження **(AII)**. У деяких пацієнтів вірусологічна невдача терапії зумовлена виникненням резистентності лише до одного компоненту комбінованої схеми терапії *(43–45)*. Можливим рішенням у такій ситуації є заміна лише одного препарату неефективної схеми терапії, але цей підхід потребуватиме клінічної перевірки (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).

Для тестування на резистентність у випадку вірусологічної невдачі терапії або при недостатньому зниженні вірусного навантаження у пацієнтів на фоні першої або другої схем прийому АРВ-препаратів перевагу зазвичай надають генотипуванню **(AII)**. Порівняно з фенотипуванням, генотипування дешевше, дозволяє швидше отримати результат та має вищу чутливість до виявлення резистентних штамів вірусу в змішаній популяції з вірусу дикого типу та резистентного вірусу. Крім того, спостереження свідчать, що ці методи є корисними у прогнозуванні вірусологічної відповіді подальших схем АРТ *(46)*. Пацієнтам з неефективними схемами на базі ІПЛІ необхідно проводити тестування на резистентність до ІПЛІ для визначення доцільності включення препаратів цього класу до наступних схем лікування **(AII)**. За цих умов клініцисти повинні зауважити, що при замовленні тесту на резистентність, лабораторія повинна проводити тестування не лише на резистентність до ННІЗТ, НІЗТ та ІП, а й на резистентність до ІПЛІ. Якщо тестування на резистентність до ІПЛІ потребує окремого замовлення (як це трапляється в деяких лабораторіях), лікарі повинні замовляти цей аналіз на додаток до стандартного тестування на резистентність до препаратів. Додавання фенотипування до генотипування зазвичай показано для осіб зі встановленими або підозрюваними складними комбінаціями мутацій резистентності до препаратів **(BIII).**

Якщо приймається рішення щодо застосування CCR5-блокатору, слід обов'язково визначати тропізм вірусу до корецепторів **(AI)**. Визначення тропізму вірусу до корецепторів методами фенотипування використовувалися в клінічній практиці. Тест-системи для генотипування, які дають змогу прогнозувати використання корецепторів, зараз комерційно наявні та є дешевшими за методи фенотипування. Оцінка методів генотипування триває, проте актуальні дані свідчать про доцільність використання такого методу як альтернативного. Ті ж самі принципи, які застосовують при тестуванні щодо використання корецепторів, застосовують і до тестування у випадку наявності вірусологічної невдачі схеми АРТ, до складу якої входить CCR5-блокатор *(47)*. Існують дані про резистентність до CCR5-блокаторів за відсутності визначальних CXCR4-тропних штамів вірусу, але така резистентність є рідкісною (*див.* підрозділ «Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів»).

Зараз комерційно доступним є секвенувальний метод генотипування наступного покоління, який аналізує ДНК провірусу ВІЛ-1 в інфікованих клітинах. Цей тест спрямовано на виявлення заархівованих мутацій резистентності у пацієнтів з РНК ВІЛ нижче визначального рівня. Втім, клінічну користь цього методу ще слід визначити.

Застосування методів визначення резистентності вірусу у вагітних жінок

Основною метою АРТ у вагітних жінок є досягнення максимального зниження рівня РНК ВІЛ у плазмі крові для забезпечення оптимальної терапії для матері та запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини. Генотипування резистентних властивостей вірусу рекомендується проводити всім вагітним перед початком терапії **(AIII)**, а також усім жінкам з визначальними рівнями РНК ВІЛ, які завагітніли в період прийому АРВ-препаратів **(AI)**. Фенотипування може надати додаткову корисну інформацію у випадках виявлення складних комбінацій мутацій резистентності **(BIII)**. Оптимальна профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини передбачає початок АРТ до отримання результатів тестування на резистентність. Після отримання цих результатів схему АРТ можна за потреби змінити.

Таблиця 5. Рекомендації щодо використання методів визначення резистентності вірусу до препаратів

Клінічна ситуація/рекомендація	Обґрунтування
Тестування на резистентність вірусу до препаратів рекомендовано	
Гостра (рання) ВІЛ-інфекція: тестування на резистентність до препаратів рекомендовано **(AII)**. Загалом перевага надається генотипуванню **(AIII)**. Лікування не може бути відкладено на час очікування результатів тестування на резистентність **(AIII)**. Якщо АРТ відкладається, перед початком лікування бажано повторно визначити резистентність вірусу до препаратів **(CIII)**. Загалом перевага надається генотипуванню **(AIII)**.	Тестування на резистентність до препаратів може виявити, чи було під час інфікування передано вірус, резистентний до препаратів. Початкову схему можна змінити після отримання результатів тестування на резистентність. Генотипування більш бажане, ніж фенотипування, оскільки воно дешевше, дозволяє швидше отримати результати та має вищу чутливість до виявлення резистентних штамів вірусу в змішаній популяції з вірусу дикого типу та резистентного вірусу. Повторне обстеження рекомендується під час початку АРТ, оскільки не виключена ймовірність зараження пацієнта резистентним штамом вірусу (тобто суперінфекцією).

Клінічна ситуація/рекомендація	Обґрунтування
Хронічна ВІЛ-інфекція у пацієнтів, які раніше не отримували АРВ-препарати: рекомендується визначати резистентність вірусу при взятті під медичний нагляд, щоб спрямувати вибір початкової схеми терапії **(AII)**. Загалом перевага надається генотипуванню **(AIII)**. Якщо для лікування пацієнтів, які раніше не отримували АРВ-препарати, планується включити ІПЛІ, але є побоювання щодо ризику зараження вірусом, резистентним до ІПЛІ, лікарі повинні доповнювати стандартне тестування на резистентність генотипуванням для виявлення мутацій резистентності в гені, що кодує ІПЛІ (BIII). Якщо терапія відкладається, повторне визначення резистентних властивостей вірусу рекомендується до початку АРТ **(CIII)**. Загалом перевага надається генотипуванню **(AIII)**. Якщо рекомендується використання CCR5-блокатору, слід виконати визначення тропізму вірусу до корецепторів **(AI)** (*див.* підрозділ «Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів»).	Передача ВІЛ, резистентного принаймні до одного АРВ-препарату, спостерігається в 10–17% випадків, і в таких пацієнтів з первинними резистентними мутаціями може спостерігатися недостатня вірусологічна відповідь. У пацієнтів з хронічною інфекцією, які не отримували лікування, деякі мутантні штами, отримані при зараженні, виявляються протягом кількох років з моменту зараження. Генотипування надає інформацію про резистентність до НІЗТ, ННІЗТ, ІП та ІПЛІ. За певних умов тестування на резистентність до ІПЛІ необхідно замовлятися окремо (лікарям варто перевірити це в діагностичній лабораторії). На сучасному етапі передача резистентності до ІПЛІ – нечасте явище, але ризик зараження пацієнта штамами, резистентними до ІПЛІ, може бути більшим у конкретних відомих умовах інфікування. Повторне обстеження до початку АРТ рекомендується, оскільки не виключена ймовірність зараження пацієнта резистентним штамом вірусу (тобто суперінфекцією). Генотипування більш бажане, ніж фенотипування, оскільки воно дешевше, дозволяє швидше отримати результат та має вищу чутливість до виявлення резистентних штамів вірусу в змішаній популяції з вірусу дикого типу та резистентного вірусу.
Пацієнти з вірусологічною невдачею терапії: тестування на резистентність до препаратів рекомендовано у пацієнтів, які отримують комбіновану схему АРТ і мають рівень РНК ВІЛ>1000 копій/мл **(AI)**. У пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ в діапазоні 500–1000 копій/мл це дослідження, можливо, здійснити не вдасться, але все одно його слід спробувати виконати **(BII)**. Пацієнтам з невдачею першої або другої схем терапії рекомендується виконувати генотипування за стандартною методикою **(AII)**. Якщо вірусологічну невдачу відзначено під час прийому пацієнтом схеми на основі ІПЛІ, необхідно провести генотипування на	Тестування на резистентність до препаратів допомагає визначити роль резистентності у невдачі АРТ та надає лікарю можливості підібрати активні препарати для нової схеми терапії. Тестування вірусу на резистентність необхідно проводити під час прийому пацієнтом призначених АРВ-препаратів або, якщо це неможливо, протягом 4 тижнів після припинення терапії. Генотипування є більш бажаним, ніж фенотипування, оскільки воно дешевше, дозволяє швидше отримати результат та має вищу чутливість до виявлення резистентних штамів вірусу в змішаній популяції з вірусу дикого типу та

Клінічна ситуація/рекомендація	Обґрунтування
резистентність до ІПЛІ, щоб визначити, чи включати препарати цього класу до наступних схем терапії **(AII).** Якщо рекомендовано використання CCR5-блокатору, слід виконати визначення тропізму вірусу до корецепторів **(AI)** (*див.* підрозділ «Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів»). Пацієнтам, у яких виявлено або існує підозра на складні комбінації резистентності до лікарських препаратів, особливо до ІП, генотипування вірусу бажано доповнювати фенотипуванням **(BIII)**.	резистентного вірусу. Генотипування надає інформацію про резистентність до мутацій, пов'язаних з НІЗТ, ННІЗТ, ІП та ІПЛІ. За певних умов тестування на резистентність до ІПЛІ необхідно замовляти окремо (лікарям варто перевірити це в діагностичній лабораторії). Фенотипування може надати додаткову корисну інформацію у випадках виявлення складних комбінацій мутацій резистентності, особливо до ІП.
Пацієнти з недостатнім пригніченням вірусного навантаження: резистентність ВІЛ до лікарських препаратів рекомендується визначати у пацієнтів з недостатнім зниженням (пригніченням) вірусного навантаження після початку АРТ **(AII)**.	Тестування допомагає визначити роль резистентності і тим самим допомагає лікарю обрати активні препарати для нової схеми терапії.
ВІЛ-інфіковані вагітні: генотипування вірусу рекомендується проводити всім вагітним до початку АРТ **(AIII)**, а також усім жінкам на АРТ, у яких на момент виявлення вагітності кількість РНК ВІЛ має визначальний рівень **(AI)**.	Основна мета АРТ у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок – досягти максимального пригнічення вірусного навантаження для лікування інфекції матері та профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Результати генотипування допоможуть лікарю підібрати оптимальну схему АРТ для пацієнта. Проте лікування не можна відкладати на період очікування результатів тестування на резистентність. Початкову схему можна змінити одразу після отримання результатів тестування.
Тестування на резистентність вірусу до препаратів не рекомендовано	
Після відміни терапії: тестування на резистентність до препаратів зазвичай не рекомендується проводити більше ніж через 4 тижні після відміни АРВ-препаратів **(BIII)**.	Мутантні резистентні штами можуть стати нечисленними («мінорними»), їх не завжди виявляють сучасні методи визначення резистентності вірусу. Якщо в цьому випадку проводиться тестування на резистентність, то корисною буде тільки інформація про виявлені мутації, оскільки відсутність виявлених мутацій резистентності не виключає наявності «мінорних» резистентних штамів.
Пацієнти з низьким рівнем РНК ВІЛ: тестування на резистентність до препаратів, зазвичай не рекомендовано проводити пацієнтам з вірусним навантаженням у плазмі крові <500 копій/мл **(AIII)**.	Дослідження вірусу на резистентність не завжди є вдалим через низькі рівні РНК ВІЛ.

Література

1. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(2): 266–285. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18549313

2. Flandre P, Costagliola D. On the comparison of artificial network and interpretation systems based on genotype resistance mutations in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2006, 20(16): 2118–2120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17053360

3. Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res*, 2006, 71(2–3): 335–342. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16782210

4. Gianotti N, Mondino V, Rossi MC et al. Comparison of a rule-based algorithm with a phenotype-based algorithm for the interpretation of HIV genotypes in guiding salvage regimens in HIV-infected patients by a randomized clinical trial: the mutations and salvage study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10): 1470–1480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16619162

5. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M et al. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rules-based or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(12): 1828–1836. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15909273

6. Tural C, Ruiz L, Holtzer C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*, 2002, 16(2): 209–218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11807305

7. Lanier ER, Ait-Khaled M, Scott J et al. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy-experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther*, 2004, 9(1): 37–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=15040535

8. Miller MD, Margot N, Lu B et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis*, 2004, 189(5): 837–846. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=14976601

9. Flandre P, Chappey C, Marcelin AG et al. Phenotypic susceptibility to didanosine is associated with antiviral activity in treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007, 195(3): 392–398. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17205478

10. Naeger LK, Struble KA. Food and Drug Administration analysis of tipranavir clinical resistance in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *AIDS*, 2007, 21(2): 179–185. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17197808

11. Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS*, 2006, 20(6): 847–853. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16549968

12. Verhofstede C, Wanzeele FV, Van Der Gucht B, De Cabooter N, Plum J. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS*, 1999, 13(18): 2541–2546. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10630523

13. Miller V, Sabin C, Hertogs K et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*, 2000, 14(18): 2857–2867. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11153667

14. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999, 13(18): F123–127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10630517

15. Benson CA, Vaida F, Havlir DV et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis*, 2006, 194(9): 1309–1318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=17041858

16. Little SJ, Holte S, Routy JP et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 385–394. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=12167680

17. Borroto-Esoda K, Waters JM, Bae AS et al. Baseline genotype as a predictor of virological failure to emtricitabine or stavudine in combination with didanosine and efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(8): 988–995.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17725415

18. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(5): 535–540.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17057609

19. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaudo HJ et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*, 2008, 197(6): 867–870.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18269317

20. World Health Organization. WHO HIV Drug Resistance Report. Geneva, 2012.
http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012 Accessed May 13, 2016

21. Yanik EL, Napravnik S, Hurt CB et al. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance differs between acutely and chronically HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(2): 258–262.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692092

22. Agwu AL, Bethel J, Hightow-Weidman LB, et al. Substantial multiclass transmitted drug resistance and drug-relevant polymorphisms among treatment-naive behaviorally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, 26(4): 193–196.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563607

23. Castor D, Low A, Evering T et al. Transmitted drug resistance and phylogenetic relationships among acute and early HIV-1-infected individuals in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 1–8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592583

24. Doyle T, Dunn DT, Ceccherini-Silberstein F et al. Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naive and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(11): 3080–3086.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311843

25. Johnson JA, Li JF, Wei X et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoSMed*, 2008, 5(7): e158.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18666824

26. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naive patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis*, 2009, 199(5): 693–701.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19210162

27. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*, 2010, 201(5): 662–671.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=20102271

28. Smith DM, Wong JK, Shao H et al. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission. *J Infect Dis*, 2007, 196(3): 356–360.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17597449

29. Novak RM, Chen L, MacArthur RD et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3): 468–474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15668873

30. Little SJ, Frost SD, Wong JK et al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection. *J Virol*, 2008, 82(11): 5510–5518.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18353964

31. Saag MS, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2): 180–189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15249567

32. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2004, 351(3): 229–240.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15247339

33. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S et al. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*, 2006, 20(1): 21–28.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16327315

34. Sax PE, Islam R, Walensky RP et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(9): 1316–1323.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16206108

35. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11834948

36. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353(9171): 2195–2199.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10392984

37. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, 2000, 14(9): F83–93.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&listuids=10894268&dopt=Abstract

38. Cohen CJ, Hunt S, Sension M et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16(4): 579–588.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11873001

39. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*, 2002, 16(5): 727–736.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11964529

40. Vray M, Meynard JL, Dalban C et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther*, 2003, 8(5): 427–434.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=14640390

41. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(5): 723–730.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=14986258

42. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2009, 151(2): 73–84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19620160

43. Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*, 2000, 283(2): 229–234.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10634339

44. Descamps D, Flandre P, Calvez V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072 Study Team). *JAMA*, 2000, 283(2): 205–211.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10634336

45. Machouf N, Thomas R, Nguyen VK et al. Effects of drug resistance on viral load in patients failing antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 2006, 78(5): 608–613.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16555280

46. Anderson JA, Jiang H, Ding X et al. Genotypic susceptibility scores and HIV type 1 RNA responses in treatment-experienced subjects with HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24(5): 685–694.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462083

47. Lewis M MJ, Simpson P et al. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 trials. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, 2008.

Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів
(Останнє оновлення – 12 лютого 2013 р.; останній перегляд – 12 лютого 2013 р.)

Рекомендації Комісії
• Перед призначенням CCR5-блокатору слід обов'язково визначати тропізм вірусу до корецепторів **(AI)**. • Визначення тропізму вірусу рекомендується також для пацієнтів з вірусологічною невдачею схеми АРТ, що включає CCR5-блокатор **(BIII)**. • Для визначення тропізму вірусу ВІЛ-1 до корецепторів перевага надається методу фенотипування **(AI)**. • Метод генотипування повинен розглядатися як альтернативний тест для прогнозування тропізму вірусу ВІЛ-1 до корецепторів **(BII)**.

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні на момент розробки даної клінічної настанови визначення тропізму ВІЛ до корецепторів є недоступним, CCR5-блокатори не зареєстровані та не використовуються.

Проникнення ВІЛ у клітину – складний процес. Вірус спочатку приєднується до рецептора CD4, потім або до молекул CCR5, або до молекул CXCR4, після чого відбувається злиття мембран вірусу та клітини *(1)*. CCR5-блокатори корецепторів перешкоджають проникненню ВІЛ у клітини-мішені, зв'язуючись з CCR5-рецепторами *(2)*. Для визначення або прогнозування тропізму домінантної популяції вірусу в крові до корецепторів (тобто до CCR5, CXCR4 або до них обох разом) розроблено методи, засновані на фенотипуванні та, меншою мірою, – на генотипуванні вірусу. Один метод попереднього покоління (діагностична система Trofile, Monogram Biosciences Inc.) застосовувався для скринінгового обстеження пацієнтів – учасників досліджень, результати яких послужили основою для затвердження маравіроку (MVC), єдиного на сьогодні CCR5-блокатора. Метод було вдосконалено, і тепер його чутливість підвищено. Крім того, зараз генотипування для прогнозування тропізму вірусу до корецепторів стало комерційно доступним.

У багатьох пацієнтів, що не отримували лікування, у популяції вірусу з часом починають домінувати не CCR5-тропні, а CXCR4-тропні штами або штами з подвійним тропізмом CCR5 та CXCR4 (тобто з подвійним або змішаним тропізмом). Це зміщення має тимчасовий зв'язок з більш швидким темпом зниження кількості Т-лімфоцитів CD4 *(3, 4)*, хоча залишається нез'ясованим, це зміщення є причиною чи наслідком прогресуючого імунодефіциту *(1)*. Більш імовірно, що в пацієнтів, які отримують АРТ і в яких вірус набув множинної резистентності до АРВ-препаратів, буде виявлено X4-тропні штами або штами вірусу з подвійним або змішаним тропізмом, ніж у пацієнтів, що не отримували лікування, у порівнянні з показниками кількості лімфоцитів CD4 *(5)*. Серед пацієнтів, що отримували лікування, з кількістю лімфоцитів CD4<100 клітин/мм^3 X4-тропні штами або штами вірусу з подвійним або змішаним тропізмом зустрічаються більше ніж у 50% випадків *(5, 6)*.

Методи фенотипування

Методи фенотипування стосуються використання корецепторів вірусом із плазми крові. При їх застосуванні створюється покоління лабораторних (рекомбінантних) вірусів, які експресують білки зовнішньої оболонки (наприклад gp120 та gp41). Ці псевдовіруси, дефектні за реплікацією, використовуються для інфікування ліній клітин-мішеней, які експресують або CCR5, або CXCR4 *(7, 8)*. При застосуванні діагностичної системи Trofile тропізм виділеного з крові пацієнта вірусу підтверджується шляхом визначення чутливості вірусу, специфічного до CCR5-інгібітора або CXCR4-інгібітора *in vitro*. Визначення

тропізму вірусу за допомогою цього методу потребує близько двох тижнів при рівні РНК ВІЛ у плазмі крові ≥1000 копій/мл.

Виробничі характеристики вказаних методів поступово вдосконалюються. У переважної більшості (якщо не в усіх) пацієнтів, що брали участь у домаркетингових клінічних дослідженнях MVC та інших CCR5-блокаторів, тропізм вірусу визначався за допомогою більш ранньої, менш чутливої версії діагностичної системи Trofile *(8)*. Рання версія діагностичної системи не завжди дозволяла виявити низькі рівні CXCR4-тропного вірусу. Як наслідок, у ці клінічні дослідження було включено пацієнтів, у яких в плазмі крові були низькі рівні CXCR4-тропних штамів, кількість яких не перевищувала порогу визначення цієї діагностичної системи, і в цих пацієнтів після початку лікування CCR5-блокатором швидко наставала вірусологічна невдача терапії *(9)*. З часом цю діагностичну систему було переглянуто, і зараз за її допомогою можна виявити нижчі рівні CXCR4-тропних вірусів. *In vitro* цей метод виявляє CXCR4-тропні клони зі 100% чутливістю, коли частка цих клонів у загальній популяції становить усього 0,3% або більше *(10)*. Хоча ця більш чутлива діагностична система дуже мало застосовувалася в проспективних клінічних дослідженнях, зараз тільки вона наявна у продажу. З незрозумілих причин невелику кількість зразків не вдається правильно фенотипувати за допомогою діагностичної системи Trofile (будь-якого покоління).

У пацієнтів з вірусним навантаженням (РНК ВІЛ-1) у плазмі нижче визначального рівня тропізм вірусу можна встановити шляхом дослідження провірусної ДНК, виділеної з мононуклеарних клітин периферичної крові; але клінічну доцільність цього дослідження ще належить довести *(11)*.

Методи генотипування

Основою визначення тропізму ВІЛ-1 до корецепторів методом генотипування є секвенування області гену ВІЛ-1 *env*, що кодує петлю V3 – основну детермінанту тропізму корецепторів. Для прогнозування тропізму вірусу до корецепторів на підставі послідовності петлі V3 існує безліч алгоритмів та біоінформаційних програм. Порівняно з фенотипуванням, методи генотипування відрізняються високою специфічністю (~90%), але лише помірною чутливістю (~50–70%) при виявленні CXCR-тропного вірусу. З огляду на такі робочі характеристики методу генотипування, за його допомогою не можна з достатньою точністю виключити наявність X4-штамів або штамів з подвійним або змішаним тропізмом *(12)*.

Дослідження, в яких проводили генотипування петлі V3 у зразках, взятих у пацієнтів при скринінгових відборах для клінічних досліджень MVC, показали, що генотипування не поступається фенотипуванню в прогнозі відповіді на MVC *(13–15)*. На підставі цих даних, а також з урахуванням доступності й вартості досліджень, на сьогодні в європейських настановах для визначення тропізму вірусу до корецепторів надають перевагу методу генотипування *(16)*. Важливим застереженням щодо цих результатів є те, що у більшості пацієнтів, які отримували MVC, було вперше виявлено R5-тропний вірус методом фенотипування (Trofile). Отже, можливості оцінити лікувальний ефект MVC в пацієнтів, в яких при генотипуванні було виявлено R5-тропний вірус, а при фенотипуванні – вірус з подвійним або змішаним тропізмом чи X4-тропний вірус, були обмеженими з огляду на відносно невелику кількість таких пацієнтів.

Застосування методів визначення тропізму вірусу до корецепторів у клінічній практиці

Перед призначенням CCR5-блокатора слід обов'язково визначати тропізм вірусу до корецепторів **(AI)**. Крім того, визначення тропізму вірусу до корецепторів рекомендується в пацієнтів, у яких вірусологічна невдача відбувається на фоні застосування CCR5-блокатору, оскільки вірусологічна невдача може статися через зміщення з CCR5-тропного до CXCR4-тропного вірусу **(BIII)**. Вірусологічна невдача також може бути спричинена

резистентністю CCR5-тропного вірусу до CCR5-блокатору, але така резистентність є рідкісною. Порівняно з генотипуванням, фенотипування має більше доказів, які підтверджують його корисність. Тому для визначення тропізму вірусу до корецепторів зазвичай перевагу надають фенотипуванню **(AI)**. Проте оскільки фенотипування є дорожчим і потребує більше часу на виконання, генотипування слід розглядати як альтернативне дослідження **(BII)**.

Методи визначення тропізму можуть бути потенційно використані в клінічній практиці у прогностичних цілях або для визначення тропізму перед початком АРТ, якщо передбачається подальше використання CCR5-блокатора (наприклад у разі зміни схеми терапії внаслідок токсичності АРВ-препаратів). На сьогодні недостатньо даних, що свідчать про доцільність визначення тропізму вірусу.

Література

1. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors – central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, 20(1): 111–126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15000703
2. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med*, 2005, 11(11): 1170–1172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16205738
3. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med*, 1997, 185(4): 621–628. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9034141
4. Koot M, Keet IP, Vos AH et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med*, 1993, 118(9): 681–688. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=8096374
5. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis*, 2006, 194(7): 926–930. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16960780
6. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4): 591–595. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17243065
7. Trouplin V, Salvatori F, Cappello F et al. Determination of coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 from patient plasma samples by using a recombinant phenotypic assay. *J Virol*, 2001, 75(1): 251–259. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=11119595
8. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 566–575. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17116663
9. Westby M, Lewis M, Whitcomb J et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol*, 2006, 80(10): 4909–4920. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=16641282
10. Trinh L, Han D, Huang W et al. Technical validation of an enhanced sensitivity Trofile HIV coreceptor tropism assay for selecting patients for therapy with entry inhibitors targeting CCR5. *Antivir Ther*, 2008, 13(Suppl 3): A128.
11. Toma J, Frantzell A, Cook J et al. Phenotypic determination of HIV-1 coreceptor tropism using cell-associated DNA derived from blood samples. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2010.
12. Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4(6): 481–487. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20048714
13. McGovern RA, Thielen A, Mo T et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS*, 2010, 24(16): 2517–2525. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20736814

14. McGovern RA, Thielen A, Portsmouth S et al. Population-based sequencing of the V3-loop can predict the virological response to maraviroc in treatment-naive patients of the MERIT trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(3): 279–286.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095934

15. Archer J, Weber J, Henry K et al. Use of four next-generationsequencing platforms to determine HIV-1 coreceptor tropism. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49602.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166726

16. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(5): 394–407.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429803

Скринінгове типування на HLA-B*5701
(Останнє оновлення – 1 грудня 2007 р.; останній перегляд – 10 січня 2011 р.)

Рекомендації Комісії
• Комісія рекомендує проводити скринінг на HLA-B*5701 перед призначенням схеми АРТ, яка містить АВС, для зниження ризику розвитку реакції гіперчутливості (РГЧ) **(AI)**. • Пацієнтам з позитивним результатом типування на HLA-B*5701 не рекомендовано призначати АВС **(AI)**. • Позитивний результат типування слід занести в медичну карту пацієнта як алергічну реакцію на АВС **(AII)**. • Якщо скринінгове типування на HLA-B*5701 виконати неможливо, можна починати лікування АВС за умови надання пацієнту відповідних клінічних консультацій та проведення моніторингу клінічних проявів РГЧ на АВС **(CIII)**.

РГЧ до АВС – поліорганічний клінічний синдром, який зазвичай розвивається в перші 6 тижнів лікування АВС. У клінічних дослідженнях цю реакцію відзначено у 5–8% пацієнтів (якщо для встановлення діагнозу РГЧ використовувалися клінічні критерії), що було основною причиною ранньої відміни АВС. Після відміни АВС клінічні прояви РГЧ зазвичай швидко зникають, тоді як поновлення прийому АВС може призвести до швидшого розвитку симптомів та важчого перебігу РГЧ, аж до летального наслідку *(1)*.

Дослідження, в яких вивчали демографічні фактори ризику виникнення РГЧ на АВС, виявили, що пацієнти європеоїдної раси загалом більше схильні до розвитку реакції РГЧ (5–8%), ніж пацієнти негроїдної раси (2–3%). Кілька груп повідомили про значущий зв'язок між РГЧ на АВС та наявністю алеля HLA-B*5701 класу I головного комплексу гістосумісності *(2–3)*. Оскільки клінічні критерії, що застосовуються для діагностики РГЧ на АВС, занадто чутливі та можуть призвести до хибнопозитивного діагнозу РГЧ на АВС, було розроблено трансдермальний пластир-тест на АВС для імунологічного підтвердження РГЧ на АВС *(4)*. Позитивний результат трансдермального пластир-тесту на АВС виявляє сповільнену РГЧ на АВС, що проявляється почервонінням та набряком шкіри в місці застосування пластиру. У клінічному дослідженні всі пацієнти з позитивним результатом трансдермального пластир-тесту на АВС також мали позитивний результат типування на алель HLA-B*5701 *(5)*. У деяких пацієнтів з РГЧ на АВС результат проведення тестування за допомогою трансдермального пластир-тесту може бути хибнонегативним, і тому зараз його не рекомендують застосовувати у клінічній практиці. У клінічному дослідженні PREDICT-1 пацієнтів до призначення схем АРТ з АВС було рандомізовано у дві групи: в першій групі пацієнтам перед початком лікування проводили проспективне скринінгове типування на HLA-B*5701 (і в разі позитивного результату не призначали АВС), а в другій групі лікування проводили за чинними на той момент клінічними стандартами (тобто скринінг на HLA не проводили і всі пацієнти отримували АВС) *(6)*. Загальна поширеність алеля HLA-B*5701 у цій (переважно європеоїдної раси) групі дослідження становила 5,6%. У цій когорті скринінгове типування на HLA-B*5701 дозволило запобігти імунологічній РГЧ на АВС (яка визначається як позитивний результат трансдермального пластир-тесту) порівняно із застосуванням чинних стандартів лікування (0 та 2,7% відповідно), тим самим забезпечивши 100% прогностичну цінність негативного результату трансдермального пластир-тесту та істотно знизивши рівень клінічних симптомів, що дозволяють підозрювати РГЧ на АВС (3,4 та 7,8% відповідно). Результати дослідження SHAPE засвідчили низький рівень імунологічно валідизованої РГЧ на АВС серед пацієнтів негроїдної раси та підтвердили користь скринінгового типування на HLA-B*5701 для зниження ризику розвитку РГЧ на АВС (100% чутливість у пацієнтів груп європеоїдної та негроїдної рас) *(7)*.

На підставі результатів цих досліджень, Комісія рекомендує проводити скринінгове типування на HLA-B*5701 усім пацієнтам перед призначенням схеми АРТ, яка містить АВС **(AI)**. Пацієнтам з позитивним результатом типування на HLA-B*5701 не рекомендовано призначати АВС **(AI)**, позитивний результат типування слід занести в медичну карту пацієнта як алергічну реакцію на АВС **(AII)**. Скринінг на HLA-B*5701 необхідно проводити пацієнту тільки один раз у житті; тому дуже важливо зазначити результат типування в медичних документах пацієнта та дбайливо зберігати бланк з результатом аналізу, а також докладно роз'яснити пацієнту значення та важливість цього результату типування. Специфічність типування на HLA-B*5701 у прогнозі РГЧ на АВС нижча, ніж чутливість (тобто ймовірно, що в 33–50% пацієнтів з позитивним результатом типування на HLA-B*5701 підтверджена РГЧ на АВС не виникне). Проведення типування на HLA-B*5701 не замінює ані клінічне судження, ані фармаконагляд, оскільки негативний результат типування на HLA-B*5701 не виключає можливості розвитку РГЧ на АВС у деякій формі. Якщо скринінгове типування на HLA-B*5701 виконати неможливо, можна починати лікування АВС за умови надання пацієнту відповідних клінічних консультацій та проведення моніторингу клінічних проявів РГЧ на АВС **(CIII)**.

Література

1. Hetherington S, McGuirk S, Powell G et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*, 2001, 23(10): 1603–1614.
2. Mallal S, Nolan D, Witt C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*, 2002, 359(9308): 727–732.
3. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359(9312): 1121–1122.
4. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR et al. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS*, 2002, 16(16): 2223–2225.
5. Phillips E, Rauch A, Nolan D et al. Pharmacogenetics and clinical characteristics of patch test confirmed patients with abacavir hypersensitivity. *Rev Antivir Ther*, 2006, 3: Abstract 57.
6. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 568–579.
7. Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1111–1118.

Цілі лікування

(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р.; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

АРТ знижує захворюваність та смертність, пов'язану з ВІЛ, на всіх стадіях ВІЛ-інфекції *(1–4)* та зменшує ймовірність передачі ВІЛ *(5–8)*. Максимальна та тривала супресія вірусу у плазмі крові затримує або унеможливлює селекцію мутацій, резистентних до АРВ-препаратів, сприяє збереженню або збільшенню кількості Т-лімфоцитів CD4, а також надає суттєві клінічні переваги, які є важливими цілями лікування *(9, 10)*. Супресія ВІЛ за допомогою АРТ може також зменшити запалення та системну імунну активацію, яка зумовлює підвищений ризик ураження серця та інших життєвоважливих органів, про що повідомлялося у когортах ВІЛ-інфікованих пацієнтів (*див.* розділ «Початок антиретровірусної терапії»). Попри ці переваги, ВІЛ-інфекцію не можна викорінити за допомогою доступних АРВ-препаратів. Переривання лікування з відновленням віремії призводить до погіршення функціонування імунної системи та підвищення захворюваності й смертності *(11)*. Отже, якщо АРТ було розпочато, її треба продовжувати для досягнення таких ключових цілей лікування:

- максимальне і тривале пригнічення вмісту РНК ВІЛ у плазмі крові;
- відновлення та збереження імунологічної функції,
- зниження захворюваності, пов'язаної з ВІЛ, збільшення тривалості та якості виживання;
- запобігання передачі ВІЛ.

На сьогодні для досягнення супресії вірусу необхідно застосовувати комбіновані схеми АРВ-препаратів, що зазвичай включають три активні препарати з двох чи більше класів. Результати первинного огляду пацієнта і тестування на резистентність до препаратів повинні спрямувати розробку конкретної схеми терапії (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»). Якщо не вдається досягти чи підтримати супресію вірусу при застосуванні початкової схеми, часто доводиться переходити на іншу схему, що містить принаймні два активні препарати (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).

Збільшення кількості та класів АРВ-препаратів робить супресію вірусу до невизначальних рівнів досяжною метою для більшості пацієнтів.

Після початку ефективної АРТ зниження вірусного навантаження нижче визначального рівня зазвичай відбувається в перші 12–24 тижні терапії. Успішні вірусологічні результати можна прогнозувати на підставі таких факторів:

- низький рівень віремії перед початком лікування;
- висока ефективність схеми АРТ;
- переносність схеми;
- зручність схеми;
- чітке дотримання режиму прийому препаратів.

Стратегії досягнення цілей лікування

Вибір початкової комбінованої схеми

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, рекомендовано застосовувати декілька схем АРТ (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»). Більшість рекомендованих схем порівнювані за ефективністю, але відрізняються за кількістю таблеток для прийому, ризиками взаємодії лікарських препаратів, наявністю побічних ефектів, а також здатністю спричиняти селекцію мутацій вірусу, що відповідають за резистентність, якщо дотримання режиму терапії невисоке. Схеми для пацієнтів слід розробляти індивідуально, щоб покращити дотримання режиму та підтримати успішність лікування в довгостроковій перспективі. При виборі АРТ для кожного окремого пацієнта необхідно враховувати

потенційні побічні ефекти, супутні патології у пацієнта, можливі взаємодії з препаратами, які він прийматиме одночасно з АРТ, результати генотипування на резистентність перед початком лікування та зручність режиму АРТ (*див.* Таблицю 7).

Покращення дотримання режиму

Неповне дотримання режиму лікування може стати причиною недостатньої відповіді на лікування. Порушення дотримання режиму може виникати внаслідок призначення складної схеми, певних факторів з боку пацієнта (активного споживання наркотиків, депресії, виникнення побічних ефектів), медичних проблем, зокрема припинення доступу пацієнта до препаратів, недостатнього інформування та підтримки щодо лікування. Слід забезпечити максимально сприятливі умови щодо дотримання режиму лікування як до АРТ, так і після його початку (*див.* підрозділ «Дотримання режиму антиретровірусної терапії»).

Література

1. Severe P, Juste MA, Ambroise A et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 257–265. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20647201
2. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795–807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873
3. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126
4. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1815–1826. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339714
5. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*, 1999, 341(6): 385–393. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10432323
6. Wood E, Kerr T, Marshall BD et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ*, 2009, 338: b1649. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19406887
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21767103
8. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2011, 25(4): 473–477. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160416
9. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med*, 1996, 334(7): 426–431. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8552144
10. Garcia F, de Lazzari E, Plana M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36(2): 702–713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15167289
11. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355(22): 2283–2296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17135583

Початок антиретровірусної терапії

(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим особам незалежно від кількості Т-лімфоцитів CD4 для зниження рівня захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ **(AI)**. • АРТ також рекомендована ВІЛ-інфікованим особам з метою запобігання передачі ВІЛ **(AI)**. • При ініціюванні АРТ важливо інформувати пацієнтів про її користь і важливість. Також важливо обрати стратегії покращення дотримання режиму лікування. В деяких випадках АРТ може бути відкладено через клінічні та/або психосоціальні фактори, але терапію слід починати якомога раніше.

Вступ

Без АРТ у більшості ВІЛ-інфікованих людей з часом прогресує імунодефіцит через виснаження популяції Т-лімфоцитів CD4, що призводить до розвитку СНІД-індикаторних захворювань та ранньої смерті. Основною метою АРТ є запобігання асоційованим з ВІЛ захворюваності та смертності. Для цього необхідно застосовувати ефективну схему АРТ для максимального інгібування реплікації ВІЛ та стійкого утримання вмісту РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (вірусне навантаження) нижче рівня, який можна виявити доступними у продажу тестами для кількісного визначення вірусного навантаження ВІЛ. Тривале пригнічення вірусу покращує функціонування імунної системи та загальну якість життя, знижує ризик як СНІД-індикаторних, так і інших ускладнень, подовжуючи життя хворих на ВІЛ-інфекцію.

Крім того, високий рівень вмісту РНК ВІЛ-1 у плазмі крові є одним з провідних факторів ризику передачі ВІЛ, а ефективна АРТ може знизити віремію та попередити передачу ВІЛ статевим партнерам більш ніж на 96% *(1, 2)*. Дослідження з моделюванням припускають, що розширене використання АРТ може знизити захворюваність і, відповідно, поширеність ВІЛ на рівні спільноти або загального населення *(3)*. Отже, вторинною метою АРТ є зниження ризику передачі ВІЛ.

Раніше ВІЛ-інфіковані пацієнти при зверненні по лікування зазвичай мали низький показник CD4 *(4)*. Проте спільними зусиллями було вжито заходів для підвищення охоплення тестування на ВІЛ серед представників груп ризику та перенаправлення ВІЛ-позитивних осіб для отримання лікування, перш ніж у них розвинуться пізні стадії захворювання на ВІЛ. Відкладення АРТ до того моменту, коли показник CD4 знизиться, наражає ВІЛ-позитивних пацієнтів на ризик розвитку СНІД-індикаторних та інших серйозних (не пов'язаних зі СНІДом) захворювань. Крім того, ступінь здатності до відновлення вмісту клітин CD4 у крові безпосередньо пов'язаний із показником CD4 на момент початку АРТ. Відповідно, багато осіб, які почали лікування з показником CD4<350 клітин/мм^3, ніколи не досягають показника CD4>500 клітин/мм^3 після понад шести років з початку АРТ *(5)* і мають коротшу прогнозовану тривалість життя, ніж ВІЛ-інфіковані особи, які починають терапію з вищим пороговим показником CD4 *(5, 6)*.

Враховуючи вищенаведене, з 2012 р. Комісія рекомендує починати АРТ в усіх ВІЛ-інфікованих осіб; проте, спираючись на опубліковані докази, доступні на сьогодні, рівень рекомендації залежить від рівнів показника CD4 (**AI** – для CD4<350 клітин/мм^3, **AII** – для CD4 в діапазоні 350–500 клітин/мм^3 та **BIII** – для CD4>500 клітин/мм^3). Втім результати двох великих рандомізованих контрольованих досліджень, що мали на меті визначення оптимального часу для початку АРТ, – START (Стратегічне визначення часових рамок антиретровірусної терапії) *(7)* та TEMPRANO *(8)* – змусили Комісію підвищити рівень рекомендації та її доказів до **AI** для всіх пацієнтів незалежно від кількості клітин CD4.

Обидва дослідження засвідчили зниження рівнів захворюваності та смертності приблизно на 50% серед ВІЛ-інфікованих осіб з показником CD4>500 клітин/мм^3, рандомізованих для одержання АРТ негайно, порівняно з хворими, в яких початок АРТ було відкладено (детальніше описано нижче). Негайний початок АРТ особливо важливий для пацієнтів з певними клінічними станами, як наведено нижче.

Приймаючи рішення про початок АРТ, необхідно завжди враховувати супутні захворювання пацієнта, його бажання і готовність розпочати терапію. Отже, на індивідуальній основі АРТ може бути відкладено через клінічні та/або психосоціальні фактори; проте терапію слід починати якомога раніше.

Рекомендації Комісії

АРТ рекомендовано для всіх ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від показника CD4 для зменшення рівнів захворюваності та смертності, асоційованих з ВІЛ **(AI)**. АРТ також рекомендовано ВІЛ-інфікованим особам для запобігання передачі ВІЛ **(AI)**. При ініціюванні АРТ важливо інформувати пацієнтів про її користь, долати перешкоди щодо дотримання режиму та рекомендувати стратегії для покращення дотримання режиму. На індивідуальній основі АРТ може бути відкладено через клінічні та/або психосоціальні фактори, проте терапію слід починати якомога раніше. Пацієнти також повинні розуміти, що доступна на сьогодні АРТ не забезпечує повного одужання від ВІЛ-інфекції. Для покращення та підтримання функції імунної системи і забезпечення пригнічення вірусного навантаження АРТ слід продовжувати необмежений час.

Хоча АРТ рекомендовано для всіх пацієнтів, терапію слід починати терміново при таких станах:

- вагітність (*див.* Перинатальну настанову, яка містить більш детальні рекомендації щодо ведення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок) *(9)*;
- СНІД-індикаторні захворювання, включаючи ВІЛ-асоційовану деменцію та злоякісні новоутворення, асоційовані зі СНІДом;
- гострі ОІ (*див.* обговорення нижче);
- низький рівень показника CD4 (наприклад, <200 клітин/мм^3);
- ВІЛ-асоційована нефропатія;
- гостра/рання інфекція (*див.* обговорення в підрозділі «Гостре та нещодавнє (раннє) інфікування ВІЛ»);
- коінфекція ВГВ/ВІЛ;
- коінфекція ВГС/ВІЛ.

Активні/гострі опортуністичні інфекції та злоякісні новоутворення

У пацієнтів зі СНІД-індикаторними ОІ, для яких немає ефективного лікування (наприклад, криптоспоридіоз, мікроспоридіоз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія), покращення функціонування імунної системи завдяки максимальному пригніченню вірусу внаслідок АРТ може покращити прогноз захворювання, отже, АРТ слід починати якомога раніше. У пацієнтів зі слабкими або помірними шкірними проявами саркоми Капоші негайний початок лише самої АРТ, без хіміотерапії, може сприяти послабленню проявів цього захворювання, навіть попри можливість короткочасного загострення, як прояву запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) *(10)*. Хоча було описано подібні до СВІС прояви неходжкінської лімфоми після початку АРТ *(11)*, пригнічення ВІЛ завдяки АРТ асоційовано з більш тривалим виживанням серед осіб, які проходять лікування лімфоми, спричиненої ВІЛ/СНІДом *(12)*. При виборі АРТ слід враховувати взаємодію препаратів з огляду вірогідності суттєвої взаємодії препаратів для хіміотерапії з деякими АРВ-препаратами (зокрема деякими ННІЗТ та схемами АРТ, посиленими ритонавіром (RTV; r) та/або кобіцистатом (COBI; c). Але встановлення діагнозу злоякісного новоутворення не повинно бути причиною відкладення АРТ, так само як і АРТ не повинна зумовлювати відкладення специфічного лікування злоякісного новоутворення.

При деяких ОІ, таких як криптококовий та туберкульозний менінгіт, коли негайна терапія

може підвищити ризик виникнення серйозного СВІС, може бути показана нетривала затримка початку АРТ *(13–16)*. Якщо ініціюють АРТ у пацієнта з нейроінфекцією, необхідно провести ретельний моніторинг щодо ознак та симптомів, асоційованих зі СВІС. При інших ОІ, таких як пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*, ранній початок АРТ асоційований з підвищенням виживання *(17)*; отже, АРТ відкладати не рекомендується.

У пацієнтів з активним ТБ (за виключенням ТБ ЦНС) початок АРТ під час лікування ТБ дає суттєві переваги з точки зору виживання *(18–22)*; отже, АРТ слід починати відповідно до рекомендацій з лікування коінфекції туберкульозу та ВІЛ (*див.* підрозділ «Коінфекція туберкульоз/ВІЛ»).

Клініцистам слід звернутися до *«Настанови з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» (10)* для отримання детальнішої інформації щодо термінів початку АРТ при конкретній ОІ.

Необхідність ранньої діагностики ВІЛ

Підґрунтям до більш раннього початку АРТ, рекомендованого цією Настановою, є припущення того, що пацієнти пройдуть діагностику на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. На жаль, на сьогодні деяким пацієнтам з ВІЛ-інфекцією вдається поставити діагноз лише на пізніх стадіях захворювання. Попри рекомендації впровадити в медичних закладах рутинне обстеження на ВІЛ за моделлю opt-out (пацієнт має право відмовитися) незалежно від сприйняття пацієнтом ризику інфікування *(23)* та поступове зростання показника CD4 при першому зверненні до медичного закладу медіанний показник CD4 у нещодавно діагностованих пацієнтів залишається нижчим за 350 клітин/мм^3 *(4)*. Пізня діагностика ВІЛ більш поширена серед населення негроїдної раси, ЛВНІ та людей старшого віку, ніж в інших групах населення, і в багатьох осіб з цих груп розвиваються СНІД-індикаторні захворювання впродовж року після встановлення діагнозу *(24–26)*. Отже, для гарантування того, що чинні рекомендації з лікування матимуть найбільший вплив, необхідно проводити рутинний скринінг на ВІЛ відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань. Також дуже важливо інформувати всіх нещодавно діагностованих пацієнтів про ВІЛ-статус, перенаправляти їх до подальшого лікування та повного обстеження, подальшого клінічного нагляду та супроводу. Коли пацієнти перебувають на лікуванні, необхідно вживати цільових заходів для утримання їх у системі медичного нагляду, щоб як інфіковані особи, так і їхні статеві партнери змогли повною мірою скористатися перевагами ранньої діагностики та лікування.

Докази, що підтверджують користь АРТ у запобіганні захворюваності та смертності

Хоча обсерваційні дослідження не дали узгоджених даних щодо визначення оптимального часу для початку АРТ *(27–30)*, рандомізовані контрольовані дослідження зараз чітко демонструють, що АРТ слід починати в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від стадії захворювання. Слід якнайшвидше починати АРТ у пацієнтів з низьким показником CD4, при якому найвищим є абсолютний ризик виникнення ОІ, захворюваності, не пов'язаної зі СНІДом, та смерті. Рандомізовані контрольовані дослідження вже давно показали, що АРТ покращує виживання і сповільнює прогресування захворювання у пацієнтів з показником CD4<200 клітин/мм^3 та/або наявністю СНІД-індикаторних захворювань в анамнезі *(17, 31)*. Крім того, рандомізоване контрольоване дослідження, проведене на Гаїті, засвідчило, що пацієнти, які розпочали АРТ з показником CD4 в діапазоні 200–350 клітин/мм^3, жили довше, ніж ті, хто відкладали АРТ доти, доки їхній показник CD4 не знижувався до 200 клітин/мм^3 *(32)*. Нещодавно опубліковані результати досліджень START і TEMPRANO надають докази для рекомендації Комісії щодо початку АРТ в усіх пацієнтів незалежно від показника CD4 **(AI)**. Результати цих двох досліджень підсумовано нижче.

Дослідження START – це велике багатонаціональне рандомізоване контрольоване дослідження, проведене з метою оцінки ролі раннього початку АРТ серед пацієнтів з безсимптомною інфекцією ВІЛ у зниженні сукупного клінічного результату СНІД-

індикаторних захворювань, серйозних явищ, не пов'язаних зі СНІДом, або смерті. У цьому дослідженні дорослих віком від 18 років з показником CD4>500 клітин/мм^3, які раніше не отримували АРТ, було рандомізовано для початку АРТ незабаром після діагностики ВІЛ-інфекції (група дослідження, що починала терапію негайно), та при очікуванні початку АРТ, поки їхній показник CD4 не знижувався до <350 клітин/мм^3 або поки в них не розвивалися клінічні показання до терапії (група дослідження з відкладеним початком АРТ). У дослідженні брали участь 4685 пацієнтів, середня тривалість подальшого контролю становила 3 роки. Коли дослідження в рандомізованих групах було завершено, первинний клінічний результат у вигляді серйозних явищ, пов'язаних або не пов'язаних зі СНІДом, спостерігався у 42 учасників (1,8%, або 0,60 явища на 100 людино-років) у групі раннього початку АРТ та у 96 учасників (4,1%, або 1,38 явища на 100 людино-років) у групі відкладеного початку АРТ (співвідношення ризиків становить 0,43 на користь раннього початку АРТ (95% довірчий інтервал, 0,30–0,62, p<0,001). Повідомлялося, що найпоширенішими клінічними явищами були ТБ та злоякісні новоутворення, пов'язані чи не пов'язані зі СНІДом. Більшість (59%) клінічних явищ у групі відкладеного початку АРТ виникала в учасників, у яких показник клітин CD4 все ще перевищував 500 клітин/мм^3, що є доказом на користь негайного початку АРТ навіть до того, як показник впаде нижче за це порогове значення. Крім того, користь негайного початку АРТ була очевидною в усіх підгрупах учасників, які брали участь у дослідженні, – чоловіків та жінок, старших та молодших учасників, осіб з високим та низьким рівнями РНК ВІЛ у плазмі крові та учасників з країн з високим та низьким/середнім рівнями доходу. Хоча дослідження START не було достатньо потужним для того, щоб дослідити користь негайного початку АРТ для кожної категорії клінічних явищ, користь негайного початку АРТ видається найбільшою для запобігання явищам, пов'язаним зі СНІДом (співвідношення ризиків 0,28; 95% довірчий інтервал, 0,15–0,50, p<0,001), ТБ (співвідношення ризиків 0,29; 95% довірчий інтервал, 0,12–0,73, p=0,008) та злоякісними новоутвореннями (співвідношення ризиків 0,36; 95% довірчий інтервал, 0,19–0,66, p=0,001). Також важливо, що негайний початок АРТ значно знижував частоту виникнення всіх видів серйозних явищ, не пов'язаних зі СНІДом (співвідношення ризиків 0,61; 95% довірчий інтервал, 0,38–0,97, p=0,04) *(7)*.

Дослідження TEMPRANO ANRS 12136 було рандомізованим контрольованим дослідженням, що проводилося в Кот-Д'Івуарі. З використанням факторіального дизайну з двома попарно розподіленими групами ВІЛ-інфікованих учасників з показником CD4 <800 клітин/мм^3 було рандомізовано для або негайного, або відкладеного початку АРТ (на основі критеріїв національних настанов для початку лікування); одна половина учасників у кожній групі протягом 6 місяців одержувала ізоніазид для профілактики ТБ, друга половина – ні. Первинним клінічним результатом дослідження було поєднання смертей з усіх причин, від захворювань, пов'язаних зі СНІДом, злоякісних новоутворень, не пов'язаних зі СНІДом, та інвазивних бактеріальних захворювань, не пов'язаних зі СНІДом. У дослідженні взяли участь понад 2000 пацієнтів, медіанна тривалість подальшого нагляду становила 30 місяців. Серед 849 учасників, які на початку лікування мали показник CD4>500 клітин/мм^3, 68 явищ цього первинного клінічного результату було зафіксовано в 61 пацієнта. Ризик виникнення безпосередніх явищ був нижчим при негайному початку, ніж при відкладенні АРТ; співвідношення ризиків становило 0,56 на користь раннього початку АРТ (95% довірчий інтервал, 0,33–0,94). На основі цих результатів команда дослідження дійшла висновку, що ранній початок АРТ сприяє зниженню частоти виникнення цих клінічних явищ *(8)*.

Дослідження TEMPRANO та START надали дуже схожі оцінки захисного ефекту негайного початку АРТ серед ВІЛ-інфікованих осіб з показником CD4>500 клітин/мм^3, що додатково підтверджує рекомендацію Комісії стосовно початку АРТ в усіх пацієнтів незалежно від показника CD4.

Теоретична довгострокова користь раннього початку АРТ через тривалий час після досягнення пригнічення вірусу

Хоча дослідження START та TEMPRANO продемонстрували очевидну користь негайного початку АРТ в осіб з показником CD4>500 клітин/мм^3, імовірно, що користь від раннього початку АРТ зберігається тривалий час після того, як досягнуто пригнічення вірусу. Як детально описано в підрозділі «Низький рівень відновлення клітин CD4 та стійкі процеси запалення на фоні пригнічення вірусного навантаження», стабільно низькі показники CD4 та аномально високі рівні активації імунної системи й запалення, незважаючи на АРТ, що пригнічує вірус, прогнозують підвищений ризик виникнення не тільки явищ, пов'язаних зі СНІДом, але й явищ, не пов'язаних зі СНІДом, зокрема захворювань нирок, печінки, ССЗ, неврологічних ускладнень та злоякісних новоутворень. Виявлено, що більш ранній початок АРТ підвищує ймовірність відновлення нормального показника CD4, нормального співвідношення CD4/CD8 та зниження рівнів активації імунної системи та запалення *(33–38)*. Як показують дослідження, особи, що починають АРТ дуже рано (наприклад, у перші шість місяців після інфікування), також досягають нижчих рівнів активації імунної системи та покращення імунної функції (за оцінками реагування на вакцину) під час пригнічення вірусу за допомогою АРТ, ніж особи, які відкладають терапію на кілька років або на довше *(39–41)*. Отже, хоча ці питання ще слід розглянути в підсумкових рандомізованих контрольованих дослідженнях, більш ранній початок АРТ може сприяти зменшенню залишкової імунної дисфункції під час лікування, що теоретично може зумовити зниження ризику захворювання в подальші десятиліття.

Докази на користь застосування АРТ для профілактики передачі ВІЛ

Запобігання передачі статевим шляхом

Багато досліджень, зокрема біологічні, екологічні, епідеміологічні та одне рандомізоване клінічне дослідження, надають надійні докази того, що лікування ВІЛ-інфікованої особи може суттєво знизити передачу ВІЛ статевим шляхом. Нижчі рівні РНК ВІЛ у плазмі крові асоційовані зі зниженням концентрації вірусу в генітальних виділеннях *(42, 43)*. Дослідження серед серодискордантних гетеросексуальних пар з ВІЛ продемонстрували взаємозв'язок між рівнями віремії в плазмі крові та ризиком передачі ВІЛ: коли рівні РНК ВІЛ у плазмі крові нижчі, випадки передачі трапляються рідше *(1, 44)*.

Найвизначнішим з проведених досліджень є дослідження HPTN 052 на багатьох континентах, у якому взяли участь 1763 серодискордантні пари з ВІЛ, в яких ВІЛ-інфікований партнер раніше не отримував лікування і мав показник CD4 в діапазоні 350–550 клітин/мм^3 на момент взяття на лікування. У дослідженні порівнювали вплив негайного початку АРТ та відкладеної терапії (яка не починалася, доки показник CD4 не знижувався до <250 клітин/мм^3) на передачу ВІЛ неінфікованому партнеру *(2)*. Повідомлялося, що на момент включення у дослідження 97% учасників перебували у гетеросексуальних моногамних стосунках. Усі учасники дослідження проходили консультування щодо зміни поведінки та користування презервативами. Проміжні результати засвідчили 28 випадків передачі ВІЛ упродовж періоду дослідження, з них лише 1 випадок – у групі раннього початку АРТ. Таке зменшення передачі на 96%, асоційоване з раннім початком АРТ, було статистично значущим (співвідношення ризиків 0,04; 95% довірчий інтервал, 0,01–0,27, p<0,001). Остаточні результати дослідження показали стале зниження передачі ВІЛ у парах на 93%, коли ВІЛ-інфікований партнер приймав АРВ-препарати згідно призначення та було досягнуто пригнічення вірусного навантаження *(45)*.

Слід зауважити, що відзначено лише 8 випадків передачі ВІЛ у парах після того, як ВІЛ-інфікований партнер починав АРТ: 4 випадки відзначено до того, як вірусне навантаження у ВІЛ-інфікованого партнера було пригнічено, а 4 інші випадки – під час вірусологічної невдачі. Ці результати надають докази того, що АРТ, яка пригнічує вірус, більш ефективна для запобігання передачі ВІЛ, ніж усі інші досліджені поведінкові та біомедичні втручання. Це дослідження, як і інші обсерваційні дослідження та аналізи з моделюванням, що показують зниження рівня передачі ВІЛ серед серодискордантних гетеросексуальних пар після початку АРТ, засвідчує, що пригнічення віремії в пацієнтів, які дотримуються режиму

АРТ та не мають супутніх ІПСШ, значно знижує ризик передачі ВІЛ *(3, 46–49)*. Дослідження HPTN 052 було проведено серед гетеросексуальних пар, але не в групах підвищеного ризику передачі ВІЛ через статеві контакти чоловіків з чоловіками або спільне користування голками. Крім того, в цьому клінічному дослідженні дотримання режиму АРТ було найвищим. Проте є слушні підстави припускати, що користь АРТ для профілактики ВІЛ, яка спостерігалася у HPTN 052, діє в широкому масштабі. Отже, Комісія рекомендує пропонувати АРТ всім особам, що мають ризик передачі ВІЛ їхнім статевим партнерам **(AI)**. Лікарі повинні обговорити з пацієнтами потенційні переваги терапії для індивідуального та громадського здоров'я, а також необхідність дотримуватися призначеної схеми. Лікарям слід також наголошувати на тому, що АРТ не замінює використання презервативів та зміну поведінки і не захищає від інших ІПСШ (*див.* розділ «Профілактика вторинної передачі ВІЛ»).

Профілактика перинатальної передачі

Як зазначено вище, ефективна АРТ знижує передачу ВІЛ. Найбільш важливим та добре доведеним прикладом цього є застосування АРТ у вагітних жінок для запобігання перинатальної передачі ВІЛ. Коли вірусне навантаження у матері пригнічується до <50 копій/мл незадовго до пологів, застосування АРТ під час вагітності знижує рівень перинатальної передачі ВІЛ з приблизно 20–30% до 0,1–0,5% *(50, 51)*. Отже, АРТ рекомендовано для всіх ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, як для здоров'я матері, так і для запобігання передачі ВІЛ новонародженому. У вагітних жінок, які раніше не отримували АРТ, її слід починати якомога раніше, при цьому метою є пригнічення віремії в плазмі крові протягом усього періоду вагітності (*див.* Перинатальну настанову).

Міркування щодо початку АРТ

Схеми АРТ для пацієнтів, які ще не отримували лікування, рекомендовані даною Настановою (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»), можуть пригнічувати та утримувати вірусне навантаження нижче визначального рівня у більшості пацієнтів, що дотримуються своїх схем. Більшість рекомендованих схем не передбачає прийом великої кількості таблеток та добре переноситься. Почавши лікування, пацієнти повинні продовжувати АРТ протягом всього життя.

Оптимізація дотримання режиму та утримання в системі лікування

Дотримання призначеної схеми є ключовим фактором успіху АРТ щодо пригнічення вірусного навантаження. Неефективне лікування та спричинені цим мутації, що викликають резистентність до препарату, можуть негативно вплинути на вибір варіантів лікування в майбутньому. Хоча направлення для отримання лікування та оптимізація дотримання режиму лікування є виключно важливими незалежно від часу початку АРТ, наявні зараз докази свідчать, що резистентність до препарату частіше виникає в осіб, які починають терапію на більш пізній стадії інфекції, ніж у тих, які починають її раніше *(52)*. Учасники як START *(7)*, так і TEMPRANO *(8)*, рандомізовані для негайного початку АРТ, досягали вищих показників пригнічення вірусу, ніж учасники, рандомізовані для відкладеного початку АРТ. Незважаючи на це, перед початком АРТ важливо обговорювати з пацієнтами стратегії оптимізації дотримання режиму та утримання в системі лікування. Може знадобитися нетривале відкладення початку АРТ для вирішення проблем, визначених протягом таких дискусій.

Погане дотримання режиму лікування зумовлювали деякі клінічні, поведінкові та соціальні фактори, а саме – неліковані серйозні психіатричні розлади, порушення нейрокогнітивних функцій, активне споживання наркотичних речовин, відсутність постійного місця проживання, інші несприятливі соціальні обставини, занепокоєність пацієнта щодо побічних ефектів та нерегулярне відвідання лікарні. Лікарям слід визначити сфери, де необхідні додаткові втручання для покращення дотримання режиму як до, так і після

початку терапії. Деякі стратегії покращення дотримання режиму обговорюються в розділі «Дотримання режиму антиретровірусної терапії». АРТ знижує рівень захворюваності та смертності навіть у пацієнтів з відносно поганим дотриманням режиму лікування і встановленою резистентністю до препаратів. Отже, психіатричні захворювання, наркозалежність та психосоціальні проблеми не є підставами для відмови пацієнтові в АРТ. Натомість, ці проблеми вказують на необхідність додаткових втручань для підтримки дотримання режиму лікування та, можливо, певного рекомендованого типу схеми АРТ (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»).

Міркування щодо окремих груп населення

«Елітні контролери ВІЛ»

У невеликої групи ВІЛ-інфікованих осіб рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові протягом років підтримуються нижче визначального рівня без АРТ. Цих осіб часто називають «елітними контролерами ВІЛ» *(53, 54)*. Є лише обмежені дані щодо ролі АРТ у цих осіб. Враховуючи очевидну користь АРТ незалежно від показника CD4 за результатами досліджень START та TEMPRANO, наполегливо не рекомендовано відкладати АРТ для визначення того, чи стане пацієнт «елітним контролером ВІЛ» після початкового діагнозу. Незважаючи на це, залишається суттєва невизначеність щодо оптимального ведення «елітних контролерів ВІЛ», у яких рівень віремії роками підтримувався нижче визначального рівня без АРТ. Враховуючи, що поточна реплікація ВІЛ відбувається навіть в «елітних контролерів ВІЛ», АРТ однозначно рекомендовано для тих із них, у яких є докази прогресування ВІЛ, що визначається зниженням показника CD4 або розвитком ускладнень, пов'язаних з ВІЛ. Втім, навіть в «елітних контролерів ВІЛ» з нормальним показником CD4 також є докази аномально високої активації імунної системи та наявність сурогатних маркерів атеросклерозу, що можуть сприяти підвищенню ризику виникнення захворювань, не пов'язаних зі СНІДом *(53, 55–57)*.

В одному обсерваційному дослідженні припускається, що «елітних контролерів ВІЛ» частіше госпіталізують через ССЗ та респіраторні захворювання, ніж пацієнтів із загального населення та пацієнтів, які отримують АРТ (*58)*. Крім того, «елітні контролери ВІЛ», в яких збережено показник CD4, демонструють зниження активації імунної системи після початку АРТ, що може свідчити про потенційну користь майбутнього лікування *(59)*. Не з'ясовано, чи переважає потенційна імунологічна користь від АРТ в «елітних контролерів ВІЛ» над потенційною токсичністю АРТ та чи покращує клінічні результати. На жаль, рандомізовані контрольовані дослідження для вирішення цього питання маловірогідні через дуже невелику кількість «елітних контролерів ВІЛ». Хоча дослідження START включало певну групу учасників з дуже низьким вірусним навантаженням та продемонструвало користь негайного початку АРТ незалежно від ступеня віремії, дослідження не включало «елітних контролерів ВІЛ» у кількості, достатній для чіткого визначення клінічного впливу АРТ у цій специфічній групі. Попри це, існує чітке теоретичне обґрунтування для призначення АРТ «елітним контролерам ВІЛ» навіть за відсутності визначальних рівнів РНК ВІЛ у плазмі крові. Якщо АРТ не призначається, слід здійснювати ретельний нагляд за «елітними контролерами ВІЛ», оскільки в деяких із них може відбутися зниження показника кількості клітин CD4, втрата контролю над вірусом або виникнути ускладнення, пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

ВІЛ-інфіковані підлітки

Ані дослідження START, ані TEMPRANO не охоплювали підлітків. Рекомендацію Комісії щодо початку АРТ в усіх пацієнтів екстрапольовано на підлітків, спираючись на припущення про те, що вони отримають користь від раннього початку АРТ, аналогічну тій, що спостерігалася у дорослих. Історично, порівняно із дорослими, молодь продемонструвала значно нижчі рівні дотримання режиму АРТ та пригнічення вірусу, а

також вищі рівні відновлення вірусу після його початкового пригнічення *(60)*. Оскільки молоді люди часто стикаються з численними психосоціальними та іншими перешкодами щодо дотримання режиму лікування, їхня здатність дотримуватися терапії повинна ретельно оцінюватися під час прийняття рішення щодо початку АРТ. Хоча деякі підлітки можуть бути не готові починати терапію, лікарі повинні пропонувати їм АРТ, одночасно забезпечуючи ефективні втручання для оцінки та подолання перешкод, які заважають проведенню терапії та дотриманню її режиму. Щоб оптимізувати переваги АРТ для молоді, мультидисциплінарна команда з догляду повинна надавати їй психосоціальну підтримку та підтримку в дотриманні режиму (*див.* підрозділ «ВІЛ-інфіковані підлітки та молоді дорослі») *(61)*.

Висновок

Результати визначальних рандомізованих контрольованих досліджень підтверджують рекомендації Комісії щодо початку АРТ в усіх ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від показника CD4. Рання діагностика ВІЛ-інфекції, після якої негайно починають АРТ, має чіткі клінічні переваги в аспекті зниження рівнів захворюваності та смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та зменшення рівня передачі ВІЛ їхнім статевим партнерам. Хоча існують певні клінічні та психосоціальні фактори, що можуть у деяких випадках зумовити короткочасне відкладення АРТ, її слід починати якомога скоріше. Лікарям слід інформувати пацієнтів про переваги та ризики АРТ, а також важливість дотримання режиму прийому препаратів.

Література

1. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342(13): 921–929. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=10738050
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=21767103
3. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657): 48–57. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19038438
4. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(11): 1512–1520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415573
5. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3): 441–446. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=17205456
6. Samji H, Cescon A, Hogg RS et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoSOne*, 2013, 8(12): e81355. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367482
7. INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795–807. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873
8. TEMPRANO ANRS Study Group; Danel C, Moh R et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126
9. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf Accessed January 12, 2016
10. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014.

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Accessed January 12, 2016

11. Gopal S, Patel MR, Achenbach CJ et al. Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2): 279–286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755860

12. Gopal S, Patel MR, Yanik EL et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*, 2013, 27(15): 2365–2373. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736149

13. Torok ME, Yen NT, Chau TT et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*, 52(11): 1374–1383. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=21596680

14. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2487–2498. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963568

15. Phillips P, Bonner S, Gataric N et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(10): 1483–1497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16231262

16. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(2): 130–134. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19365271

17. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5575. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19440326

18. Velasco M, Castilla V, Sanz J et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(2): 148–152. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19131895

19. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 697–706. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20181971

20. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1492–1501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010915

21. Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1471–1481. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010913

22. Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1482–1491. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010914

23. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-14): 1–17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16988643

24. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 2008, 9(6): 397–405. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18410354

25. Centers for Disease Control and Prevention. Late HIV testing – 34 states, 1996–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(24): 661–665. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19553901

26. Grigoryan A, Hall HI, Durant T, Wei X. Late HIV diagnosis and determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis among injection drug users, 33 US States, 1996–2004. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4445. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19214229

27. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1815–1826. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339714

28. Sterne JA, May M, Costagliola D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373(9672): 1352–1363. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19361855

29. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*, 2011, 171(17): 1560–1569. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21949165

30. Cain LE, Logan R, Robins JM et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 509–515. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21502648

31. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*, 1997, 337(11): 725–733. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9287227

32. Severe P, Juste MA, Ambroise A et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 257–265. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20647201

33. Le T, Wright EJ, Smith DM et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2013, 368(3): 218–230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323898

34. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, 187(10): 1534–1543. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12721933

35. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet*, 2007, 370(9585): 407–413. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659333

36. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(6): 787–794. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193107

37. Lange CG, Lederman MM, Medvik K et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2003, 17(14): 2015–2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14502004

38. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(3): 350–361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19123865

39. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis*, 2013, 208(8): 1202–1211. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852127

40. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P et al. Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J Infect Dis*, 2011, 204(1): 154–163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628670

41. Okulicz JF, Le TD, Agan BK et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(1): 88–99. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419650

42. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 2000, 14(2): 117–121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10708281

43. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*, 2003, 17(4): 455–480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12598766

44. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(3): 275–283. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11873077

45. Cohen M; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral treatment prevents HIV transmission: final results from the HPTN 052 randomized controlled trial. Presented at: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Vancouver, Canada, 2015.

46. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(1): 96–101.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16123689

47. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*, 2006, 20(1): 85–92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16327323

48. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*, 2008, 372(9635): 314–320.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18657710

49. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2011, 25(4): 473–477.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160416

50. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*, 2010, 50(4): 585–596.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070234

51. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS*, 2008, 22(8): 973–981.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18453857

52. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(4): 450–453.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19474757

53. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*, 2008, 197(1): 126–133.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18171295

54. Choudhary SK, Vrisekoop N, Jansen CA et al. Low immune activation despite high levels of pathogenic human immunodeficiency virus type 1 results in long-term asymptomatic disease. *J Virol*, 2007, 81(16): 8838–8842.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17537849

55. Pereyra F, Lo J, Triant VA et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*, 2012, 26(18): 2409–2412.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032411

56. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*, 2009, 23(9): 1059–1067.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390417

57. Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*, 2014, 209(6): 931–939.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185941

58. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis*, 2015, 211(11): 1692–1702.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512624

59. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog*, 2013, 9(10): e1003691.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130489

60. Ryscavage P, Anderson EJ, Sutton SH, Reddy S, Taiwo B. Clinical outcomes of adolescents and young adults in adult HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): 193–197.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826014

61. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J; Adolescent Trials Network for HIVAI. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. *AIDS Patient Care STDS*, 2009, 23(3): 185–194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866536

З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування

(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• АРТ для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, загалом включає два НІЗТ в комбінації з третім активним АРВ-препаратом, що входить до одного з трьох класів препаратів: ІПЛІ, ННІЗТ або ІП з ФК-підсилювачем (активатором) (COBI або RTV). • Комісія класифікує такі схеми як Рекомендовані схеми початкової АРТ для більшості людей з ВІЛ (в алфавітному порядку) – долутегравір/абакавір/ламівудин [a] – тільки для пацієнтів, які мають негативний тест на наявність алеля HLA-B*5701 **(AI)**; – долутегравір + тенофовір/емтрицитабін [a] [b] **(AI)**; – елвітегравір/кобіцистат/тенофовір/емтрицитабін [b] **((AI)**; – ралтегравір + тенофовір/емтрицитабін [a] [b] **(AI** для тенофовіру дизопроксилу фумарату**, AII** для тенофовіру алафенаміду**)** [a] [b]. • Для врахування індивідуальних характеристик та потреб пацієнта, Комісія також надає перелік рекомендованих схем початкової терапії при певних клінічних ситуаціях в Таблиці 6. • З огляду на наявність багатьох ефективних схем для початкової терапії, вибір схеми для конкретного пацієнта повинен враховувати вірусологічну ефективність, токсичність, кількість таблеток, частоту прийому препарату, потенціал взаємодії лікарських засобів, результати тестування на резистентність, наявність супутніх захворювань та вартість. У Таблиці 7 наведено рекомендації щодо вибору схеми АРТ на підставі обраних сценаріїв клінічних випадків. У Таблиці 8 викладено переваги та недоліки різних компонентів конкретної схеми.

[a] Ламівудин можна замінити на емтріцитабін або навпаки.

[b] Тенофовіру алафенамід (TAF) та тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) - це дві форми тенофовіру, схваленого Управлінням продовольства і лікарських засобів. TAF здійснює меншу токсичність на кісткову тканину та нирки, ніж TDF, тоді як TDF асоціюється з нижчими рівнями ліпідів. Безпека, вартість, і доступність є одним з факторів, які слід враховувати під час вибору одного з-поміж цих препаратів.

Коментар робочої групи МОЗ України

Враховуючи рекомендації ВООЗ *(Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. 2016)*, результати погоджувальної наради Робочої групи МОЗ України від 19.10.2017 р. щодо обговорення схем початкової АРТ для пацієнтів, які вперше починають АРТ, за участі національних та міжнародних експертів, можливість закупівлі в Україні більш дешевої (генеричної) версії DTG, економічну складову щодо необхідності розширення доступу до лікування до 2020 р. 196 000 ВІЛ-позитивних пацієнтів, рекомендовано наступні режими схеми початкової АРТ для пацієнтів, які вперше починають АРТ:

Рекомендована схема початкової АРТ: два НІЗТ + ІПЛІ (TDF/FTC + DTG);

Альтернативні схеми початкової АРТ: два НІЗТ + ІПЛІ (ABC/3TC/DTG або ABC/3TC + DTG); два НІЗТ + ННІЗТ (TDF/FTC/EFV); два НІЗТ + ІП, посилений ритонавіром (ІП/r) (ABC/3TC + атазанавір/ритонавір (ATV/r); TDF/FTC + ATV/r);

Допустимі схеми початкової АРТ: два НІЗТ + ІПЛІ (TAF/FTC/EVG/c; TDF/FTC + RAL); два НІЗТ + ННІЗТ (TDF/FTC/рилпівірин (RPV); НІЗТ-щадні схеми АРТ (3TC + LPV/r; RAL + DRV/r).

Вступ

Понад 25 АРВ-препаратів шести класів затверджено FDA для лікування ВІЛ-інфекції. Ці шість класів АРВ-препаратів включають НІЗТ, ННІЗТ, ІП, інгібітори злиття, антагоністи CCR5 та ІПЛІ. Крім того, два препарати – RTV та COBI – обов'язково використовуються тільки як ФК-підсилювачі (тобто активатори) для посилення ФК-профілів деяких АРВ-препаратів (наприклад, деяких ІПЛІ, всіх ІП).

Початкова схема АРТ для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, зазвичай складається з двох НІЗТ, частіше за все – ABC/3TC, TAF/FTC або TDF/FTC, та препарату одного з трьох класів лікарських засобів: ІПЛІ, ННІЗТ або ІП з посиленою ФК. За даними клінічних випробувань та ретроспективної оцінки груп пацієнтів під час лікування, ця стратегія початкового лікування у більшості пацієнтів призвела до зниження кількості РНК ВІЛ та збільшення кількості клітин Т-лімфоцитів CD4 *(1–3)*.

Підтверджувальні дані та обґрунтування, використані для рекомендацій Комісії

Рекомендації Комісії засновані насамперед на даних клінічних випробувань, опублікованих у рецензованих журналах, та даних, підготовлених виробниками для перегляду FDA. Комісія вважає найсильнішими доказами, на яких можна будувати рекомендації, опубліковану інформацію рандомізованих проспективних клінічних досліджень з адекватним розміром вибірки, яка засвідчує, що схема АРТ показала високі рівні пригнічення вірусного навантаження, збільшення кількості клітин CD4, а також має надійний профіль безпеки. Порівняльні клінічні дослідження початкового лікування зазвичай не показують суттєвих відмінностей між клінічними результатами та виживаністю. Тому оцінка ефективності та безпечності схеми насамперед спирається на сурогатні клінічні результати (особливо рівень пригнічення РНК ВІЛ), частоту виникнення та важкість побічних ефектів.

В окремих випадках Комісія рекомендує схеми, які включають лікарські засоби, затверджені FDA, спираючись на дослідження біоеквівалентності або відповідної біодоступності, які свідчать, що дія препарату (препаратів) у новій формулі або у новій комбінації порівнянна з дією референтного препарату (препаратів), що продемонстрував безпечність та ефективність у рандомізованих клінічних випробуваннях. Розробляючи рекомендації, Комісія також може брати до уваги дані рандомізованих розподільних досліджень заміни препаратів, у яких новий препарат використовують замість наявного препарату аналогічного класу для пацієнтів, що досягли пригнічення вірусного навантаження за допомогою початкової схеми лікування. В таких випробуваннях не оцінюють здатність препарату або схеми зумовлювати пригнічення вірусного навантаження; досліджують лише здатність препарату або схеми підтримувати це пригнічення. Тому результати цих випробувань не можна безпосередньо застосовувати для вибору початкової схеми та необхідно розглядати у поєднанні з іншими даними, включаючи дані з досліджень пацієнтів, які не отримували лікування, та досліджень біоеквівалентності/біодоступності. У цій частині Настанови визначення доказовості на **рівні II** розширено задля охоплення підтверджувальних даних досліджень біоеквівалентності/біодоступності або рандомізованих досліджень заміни препаратів.

Під час розробки рекомендацій Комісія також бере до уваги профілі переносності та токсичності, легкість застосування, дані постмаркетингової безпеки, обсерваційні когортні дані, опубліковані у рецензованих виданнях, та досвід лікарів і членів громади, активно залучених до надання допомоги пацієнтам.

Комісія розглянула наявні дані та розробила Рекомендовані, Альтернативні та Інші схеми, наведені в Таблиці 6. **Рекомендованими схемами** вважаються насамперед такі, що мають тривалу вірусологічну ефективність, сприятливі профілі переносності й токсичності, є легкими у застосуванні, включаючи кілька новіших комбінацій, застосування яких обґрунтовано доказами досліджень біоеквівалентності/біодоступності або доказами рандомізованих випробувань заміни препаратів. **Альтернативні схеми** є ефективними, але

мають потенційні недоліки, обмеження у застосуванні для певної групи пацієнтів або мають менше підтверджувальних даних, ніж Рекомендовані схеми. Проте у деяких випадках справді найкращою схемою для конкретного пацієнта, відповідно до його індивідуальних характеристик і потреб, може бути Альтернативна схема. Деякі схеми класифіковано як **Інші схеми**, оскільки порівняно з Рекомендованими або Альтернативними схемами вони мають скорочену вірусологічну дію, обмежений обсяг підтверджувальних даних у великих порівняльних клінічних випробуваннях, або через інші чинники, а саме – вищу токсичність, більший обсяг препаратів для прийому, можливість взаємодії препаратів або обмеження у застосуванні для певної групи пацієнтів.

На додаток до Таблиці 6, у низці таблиць, поданих нижче (Таблиці 7–9) та наприкінці Настанови (Додаток, Таблиці 1–7), наведено вказівки для лікарів щодо вибору та призначення оптимальної схеми для конкретного пацієнта. У Таблиці 7 наведено конкретні сценарії лікування з метою спрямування вибору схеми для пацієнтів, які перебувають у загальних клінічних умовах. У Таблиці 8 наведено потенційні переваги та недоліки компонентів, які використовуються в Рекомендованих та Альтернативних схемах. У Таблиці 9 наведено препарати або схеми, не рекомендовані для початкового лікування. У Додатку в Таблицях 1–6 наведено характеристики окремих АРВ-препаратів, зокрема склад, рекомендації щодо дозування, ФК та загальні побічні ефекти. У Додатку в Таблиці 7 наведено рекомендації щодо дозування АРВ-препаратів для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю.

Зміни, внесені з часу останнього перегляду Настанови

З часу останнього перегляду Настанови нові дані клінічних випробувань та когортних досліджень, а також досвід клінічної практики, зумовили певні зміни у переліку Рекомендованих, Альтернативних та Інших схем для пацієнтів, які раніше не отримували лікування (Таблиця 6). Серед цих змін варто відзначити:

- TAF, зараз включено до кількох рекомендованих схем, зокрема EVG/c/TAF/FTC, DTG плюс TAF/FTC, DRV/r плюс TAF/FTC, та RAL плюс TAF/FTC. Ці рекомендації спираються на дані порівняльних випробувань, які демонструють, що схеми з TAF настільки ж ефективні у досягненні *(4)* або утриманні пригнічення вірусного навантаження *(5)*, як і схеми з TDF, але не мають побічних ефектів щодо нирок та кісток. У цих дослідженнях учасники, які отримували TDF, мали більш сприятливі ліпідні профілі, ніж ті, що отримували TAF *(4, 5)*. На відміну від TDF, якого слід уникати або призначати у зменшеній дозі пацієнтам з очікуваним кліренсом креатиніну (CrCl) <60 мл/хв, схеми із вмістом TAF виявляються безпечними; FDA затвердило їх до застосування у пацієнтів з очікуваним CrCl не нижче 30 мл/хв.
- Перелік Альтернативних схем також було розширено за рахунок включення TAF/FTC у комбінації з EFV, RPV, атазанавіру (ATV), посиленого COBI або RTV (ATV/c або ATV/r), або DRV, посиленого COBI (DRV/c).
- До цієї Настанови було додано Рекомендацію для лікарів щодо вибору між схемами з вмістом ABC, TAF або TDF.
- Схему з LPV/r плюс два НІЗТ було вилучено з переліку Інших схем, оскільки лікування із застосуванням комбінації цього ІП має більший обсяг ліків для прийому та вищу токсичність, ніж інші доступні на сьогодні варіанти.

Рекомендовані, Альтернативні та Інші схеми для пацієнтів, які раніше не отримували лікування

Вибір схеми має бути індивідуальним та враховувати вірусологічну ефективність, можливі побічні ефекти, обсяг ліків для прийому, частоту прийому лікарського засобу, потенціал взаємодії препаратів, наявність супутніх захворювань, вартість та результати тестування на резистентність. Деякі схеми, наведені в Таблиці 6, можуть бути непридатними для застосування у пацієнтів з нирковою патології (*див.* Додаток, Таблицю 7, а також інструкцію до застосування препарату для отримання рекомендацій щодо зміни дози АРВ-препарату за умови наявності ниркової патології). Класи препаратів та схеми в межах кожного класу подано спочатку за рівнем доказовості, потім, якщо рівень однаковий, – за

абеткою.

Таблиця 6. Рекомендовані, Альтернативні та Інші схеми для пацієнтів, які раніше не отримували лікування

Варіанти Рекомендованих схем Рекомендовані схеми демонструють тривалу вірусологічну ефективність, сприятливі профілі переносності й токсичності та легкість у застосуванні.
ІПЛІ плюс два НІЗТ: • DTG/ABC/3TC [a] – **якщо тест на HLA-B*5701 негативний;** • DTG плюс або TDF/FTC [a] **(AI)**, або TAF/FTC [b] **(AII);** • EVG/c/TAF/FTC **(AI)** або EVG/c/TDF/FTC **(AI);** • RAL плюс або TDF/FTC [a] **(AI)**, або TAF/FTC [b] **(AII).** Посилений ІП плюс два НІЗТ: • DRV/r плюс або TDF/FTC [a] **(AI)**, або TAF/FTC [b] **(AII).**
Варіанти Альтернативних схем Альтернативні схеми є ефективними та добре переносяться, але мають потенційні недоліки порівняно з Рекомендованими схемами, мають обмеження у застосуванні для певних груп пацієнтів або мають менше підтверджувальних даних рандомізованих клінічних випробувань. Проте для деяких пацієнтів Альтернативна схема може бути найкращим вибором.
ННІЗТ плюс два НІЗТ: • EFV/TDF/FTC [a] **(BI);** • EFV плюс TAF/FTC [b] **(BII);** • RPV/TDF/FTC [a] **(BI)** або RPV/TAF/FTC [b] **(BII)** – якщо РНК ВІЛ<100 000 копій/мл та кількість клітин CD4>200 клітин/мм^3. Посилений ІП плюс два НІЗТ: • (ATV/c або ATV/r) плюс або TDF/FTC [a] **(BI)**, або TAF/FTC [b] **(BII);** • DRV/c **(BIII)** або DRV/r **(BII)** плюс ABC/3TC [a] – якщо тест на HLA-B*5701 негативний; • DRV/c плюс або TDF/FTC [a] **(BII)**, або TAF/FTC [b] **(BII).**
Варіанти Інших схем Порівняно з Рекомендованими або Альтернативними схемами, Інші схеми можуть мати скорочену вірусологічну дію, обмежений обсяг підтверджувальних даних великих порівняльних клінічних випробувань або інші чинники, а саме – вищу токсичність, більший обсяг ліків для прийому, можливість взаємодії препаратів або обмеження у застосуванні для певної групи пацієнтів.
Якщо РНК ВІЛ<100 000 копій/мл і тест на HLA-B*5701 негативний: • ATV/c **(CIII)** або ATV/r **(CI)** плюс ABC/3TC; • EFV плюс ABC/3TC [a] **(CI);** • RAL плюс ABC/3TC [a] **(CII).** Інші схеми для розгляду, якщо TAF, TDF або ABC не може бути застосовано: • DRV/r плюс RAL (2 рази/добу) **(CI)** – якщо РНК ВІЛ<100 000 копій/мл і CD4>200 клітин/мм^3**;** • LPV/r плюс 3TC [a] (2 рази/добу) **(CI).**

[a] 3TC може бути замінено на FTC або навпаки, якщо бажаною є комбінація НІЗТ з нефікосваною дозою.

[b] Дані на підтримку цієї схеми спираються на пов'язані дані біодоступності, поєднані з даними рандомізованих контрольованих випробувань заміни препаратів, які демонструють безпечність та ефективність схем з TAF.

Наведені далі продукти є комбінованими: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC та TDF/FTC.

Скорочення: ATV/c – атазанавір/кобіцистат; DRV/c – дарунавір/кобіцистат; EVG – елвітегравір.

Вибір початкової схеми АРТ

Початкова терапія зазвичай включає два НІЗТ, комбіновані з ІПЛІ, ННІЗТ або ІП з посиленою ФК.

Вибір двох НІЗТ

Усі Рекомендовані та Альтернативні схеми включають комбінацію НІЗТ: ABC/3TC, TAF/FTC або TDF/FTC. При виборі комбінації НІЗТ зазвичай керуються відмінностями між ABC, TAF та TDF, оскільки FTC та 3TC мають однакові побічні ефекти і порівняну ефективність. Головними перевагами TAF та TDF перед ABC є їхня активність щодо протидії ВГВ (важливо для пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ) і той факт, що для їх застосування не потрібно проводити тестування на HLA-B*5701. Крім того, TDF пов'язаний зі сприятливими ліпідними ефектами. Проте застосування TDF призводить до нефротоксичності, проксимальної ринотубулопатії (які ведуть до протеїнурії та втрати фосфату) та зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Ці токсичні прояви тенофовіру менш поширені при застосуванні TAF, що зумовлює нижчу концентрацію тенофовіру у плазмі крові, ніж при застосуванні TDF. Як наслідок, головні переваги TAF над TDF – це наявність більш сприятливих ефектів TAF щодо ниркових маркерів та МЩКТ *(5–7)*. TAF має менш сприятливі ліпідні ефекти, ніж TDF, ймовірно через нижчі концентрації тенофовіру у плазмі крові. Головні переваги ABC над TDF полягають у тому, що він не потребує коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю, має меншу нефротоксичність та менші руйнівні ефекти щодо МЩКТ, ніж TDF. Проте в деяких (але не в усіх) обсерваційних дослідженнях застосування ABC пов'язано із серцево-судинними порушеннями. Прямих порівняльних досліджень із застосування ABC і TAF не проводили. Обґрунтування доцільності вибору між TAF, TDF та ABC в окремих клінічних сценаріях узагальнено в Таблиці 7, 8 та у наведеному нижче розділі щодо варіантів подвійного НІЗТ.

Вибір між схемами на основі ІПЛІ, ННІЗТ або ІП

При виборі між ІПЛІ, ННІЗТ або ІП як третім препаратом у початковій схемі АРТ необхідно враховувати ефективність схеми, генетичний бар'єр до резистентності, профіль побічних ефектів та зручність застосування. Також слід брати до уваги супутні захворювання пацієнта, супутні препарати та можливість взаємодії лікарських препаратів (*див.* Таблицю 7, 8). Рекомендовані Комісією схеми, наведені у Таблиці 6, включають ІПЛІ або DRV/r в комбінації з двома НІЗТ. Для більшості пацієнтів схема з ІПЛІ може бути дуже ефективною, мати кілька побічних ефектів та (з RAL і DTG) не мати значущої взаємодії лікарських препаратів, пов'язаної з цитохромом P (CYP) 3A4. Крім того, в деяких прямих порівняннях схем із вмістом посиленого ІП та ІПЛІ останній краще переносився та мав менше випадків припинення його прийому *(8–10)*. Враховуючи це, всі три наявні зараз ІПЛІ включено до Рекомендованих схем, вони можуть бути обрані для більшості пацієнтів. Виняток становлять особи з нестійким дотриманням режиму лікування або лікування яких необхідно починати до моменту отримання результатів тестування на резистентність (наприклад, під час гострої ВІЛ-інфекції, вагітності, певних ОІ). За цих умов важливу роль може відіграти DRV/r через низький рівень передачі резистентності до ІП, високий генетичний бар'єр до резистентності та низький рівень резистентності, яка виникає під час лікування, що засвідчено впродовж багатьох років клінічного досвіду. DTG також можна призначати пацієнтам, які повинні починати АРТ, але не отримали результатів тестування на резистентність. DTG має високий генетичний бар'єр до резистентності, тому резистентність до DTG у випадку терапевтичної невдачі не поширена, а передану резистентність ще не було ідентифіковано.

Альтернативні схеми включають або схеми на основі ННІЗТ (EFV або RPV) або схеми з посиленими ФК на основі ІП (ATV/r, ATV/c або DRV/c). Хоча для деяких пацієнтів найкращим вибором є ННІЗТ (EFV або RPV), ці препарати мають низький генетичний бар'єр до резистентності, особливо це стосується пацієнтів з низьким рівнем дотримання

режиму лікування. EFV має тривалий досвід широкого застосування у США на глобальному рівні. Більшість схем на основі EFV мають потужну вірусологічну дію, зокрема у пацієнтів з високим рівнем РНК ВІЛ (крім випадків застосування EFV з ABC/3TC); проте відносно високий рівень частоти виникнення побічних ефектів щодо центральної нервової системи (ЦНС) зумовлює гіршу переносність схеми на основі EFV порівняно з іншими схемами. RPV має менше побічних ефектів, ніж EFV, доступний у формі однієї з найменших комбінованих єдиних таблеток (1 таблетка 1 раз/добу) та має сприятливий ліпідний профіль. Але RPV має нижчу вірусологічну ефективність у пацієнтів з високим початковим рівнем РНК ВІЛ (>100 000 копій/мл) та низькою кількістю клітин CD4 (<200 клітин/мм^3). ATV/r показав гарну вірусологічну ефективність у клінічних випробуваннях, він має відносно невелику кількість метаболічних побічних ефектів порівняно з іншими схемами з посиленим ІП; проте дані клінічних випробувань засвідчили, що прийом ATV/r частіше припиняють через побічні ефекти, ніж DRV/r та RAL *(8)*. З огляду на наведені вище міркування, попри наявні сприятливі ефекти, схеми із застосуванням EFV, RPV та ATV/r на сьогодні визначено як Альтернативні схеми для початкової терапії. Проте враховуючи індивідуальні характеристики, для деяких пацієнтів Альтернативні схеми можуть бути справді найкращим вибором. Крім того, пацієнтів, в яких відзначено добру переносність лікування за схемами із вмістом EFV, RPV та ATV/r, необов'язково переводити на інші схеми лікування.

Фактори, які слід враховувати при виборі початкової схеми

При виборі схеми лікування для певного пацієнта слід враховувати низку специфічних характеристик пацієнта. Метою є призначення для пацієнта дієвої та безпечної схеми, яка добре переноситься та має легкий режим дотримання, для досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Деякі з факторів вибору можна поєднати в наступні категорії.

Початкові характеристики, які слід враховувати в усіх пацієнтів

- Рівень РНК ВІЛ перед початком лікування (вірусне навантаження).
- Кількість клітин CD4 перед початком лікування.
- Результати генотипного тестування на резистентність ВІЛ до препаратів (відповідно до поточних рівнів резистентності до різних АРВ-препаратів, яка передається під час інфікування, стандартне генотипування на резистентність до препаратів в осіб, які не отримували АРТ, повинно спрямовуватися на тестування мутацій у генах зворотної транскриптази і протеази; якщо існує ризик виникнення переданої резистентності до ІПЛІ, лікарі повинні також провести тестування на резистентність мутацій до цього класу препаратів).
- Статус HLA-B*5701.
- Уподобання пацієнта.
- Очікування щодо дотримання пацієнтом схеми лікування.

Окремі супутні захворювання або інші стани

- ССЗ, гіперліпідемія, захворювання нирок, остеопенія/остеопороз або стани, пов'язані із втратою МЩКТ, психічні захворювання, неврологічні захворювання, вживання наркотичних речовин або залежність, які вимагають замісної підтримувальної терапії.
- Вагітність або висока ймовірність завагітніти (для отримання більш детальних рекомендацій з безпеки та ефективності прийому АРВ-препаратів під час вагітності, лікарям слід звернутися до оновленої Перинатальної настанови *«Рекомендації щодо застосування у Сполучених Штатах антиретровірусних препаратів у вагітних жінок, інфікованих ВІЛ-1, для збереження материнського здоров'я та втручань щодо зменшення перинатальної передачі ВІЛ»*).

- Коінфекції: ВГВ, ВГС, ТБ.

Особливості схем

- Генетичний бар'єр схеми до резистентності.
- Потенційні побічні ефекти препаратів.
- Відома або потенційна взаємодія АРВ-препаратів з іншими препаратами.
- Зручність (наприклад, обсяг препаратів для прийому, частота прийому препаратів, доступність комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, вимоги до харчування).
- Вартість (*див.* підрозділ «Міркування щодо коштів та антиретровірусної терапії»).

Міркування щодо антиретровірусної терапії як початкової терапії, заснованої на певних клінічних сценаріях

Таблицю 7 розроблено для спрямування вибору лікарями початкової схеми АРТ відповідно до різноманітних характеристик пацієнта та схеми із наведенням окремих клінічних сценаріїв. Якщо пацієнта стосується кілька сценаріїв, лікарі повинні переглянути аргументи щодо кожного з них, застосовуючи клінічну оцінку для вибору найбільш відповідної схеми. Дані таблиці допоможуть у спрямуванні вибору щодо оптимальної початкової схеми АРТ. Проте якщо пацієнт добре почувається на певній поточній схемі, необов'язково змінювати її на іншу схему, яка відповідає сценаріям, наведеним у цій таблиці. Для отримання додаткової інформації щодо переваг та недоліків конкретних АРВ-препаратів *див.* Таблицю 8.

Таблиця 7. Міркування щодо антиретровірусної терапії як початкової терапії, заснованої на певних клінічних сценаріях

Характеристики пацієнта або схеми	Клінічний сценарій	Рішення	Обґрунтування/ коментарі
Характеристики до початку АРТ	Кількість клітин CD4 <200 клітин/мм^3	Не слід застосовувати такі схеми: • схеми на основі RPV; • DRV/r плюс RAL.	В осіб з невеликою кількістю клітин CD4, визначеною до початку терапії, спостерігається вищий рівень вірусологічної невдачі.
	РНК ВІЛ >100 000 копій/мл	Не слід застосовувати такі схеми: • схеми на основі RPV; • ABC/3TC з EFV або ATV/r; • DRV/r плюс RAL.	В осіб із високим рівнем РНК ВІЛ, визначеним до початку терапії, спостерігається вищий рівень вірусологічної невдачі.
	Позитивний HLA-B*5701	Не слід застосовувати схеми з ABC.	РГЧ до ABC може призвести до смертельних наслідків. Вона пов'язана з позитивним результатом тесту на алель HLA-B*5701.
	Необхідно розпочати лікування до отримання результатів тестування на резистентність до препаратів	Слід уникати схем на основі ННІЗТ. Рекомендовані схеми АРТ: • DRV/r плюс TAF/FTC або TDF/FTC; • DTG плюс TAF/FTC або TDF/FTC.	Передаються переважно мутації ВІЛ, що пов'язані із резистентністю до ННІЗТ, ніж до ІП або ІПЛІ. Резистентність до DRV/r та DTG проявляється повільно; резистентність до DRV передається рідко; про передачу резистентності до DTG

Характеристики пацієнта або схеми	Клінічний сценарій	Рішення	Обґрунтування/ коментарі
			повідомлень не було.
Окремі характеристики АРТ	Бажана схема – прийом однієї таблетки один раз на добу	Варіанти АРТ: • DTG/ABC/3TC; • EFV/TDF/FTC; • EVG/c/TAF/FTC; • EVG/c/TDF/FTC; • RPV/TAF/FTC; • RPV/TDF/FTC.	Не слід застосовувати схеми на основі RPV, якщо РНК ВІЛ>100 000 копій/мл та кількість клітин CD4<200 клітин/мм$^{3.}$ Не слід застосовувати схему, яка включає ABC, якщо тест на HLA-B*5701 позитивний. *Див.* Додаток, Таблицю 7 для рекомендацій щодо змін дози АРВ-препарату в умовах ниркової патології.
	Вплив харчування	Схеми, які можна приймати незалежно від харчування: • схеми на основі RAL або DTG.	Харчування не має значущого впливу на пероральну біодоступність цих схем.
		Схеми, які необхідно приймати під час їди: • схеми на основі ATV/r або ATV/c; • схеми на основі DRV/r або DRV/c; • **EVG/c/TAF/FTC**; • EVG/c/TDF/FTC; • схеми на основі RPV.	Їжа покращує всмоктування в наведених схемах. Схеми з RPV потрібно приймати як мінімум з 390 калоріями їжі.
		Схеми, які необхідно приймати на порожній шлунок: • схеми на основі EFV.	Їжа підвищує рівень всмоктування EFV і може посилити побічні ефекти щодо ЦНС.
Наявність інших умов	ХЗН (визначається як eGFR<60 мл/хв)	**Не слід застосовувати TDF.** Слід застосовувати ABC або TAF. ABC можна застосовувати, якщо тест на HLA-B*5701 негативний. Якщо РНК ВІЛ >100 000 копій/мл, не слід застосовувати ABC/3TC плюс EFV або ATV/r. TAF можна застосовувати, якщо eGFR>30 мл/хв. Інші варіанти, коли ABC чи TAF не можна застосовувати: • LPV/r плюс 3TC; • RAL плюс DRV/r (якщо CD4>200 клітин/мм^3, РНК ВІЛ-1 <100 000 копій/мл).	TDF погано впливає на ниркову тубулопатію. Вищі рівні ниркової дисфункції спостерігалися у пацієнтів, які приймали TDF у поєднанні з RTV-вмісними схемами. TAF має менший вплив на функцію нирок та нижчі рівні протеїнурії, ніж TDF. ABC не пов’язаний з нирковою дисфункцією. *Див.* Додаток, Таблицю 7 для отримання рекомендацій щодо зміни дозування АРВ-препаратів для пацієнтів з нирковою недостатністю.
	Захворювання печінки з цирозом	Деякі АРВ-препарати протипоказані або можуть	*Див.* Додаток, Таблицю 7 для окремих рекомендацій щодо

Характеристики пацієнта або схеми	Клінічний сценарій	Рішення	Обґрунтування/ коментарі
		потребувати зміни дозування у пацієнтів із захворюванням класу B або C за класифікацією Чайлда–П'ю.	дозування. Пацієнтів з цирозом повинен ретельно оглянути фахівець з прогресуючих захворювань печінки.
	Остеопороз	**Не слід застосовувати TDF.** Слід застосовувати ABC або TAF. ABC можна застосовувати, якщо тест на HLA-B*5701 негативний. Якщо РНК ВІЛ-1>100 000 копій/мл, не слід застосовувати ABC/3TC плюс EFV або ATV/r.	TDF пов'язаний зі зниженням МЩКТ разом з нирковою тубулопатією, виснаженням фосфату в сечі та призводить до остеомаляції. TAF та ABC пов'язані з меншим зниженням МЩКТ, ніж TDF.
	Психіатричні захворювання	**Слід обґрунтовано уникати схем на основі EFV та RPV.**	EFV та RPV можуть загострити психіатричні симптоми та бути пов'язаними із суїцидальною поведінкою.
	ВІЛ-асоційована деменція	**Якщо можливо, слід уникати схем на основі EFV.** Слід надавати перевагу схемам на основі DRV або DTG.	Нейропсихіатричі ефекти EFV можуть порушувати картину ВІЛ-асоційованої деменції. Теоретично можливе проникнення до ЦНС.
	Пацієнт потребує замісної підтримувальної терапії	**Якщо пацієнт приймає метадон, слід обґрунтовано уникати схем на основі EFV.** При застосуванні EFV може виникнути потреба у збільшенні дози метадону.	EFV знижує концентрацію метадону та може призвести до абстинентного синдрому.
	Високий кардіологічний ризик	**Слід обґрунтовано уникати схем на основі ABC та LPV/r.**	У деяких дослідженнях засвідчено підвищення ризику виникнення ССЗ.
	Гіперліпідемія	Наведені нижче АРВ-препарати пов'язані з дисліпідемією: • ІП/r або ІП/c; • EFV; • EVG/c.	DTG та RAL мають менший вплив на ліпіди. TDF пов'язаний з більш сприятливим впливом на ліпіди, ніж ABC або TAF.
	Вагітність	*Див.* Перинатальну настанову.	
Наявність коінфекцій	Інфекція ВГВ	Слід застосовувати TDF або TAF з FTC або 3TC, де це можливо. Якщо TDF і TAF протипоказано, для лікування ВГВ слід застосовувати FTC або 3TC з ентекавіром та	TDF, TAF, FTC та 3TC активні як проти ВІЛ, так і проти ВГВ. Мутації ВГВ, асоційовані з 3TC або FTC, можуть швидко розвинутися, якщо ці препарати використовувати без додаткового препарату, активного щодо ВГВ.

Характеристики пацієнта або схеми	Клінічний сценарій	Рішення	Обґрунтування/ коментарі
		ефективною схемою АРТ (*див.* підрозділ «Коінфекція ВГВ/ВІЛ»).	
	Інфекція ВГС	*Див.* рекомендації в підрозділі «Коінфекція ВГС/ВІЛ».	
	Лікування ТБ з застосуванням рифампіцинів	TAF не рекомендовано поєднувати з рифампіцином. Якщо застосовується рифампіцин: • EFV можна застосовувати без коригування дози; • якщо застосовується RAL, необхідно підвищити дозу RAL до 800 мг 2 рази/добу; • слід використовувати DTG у дозі 50 мг 2 рази/добу лише у пацієнтів без селекції мутацій ІПЛІ (*див.* інструкцію до препарату). При використанні схеми на основі ІП у схемі лікування ТБ рифабутин необхідно застосовувати замість рифампіну.	Рифампіцини можуть значно знизити дію TAF: • рифампін є потужним індуктором ферментів CYP3A4 та UGT1A1, що зумовлює значне зниження концентрацій ІП, ІПЛІ та RPV; • рифампін менше впливає на концентрацію EFV, ніж на інші ННІЗТ, ІП та ІПЛІ; • рифабутин є менш потужним індуктором та є хорошим варіантом для пацієнтів, які отримують схеми не на основі EFV. *Див.* Таблиці 19a, 19b, 19d та 19e, де наведено рекомендації щодо дозування рифампіцинів при застосуванні з різними АРВ-препаратами.

Скорочення: eGFR – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; UGT1A1 – уридиндифосфатглюкуроносил трансфераза; ІП/с – інгібітор протеази, посилений кобіцистатом.

Вибір лікарських засобів з класів антиретровірусних препаратів

У наведених далі розділах порівнюються різні рекомендовані на час написання клінічної настанови АРВ-препарати в межах свого класу. Ці порівняння надають інформацію про безпечність та вірусологічну ефективність різних препаратів відповідно до результатів клінічних випробувань та/або даних постмаркетингових досліджень. Також наведено окремі фактори для врахування та обґрунтування рекомендацій Комісії.

Варіанти застосування двох НІЗТ як частини початкової комбінованої терапії

ABC/3TC, TAF/FTC і TDF/FTC є комбінаціями НІЗТ та рекомендовані для застосування як компоненти початкової терапії. Вище наведено рекомендації щодо окремих схем та їх оцінку (*див.* Таблицю 6). Ці рекомендації враховують вірусологічну ефективність та тривале застосування схеми, коротко- та довгострокову токсичність, зручність дозування препаратів.

НІЗТ у клінічних випробуваннях

Порівняння ABC/3TC з TDF/FTC

У кількох рандомізованих контрольованих випробуваннях за участю пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, було порівняно застосування комбінацій препаратів ABC/3TC та TDF/FTC *(11–13)*, а також порівняно застосування цих комбінацій препаратів із додаванням до них третього АРВ-препарату (також *див.* обговорення щодо призначення DTG) *(14)*.

- У рандомізованому контрольованому дослідженні ACTG 5202 за участю понад 1800

пацієнтів оцінювали ефективність та безпечність комбінацій препаратів ABC/3TC і TDF/FTC за умови додавання до кожної з них або з EFV, або ATV/r.

Рандомізація лікування ґрунтувалася на результатах скринінгу рівня РНК ВІЛ: <100 000 або ≥100 000 копій/мл. Тестування на HLA-B*5701 перед включенням хворого до дослідження не проводили.

Згідно рекомендацій Незалежного комітету з моніторингу даних, було запроваджено раннє припинення стратифікації групи (РНК ВІЛ≥100 000 копій/мл) з огляду на значно коротший час, необхідний для клінічного визначення вірусологічної невдачі у групі ABC/3TC, ніж у групі TDF/FTC *(11)*. Ця різниця між групами в часі визначення вірусологічної невдачі спостерігалася незалежно від того, який використовувався третій активний препарат: EFV чи ATV/r.

Між групами ABC/3TC і TDF/FTC не було знайдено різниці в часі вірусологічної невдачі серед учасників, які мали РНК ВІЛ<100 000 копій/мл у плазмі крові на момент скринінгу *(15)*.

- У відкритому дослідженні ASSERT порівнювалися застосування ABC/3TC та TDF/FTC у 385 пацієнтів з негативним результатом тестування HLA-B*5701, які раніше не отримували АРТ; всі учасники також приймали EFV. Найголовнішим клінічним результатом дослідження була безпечність застосування схем щодо нирок. На 48-му тижні частка учасників з РНК ВІЛ<50 копій/мл була меншою у групі ABC/3TC, ніж у групі TDF/FTC *(12)*.
- У дослідженні HEAT 688 учасників отримували ABC/3TC або TDF/FTC у комбінації з LPV/r, який приймали один раз на добу. Вірусологічна ефективність була однаковою в обох групах дослідження. В аналізі даних у підгрупах пацієнтів з початковим обсягом РНК ВІЛ≥100 000 копій/мл частка учасників, які досягли РНК ВІЛ<50 копій/мл на 96-му тижні терапії, не відрізнялася при застосуванні обох схем *(13)*.

На час написання клінічної настанови відсутні опубліковані результати прямих клінічних випробувань, де б порівнювали ABC і TAF.

- У двох рандомізованих клінічних дослідженнях з подвійною сліпою фазою 3 порівнювали безпечність та ефективність EVG/c/TDF/FTC та EVG/c/TAF/FTC серед 1584 дорослих, які раніше не отримували АРТ, з очікуваною eGFR>50 мл/хв.

  На 48-му тижні 92% учасників, рандомізованих для отримання TAF, та 90% учасників, рандомізованих для прийому TDF, досягли рівня РНК ВІЛ<50 копій/мл у плазмі крові, засвідчивши, що TAF не поступається TDF, коли поєднується з EVG/c/FTC. Обидві схеми добре переносились. Дослідження не мали належної сили для оцінки того, чи відрізнялися рівні ниркової недостатності у групах, які приймали TAF і TDF *(6)*.

  Учасники групи TAF мали значно менше зниження МЩКТ у хребті та в тазостегновому суглобі, ніж учасники групи TDF.

  Через 96 тижнів зміна показників eGFR та ниркових біомаркерів (порівняно з початковою) була кращою у групі EVG/c/TAF/FTC, а тубулофункція нирок зазнала меншого впливу схеми EVG/c/TAF/FTC, ніж схеми EVG/c/TDF/FTC. Клінічно значущі явища в нирках, зокрема припинення прийому схеми через побічні ефекти щодо нирок, були менш частотними в групі EVG/c/TAF/FTC, ніж у групі EVG/c/TDF/FTC *(16)*. Аналіз підгруп пацієнтів з високим ризиком виникнення ХЗН засвідчив, що зниження eGFR принаймні на 25% відзначено в меншої частки пацієнтів групи EVG/c/TAF/FTC, ніж у пацієнтів групи EVG/c/TDF/FTC (11,5 проти 24,9%; p<0,001) *(7)*.

  Рівні ліпідів натщесерце, включаючи рівень ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ) в холестерині, ліпопротеїну високої щільності (ЛПВЩ) в холестерині та тригліцеридів (ТГ), за 96 тижнів більше зросли у групі TAF, ніж у групі TDF, з відсутністю змін у співвідношенні рівнів загального холестерину та ЛПВЩ *(4)*.

- За даними одного дослідження заміни препаратів серед пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, було також затверджено комбінацію TAF/FTC на основі даних про ефективність та безпечність *(5)*. Дослідження охопило 663 пацієнтів з РНК ВІЛ-1<50 копій/мл, яким призначали схему з TDF/FTC упродовж принаймні 6 місяців. Учасників було рандомізовано на групи для продовження прийому TDF/FTC або заміни цих препаратів на TAF/FTC.

  Через 48 тижнів застосування TAF/FTC не поступався TDF/FTC в утриманні пригнічення вірусного навантаження (у 94,3 та 93% учасників відповідно).

  Покращення показників eGFR та ниркових біомаркерів частіше спостерігали в осіб, яким провели заміну препаратів на TAF/FTC.

  Рівень ліпідів натщесерце більш суттєво підвищився у тих пацієнтів, що перейшли на TAF/FTC, ніж у тих, що продовжували прийом TDF/FTC.

- Щоб оцінити здатність TAF утримувати пригнічення ВІЛ та ВГВ, 72 пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, РНК ВІЛ-1<50 копій/мл та ДНК ВГВ<9 log10 МО/мл перевели з раніше призначеної схеми на схему EVG/c/TAF/FTC *(17)*. У цьому дослідженні 96% учасників перед заміною приймали схеми з TDF/FTC.

  В тих пацієнтів, що перейшли на EVG/c/TAF/FTC, зберіглося пригнічення ВІЛ: в 94,4 та 91,7% учасників через 24 та 48 тижнів відповідно. У 86,1 та 91,7% пацієнтів через 24 та 48 тижнів відповідно відзначено ДНК ВГВ<29 log10 МО/мл.

  Зниження кількості маркерів проксимальної тубулярної протеїнурії та біомаркерів оновлення кісткової тканини відзначено у тих пацієнтів, що перейшли на EVG/c/TAF/FTC *(17)*.

Варіанти вибору двох НІЗТ[1]

ABC/3TC

Призначення ABC плюс 3TC досліджували у комбінації з EFV, деякими ІП та DTG серед пацієнтів, що раніше не отримували АРТ *(14, 18–20)*.

Побічні ефекти

РГЧ

Клінічно очікувані РГЧ відзначено в 5–8% осіб, що почали приймати ABC у межах клінічних випробувань, проведених до тестування на HLA-B*5701. Ризик виникнення РГЧ значною мірою пов’язаний із наявністю алеля HLA-B*5701; приблизно 50% HLA-B*5701-позитивних пацієнтів матимуть РГЧ внаслідок прийому ABC *(21, 22)*. Тестування на HLA-B*5701 має передувати застосуванню ABC. ABC не має призначатися пацієнтам з позитивним результатом тестування на HLA-B*5701; РГЧ до ABC необхідно вказати в аркуші алергічних реакцій пацієнта.

У пацієнтів з негативним результатом аналізу на HLA-B*5701 існує менша ймовірність виникнення РГЧ, але їх необхідно проконсультувати щодо симптомів цієї реакції. Пацієнти, які припиняють прийом ABC через підозру на РГЧ, не повинні вдруге починати таку терапію незалежно від статусу HLA-B*5701 в них.

Ризик розвитку ССЗ

Про зв’язок між застосуванням ABC та розвитком інфаркту міокарда (ІМ) вперше повідомлялося під час дослідження D:A:D. Групою цього великого багатонаціональною обсерваційного дослідження встановлено, що недавнє (протягом 6 місяців) або поточне застосування ABC пов’язано з підвищеним ризиком розвитку ІМ, особливо у пацієнтів із вже наявними факторами ризику щодо захворювань серця *(23, 24)*.

[1] Подано за абеткою.

Після звіту D:A:D в кількох дослідженнях оцінювали зв'язок між терапією ABC та проблемами серцево-судинної системи. Деякі дослідження встановили такий зв'язок *(25–28)*. Інші, зокрема метааналіз 26 рандомізованих клінічних випробувань, проведений FDA, не встановили такого зв'язку *(29–33)*.

Не було досягнуто згоди стосовно зв'язку між застосуванням ABC та ризиком виникнення ІМ або механізмом дії такого зв'язку.

Інші фактори та міркування

ABC/3TC доступні у формі комбінованих таблеток та як схема комбінованої монотаблетки з DTG.

ABC та 3TC доступні кожен окремо у формі таблеток-генериків.

ABC не призводить до ниркової дисфункції та може застосовуватись замість TDF у пацієнтів з первинною нирковою дисфункцією або з високим ризиком виникнення проблем щодо нирок. У пацієнтів із нирковою дисфункцією коригування дози не є необхідним.

Рекомендації Комісії

ABC слід призначати тільки пацієнтам з негативним результатом тестування на HLA-B*5701.

Спираючись на дані клінічних випробувань щодо безпечності та ефективності, досвід клінічної практики та доступність ABC/3TC як компонентів комбінованих препаратів, Комісія класифікує DTG/ABC/3TC як Рекомендовану схему **(AI)** (*див.* обговорення DTG щодо клінічної ефективності даних про ABC/3TC плюс DTG в цьому розділі).

Застосування ABC/3TC з EFV, ATV/r, ATV/c або RAL рекомендовано тільки для пацієнтів, які перед початком терапії мали РНК ВІЛ<100 000 копій/мл (*див.* Таблицю 6 для більш детальних рекомендацій щодо застосування ABC/3TC з цими препаратами).

ABC слід застосовувати з обережністю та уникати його призначення пацієнтам з високою ймовірністю виникнення ССЗ.

TAF/FTC

TAF, пероральні проліки TFV, перетворюється на TFV внаслідок гідролізу в плазмі крові з подальшим конвертуванням всередині клітини у TFV-дифосфат (TFV-DP), де він проявляє свою дію як НІЗТ. На відміну від TDF, який конвертується в TFV у плазмі крові одразу після його всмоктування, TAF залишається у плазмі крові відносно стабільним, що зумовлює нижчі концентрації TFV у плазмі крові і вищі – всередині клітини. Пероральний прийом TAF у дозі 25 мг зумовив на 90% нижчу концентрацію TFV у плазмі крові, ніж після прийому TDF у дозі 300 мг. Проте внутрішньоклітинна концентрація TFV-DP була значно вищою при прийомі TAF.

Побічні ефекти

Можливість виникнення побічних ефектів щодо нирок та кісток менш ймовірна при застосуванні TAF, ніж TDF. У рандомізованих контрольованих випробуваннях, де порівнювали застосування TAF і TDF у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, або у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, TAF мав більш сприятливі ефекти щодо ниркових біомаркерів та МЩКТ, ніж TDF.

У рандомізованих контрольованих випробуваннях серед пацієнтів, що раніше не отримували АРТ, як і в дослідженнях заміни препаратів, рівні холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ та ТГ були вищими у пацієнтів, які приймали TAF, ніж у пацієнтів, які приймали TDF. Проте загальне співвідношення холестерину ЛПВЩ у пацієнтів, що приймали TAF, та пацієнтів, що приймали TDF, не відрізнялось.

Інші фактори та міркування

TAF/FTC доступний у препаратах з фіксованим дозуванням у комбінації з EVG/c або RPV, який дає можливість формувати схеми з прийомом однієї таблетки один раз на добу під час їди.

Композиції з TAF затверджено для пацієнтів з eGFR>30 мл/хв. Перед початком лікування із застосуванням TAF необхідно оцінити функціонування нирок, рівень цукру та рівень білку в сечі, і ці аналізи необхідно повторювати періодично впродовж лікування (*див.* підрозділ «Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії»).

TAF і FTC активно діють проти ВГВ. У пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ можна застосувати TAF/FTC, ці препарати активні проти обох вірусів (*див.* підрозділ «Коінфекція вірусний гепатит В/ВІЛ») *(17)*.

Рекомендації Комісії

Спираючись на дані клінічних випробувань щодо безпечності та ефективності, підтверджувальні дані біоеквівалентності *(34)* та доступність комбінації як компоненту комбінованих препаратів, Комісія вважає TAF/FTC рекомендованою комбінацією НІЗТ для початкової АРТ у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, при її поєднанні з DTG **(AII)**, EVG/c **(AI)**, RAL **(AII)** або DRV/r **(AII)**.

TDF/FTC

У рандомізованих клінічних дослідженнях спостерігали застосування TDF з 3TC або FTC у комбінації з EFV, RPV, деякими посиленими ІП, EVG/c, RAL та DTG *(35–44)*.

Побічні ефекти

Вплив на нирки

Встановлено зв'язок між виявленням або загостренням ниркової патології та застосуванням TDF *(45, 46)*. Фактори ризику можуть включати прогресуюче захворювання ВІЛ, більш тривалу історію лікування, низьку масу тіла – особливо у жінок *(40)* та вже наявну ниркову патологію *(41)*. Одночасне застосування схеми, посиленої ФК (з ІП або EVG), може підвищувати концентрації TDF; у дослідженнях було відзначено підвищення ризику виникнення ниркової дисфункції в разі застосування TDF у цих схемах *(46, 49–53)*.

Вплив на кістки

Хоча початок прийому всіх схем з НІЗТ пов'язаний зі зниженням МЩКТ, при застосуванні схем з TDF втрата МЩКТ була більшою. Наприклад, у двох рандомізованих дослідженнях, де порівнювали дію TDF/FTC та ABC/3TC, учасники, які приймали TDF/FTC, зазнали значущо більшого зниження МЩКТ, ніж учасники, які отримували ABC/3TC *(54, 55)*. Після зниження МЩКТ на початку АРТ зазвичай цей показник згодом стабілізується. Втрата МЩКТ, пов'язана з TDF, також більш виражена, ніж при прийомі TAF (*див.* вище).

Під час застосування TDF було зареєстровано випадки остеомаляції, пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією *(56)*.

Інші фактори та міркування

TDF/FTC доступний у формі препаратів фіксованого дозування в комбінації з EFV, EVG/c і RPV, що дозволяє пацієнту приймати одну таблетку один раз на добу. Перед початком лікування із застосуванням TDF необхідно оцінити функціонування нирок, рівень цукру та рівень білку в сечі, і ці аналізи необхідно повторювати періодично впродовж лікування (*див.* підрозділ «Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії»). Якщо пацієнт уже має ниркову недостатність (CrCl<60 мл/хв) *(57)*, то застосування TDF слід загалом уникати. У разі застосування TDF необхідно коригувати дозування, якщо CrCl пацієнта падає нижче 50 мл/хв (для отримання рекомендацій стосовно дозування *див.* Додаток, Таблицю 7).

TDF і FTC є активними проти ВГВ. У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ можна застосовувати TDF/FTC, оскільки ці препарати активні проти обох вірусів (*див.* також підрозділ «Коінфекція вірус гепатиту В/ВІЛ»).

Рекомендації Комісії

Спираючись на дані клінічних випробувань щодо безпечності та ефективності, тривалий досвід клінічної практики та доступність комбінації як компоненту комбінованих препаратів, Комісія вважає TDF/FTC Рекомендованою комбінацією НІЗТ для початкової АРТ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, при її поєднанні з DTG, EVG/c, RAL або DRV/r (*див.* Таблицю 6 для отримання рекомендацій щодо застосування TDF/FTC з іншими препаратами).

TDF слід застосовувати з обережністю або уникати його призначення пацієнтам з хворобою нирок або остеопорозом.

Схеми, засновані на ІПЛІ

Три ІПЛІ – DTG, EVG і RAL – на час написання клінічної настанови затверджено для терапії ВІЛ-інфікованих, які раніше не отримували АРТ. DTG і EVG доступні як компоненти повних схем (1 таблетка 1 раз/добу): DTG у поєднанні з ABC/3TC; EVG/c у поєднанні з TAF/FTC або TDF/FTC. Всі ІПЛІ зазвичай добре переносяться, хоча є повідомлення про випадки виникнення безсоння в деяких пацієнтів. У пацієнтів, які приймають схеми на основі ІПЛІ, зрідка відзначають депресію та суїцидальні наміри, насамперед це стосується пацієнтів із психіатричним захворюванням в анамнезі.

Далі наведено Рекомендовані схеми на основі ІПЛІ[2].

DTG

DTG – це ІПЛІ з вищим генетичним бар'єром до резистентності, ніж EVG або RAL. Пацієнтам, які раніше не отримували лікування, DTG призначають один раз на добу під час їди або незалежно від неї.

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

Ефективність DTG у лікуванні пацієнтів, які раніше не отримували лікування, оцінювалася в трьох повністю активних клінічних випробуваннях, зокрема у двох рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробуваннях та одному рандомізованому відкритому клінічному випробуванні. У цих трьох дослідженнях схеми на основі DTG не поступалися або навіть були кращими, ніж схеми-компаратори на основі ІПЛІ, ННІЗТ або ІП. Первинним клінічним результатом ефективності була частка учасників з РНК ВІЛ<50 копій/мл у плазмі крові.

- У дослідженні SPRING-2 (822 учасники) було порівняно DTG (50 мг 1 раз/добу) та RAL (400 мг 2 рази/добу). Кожен препарат пацієнти приймали в комбінації з обраною дослідником схемою з двох НІЗТ (або ABC/3TC, або TDF/FTC). На 96-му тижні DTG не поступався RAL *(44)*.
- У дослідженні SINGLE (833 учасники) було порівняно DTG (50 мг 1 раз/добу) плюс ABC/3TC та EFV/TDF/FTC. На 48-му тижні EFV поступався DTG насамперед тим, що рівень припинення лікування був вищим у групі, що приймала EFV, ніж у групі, що приймала DTG *(14)*. На 144-му тижні комбінація препаратів DTG плюс ABC/3TC залишалася кращою, ніж EFV/TDF/FTC *(58)*.
- У рандомізованому відкритому клінічному дослідженні FLAMINGO порівнювали DTG (50 мг 1 раз/добу) та DRV/r (800 мг/100 мг 1 раз/добу), кожен у комбінації з ABC/3TC або TDF/FTC, залежно від вибору дослідника. На 48-му тижні DTG виявився кращим за

[2] Подано за абеткою.

DRV/r, оскільки рівень припинення лікування був вищим у групі, яка приймала DRV/r *(59, 60)*. Різниця в частці клінічної відповіді на користь DTG була більшою серед пацієнтів, які перед початком лікування мали рівень РНК ВІЛ-1>100 000 копій/мл. На 96-му тижні DTG залишався кращим за DRV/r *(61)*.

Побічні ефекти

DTG зазвичай добре переноситься. Найбільш поширеними побічними реакціями помірної та сильної інтенсивності з частотою ≥2% в клінічних випробуваннях були безсоння та головний біль. Випадки РГЧ становили <1% серед учасників випробування.

Інші фактори та міркування

DTG зменшує канальцеву секрецію креатиніну, не впливаючи на клубочкові функції, та підвищує кількість креатиніну в сироватці крові (SCr) протягом перших 4 тижнів лікування (в середньому підвищення рівня SCr досягало 0,11 мг/дл після 48 тижнів терапії).

DTG взаємодіє з кількома лікарськими засобами. DTG підвищує рівні метформіну приблизно удвічі; доцільним є ретельний контроль побічних ефектів метформіну. Рифампін знижує рівні DTG, тому рекомендовано збільшити дозування DTG до 50 мг 2 рази/добу.

Концентрація DTG може зменшитись, якщо АРВ-препарати приймають разом з полівалентними катіонами (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»). DTG слід приймати не менше ніж за 2 години до або через 6 годин після прийому катіон-вмісних антацидів або проносних засобів. Як альтернативний варіант, можна приймати DTG та добавки із вмістом кальцію (Ca) або заліза (Fe) під час їді.

Мутації, що виникають під час лікування та спричинюють резистентність до DTG, не було виявлено в пацієнтів, що приймали DTG як початкову терапію, що свідчить про наявність вищого генетичного бар'єру до резистентності у DTG, ніж в інших ІПЛІ.

Рекомендації Комісії

На підставі даних клінічних випробувань Комісія класифікує DTG в комбінації з ABC/3TC **(AI)**, TAF/FTC **(AII)** або TDF/FTC **(AI)** як Рекомендовану схему для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ.

EVG

EVG доступний як компонент двох комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, які містять EVG, COBI, TDF і FTC або EVG, COBI, TAF і FTC. COBI – це окремий потужний інгібітор CYP3A, який не має дії проти ВІЛ. Він виступає як ФК-підсилювач EVG, що дозволяє приймати комбінацію препаратів один раз на добу.

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

Ефективність EVG/c/TDF/FTC для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, оцінювали у двох рандомізованих подвійних сліпих активних дослідженнях. На 144-му тижні комбінація EVG/c/TDF/FTC не поступалася фіксованій дозі EFV/TDF/FTC *(62)*. Комбінація EVG/c/TDF/FTC також не поступалася комбінації ATV/r плюс TDF/FTC *(63)*.

У рандомізованому сліпому випробуванні, проведеному серед ВІЛ-інфікованих жінок, EVG/c/TDF/FTC мав вищу ефективність, ніж ATV/r плюс TDF/FTC, зокрема через нижчу частоту виникнення випадків припинення лікування *(10)*.

У двох рандомізованих подвійних сліпих контрольованих випробуваннях оцінювали ефективність EVG/c/TAF/FTC у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, з показником eGFR>50мл/хв *(4, 6)*. На 48-му та 96-му тижнях TAF не поступався TDF, коли обидва препарати застосовували у комбінації з EVG/c/FTC (*див.* деталі в обговоренні НІЗТ).

Побічні ефекти

Найбільш поширеними побічними ефектами під час застосування EVG/c/TDF/FTC були

діарея, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів та головний біль *(62, 63)*.

Найбільш поширеними побічними ефектами під час застосування EVG/c/TAF/FTC були нудота, діарея, головний біль та млявість *(64)*.

Інші фактори та міркування

EVG метаболізується насамперед ферментами CYP3A; як наслідок, індуктори або інгібітори CYP3A можуть змінювати концентрації EVG.

Оскільки COBI інгібує CYP3A, він взаємодіє з низкою препаратів, які метаболізуються цим ферментом (*див.* розділ «Взаємодія препаратів») *(65)*.

Концентрація EVG у плазмі крові нижча, коли його приймають одночасно з полівалентними катіон-вмісними антацидами або добавками (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»). Необхідно розділяти прийом EVG/c/TDF/FTC або EVG/c/TAF/FTC та полівалентного антациду інтервалом часу щонайменше 2 години; полівалентні катіон-вмісні добавки необхідно приймати щонайменше за 2 години до або через 6 годин після EVG.

COBI інгібує активну канальцеву секрецію креатиніну, внаслідок чого підвищується CrCl в сироватці крові та знижується CrCl без уповільнення клубочкової функції *(66)*. Пацієнти з підтвердженим підвищенням рівня SCr більше ніж на 0,4 мг/дл від базового рівня під час прийому EVG/c/TDF/FTC повинні проходити ретельний моніторинг та оцінку щодо симптомів проксимальної ниркової тубулопатії, що спричинена прийомом TDF *(53)*.

EVG/c/TDF/FTC **не рекомендовано** пацієнтам із розрахунковим CrCl<60 мл/хв перед початком лікування *(53)*.

EVG/c/TAF/FTC **не рекомендовано** пацієнтам з розрахунковим CrCl<30 мл/хв перед початком лікування.

Під час вірусологічної невдачі мутації, пов’язані з ІПЛІ, було виявлено у деяких пацієнтів, які приймали EVG/c/TDF/FTC; їх лікування було неефективним *(62, 63)*. Ці мутації спричинили перехресну резистентність до RAL та переважно стійку чутливість до DTG.

Рекомендація Комісії

На підставі наведених даних Комісія класифікує EVG/c/TAF/FTC як Рекомендовану початкову схему для пацієнтів з розрахунковим CrCl>30 мл/хв **(AI)** та EVG/c/TDF/FTC для пацієнтів з розрахунковим CrCl>60 мл/хв **(AI)**.

RAL

RAL був першим ІПЛІ, затвердженим для застосування як у пацієнтів, що раніше отримували АРВ-препарати, так і у тих, що не отримували.

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

Ефективність RAL (у комбінації з TDF/FTC або ABC/3TC) як початкової терапії оцінювали у двох рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях та одному відкритому рандомізованому випробуванні.

Компанія STARTMRK порівняла RAL (400 мг 2 рази/добу) та EFV (600 мг 1 раз/добу), кожен у комбінації з TDF/FTC. На 48-му тижні терапії RAL не поступався EFV *(40)*. Протягом четвертого та п’ятого років застосування RAL виявився кращим за EFV *(43, 67)* зокрема через вищу частоту виникнення випадків припинення лікування у групі EFV внаслідок побічних ефектів.

У випробуванні SPRING-2 було порівняно DTG (50 мг 1 раз/добу) та RAL (400 мг 2 рази/добу), кожен у комбінації з ABC/3TC або TDF/FTC (за вибором дослідника). На 96-му тижні DTG не поступався RAL.

У випробуванні SPRING-2 також наведено нерандомізовані дані про ефективність RAL

плюс ABC/3TC. У цьому випробуванні 164 учасники (39 та 125 осіб з початковим вірусним навантаженням ≥100 000 та <100 000 копій/мл відповідно) отримували RAL у комбінації з ABC/3TC. Через 96 тижнів терапії не було виявлено різниці у вірусологічній відповіді між групами, що приймали ABC/3TC та TDF/FTC, коли RAL надавався як третій лікарський засіб *(44)*.

У великому рандомізованому відкритому дослідженні ACTG A5257 порівнювали три схеми з ННІЗТ, які містили RAL, ATV/r або DRV/r; до кожного додавали TDF/FTC. На 96-му тижні всі три схеми мали подібну вірусологічну ефективність, але, за даними комбінованих клінічних результатів вірусологічної ефективності та переносності, RAL виявився кращим, ніж ATV/r та DRV/r. Кількість ліпідів більше зросла серед учасників, які одержували ІП/r, ніж у групі RAL. Показники МЩКТ більше знизились у групах ІП/r, ніж у групі RAL *(8)*.

Побічні ефекти

Застосування RAL пов'язано з підвищенням рівня креатинкінази. У пацієнтів відзначено симптоми міозиту та рабдоміолізу.

У постмаркетинговому спостереженні зрідка відзначали випадки важких шкірних реакцій та системних РГЧ серед пацієнтів, які отримували RAL *(68)*.

Інші фактори та міркування

RAL необхідно приймати два рази на добу, що є потенційним недоліком лікування на основі RAL порівняно з іншими Рекомендованими схемами.

Одночасний прийом RAL з антацидами, що містять алюміній (Al) та/або магній (Mg), може знизити поглинання RAL і тому не рекомендовано. Є можливим одночасний прийом RAL з антацидами, що містять карбонат кальцію ($CaCO_3$). Добавки, які містять полівалентні катіони, також можуть знизити поглинання RAL, тому RAL слід приймати щонайменше за 2 години до або через 6 годин після прийому катіон-вмісних добавок.

RAL має нижчий генетичний бар'єр до резистентності, ніж ІП/r та DTG.

Рекомендації Комісії

На основі цих даних та тривалого клінічного досвіду щодо RAL Комісія класифікує RAL плюс TDF/FTC **(AI)** або TAF/FTC **(AII)** як Рекомендовану схему для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ.

Оскільки у клінічних випробуваннях брала участь незначна кількість пацієнтів, які приймали RAL плюс ABC/3TC, а рандомізовані випробування з метою порівняння схеми ABC/3TC плюс RAL та схеми TDF/FTC плюс RAL не проводили, Комісія класифікує комбінацію RAL плюс ABC/3TC як варіант Іншої схеми **(BII)**.

Схеми, засновані на ННІЗТ

П'ять ННІЗТ (делавірдин (DLV), EFV, етравірин (ETR), невірапін (NVP) та RPV) зараз затверджено FDA.

Схеми на основі ННІЗТ продемонстрували вірусологічну потужність та можливість тривалого застосування. Основними недоліками наявних зараз ННІЗТ є поширеність стійких штамів із резистентністю до ННІЗТ серед пацієнтів, які раніше не отримували АРТ *(69)*, та низький генетичний бар'єр лікарських засобів до розвитку резистентності. Слід проводити тестування на резистентність для спрямування вибору терапії для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ (*див.* підрозділ «Тестування на резистентність до препаратів»). Високий рівень резистентності до всіх ННІЗТ (крім ETR) може з'явитися через одну мутацію; перехресна резистентність у цьому класі є поширеним явищем. У пацієнтів, які приймають RPV, наявність мутацій резистентності до RPV під час вірусологічної невдачі може викликати перехресну резистентність до інших ННІЗТ, зокрема до ETR *(70, 71)*. Схеми на основі EFV та RPV зараз класифікують як Альтернативні схеми початкової терапії

для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, з таких причин:

1. Низький генетичний бар'єр до резистентності.
2. EFV переноситься не настільки добре, як Рекомендовані схеми.
3. У рандомізованому контрольованому випробуванні, де порівнювалися RPV та EFV, рівень вірусологічної невдачі серед учасників з високим вірусним навантаженням перед початком лікування (>100 000 копій/мл) або низькою кількістю клітин CD4 (<200 клітин/мм^3) був вищим серед учасників, які отримували RPV.

EFV

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

Великі рандомізовані контрольовані випробування та когортні дослідження за участю пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, продемонстрували потужне та тривале пригнічення вірусу серед пацієнтів, що отримували комбінацію EFV та двох НІЗТ. У клінічних випробуваннях застосування схем на основі EFV у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, було відзначено, що вони є кращими серед кількох порівнюваних схем або не поступаються їм.

- У випробуванні ACTG 5202 EFV порівнювали з ATV/r, коли кожен препарат надавався з TDF/FTC або ABC/3TC *(72)*.
- У дослідженнях ECHO та THRIVE EFV не поступався RPV і мав меншу вірусологічну невдачу. Проте при застосуванні EFV відзначено більше випадків припинення лікування через побічні ефекти. Вірусологічна перевага EFV була найпомітнішою серед учасників з вірусним навантаженням до початку АРТ >100 000 копій/мл, а резистентність до НІЗТ та ННІЗТ частіше відзначали у випадках терапевтичної невдачі при застосуванні RPV *(73)*.
- У дослідженні GS 102 комбінація EFV/TDF/FTC не поступалася комбінації EVG/c/TDF/FTC *(62)*.

Застосування деяких схем свідчить про перевагу над EFV, обумовлену насамперед меншою кількістю випадків припинення лікування через побічні ефекти:

- У випробуванні SINGLE схема на основі DTG виявилася кращою, ніж схема на основі EFV, за первинним клінічним результатом – супресією вірусу на 48-му тижні *(14)*.
- У випробуванні STARTMRK RAL не поступався EFV на 48-му тижні терапії *(40)*. RAL виявився кращим за EFV протягом четвертого та п'ятого років застосування (*43, 67)* частково внаслідок виникнення більшої кількості випадків припинення лікування через побічні ефекти у групі EFV.
- У відкритому випробуванні STaR учасники з початковим вірусним навантаженням ≤100 000 копій/мл мали вищий рівень успішного лікування при застосуванні RPV, ніж EFV *(74)*.

У багатонаціональному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ENCORE 1 порівнювали дві дози EFV при застосуванні один раз на добу (у комбінації з TDF/FTC): EFV в дозі 600 мг (стандартна доза) та EFV в дозі 400 мг (зменшена доза). На 48-му тижні EFV в дозі 400 мг не поступався EFV в дозі 600 мг за рівнем пригнічення вірусу *(75)*. Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, рідше виникали у групі EFV в дозі 400 мг, ніж у групі EFV в дозі 600 мг. Хоча в групі, що приймала EFV в дозі 400 мг, пацієнти рідше повідомляли про проблеми ЦНС, в обох групах відзначено схожі психіатричні проблеми. На відміну від EFV в дозі 600 мг, EFV в дозі 400 мг не затверджено для початкового лікування та він не є компонентом комбінованої таблетки з фіксованим дозуванням.

Побічні ефекти

EFV може призвести до виникнення побічних ефектів з боку ЦНС (наприклад, порушення сну, запаморочення, головний біль, депресія), які в більшості пацієнтів зникають протягом декількох днів або тижнів. Проте можлива поява не таких очевидних довгострокових психоневрологічних ефектів. Аналіз чотирьох порівняльних випробувань Групи з клінічних досліджень СНІДу (ACTG) виявив вищу схильність до скоєння самогубства (тобто зафіксовані суїцидальні думки, спроби самогубства або самогубство) у пацієнтів, які приймали EFV, ніж у пацієнтів, які приймали схеми-компаратори *(76)*. Проте під час аналізу трьох великих обсерваційних когорт цей зв'язок не було встановлено *(77, 78)*.

EFV може викликати підвищення рівня холестерину ЛПНЩ і ТГ.

Інші фактори та міркування

EFV випускається як у формі таблеток, що містять тільки EFV, так і у формі комбінованих таблеток EFV/TDF/FTC з фіксованим дозуванням, яке передбачає прийом один раз на добу.

EFV є субстратом CYP3A4, індуктором CYP3A4 та CYP2D6, отже, потенційно може взаємодіяти з іншими препаратами, які використовують ті самі шляхи метаболізму (*див.* Таблиці 19b, 20a, 20b).

Застосування EFV пов'язано із виникненням вродженого дефекту ЦНС у нелюдиноподібних приматів; є повідомлення про випадки наявності дефектів нервової трубки після першого триместру в людини *(79)*. Жінкам, які планують завагітніти або є сексуально активними та не використовують ефективну контрацепцію, слід призначати Альтернативні схеми. Оскільки ризик виникнення дефектів нервової трубки обмежується першими 5–6 тижнями вагітності (тобто зазвичай до того як її визначать), вірусологічно супресивну схему АРТ на основі EFV можна продовжувати у вагітних жінок, які отримують допологову допомогу в першому триместрі, або схему можна почати після завершення першого триместру (*див.* Перинатальну настанову).

Рекомендації Комісії

Враховуючи наявність схем лікування з меншою кількістю побічних ефектів та аналогічною або кращою ефективністю, Комісія класифікує EFV/TDF/FTC **(BI)** або EFV плюс TAF/FTC **(BII)** як Альтернативну схему для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ.

Враховуючи вірусологічні та фармакогенетичні параметри, які обмежують застосування EFV у деяких пацієнтів, Комісія рекомендує застосовувати його з ABC/3TC як Іншу схему, і **лише** для пацієнтів з вірусним навантаженням <100 000 копій/мл до початку АРТ та негативним статусом HLA-B*5701 (*див.* детальнішу інформацію про застосування ABC/3TC) **(CI)**.

Застосування зниженої дози EFV (400 мг) серед населення США не вивчали. Комісія не може рекомендувати використання EFV в дозі 400 мг.

RPV

RPV є ННІЗТ, затвердженим для застосування в комбінації з НІЗТ у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ та мали перед початком лікування вірусне навантаження <100 000 копій/мл.

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

У трьох двофазних рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробуваннях – ECHO та THRIVE – було порівняно RPV та EFV, кожен у комбінації з двома НІЗТ *(73)*. На 96-му тижні було повідомлено про такі результати:

- Загалом RPV не поступався EFV.
- Серед учасників з вірусним навантаженням до початку АРТ >100 000 копій/мл вірусологічну невдачу більшою мірою відзначено в учасників, що приймали RPV, ніж в учасників, що приймали EFV.

- Серед учасників, які приймали RPV, рівень вірусологічної невдачі був вищим серед тих, у кого перед початком терапії кількість клітин CD4 була <200 клітин/мм^3, ніж серед тих, у кого кількість клітин CD4 становила ≥200 клітин/мм^3.

У фазовому відкритому 3b дослідженні STaR порівнювали комбінації з фіксованим дозуванням RPV/TDF/FTC та EFV/TDF/FTC серед 786 пацієнтів, які раніше не отримували лікування. На 96-му тижні було зроблено такі висновки *(74)*:

- Загалом RPV не поступався EFV.
- RPV виявився кращим за EFV у пацієнтів з вірусним навантаженням ≤100 000 копій/мл до початку АРТ та не поступався EFV серед пацієнтів з вірусним навантаженням >100 000 копій/мл до початку АРТ. Серед пацієнтів з вірусним навантаженням >500 000 копій/мл до початку АРТ вірусологічна невдача була більш поширеною в тих, хто приймав RPV.
- У групі RPV/FTC/TDF відзначено більшу кількість випадків прояву резистентності, ніж у групі EFV/FTC/TDF (4 та 1% відповідно).

Комбіновану таблетку з фіксованим дозуванням RPV/TAF/FTC було затверджено FDA з огляду на результати дослідження біоеквівалентності. В цьому дослідженні концентрації RPV, FTC та TAF у плазмі крові були однакові в учасників, які отримували одну комбіновану таблетку, і в тих, хто отримував референтні ліки (окрема таблетка RPV і TAF 10 мг/FTC, які приймалися з EVG/c як комбінація з фіксованим дозуванням), що засвідчило безпечність та ефективність у клінічних випробуваннях *(34)*.

Побічні ефекти

RPV зазвичай добре переноситься хворими. У випробуваннях ECHO, THRIVE та STaR повідомлялося про меншу кількість побічних ефектів щодо ЦНС (наприклад, порушення сну, запаморочення, психіатричні побічні ефекти), випадків шкірного висипання та дисліпідемії у групах RPV, ніж у групах EFV; у групах RPV в меншої кількості пацієнтів припинили терапію через побічні ефекти. Проте аж в 9% учасників клінічного випробування відзначено депресивні розлади, включаючи близько 1% учасників, що мали суїцидальні думки або спробу самогубства. Пацієнтів з гострими симптомами депресії необхідно оцінити, щоб визначити, чи може поява цих симптомів бути пов'язана із застосуванням RPV та чи не переважують ризики продовження лікування його користь.

Інші фактори та міркування

RPV випускають як у формі таблеток, що містять тільки RPV, так і у формі комбінованих таблеток з фіксованим дозуванням із вмістом TAF/FTC та TDF/FTC. Серед наявних схем з однією таблеткою для прийому, таблетка RPV/TAF/FTC є найменшою.

RPV/TAF/FTC та RPV/TDF/FTC приймають один раз на добу; таблетку слід приймати з їжею (не менше 390 ккал).

Пероральна абсорбція RPV може значно зменшитися за наявності препаратів, що знижують кислотність. RPV протипоказано пацієнтам, які отримують інгібітори протонної помпи (ІПП); RPV слід використовувати з обережністю у тих пацієнтів, що приймають антагоністи або антациди Н2 (*див.* розділ «Взаємодія препаратів» для отримання рекомендацій щодо дозування).

RPV насамперед метаболізується в печінці за допомогою ферменту CYP3A; на його концентрацію в плазмі крові впливає наявність інгібіторів або індукторів CYP3A (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»).

Застосування RPV в дозі, що перевищує затверджену (25 мг), може призвести до подовження інтервалу *Q–T,* скоригованого на частоту скорочень серця (*Q–Tc*). RPV слід використовувати з обережністю при його одночасному прийомі з препаратом, який може підвищити ризик виникнення двонаправленої тахікардії.

Рекомендації Комісії

Враховуючи наявність інших ефективних схем, які не потребують вірусологічних та імунологічних досліджень для початку лікування, Комісія рекомендує RPV/TDF/FTC та RPV/TAF/FTC як Альтернативні схеми.

Застосування RPV з TAF/FTC **(BII)** або TDF/FTC **(BI)** слід обмежувати у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, з вірусним навантаженням <100 000 копій/мл та кількістю клітин CD4>200 клітин/мм^3 до початку терапії.

Даних про застосування RPV з ABC/3TC недостатньо для класифікації цієї схеми як Рекомендованої, Альтернативної або Іншої.

Схеми, засновані на ІП

ІП, затверджені FDA, включають ATV, ATV/c, DRV, DRV/c, фосампренавір (FPV), індинавір (IDV), LPV/r, нелфінавір (NFV), RTV, саквінавір (SQV) та типранавір (TPV). Схеми на основі ФК-посилених ІП продемонстрували вірусологічну потужність та можливість тривалого застосування у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, а також високий генетичний бар'єр до резистентності. Впродовж досліджень спостерігали невелику кількість або відсутність мутацій ІП, що відрізняє ІП від схем на основі ННІЗТ та деяких ІПЛІ *(80, 81)*. Тому схеми на основі ІП можуть бути корисними для пацієнтів з ризиком переривання лікування через погане дотримання режиму терапії. Всі ІП (з посиленою фармакокінетикою завдяки RTV або COBI) інгібують ізофермент CYP3A, який може призвести до значущої взаємодії препаратів (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»). Кожен ІП має специфічні характеристики, пов'язані з його вірусологічною потужністю, профілем побічних ефектів та ФК-властивостями. Характеристики Рекомендованих та Альтернативних ІП наведено у Таблиці 8 та Додатку B, Таблиці 3.

ІП, рекомендовані пацієнтам, які раніше не отримували АРТ, повинні мати доведену вірусологічну ефективність, дозування один раз на добу, невелику кількість таблеток для прийому та добру переносність. На основі цих критеріїв Комісія класифікує DRV/r плюс TDF/FTC як Рекомендовану ІП-схему **(AI)**. У великому рандомізованому контрольованому випробуванні, де порівнювали DRV/r, ATV/r та RAL – усі в комбінації з TDF/FTC, відзначено подібні рівні пригнічення вірусу; проте частка пацієнтів, яка припинила призначене лікування через побічні ефекти, була більшою в групі ATV/r, ніж у двох інших *(8)*. З огляду на більшу кількість побічних ефектів, Комісія зараз класифікує схеми із вмістом ATV/r або ATV/c як Альтернативні схеми **(BI)**. Схеми на основі DRV/c вважаються Альтернативними ІП-схемами, оскільки дані про них наведені лише у неконтрольованих клінічних випробуваннях та дослідженнях біоеквівалентності, а не в порівняльних клінічних випробуваннях **(BII).**

Із застосуванням ІП пов'язана низка метаболічних порушень, зокрема дисліпідемія та резистентність до інсуліну. Наявні зараз ІП розрізняють за ризиком спричинення цих метаболічних ускладнень, що також залежить від дози RTV, який виступає ФК-посилювачем. За результатами двох великих обсерваційних досліджень, застосування LPV/r, IDV, FPV або FPV/r може бути пов'язано з підвищеним ризиком виникнення ІМ або інсульту *(24, 30)*. Цей зв'язок не було відзначено під час застосування ATV *(82)*. Через обмежену кількість пацієнтів, які приймали DRV/r, цей посилений ІП не включили до висновків двох досліджень.

LPV/r, як і інші схеми з ІП/r, має дозу RTV для прийому два рази на добу та пов'язаний з виникненням більшої кількості метаболічних ускладнень та побічних ефектів щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж ФК-посилені ATV чи DRV. Комісія більше не рекомендує LPV/r плюс два НІЗТ як схему для початкової терапії, враховуючи доступність інших ФК-посилених ІП, які можна приймати один раз на добу, та узагальнення досвіду щодо інших класів АРВ-препаратів із меншою токсичністю. LPV/r залишається варіантом Альтернативної схеми для ВІЛ-інфікованих вагітних жінок з огляду на досвід його

застосування у клінічних випробуваннях та клінічній практиці. Для отримання детальніших рекомендацій щодо вибору та дозування АРВ-препаратів для ВІЛ-інфікованих вагітних жінок *див.* Перинатальну настанову. LPV/r плюс 3TC – це варіант Іншої схеми для пацієнтів, які не можуть приймати ABC, TAF або TDF. Порівняно з іншими ІП, FPV/r, непосилений ATV та SQV/r мають певні недоліки, а саме – більшу кількість таблеток для прийому, нижчу ефективність або вищу токсичність, і тому їх не розглядають як варіанти для початкової терапії. Проте пацієнти, які добре почуваються на схемах із вмістом цих ІП, не повинні обов'язково переходити на інші препарати.

Далі наведено Рекомендовану схему, засновану на ІП.

DRV/r

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

Дослідження ARTEMIS включало порівняння DRV/r (800/100 мг 1 раз/добу) та LPV/r (800/200 мг 1 раз/добу або 400/100 мг 2 рази/добу), обох у комбінації з TDF/FTC, у рандомізованому відкритому випробуванні за принципом «не гірше» (досліджуваний препарат не повинен поступатися компаратору). DRV/r не поступався LPV/r на 48-му тижні *(38)* та виявився кращим за LPV/r на 192-му тижні *(83)*. Серед учасників з початковим рівнем РНК ВІЛ>100 000 копій/мл рівень вірусологічної відповіді був нижчим у групі LPV/r, ніж у групі DRV/r.

У дослідженні FLAMINGO за участю 488 пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, було порівняно DRV/r та DTG, кожен у комбінації з двома НІЗТ. На 96-му тижні рівень пригнічення вірусу був значно вищим серед пацієнтів, що приймали DTG, ніж серед пацієнтів, що приймали DRV/r. Додаткова невдача, відзначена у групі DRV/r, була насамперед пов'язана з вищим рівнем вірусологічної невдачі серед осіб з вірусним навантаженням >100 000 копій/мл, а також з виникненням більшої кількості випадків припинення прийому ліків у групі DRV/r *(9)*.

У великому рандомізованому відкритому випробуванні ACTG A5257 порівнювали ATV/r та DRV/r або RAL, кожен з них надавався з TDF/FTC. Випробування показало схожу вірусологічну ефективність DRV/r, ATV/r та RAL, але в групі ATV/r більша кількість учасників припинила рандомізоване лікування через виникнення побічних ефектів *(8)*.

У невеликому ретроспективному дослідженні, в якому здійснювався нагляд за пацієнтами впродовж 48 тижнів, було припущено, що DRV/r плюс ABC/3TC можуть бути ефективними для пацієнтів, які раніше не отримували лікування *(84)*.

Побічні ефекти

На початку прийому DRV/r у пацієнтів може з'явитися шкірне висипання легкого або помірно важкого ступеня, що не потребує лікування. Зрідка, коли відзначено значне висипання з лихоманкою або підвищенням рівня трансаміназ, лікування необхідно припинити.

Дослідження ACTG A5257 показало подібні ліпідні зміни у пацієнтів груп ATV/r та DRV/r. Показник МЩКТ значніше знизився в учасників груп ATV/r та DRV/r, ніж в учасників групи RAL *(8)*. Схожість розвитку метаболічного синдрому була однаковою в усіх трьох групах, проте через 96 тижнів підвищення індексу маси тіла спостерігали в учасників групи RAL ($p<0,02$) *(85)*.

Інші фактори та міркування

Пацієнти, які раніше не отримували лікування, приймають DRV/r один раз на добу під час їди.

DRV містить сульфаніламідний фрагмент, тому його слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з важкими алергічними реакціями на сульфаніламіди. У клінічних випробуваннях частота і важкість висипання в учасників були схожі незалежно від наявності чи відсутності

в анамнезі алергічної реакції на сульфаніламіди. Більшість пацієнтів з алергічною реакцією на сульфаніламіди здатна переносити DRV.

DRV/r – потужний інгібітор CYP3A4 і може призвести до значної взаємодії з іншими препаратами, які метаболізуються таким самим чином (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»).

Рекомендації Комісії

Спираючись на дані про ефективність та безпечність, отримані у клінічних випробуваннях та з клінічного досвіду, Комісія класифікує DRV/r з TDF/FTC **(AI)** або TAF/FTC **(AII)** як Рекомендовану схему. Застосування DRV/r з ABC/3TC вважається Альтернативною схемою через недостатню кількість проведених на підтримку його застосування досліджень **(BII)**.

Далі наведено Альтернативні схеми, засновані на ІП.

ATV/r або ATV/c

Ефективність, доведена клінічними дослідженнями

У дослідженні CASTLE було порівняно ATV/r (300/100 мг 1 раз/добу) та LPV/r (400/100 мг 2 рази/добу), кожен в комбінації з TDF/FTC. У цьому відкритому дослідженні, проведеному за принципом «не гірше, ніж» (досліджуваний препарат не повинен поступатися компаратору), обидві схеми на 96-му тижні показали схожу вірусологічну відповідь та кількість клітин CD4 *(86)*.

У дослідженні A5202 було відкрито порівняно ATV/r та EFV, кожен давався в комбінації з плацебо-контрольованими TDF/FTC або ABC/3TC. Ефективність у групах ATV/r та ETC була схожою *(72)*. В окремому аналітичному дослідженні було з'ясовано, що жінки, які приймали ATV/r, мали більш високий ризик вірусологічної невдачі, ніж жінки, яким було призначено EFV, або чоловіки, яким було призначено ATV/r *(87)*.

У дослідженні, де порівнювали ATV/r плюс TDF/FTC та EVG/c/TDF/FTC, рівні пригнічення вірусу через 144 тижні були схожими в обох групах *(63)*.

У дослідженні ACTG A5257 значущо велика частка пацієнтів у групі ATV/r припинила рандомізоване лікування через побічні ефекти, переважно внаслідок підвищення непрямого білірубіну, виникнення жовтяниці або розладів ШКТ. Ліпідні зміни в учасників груп ATV/r та DRV/r були схожими. Показник МЩКТ більше знизився в учасників груп ATV/r та DRV/r, ніж у групі RAL *(8)*.

У дослідженні Gilead 114 усі пацієнти приймали TDF/FTC та ATV; їх було рандомізовано для прийому ФК-підсилювачів RTV або COBI. RTV або COBI надавали як окремі таблетки з відповідними плацебо. Через 48 тижнів частка пацієнтів, які досягли пригнічення вірусного навантаження, була подібною в обох групах. Випадки припинення лікування через побічні ефекти та зміни рівнів SCr і непрямого білірубіну були порівняними *(89)*.

Побічні ефекти

Основний побічний ефект, пов'язаний з ATV/c або ATV/r, – це реверсивна непряма гіпербілірубінемія з жовтяницею або жовтими склерами чи без них, проте без супутнього підвищення рівня печінкових трансаміназ. Ризик виникнення непрямої гіпербілірубінемії, яка обмежує лікування, є найвищим у пацієнтів, що мають два алелі UGT1A1 зі зниженою функцією *(90)*.

У пацієнтів, які отримували ATV з RTV або без нього, було виявлено нефролітіаз *(91–93)*, нефротоксичність *(94)* та жовчнокам'яну хворобу *(95)*.

Як ATV/c, так і ATV/r можуть викликати побічні ефекти щодо ШКТ, включаючи діарею.

Інші фактори та міркування

ATV/c та ATV/r приймають один раз на добу під час їді.

Для розчинення ATV необхідне кислотне середовище шлунку. Таким чином, одночасне застосування препаратів, які підвищують pH шлунку (наприклад, антациди, антагоністи H2 та зокрема ІПП), можуть порушити всмоктування ATV. У Таблиці 19a наведено рекомендації щодо застосування ATV/c або ATV/r з цими препаратами.

ATV/c та ATV/r є потужними інгібіторами CYP3A4 та можуть мати значну взаємодію з іншими препаратами, які метаболізуються в такий самий спосіб (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»).

Рекомендації Комісії

На підставі даних клінічних випробувань щодо безпечності та ефективності Комісія класифікує ATV/r та ATV/c плюс TAF/FTC **(BII)** або TDF/FTC **(BI)** як Альтернативні схеми для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, незалежно від рівня РНК ВІЛ до початку терапії.

Комісія виступає проти застосування ATV/r або ATV/c плюс ABC/3TC у пацієнтів з РНК ВІЛ-1>100 000 копій/мл до початку АРТ внаслідок нижчого рівня вірусологічної відповіді у пацієнтів з високим базовим вірусним навантаженням, які приймають ATV/r плюс ABC/3TC **(CI)**. З огляду на ці обмеження, зазначені схеми віднесено до категорії Інших.

ATV/c плюс TDF/FTC **не рекомендовано** пацієнтам з показником CrCl<60 мл/хв, а ATV/c плюс TAF/FTC **не рекомендовано** пацієнтам з показником CrCl<30 мл/хв.

DRV/c

Комбінація DRV (800 мг) з COBI (150 мг) у здорових добровольців біоеквівалентна комбінації DRV (800 мг) з RTV (100 мг) за показниками максимальної концентрації та площі під кривою часу концентрації для кожного посиленого препарату *(96)*. З огляду на те, що мінімальна концентрація у плазмі крові (C_{min}) DRV, скомбінованого з COBI, була на 31% нижчою, ніж у DRV, скомбінованого з RTV, біоеквівалентності за показником C_{min} не було досягнуто *(97)*.

Ефективність, доведена клінічним дослідженням

У неконтрольованому дослідженні за участю хворих, які раніше не отримували (94%) та отримували (6%) терапію, ефективність комбінованої таблетки DRV/c (800/150 мг) було оцінено в комбінації з НІЗТ/ННІЗТ, залежно від вибору дослідника (99% учасників приймали TDF/FTC). На 48-му тижні 81% учасників досягли кількості РНК ВІЛ<50 копій/мл; 5% учасників припинили лікування через виникнення побічних ефектів *(98)*.

Побічні ефекти

У неконтрольованому дослідженні найбільш поширеними побічними ефектами лікування були діарея, нудота та головний біль.

Інші фактори та міркування

DRV (800 мг) та COBI (150 мг) наявні у формі комбінованої таблетки.

Рекомендації Комісії

На основі біоеквівалентного дослідження та неконтрольованого випробування Комісія рекомендує DRV/c плюс TAF/FTC або TDF/FTC **(BII)** та DRV/c плюс ABC/3TC **(BIII)** як Альтернативні схеми, показані пацієнтам, які раніше не отримували АРТ.

DRV/c плюс TDF/FTC **не рекомендується** пацієнтам з показником CrCl<60 мл/хв, а DRV/c плюс TAF/FTC **не рекомендується** пацієнтам з показником CrCl<30 мл/хв.

Інші схеми АРТ для початкової терапії, якщо ABC, TAF і TDF не може бути застосовано

Усі сучасні Рекомендовані та Альтернативні схеми складаються з двох НІЗТ та третього

активного препарату. Проте застосування такої стратегії не завжди є можливим або найкращим для всіх пацієнтів. У деяких випадках може виникнути необхідність уникнути застосування ABC, TAF і TDF, наприклад, у випадку коли пацієнт має позитивний HLA-B*5701-статус, коли існує високий ризик розвитку ССЗ або наявна значуща ниркова патологія.

З огляду на ці побоювання в кількох клінічних дослідженнях було оцінено стратегії початкових схем, які дозволяють повністю уникнути класу препаратів двох НІЗТ. В цих дослідженнях не проводили порівняння, тому розглянуті в них схеми не обговорюватимуться далі. Проте на сьогодні існує достатньо даних про подвійні схеми (DRV/r плюс RAL та LPV/r плюс 3TC), які рекомендується застосовувати за умови неможливості застосування ABC, TAF або TDF.

DRV/r плюс RAL

У дослідженні NEAT/ANRS 143 було рандомізовано 805 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, для прийому або RAL два рази на добу, або TDF/FTC один разна добу, до кожного з яких додавали DRV/r (800/100 мг 1 раз/добу). За даними первинних клінічних результатів, на 96-му тижні комбінація DRV/r плюс RAL не поступалася комбінації DRV/r плюс TDF/FTC – частина пацієнтів зазнали вірусологічної або клінічної невдачі. Але серед пацієнтів, в яких початкова кількість клітин CD4 становила <200 клітин/мм^3, вірусологічну невдачу частіше спостерігали в групі, яка приймала DRV/r плюс RAL; тенденцію до більшої кількості вірусологічних невдач відзначено серед осіб з РНК ВІЛ≥100 000 копій/мл до початку лікування *(99)*. Високий рівень вірусологічної невдачі у пацієнтів з РНК ВІЛ>100 000 копій/мл також було відзначено у двох менших дослідженнях із застосуванням DRV/r плюс RAL *(100, 101)*.

Рекомендації Комісії

На підставі результатів досліджень Комісія рекомендує застосовувати DRV/r плюс RAL тільки пацієнтам з РНК ВІЛ<100 000 копій/мл та кількістю клітин CD4>200 клітин/мм^3, в яких не можливе застосування ABC, TAF або TDF **(CI)**.

LPV/r плюс 3TC

У дослідженні GARDEL приймали участь 426 пацієнтів, які раніше не отримували АРТ. Їх було рандомізовано для прийому LPV/r (2 рази/добу) плюс 3TC (2 рази/добу), або LPV/r плюс два НІЗТ, обраних дослідниками. Через 48 тижнів приблизно однакова кількість пацієнтів у кожній групі мала РНК ВІЛ<50 копій/мл, що відповідало критеріям дослідження «не бути гіршим, ніж». Схему LPV/r плюс 3TC хворі переносили краще, ніж LPV/r плюс два НІЗТ *(102)*.

Важливими обмеженнями дослідження GARDEL є застосування LPV/r, дозування для прийому два рази на добу та відносно велика кількість таблеток для прийому (загалом – 6 таблеток на добу). LPV/r не вважається Рекомендованим або Альтернативним початковим ІП через його несприятливі побічні ефекти та значний обсяг ліків для прийому порівняно з ФК-посиленими ATV та DRV. Враховуючи наведені обмеження, Комісія рекомендує LPV/r плюс 3TC для застосування тільки у пацієнтів, які не можуть приймати ABC, TAF або TDF **(CI)**.

Сукупні результати дослідження, присвячені обмежувальним схемам НІЗТ, демонструють, що початкові стратегії мають суттєві недоліки порівняно зі стандартними підходами до лікування. Зокрема, ці недоліки пов’язані з обсягом прийому ліків або частотою дозування. Крім того, існують побоювання щодо вірусологічної ефективності DRV/r плюс RAL у пацієнтів з високим вірусним навантаженням або малою кількістю клітин CD4. Комісія рекомендує LPV/r плюс 3TC або DRV/r плюс RAL для початкової терапії тільки за умови, коли застосування ABC, TAF та TDF необхідно уникнути. Інші, менш перевірені обмежувальні схеми НІЗТ зараз не рекомендуються.

Таблиця 8. Переваги та недоліки антиретровірусних препаратів, рекомендованих для початкової антиретровірусної терапії [3]

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
Подвійний НІЗТ		
ABC/3TC	Комбінується з DTG.	Може викликати загрозливу для життя РГЧ у пацієнтів з позитивним тестом на алель HLA-B*5701. Тому перед застосуванням необхідно провести тест на HLA-B*5701. У дослідженні ACTG 5202 пацієнти з базовим РНК ВІЛ>100 000 копій/мл показали гіршу вірусологічну відповідь, коли ABC/3TC призначали з EFV або ATV/r, ніж з DTG. Застосування ABC пов'язано із ССЗ в деяких (але не в усіх) обсерваційних дослідженнях.
TAF/FTC	Комбінується з EVG/c або RPV. Активний проти ВГВ. Менш виражене зниження показника функції нирок, менш виражена протеїнурія, менше зниження показника МЩКТ, ніж після початку застосування TDF/FTC. Безпечний для пацієнтів з eGFR>30 мл/хв.	Рівні ліпідів натщесерце, включаючи рівні холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ та ТГ, більш виражено підвищилися у групі TAF, ніж у групі TDF. Загальне співвідношення холестерину ЛПВЩ не змінилося.
TDF/FTC	Комбінується з EFV, EVG/c та RPV. Активний проти ВГВ, рекомендовано два НІЗТ для пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ. Краща вірусологічна відповідь, ніж при застосуванні ABC/3TC, у пацієнтів з базовим вірусним навантаженням >100 000 копій/мл, при комбінації з ATV/r або EFV. Пов'язаний з меншою кількістю побічних ефектів щодо ліпідів, ніж ABC або TAF.	Токсичність щодо нирок, включаючи проксимальну тубулопатію та гостру або хронічну ниркову недостатність. Повідомляється про остеомаляцію як наслідок проксимальної тубулопатії. Знижує рівень показника МЩКТ сильніше, ніж інші комбінації НІЗТ.
ІПЛІ		

[3] Всі АРВ-препарати одного класу наведено за абеткою.

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
DTG	Дозування: 1 раз/добу. Вищий бар'єр до резистентності, ніж у EVG або RAL. Комбінується з ABC та 3TC. Відсутність вимог до харчування. Відсутні взаємодії з CYP3A4.	Пероральне всмоктування DTG може бути знижено одночасним прийомом препаратів із вмістом полівалентних катіонів (наприклад, антациди або добавки з Al, Ca або Mg; мультивітаміни з мінералами). *Див.* рекомендації щодо дозування в Таблиці 19d. Сповільнює виділення креатиніну нирковими канальцями та може підвищити рівень SCr без впливу на клубочкову функцію. Є субстратом UGT; можлива взаємодія з препаратами (*див.* Таблицю 19d). Депресія та суїцидальні настрої (рідко; зазвичай у пацієнтів із вже наявними психіатричними захворюваннями).
EVG/c	Комбінується з TDF/FTC або з TAF/FTC. Дозування: 1 раз/добу. Порівняно з ATV/r, викликає менше підвищення рівнів загального холестерину та ЛПНЩ.	EVG/c/TDF/FTC рекомендується тільки пацієнтам з базовим CrCl≥70 мл/хв; схему слід припинити, якщо CrCl знижується до <50 мл/хв. COBI є потужним інгібітором CYP3A4, який може призвести до значущої взаємодії з субстратами CYP3A. Пероральне всмоктування EVG може бути знижено одночасним прийомом препаратів із вмістом полівалентних катіонів (наприклад, антациди або добавки з Al, Ca або Mg; мультивітаміни з мінералами). *Див.* рекомендації щодо дозування в Таблиці 19d. Сповільнює активне виділення креатиніну нирковими канальцями та може підвищити рівень SCr без впливу на клубочкову функцію. Може мати нижчий генетичний бар'єр до резистентності, ніж схеми на основі посилених ІП або DTG. Є вимоги до харчування. Депресія та суїцидальні настрої (рідко; зазвичай у пацієнтів із вже наявними психіатричними захворюваннями).
RAL	Порівняно з іншими ІПЛІ, має	Дозування: 2 рази/добу.

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
	найдовший постмаркетинговий досвід. Відсутність вимог до харчування. Відсутні взаємодії з CYP3A4.	Може мати нижчий генетичний бар'єр до резистентності, ніж схеми на основі посилених ІП або DTG. Повідомлялося про збільшення кількості випадків міопатії та рабдоміолізу. Повідомлялося про рідкісні випадки важкої РГЧ (включаючи SJS і TEH). Пероральне всмоктування EVG може бути знижено одночасним прийомом препаратів із вмістом полівалентних катіонів (наприклад, антациди або добавки з Al, Ca або Mg; мультивітаміни з мінералами). *Див.* рекомендації щодо дозування в Таблиці 19d. Є субстратом UGT; можлива взаємодія з препаратами (*див.* Таблицю 19d). Депресія та суїцидальні настрої (рідко; зазвичай у пацієнтів із вже наявними психіатричними захворюваннями).
ННІЗТ		
EFV	Дозування: 1 раз/добу. Комбінується з TDF/FTC. Довготривалий клінічний досвід. Схеми на основі EFV (крім EFV плюс ABC/3TC) мають доведену ефективність у пацієнтів з високим показником РНК ВІЛ.	Передача резистентності виникає частіше, ніж при застосуванні ІП та ІПЛІ. Коротко- та довготермінові нейропсихіатричні (ЦНС) побічні ефекти, включаючи депресію та (в окремих дослідженнях) суїцидальні настрої. Є тератогенним (дослідження на нелюдиноподібних приматах); слід уникати застосування у жінок, які намагаються завагітніти або які є сексуально активними та не користуються контрацептивами. Дисліпідемія. Вищий ризик виникнення резистентності під час терапевтичної невдачі, ніж з ІП. Шкірне висипання. Можлива взаємодія CYP450 з препаратами (*див.* Таблиці 18, 19b, 20a). Необхідно приймати натщесерце

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
		(їжа підвищує всмоктування препарату, що спричинює токсичні побічні ефекти щодо ЦНС).
RPV	Дозування: 1 раз/добу. Комбінується з TDF/FTC та TAF/FTC. RPV/TDF/FTC та RPV/TAF/FTC мають менший розмір таблетки, ніж інші комбіновані АРВ-препарати. Порівняно з EFV: • менша кількість випадків припинення лікування або виникнення побічних ефектів щодо ЦНС; • менша кількість побічних ефектів щодо ліпідів; • менше випадків висипання.	Не рекомендується хворим з РНК ВІЛ>100 000 копій/мл або показником CD4<200 клітин/мм^3 до початку АРТ через вищий рівень вірусологічної невдачі в цих пацієнтів. Передачу резистентності відзначено частіше, ніж при застосуванні ІП та ІПЛІ. Під час вірусологічної невдачі відзначено більше мутацій, пов'язаних з ННІЗТ, TDF та 3TC, ніж при застосуванні схеми із вмістом EFV та двох НІЗТ. Можлива взаємодія CYP450 з препаратами (*див.* Таблиці 18, 19b, 20a). Вимоги до харчування (>390 ккал). Необхідне кислотне середовище шлунку для належного всмоктування. Протипоказаний з ІПП. З антагоністами Н2-рецепторів або антацидами необхідно застосовувати з обережністю (*див.* Таблицю 19a для детальної інформації щодо дозування). З лікарськими засобами, які підвищують ризик двонаправленої тахікардії, необхідно застосовувати з обережністю. Депресія та суїцидальні настрої.
ІП		
ATV/c або ATV/r	Дозування: 1 раз/добу. Вищий генетичний бар'єр до резистентності, ніж у ННІЗТ, EVG та RAL. У ФК-посилених ІП резистентність до ІП під час вірусологічної невдачі є нечастою. ATV/c та ATV/r мають схожі профілі вірусологічної дії та	Зазвичай викликають непряму гіпербілірубінемію, яка може проявлятися у вигляді жовтих склер або жовтяниці. Є вимоги до харчування. Всмоктування залежить від їжі та низького pH у шлунку (*див.* Таблицю 19a щодо взаємодії між антагоністами Н2, антацидами та ІПП). Нирковокам'яна хвороба,

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
	токсичності.	жовчнокам'яна хвороба, нефротоксичність. Побічні ефекти щодо ШКТ. Є інгібіторами та субстратами CYP3A4: можлива взаємодія з препаратами (*див.* Таблиці 18, 19а).
ATV/c (окремі міркування)	Комбінована таблетка.	COBI сповільнює активне виділення креатиніну нирковими канальцями і може підвищити рівень SCr без впливу на клубочкову функцію нирок. Одночасний прийом з TDF не рекомендовано пацієнтам з CrCl<70 мл/хв. Менш тривалий клінічний досвід, ніж у ATV/r. COBI є потужним інгібітором CYP3A4, що може призвести до значущої взаємодії з субстратами CYP3A.
DRV/c або DRV/r	Дозування: 1 раз/добу. Вищий генетичний бар'єр до резистентності, ніж у ННІЗТ, EVG та RAL. У ФК-посилених ІП резистентність до ІП під час вірусологічної невдачі є нечастою.	Шкірне висипання. Є вимоги до харчування. Побічні ефекти щодо ШКТ. Інгібітори та субстрати CYP3A4: можлива взаємодія препаратів (*див.* Таблиці 18, 19а).
DRV/c (окремі міркування)	Комбінована таблетка.	Менш тривалий клінічний досвід, ніж у DRV/r. COBI сповільнює активне виділення креатиніну нирковими канальцями та може підвищити рівень SCr без впливу на клубочкову функцію нирок. Одночасний прийом з TDF не рекомендовано пацієнтам з CrCl<70 мл/хв. Затвердження препарату насамперед спирається на ФК-дані DRV/r, а не на порівняльні випробування ефективності DRV/c та DRV/r. COBI є потужним інгібітором CYP3A4, що може призвести до значущої взаємодії з субстратами CYP3A.
LPV/r	Тільки ІП у комбінації з RTV.	RTV необхідно приймати у дозі 200 мг/добу.

АРВ-препарат(и)	Переваги	Недоліки
	Відсутність вимог до харчування. Дозування: 1 або 2 рази/добу.	Є потенційно високий ризик виникнення ІМ, пов'язаного з кумулятивним застосуванням LPV/r. Є повідомлення про подовження інтервалів *P–R* та *Q–T*. Необхідно застосовувати з обережністю у пацієнтів з ризиком порушень серцевої провідності або у пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби з подібним ефектом. Можливе виникнення нефротоксичності. Інгібітори та субстрати CYP3A4: можлива взаємодія препаратів (*див.* Таблиці 18, 19а).

Скорочення: SJS – синдром Стівенса–Джонсона; ТЕН – токсикоепідермальний некроз.

Таблиця 9. Антиретровірусні компоненти або схеми, не рекомендовані як початкова терапія

АРВ-препарати або компоненти	Причини, з яких не рекомендовано як початкову терапію
НІЗТ	
ABC/3TC/ZDV (комбіновані) Як схема з комбінацією потрійного НІЗТ.	Гірша вірусологічна ефективність.
ABC/3TC/ZDV плюс TDF Як схема з комбінацією четвертого НІЗТ.	Гірша вірусологічна ефективність.
Ставудин (d4T) плюс 3TC	Виражена токсичність, що спричинює ліпоатрофію, периферичну нейропатію та гіперлактатемію, симптоматичні та загрозливі для життя лактацидоз, гепатостеатоз і панкреатит.
Диданозин (ddI) плюс 3TC (або FTC)	Гірша вірусологічна ефективність. Обмежений досвід клінічних випробувань серед пацієнтів, які раніше не приймали АРВ-препарати. Токсичність ddI, що спричинює панкреатит, периферичну нейропатію.
ddI плюс TDF	Високий рівень виникнення ранньої вірусологічної невдачі. Швидка селекція мутацій резистентних штамів. Можлива відсутність імунологічної відповіді/зниження кількості клітин CD4. Підвищений рівень дії та токсичності ddI.
ZDV/3TC	Вищий рівень токсичності (зокрема пригнічення функції кісткового мозку, токсичні ефекти щодо ШКТ,

АРВ-препарати або компоненти	Причини, з яких не рекомендовано як початкову терапію
	міопатія хребтових м'язів, кардіоміопатія, а також мітохондріальні токсичні ефекти – ліпоатрофія, лактацидоз та гепатостеатоз), ніж у рекомендованих НІЗТ.
ННІЗТ	
DLV	Гірша вірусологічна ефективність. Незручне дозування (прийом 3 рази/добу).
ETR	Недостатньо даних щодо застосування в пацієнтів, які раніше не отримували АРТ.
NVP	Пов'язаний із суттєвою та потенційно фатальною токсичністю (проблеми з печінкою, виражене висипання у важкій формі, включаючи SJS і TEH). Порівняно з EFV, NVP не настільки відповідає вірусологічним критеріям ефективності.
ІП	
ATV (непосилений)	Менш потужний, ніж посилений ATV.
DRV (непосилений)	Застосування без RTV або COBI не вивчено.
FPV (непосилений) або **FPV/r**	Вірусологічна невдача зі схемою на основі непосиленого FPV може викликати селекцію мутацій, які забезпечують резистентність до FPV та DRV. Менший обсяг даних клінічних випробувань щодо FPV/r, ніж щодо інших ІП/r.
IDV (непосилений)	Незручне дозування (3 рази/добу,необхідність прийому разом з їжею). Вживання великої кількості рідини. Токсичні ефекти (нирковокам'яна хвороба, кристалурія).
IDV/r	Вживання великої кількості рідини. Токсичні ефекти (нирковокам'яна хвороба, кристалурія).
LPV/r плюс два НІЗТ	Більший обсяг ліків для прийому, ніж в інших схемах на основі ІП. Вища доза RTV, ніж в інших схемах на основі ІП. Непереносність з боку ШКТ
NFV	Гірша вірусологічна ефективність. Діарея.
RTV як окремий ІП	Великий обсяг ліків для прийому. Непереносність з боку ШКТ. Метаболічна токсичність.
SQV (непосилений)	Неналежна біодоступність. Гірша вірусологічна ефективність.
SQV/r	Великий обсяг ліків для прийому. Може викликати подовження інтервалу *Q–T* і *P–R*; необхідно проводити електрокардіограму (ЕКГ) до початку та під час лікування.
TPV/r	Гірша вірусологічна ефективність.

АРВ-препарати або компоненти	Причини, з яких не рекомендовано як початкову терапію
	Вищий рівень побічних ефектів, ніж в інших ІП/r. Вища доза RTV, необхідна для посилення, ніж в інших ІП/r.
Антагоніст CCR5	
MVC	Перед початком терапії необхідно провести тестування на тропізм CCR5. Порівняно з іншими Рекомендованими схемами не має вірусологічної ефективності. Потребує дозування 2 рази/добу.

Література

1. Moore RD, Bartlett JG. Dramatic decline in the HIV-1 RNA level over calendar time in a large urban HIV practice. *Clin Infect Dis,* 2011, 53(6): 600–604. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844006
2. Gill VS, Lima VD, Zhang W et al. Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection. *Clin Infect Dis,* 2010, 50(1): 98–105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951169
3. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One,* 2014, 9(5): e97482. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830290
4. Wohl D, Oka S, Clumeck N et al. Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr,* 2016, 72(1): 58–64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829661
5. Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*, 2016; 3(4): e158–165. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036991
6. Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet,* 2015, 385(9987): 2606–2615. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890673
7. Wohl D, Thalme A, Finlayson R et al. Renal safety of tenofovir alafenamide in patients at high risk of kidney disease. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2016.
8. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med,* 2014, 161(7): 461–471. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285539
9. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV,* 2015, 2(4): e127–136. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424673
10. Squires K, Kityo C, Hodder S et al. Elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI)/emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is superior to ritonavir (RTV) boosted Atazanavir (ATV) plus FTC/TDF in treatment nawe women with HIV-1 infection (WAVES Study). Presented at: 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Vancouver, 2015.
11. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med,* 2009, 361(23): 2230–2240. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19952143

12. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(1): 49–57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20431394

13. Smith KY, Patel P, Fine D et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23(12): 1547–1556.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19542866

14. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2013, 369(19): 1807–1818.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195548

15. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*, 2011, 204(8): 1191–1201.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21917892

16. Rijnders BJ, Post FA, Rieger A et al. Longer-term renal safety of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2016.

17. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G et al. Efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) in HIV-1/hepatitis B coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73(3): 294–298.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171740

18. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(7): 1038–1046.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15472858

19. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35(1): 22–32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14707788

20. Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2004, 18(11): 1529–1537.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15238771

21. Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1111–1118.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18444831

22. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 568–579.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18256392

23. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371(9622): 1417–1426.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18387667

24. Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*, 2010, 201(3): 318–330.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20039804

25. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups TSIatDADSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*, 2008, 22(14): F17–24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18753925

26. Obel N, Farkas DK, Kronborg G et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med*, 2010, 11(2): 130–136.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19682101

27. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS*, 2011, 25(10): 1289–1298.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21516027

28. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Lelorier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(3): 245–253.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21499115

29. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(1): 20–28.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19282778

30. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*, 2010, 170(14): 1228–1238.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20660842

31. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(1): 84–91.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21653308

32. Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(7): 929–940.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21427402

33. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(4): 441–447.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932321

34. Zack J, Chuck S, Chu H et al. Bioequivalence of the Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen. *J Bioequiv Availab*, 2016, 8(2): 49–54.
http://www.omicsonline.org/open-access/bioequivalence-of-the-rilpivirineemtricitabinetenofovir-alafenamidesingletablet-regimen-ibb-1000266.pdf

35. Cassetti I, Madruga JV, Etzel A et al. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-nafve patients through seven years. Presented at: 17th International AIDS Conference. Mexico City, Mexico, 2008.

36. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(12): 1505–1514.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18160008

37. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*, 2008, 372(9639): 646–655.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18722869

38. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*, 2008, 22(12): 1389–1397.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18614861

39. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*, 2008, 5: 5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18373851

40. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9692): 796–806.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19647866

41. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, 379(9835): 2429–2438.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748590

42. Sax PE, DeJesus E, Mills A et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus coformulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*, 2012, 379(9835): 2439–2448.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748591

43. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials*, 2012, 13(4): 228–232.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22849964

44. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(11): 927–935.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074642

45. Karras A, Lafaurie M, Furco A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8): 1070–1073.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12684922

46. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(2): 283–290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16355343

47. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80242.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24312465

48. Moore R, Keruly J, Gallant J. Tenofovir and renal dysfunction in clinical practice. Presented at: 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA, 2007.

49. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(3): 278–283.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17079992

50. Goicoechea M, Liu S, Best B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*, 2008, 197(1): 102–108.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18171292

51. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 265–272.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17597712

52. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*, 2009, 23(15): 1971–1975.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19696652

53. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (Stribald) [package insert]. Gilead, 2015.
http://www.gilead.eom/~/media/files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild_pi.pdf Accessed July 1, 2016

54. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(8): 963–972.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20828304

55. McComsey GA, Kitch D, Daar ES et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*, 2011, 203(12): 1791–1801.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21606537

56. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeunne C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15(2): 72–74.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265350

57. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9): e96–e138.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234519

58. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F et al. Dolutegravir (DTG) + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naive HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). Presented at: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, D.C., 2014.

59. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2222–2231.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698485

60. Feinberg J, Clotet B, Khuong-Josses MA et al. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naive adults: 48 week results from FLAMINGO (ING114915). Presented at: 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Denver, CO, 2013.

61. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19490.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393999

62. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/ tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65(3): e118–120.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256630

63. Clumeck N, Molina J, Henry K, Gathe J et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 144 in treatment-naive HIV-1 infected patients. Presented at: 14th European AIDS Conference. Brussels, Belgium, 2013.

64. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Genvoya) [package insert]. Gilead, 2016.
https://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/medicines/hiv/genvoya/genvoya_pi.pdf?la=en Accessed July 1, 2016

65. Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(1): 64–70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815591

66. German P, Liu HC, Szwarcberg J et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 32–40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732469

67. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(1): 77–85.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412015

68. Raltegravir (Isentress) [package insert] Food and Drug Administration. 2012.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label/2015/022145s035,203045s012,205786s003lbl.pdf Accessed July 1, 2016

69. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K et al. The prevalence of transmitted resistance to first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its potential economic impact in HIV-infected patients. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72784.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991151

70. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(1): 33–42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343174

71. Rilpivirine (Edurant) [package insert]. 2015.
http://www.edurant.com/shared/product/Edurant/EDURANT-PI.pdf Accessed July 1, 2016

72. Daar ES, Tierney C, Fischl MA et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*, 2011, 154(7): 445–456.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320923

73. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS*, 2013, 27(6): 939–950.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211772

74. Cohen C, Wohl D, Arribas JR et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS*, 2014, 28(7): 989–997.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508782

75. Group ES. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1474–1482.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522178

76. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*, 2014, 161(1): 1–10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979445

77. Smith C, Ryom L, Monforte A et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19512.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394021

78. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 19214.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25192857

79. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*, 2002, 16(2): 299–300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11807320

80. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*, 2011, 16(1): 99–108.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21311113

81. Soriano V, Arasteh K, Migrone H et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*, 2011, 16(3): 339–348.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21555816

82. Monforte AD, Reiss P, Ryom L et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS*, 2013, 27(3): 407–415.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291539

83. Orkin C, Dejesus E, Khanlou H et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*, 2013, 14(1): 49–59.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088336

84. Trottier B, Machouf N, Thomas R et al. Abacavir/lamivudine fixed-dose combination with ritonavir-boosted darunavir: a safe and efficacious regimen for HIV therapy. *HIV Clin Trials*, 2012, 13(6): 335–342.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195671

85. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(12): 1842–1851.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767256

86. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53(3): 323–332.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20032785

87. Smith KY, Tierney C, Mollan K et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(4): 555–563.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24253247

88. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis*, 2013, 208(1): 32–39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532097

89. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva JF et al. Brief report: cobicistat compared with ritonavir as a pharmacoenhancer for atazanavir in combination with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69(3): 338–340.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181707

90. Gammal RS, Court MH, Haidar CE et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(4): 363–369.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417955

91. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*, 2007, 21(9): 1215–1218.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17502736

92. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*, 2011, 25(13): 1671–1673.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716074

93. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavirboosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(9): 1262–1269.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820542

94. Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIVpositive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.*, 2013, 207(9): 1359–1369.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382571

95. Rakotondravelo S, Poinsignon Y, Borsa-Lebas F et al. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(9): 1270–1272.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820540

96. Cobicistat (Tybost) [package insert]. Gilead, 2016.
http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost_pi.pdf Accessed July 1, 2016.

97. Darunavir/cobicistat (Prezcobix) [package insert]. Janssen, 2016.
https://www.prezcobix.com/sites/www.prezcobix.com/files/prescribing-information-prezcobix.pdf Accessed July 1, 2016

98. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL et al. Phase IIIb, open-label single-arm trial of darunavir/cobicistat (DRV/COBI): Week 48 subgroup analysis of HIV-1-infected treatment-nave adults. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19772.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25397516

99. Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised noninferiority trial. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942–1951.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103176

100. Taiwo B, Zheng L, Gallien S et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*, 2011, 25(17): 2113–2122.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857490

101. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RAltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106221.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170938

102. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 572–580.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783988

Що не можна застосовувати

(Останнє оновлення – 27 березня 2012 р.; останній перегляд – 27 березня 2012 р.)

Деякі схеми АРТ або АРВ-компоненти, зазвичай, не рекомендовано до застосування внаслідок недостатньої антивірусної потужності, неприйнятної токсичності або фармакологічних особливостей. Всіх їх наведено нижче.

Схеми АРТ, не рекомендовані до застосовування

Монотерапія НІЗТ. Терапія одним НІЗТ не демонструє потужної та стійкої противірусної дії, її **не рекомендовано застосовувати (AII)**. Для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини не рекомендовано проводити монотерапію із застосуванням ZDV, але це все ж припустимо за певних рідкісних умов у жінок із рівнем РНК ВІЛ<1000 копій/мл, проте кращим є застосовування потужної комбінованої схеми (*див.* Перинатальну настанову *(1)*, доступну на сайті http://aidsinfo.nih.gov).

Схема лікування одним препаратом класу ІП, посиленим RTV. Застосування LPV/r *(2)*, ATV/r *(3)* або DRV/r *(4, 5)* зараз досліджують, проте отримані результати є суперечливими, тому на сьогодні ці схеми **не можуть бути рекомендовані** поза клінічними дослідженнями.

Схеми з двома НІЗТ. Застосування цих схем **не рекомендовано**, оскільки вони не продемонстрували потужної та стійкої противірусної дії порівняно із комбінованими схемами з трьох препаратів **(AI)** *(6)*.

Схеми з трьома НІЗТ. Загалом схеми з трьома НІЗТ, за винятком комбінації ABC/3TC/ZDV **(BI)** та 3TC/ZDV+TDF **(BII)**, **не рекомендовано до застосовування** через недостатню вірусологічну активність *(7–9)* або відсутність даних **(AI)**.

Антиретровірусні компоненти, не рекомендовані до застосовування

ATV+IDV. Обидва ІП можуть спричинити гіпербілірубінемію III–IV ступенів та жовтяницю. При їх одночасному застосуванні можливе виникнення адитивних побічних ефектів. Тому ці два ІП **не рекомендовано** застосовувати одночасно **(AIII)**.

ddI+d4T. Комбіноване застосування ddI та d4T як основи з двох НІЗТ може призвести до виникнення великої кількості токсичних ефектів, зокрема периферичної нейропатії, панкреатитів та лактацидозу *(10–13)*. Ця комбінація безпосередньо пов'язана з летальними наслідками у кількох ВІЛ-інфікованих вагітних жінок внаслідок виникнення важкого лактацидозу з гепатостеатозом та панкреатитом або без них *(14)*. Тому комбіноване застосування ddI та d4T **не рекомендовано (AII)**.

ddI+TDF. Комбіноване застосування ddI та TDF може підвищувати концентрацію ddI *(15)* та спричинювати серйозні ddI-асоційовані токсичні ефекти, зокрема виникнення панкреатиту та лактацидозу *(16, 17)*. Ці токсичні ефекти можна знизити шляхом зменшення дози ddI. При застосуванні цієї комбінації відзначено також відсутність імунологічної відповіді або зменшення кількості лімфоцитів CD4, незважаючи на пригнічення вірусу *(18, 19)*, високу частоту ранньої вірусологічної невдачі *(20, 21)* та швидку селекцію мутацій резистентних штамів *(20–22)*. Враховуючи наведені побічні ефекти, ця комбінація двох НІЗТ **загалом не рекомендована (AII)**. При застосуванні схем із вмістом ddI+TDF у клінічно стабільних пацієнтів лікарі повинні прийняти рішення щодо заміни НІЗТ для уникнення цієї комбінації.

Комбінації двох ННІЗТ. У випробуванні 2NN учасників, які раніше не отримували АРВ-препарати, було рандомізовано для отримання NVP (1 або 2 рази/добу), EFV або EFV+NVP, усі препарати комбінували з d4T та 3TC *(23)*. Більшу кількість клінічних побічних ефектів, що призводила до припинення лікування, відзначено в учасників, рандомізованих до групи двох ННІЗТ. Як EFV, так і NVP здатні прискорювати метаболізм ETR, що призводить до зниження ефективності дії цього препарату *(24)*. На підставі цих даних Комісією **не рекомендовано застосування комбінації двох ННІЗТ в будь-якій схемі (AI)**.

EFV у першому триместрі вагітності та у жінок які планують вагітність. Застосування EFV у нелюдиноподібних приматів у концентрації, подібній до такої у людей, пов'язано із

виникненням значущих тератогенних побічних ефектів. Також повідомлялося про кілька випадків народження дітей із вродженими вадами у жінок, які отримували EFV на ранніх термінах вагітності *(25, 26)*. Призначення EFV **слід уникати** у жінок під час вагітності, особливо впродовж першого триместру, а також у жінок репродуктивного віку, які намагаються завагітніти, або у жінок, які постійно не використовують ефективні методи контрацепції **(AIII)**. Якщо призначення інших варіантів АРВ-препаратів у вагітної жінки або жінки, яка може завагітніти, не можливо, лікарю необхідно проконсультуватися з фахівцем – експертом з питань ВІЛ-інфекції та вагітності (*див.* Перинатальну настанову *(1)*, доступну на сайті http://aidsinfo.nih.gov).

FTC+3TC. Ці препарати мають схожі профілі резистентності та мінімальну активну дію. Сповільнення внутрішньоклітинного фосфорилювання може статися *in vivo*, як відзначено при застосуванні інших комбінацій аналогів подвійного цитидину *(27)*. Ці два препарати **не рекомендовано застосовувати** як комбінацію з двох НІЗТ **(AIII)**.

ETR+непосилений ІП. ETR здатний прискорювати метаболізм та значною мірою знижувати концентрацію непосилених ІП. Відповідні дози ІП для таких комбінацій не встановлено *(24)* **(AII)**.

ETR+ATV/r або FPV/r. ETR може змінювати концентрації цих ІП. Відповідні дози ІП не встановлено *(24)* **(AII)**.

ETR+TPV/r. TPV/r значною мірою знижує концентрації ETR. Ці препарати **не рекомендовано застосовувати одночасно** *(24)* **(AII)**.

NVP, призначений жінкам, які раніше не отримували АРВ-препарати, з кількістю лімфоцитів CD4>250 клітин/мм^3 або чоловікам, які раніше не отримували АРВ-препарати, з кількістю лімфоцитів CD4>400 клітин/мм^3. У цих пацієнтів відзначено підвищений ризик розвитку симптоматичних уражень печінки, включаючи тяжкі та загрозливі для життя ураження. NVP **не рекомендовано призначати** цим пацієнтам **(BI)**; виняток становлять випадки, коли користь значною мірою переважає ризик *(28–30)*. У пацієнтів, в яких внаслідок проведення АРТ кількість лімфоцитів CD4 збільшилася до величин, що перевищують наведені порогові значення, застосування NVP може бути безпечним *(31)*.

DRV, SQV або TPV (непосилені). Вірусологічну користь цих ІП було відзначено тільки при одночасному застосуванні з RTV. Тому застосування цих препаратів у складі комбінованої схеми **без RTV не рекомендовано (AII)**.

d4T+ZDV. Ці два НІЗТ **не рекомендовано застосовувати** в комбінації внаслідок виникнення фармакологічного антагонізму, продемонстрованого *in vitro (32)* та *in vivo (33)* **(AII)**.

Таблиця 10. Схеми антиретровірусної терапії або компоненти, які не рекомендовано призначати за жодних умов

Схема	Обґрунтування	Винятки
Схеми АРТ, які НЕ РЕКОМЕНДОВАНО застосовувати		
Монотерапія з НІЗТ **(AII)**	Швидкий розвиток резистентності. Гірша антиретровірусна дія порівняно із комбінаціями трьох та більше АРВ-препаратів.	Немає винятків.
Схеми з двома НІЗТ **(AI)**	Швидкий розвиток резистентності. Гірша антиретровірусна дія порівняно з комбінаціями трьох та більше АРВ-препаратів.	Немає винятків.
Схеми з трьома НІЗТ **(AI)**, за винятком	Відсутність ранньої вірусологічної відповіді при застосуванні	Застосування схем ABC/ZDV/3TC **(BI)** та

Схема	Обґрунтування	Винятки
ABC/ZDV/3TC **(BI)** або TDF+ZDV/3TC **(BII)**	комбінацій з трьох НІЗТ, включаючи ABC/TDF/3TC та TDF/ddI/3TC, як початкової схеми у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ. Інші схеми з трьома НІЗТ не оцінювали.	TDF+ZDV/3TC **(BII)** у пацієнтів, яким інші комбінації призначати небажано.
АРВ-препарати, які НЕ РЕКОМЕНДОВАНО застосовувати у складі АРТ		
ATV+IDV **(AIII)**	Можливе виникнення адитивної гіпербілірубінемії.	Немає винятків.
ddI+d4T **(AII)**	Висока частота виникнення токсичних побічних ефектів: периферичної нейропатії, панкреатиту, гіперлактатемії. Повідомлялося про важкі, навіть зі смертельними наслідками, випадки лактацидозу з гепатостеатозом, з панкреатитом або без нього у вагітних жінок.	Немає винятків.
ddI+TDF **(AII)**	Підвищення концентрацій ddI та виникнення суттєвих токсичних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ddI. Можлива відсутність імунологічної відповіді та/або зниження кількості клітин CD4. Висока частота ранньої вірусологічної невдачі. Швидка селекція мутацій резистентних штамів при невдачі терапії.	Пацієнтам, які мають клінічно стабільний стан при застосуванні схем із вмістом ddI+TDF, необхідно заміни НІЗТ для уникнення цієї комбінації.
Комбінація з двох ННІЗТ **(AI)**	При комбінації EFV з NVP відзначено більшу кількість виникнення клінічних побічних ефектів порівняно зі схемою на основі EFV або NVP. EFV та NVP здатні прискорювати метаболізм і їх застосування може призводити до зниження дії ETR, тому не слід їх застосовувати в комбінації з ETR.	Немає винятків.
EFV у першому триместрі вагітності або у жінок репродуктивного віку **(AIII)**	Тератогенна дія у нелюдиноподібних приматів.	Якщо застосування інших АРВ-препаратів не можливе, а потенційна користь переважає ризики **(BIII).**
FTC+3TC **(AIII)**	Схожі профілі резистентності. Не відзначено потенційної користі.	Немає винятків.
ETR+непосилений ІП **(AII)**	ETR здатний прискорювати метаболізм непосилених ІП;	Немає винятків.

Схема	Обґрунтування	Винятки
	оптимальні дози на сьогодні не встановлено.	
ETR+ATV/r або FPV/r **(AII)**	ETR може змінювати концентрації цих ІП; оптимальні дози поки не встановлено.	Немає винятків.
ETR+TPV/r **(AII)**	TPV/r може значною мірою знижувати концентрацію ETR.	Немає винятків.
NVP у жінок, які раніше не отримували АРВ-препарати, з кількістю CD4>250 клітин/мм^3 або в чоловіків, які раніше не отримували АРВ-препарати, з кількістю CD4>400 клітин/мм^3 **(BI)**	Висока частота виникнення симптоматичної гепатотоксичності.	Якщо не можливе застосування інших варіантів АРВ-препаратів; за умови призначення NVP потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта.
d4T+ZDV (AII)	Антагоністичний ефект щодо ВІЛ-1.	Немає винятків.
DRV, SQV або TPV (непосилені) **(AII)**	Неналежна біодоступність.	Немає винятків.

Література

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf
2. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS*, 2008, 22(3): 385–393.
3. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*, 2006, 296(7): 806–814.
4. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*, 2010, 24(2): 223–230.
5. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*, 2010, 24(15): 2365–2374.
6. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 1999, 180(3): 659–665.
7. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis*, 2005, 192(11): 1921–1930.
8. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(3): 284–292.
9. Barnas D, Koontz D, Bazmi H et al. Clonal resistance analyses of HIV type-1 after failure of therapy with didanosine, lamivudine and tenofovir. *Antivir Ther*, 2010, 15(3): 437–441.
10. Moore RD, Wong WM, Keruly JC et al. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, 2000, 14(3): 273–278.
11. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2293–2303.
12. Boubaker K, Flepp M, Sudre P et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(11): 1931–1937.

13. Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC et al. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(11): 1914–1921.

14. FDA FaDA. Caution issued for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. *HIV Clin*, 2001, 13(2): 6.

15. Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF et al. Drug-drug and drug-food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12): 1360–1367.

16. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8): 1082–1085.

17. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E et al. Pancreatic toxic effects associated with coadministration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*, 2004, 364(9428): 65–67.

18. Barrios A, Rendon A, Negredo E 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.

19. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(6): 901–905.

20. Leon A, Martinez E, Mallolas J et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*, 2005, 19(2): 213–215.

21. Maitland D, Moyle G, Hand J et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, 19(11): 1183–1188.

22. Podzamczer D, Ferrer E, Gatell JM et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*, 2005, 10(1): 171–177.

23. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363(9417): 1253–1263.

24. Tibotec, Inc. Intelence (package insert) 2009.

25. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*, 2002, 16(2): 299–300.

26. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989–31 January 2007.* 2007. http://www.APRegistry.com

27. Bethell R, Adams J, DeMuys J et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. Paper presented at: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2004. San Francisco, California. Abstract 138.

28. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35(5): 538–539.

29. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*, 2005, 191(6): 825–829.

30. Boehringer Ingelheim. Dear Health Care Professional Letter. *Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine).* 2004.

31. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(13): 1689–1699.

32. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(6): 1231–1236.

33. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH et al. *In vivo* antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182(1): 321–325.

Ведення пацієнтів, які отримували лікування

Вірусологічна невдача

(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• Оцінка та ведення пацієнтів, які зазнають вірусологічної невдачі під час АРТ, є складними. Критично важливим є врахування думки експертів. • Під час визначення причин вірусологічної невдачі необхідно враховувати рівень дотримання режиму лікування, взаємодію АРВ-препарату з іншими препаратами, які приймає пацієнт, або з їжею, переносність АРВ-препарату, зміни показників кількості РНК ВІЛ-1 і Т-лімфоцитів CD4, історію лікування та порівняння початкових і поточних результатів тестування на резистентність до препаратів. • Тестування на резистентність до препаратів необхідно проводити за умови виявлення неефективності АРВ-схеми **(AI)** або за будь-яких умов впродовж 4 тижнів після припинення лікування **(AII)**. Навіть якщо минуло понад 4 тижні з моменту припинення АРТ, тестування на резистентність (хоча воно може не виявити попередні мутації резистентних штамів) може надати корисну інформацію для спрямування подальшої терапії **(CIII).** • Метою лікування пацієнтів з резистентністю до препаратів, які вже проходили курс АРТ й зараз зазнають вірусологічної невдачі, є стабілізація пригнічення вірусного навантаження (тобто, зниження рівня РНК ВІЛ-1 нижче порогової чутливості тест-систем, які застосовуються на цей час) **(AI).** • Нова схема має включати щонайменше два, але бажано три повністю активні компоненти **(AI)**. Повністю активною речовиною вважається така, що чинитиме безкомпромісну дію, як очікується на підставі історії лікування пацієнта та результатів тестування на резистентність до препаратів та/або нового механізму дії препарату. • Загалом додавання одного АРВ-препарату до вірусологічно невдалої схеми не рекомендовано, оскільки це може зумовити ризик розвитку резистентності до всіх препаратів схеми **(BII).** • У деяких пацієнтів з великим досвідом АРТ максимальне пригнічення вірусу неможливе. За цих умов АРТ слід продовжувати **(AI),** застосовуючи схеми, спрямовані на мінімізацію токсичності, збереження кількості клітин CD4 та уповільнення прогресування захворювання. • За умови неможливості створення схеми для забезпечення життєздатності хворого, який має ВІЛ із резистентністю до багатьох препаратів, лікарю слід прийняти рішення щодо залучення пацієнта до клінічних випробувань, у яких досліджують препарати, або щодо контакту з фармацевтичними компаніями, які можуть мати в наявності досліджувані препарати. • При переході на схему АРТ у пацієнта з коінфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) / ВІЛ, антиретровірусні препарати, активні проти ВГВ, повинні бути частиною нової схеми лікування. Припинення застосування цих препаратів може спричинити серйозне гепатоцелюлярне пошкодження, викликане реактивацією ВГВ. • Припинення АРТ або короткі перерви між курсами терапії можуть призвести до швидкого зростання рівня РНК ВІЛ та зниження кількості лімфоцитів CD4, що

підвищує ризик прогресування захворювання. Таким чином, застосування цієї стратегії **не рекомендовано** за умови вірусологічної невдачі **(AI).**

- Таблиця 10 наводить рекомендації щодо варіантів прийому антиретровірусних (АРВ) схем у пацієнтів з вірусологічною невдачею.

Схеми АРТ, рекомендовані на сьогодні для початкової терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів, мають високу ймовірність досягнення та збереження рівнів РНК ВІЛ-1 нижче показників порогової чутливості тест-систем, що застосовуються на цей час (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»). Під час АРТ у пацієнтів, в яких не досягнуто цієї мети лікування або які зазнають поворотної віремії, часто розвиваються мутації резистентних штамів до одного або декількох компонентів їхньої схеми. За даними епіднагляду щодо ВІЛ-інфікованих пацієнтів в окремих містах США у 2009 р., які перебували під медичним наглядом, орієнтовно 89% пацієнтів отримували АРТ, з яких у 72% – відзначено рівень вірусного навантаження <200 копій/мл *(1)*. Багато пацієнтів з визначальним рівнем вірусного навантаження не дотримуються режиму лікування. Залежно від історії лікування, деякі пацієнти можуть мати мінімальну резистентність до препаратів або не мати її взагалі; інші пацієнти можуть мати розширену резистентність. Ведення пацієнтів з розширеною резистентністю є складним та зазвичай вимагає консультації з експертами щодо ВІЛ-інфекції. У цьому розділі Настанови наведено визначення вірусологічної невдачі у пацієнтів під час АРТ та запропоновано стратегії ведення таких пацієнтів.

Визначення видів вірусологічної відповіді

Наведені нижче визначення використовуються в цьому розділі для описання різних рівнів вірусологічної відповіді на АРТ.

- **Пригнічення вірусного навантаження:** підтверджений рівень РНК ВІЛ, нижчий за показники порогової чутливості доступних тест-систем.
- **Вірусологічна невдача:** неможливість досягнення або збереження пригнічення вірусної реплікації на рівні РНК ВІЛ<200 копій/мл.
- **Неповна вірусологічна відповідь:** два послідовні рівні РНК ВІЛ-1≥200 копій/мл у плазмі крові через 24 тижні застосування схеми АРТ у пацієнта, в якого ще не було документально засвідчено пригнічення вірусного навантаження під час застосування даної схеми. Базовий рівень РНК ВІЛ-1 пацієнта може впливати на час появи відповіді; при застосуванні деяких схем для пригнічення рівнів РНК ВІЛ-1 може знадобитися більше часу.
- **Поворотна віремія:** підтверджений рівень РНК ВІЛ-1≥200 копій/мл після пригнічення вірусного навантаження.
- **Вірусологічний сплеск:** після пригнічення вірусного навантаження спостерігається поодинокий випадок визначального рівня РНК ВІЛ-1, після якого відбувається повернення до пригнічення вірусного навантаження.

Цілі АРТ та вірусологічні відповіді

Метою АРТ є пригнічення реплікації ВІЛ до рівня, нижче якого мутації резистентності до препаратів не виявляються. Дані, хоча й непереконливі, свідчать, що селекцію мутацій резистентності до препаратів не відзначено у пацієнтів з рівнями РНК ВІЛ, стабільно нижчими за показники порогової чутливості доступних тест-систем *(2)*.

«Сплески» віремії, коли після пригнічення вірусного навантаження спостерігається поодинокий випадок визначального рівня РНК ВІЛ з подальшим поверненням до невизначальних рівнів, зазвичай не пов’язані з подальшою вірусологічною невдачею *(3)*. З іншого боку, існують суперечливі дані щодо клінічних наслідків стійких рівнів РНК ВІЛ

між рівнями показників порогової чутливості тест-систем та <200 копій/мл у пацієнтів, які дотримуються АРТ. Крім того, віремію на цьому рівні виявляють з певною частотністю за допомогою поширених аналізів полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, які є більш чутливими, ніж інші платформи аналізу вірусного навантаження на основі полімеразної ланцюгової реакції, що застосовували раніше *(4–6)*. Результати великого ретроспективного аналізу свідчать, що як порогове значення для вірусологічної невдачі, рівні РНК ВІЛ-1 200 копій/мл та <50 копій/мл мали однакове прогностичне значення для подальшого відновлення до >200 копій/мл *(7)*. У двох інших ретроспективних дослідженнях також було підтверджено припущення, що виникнення поворотної віремії більш ймовірно у пацієнтів з вірусним навантаженням >200 копій/мл, ніж в осіб з низькорівневою віремією у межах 50–199 копій/мл *(8, 9)*. Проте, згідно інших досліджень, віремія на цьому низькому рівні (<200 копій/мл) може бути прогностичним фактором виникнення прогресивної поворотної віремії *(10, 11)* та може бути пов'язана з розвитком резистентності до препаратів *(12)*.

Постійні рівні РНК ВІЛ-1≥200 копій/мл часто пов'язані з ознаками вірусної еволюції та накопичення мутацій резистентності до препаратів *(13)*. Зокрема, цей зв'язок часто спостерігається при рівні РНК ВІЛ-1>500 копій/мл *(14)*. Отже, постійні рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥200 копій/мл необхідно вважати вірусологічною невдачею.

Причини вірусологічної невдачі

Вірусологічна невдача може виникати з багатьох причин. Дані з когорт пацієнтів, в лікуванні яких застосовували комбіновану АРТ на основі препаратів попередніх поколінь, свідчать, що недостатнє дотримання режиму лікування та непереносність/токсичність препаратів у 28–40% пацієнтів призводило до виникнення вірусологічної невдачі та припинення застосування схеми *(15, 16)*. Наявність вже існуючої (переданої) резистентності до препаратів також може бути причиною вірусологічної невдачі *(17)*. Вірусологічна невдача також може бути пов'язана з наведеними нижче факторами, що стосуються як пацієнта, так і самої схеми.

Фактори, пов'язані з пацієнтом

- Високий рівень РНК ВІЛ-1 до початку лікування (залежно від особливостей застосованої схеми).
- Нижча або найнижча кількість Т-лімфоцитів CD4 (залежно від особливостей застосованої схеми).
- Наявність супутніх захворювань, які можуть впливати на дотримання схеми (зокрема, споживання наркотиків, психічне захворювання, нейрокогнітивний дефіцит).
- Наявність вірусу з резистентністю до препаратів (переданою або набутою).
- Попередня терапевтична невдача.
- Часткове недотримання схеми.
- Переривання АРТ або нерегулярний доступ до неї.

Фактори, пов'язані зі схемою АРТ

- Побічні ефекти препаратів.
- Неналежна фармакокінетика.
- Неналежна вірусологічна потужність.
- Знижена ефективність через попередній прийом пацієнтом неоптимальних схем (наприклад, функціональна монотерапія).
- Вимоги до харчування.
- Великий обсяг ліків для прийому та/або частота прийому доз.
- Побічна взаємодія з супутнім лікарським препаратом.
- Помилки в рецепті.

- Вартість та доступність АРВ-препаратів (може вплинути на здатність пацієнта мати доступ до терапії та продовжувати її).

Ведення пацієнтів з вірусологічною невдачею

Оцінка вірусологічної невдачі

Якщо вірусологічна невдача є очікуваною або підтверджується, необхідно провести її ретельну оцінку, що включає розгляд факторів, наведених вище (*див.* підрозділ «Причини вірусологічної невдачі»). Часто причини вірусологічної невдачі можна виявити, але в деяких випадках вони не очевидні. Важливо розрізняти ці причини через відмінність підходів до подальшої терапії. Наведені нижче можливі причини вірусологічної невдачі необхідно дослідити якомога ретельніше.

- **Неналежне дотримання режиму лікування.** Необхідно оцінити дотримання схеми пацієнтом; виявити та усунути основну причину (причини) неналежного дотримання схеми (наприклад, непереносність препарату, перешкоди у доступі до препарату, депресія, вживання наркотиків); за можливості, спростити схему (наприклад, зменшити кількість таблеток для прийому або частоту прийому) (*див.* підрозділ «Дотримання режиму антиретровірусної терапії»).

- **Непереносність препарату.** Необхідно оцінити переносність пацієнтом поточної схеми, важкість та тривалість побічних ефектів (важливо враховувати, що навіть найменші побічні ефекти можуть вплинути на дотримання режиму лікування). Стратегії для подолання непереносності препарату за умови відсутності резистентності до препаратів можуть включати:
  - симптоматичне лікування (наприклад, нудоти, діареї);
  - заміну одного АРВ-препарату іншим препаратом того самого класу (*див.* підрозділ «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів»);
  - за потреби – перехід з одного класу препаратів до іншого класу препаратів (наприклад, з ННІЗТ до ІП або ІПЛІ) (*див.* підрозділ «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів»).

- **Фармакокінетичні проблеми:**
  - необхідно переглянути вимоги щодо харчування для кожного препарату та оцінити дотримання пацієнтом цих вимог;
  - необхідно переглянути недавній анамнез пацієнта щодо симптомів з боку ШКТ, а саме – блювання або діарея, що можуть призвести до короткострокового порушення всмоктування препарату;
  - необхідно переглянути супутні препарати та дієтичні добавки для виявлення можливої несприятливої взаємодії препаратів (*див.* розділ «Взаємодія препаратів») і, за можливості, провести відповідні заміни АРВ-препаратів та/або супутніх препаратів;
  - необхідно враховувати терапевтичний моніторинг ліків (ТМЛ), якщо є побоювання, що фармакокінетична взаємодія препаратів або порушення їх всмоктування ведуть до зниження ефективності АРТ (*див.* підрозділ «Зв'язок «препарат–відповідь» та терапевтичний моніторинг ліків щодо антиретровірусних препаратів»).
- **Підозра на резистентність до препаратів.** Якщо рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові пацієнта становить >1000 копій/мл **(AI)** або навіть 500–1000 копій/мл **(BII)**, необхідно провести тестування на резистентність під час прийому пацієнтом неефективної схеми або впродовж 4 тижнів після його припинення (*див.* підрозділ «Тестування на резистентність до препаратів»). Деяким пацієнтам слід проводити тестування на резистентність навіть після 4 тижнів з моменту переривання лікування, оскільки відсутність доказів резистентності в цих умовах не виключає наявності мутацій на низьких рівнях РНК ВІЛ **(CIII)**. Необхідно оцінити ступінь

резистентності до препарату, враховуючи попереднє лікування пацієнта та попередні результати тестування на резистентність. Резистентність до препарату є кумулятивною, отже, всю попередню історію лікування та результати тестування на резистентність слід враховувати при оцінці резистентності. Генотипування або фенотипування надає інформацію, необхідну для вибору НІЗТ, ННІЗТ, ІП та ІПЛІ. Також доступні додаткові тести на резистентність до препаратів для пацієнтів, які зазнають невдачі при застосуванні інгібітору злиття **(AII)**, а також тестування на тропізм вірусу – для пацієнтів, які зазнають невдачі при застосуванні антагоністу CCR5 **(BIII)** (*див.* підрозділ «Тестування на резистентність до препаратів»).

Коментар робочої групи МОЗ України

На момент розробки даної клінічної настанови резистентність визначається на фоні прийому АРТ, за наявності вірусологічної невдачі лікування, не раніше ніж через 6 місяців після початку АРТ або зміни схеми АРТ, якщо рівень вірусного навантаження ВІЛ становить >2000 копій/мл.

Підхід до пацієнтів з підтвердженою вірусологічною невдачею

Після підтвердження вірусологічної невдачі необхідно докласти всіх зусиль для оцінки можливого впливу щодо неналежної вірусологічної відповіді АРТ, зниження дотримання режиму та взаємодії препаратів як між собою, так і з їжею. Якщо вірусологічна невдача зберігається після належного вирішення цих питань, необхідно провести тестування на резистентність та якомога скоріше змінити схему для уникнення прогресивного накопичення мутацій резистентних штамів *(18)*. Крім того, деякі дослідження показали, що вірусологічна відповідь на нові схеми швидше настає в осіб з більш низьким рівнем РНК ВІЛ-1 та/або більшою кількістю клітин CD4 на момент зміни схеми *(10, 19)*. Припинення або коротке переривання терапії у пацієнтів з віремією може призвести до швидкого зростання показника РНК ВІЛ, зменшення кількості лімфоцитів CD4 та до підвищення ризику клінічного прогресування захворювання *(20, 21)*. Тому застосування цієї стратегії **не рекомендовано (AI)** (*див.* підрозділ «Припинення або переривання антиретровірусної терапії»).

В ідеалі нова схема АРТ повинна містити щонайменше два, а краще – три, повністю активні препарати, прогнозування дії яких спирається на історію лікування пацієнта, тестування на резистентність або механізм дії нового класу препаратів **(AI)** *(10, 22–31)*. Незважаючи на резистентність до лікарських засобів, деякі АРВ-препарати (наприклад, НІЗТ) можуть сприяти частковій АРВ-дії у складі схеми *(21)*, тоді як інші препарати (наприклад, енфувіртид (Т-20), ННІЗТ, ІПЛІ, RAL) – ні *(32–34)*. Використання «нового» препарату, якого пацієнт раніше не приймав, не гарантує його повної активності; також існує можливість виникнення перехресної резистентності, особливо серед препаратів одного класу. Крім того, архівовані мутації резистентності до препаратів можуть не виявлятися за допомогою стандартних тестів, особливо якщо тестування проводиться, коли пацієнт не приймає препарат, який викликає сумніви. Таким чином, під час розроблення нової схеми необхідно враховувати історію лікування та попередні й поточні результати тестування на резистентність до препаратів. При формуванні нової схеми АРТ більш важливими факторами є потужність препарату та чутливість вірусу, а не кількість компонентів препарату.

Загалом, пацієнти, які приймають щонайменше три активні препарати, обрані на основі аналізу історії лікування пацієнта, минулих та найновіших результатів тестування на резистентність до препаратів, мають кращу та більш стійку вірусологічну відповідь, ніж пацієнти, що отримують менше активних препаратів у складі схеми *(23, 24, 26, 27 35, 36)*. Проте з'являється все більше даних, що застосування активного ФК-посиленого ІП із додаванням одного активного препарату або кількох частково активних препаратів у

пацієнтів, які раніше отримували або не отримували лікування, може ефективно зменшити вірусне навантаження у більшості пацієнтів *(37–40)*. Активними препаратами є АРВ-препарати, підібрані на основі результатів тестування на резистентність з урахуванням історії лікування, щодо яких очікується, що вони мають таку саму противірусну активність, як за умови відсутності резистентності до конкретних препаратів; АРТ з частковою активністю – це терапія, в якій застосовуються препарати, що прогнозовано зменшують кількість РНК ВІЛ, але на меншу величину, ніж у випадку відсутності резистентності. Активність препарату, який надається пацієнтові, слід визначати для кожного пацієнта індивідуально. Активні препарати можуть бути новими препаратами вже наявних класів препаратів, які активні до штамів ВІЛ, резистентних до препаратів попереднього покоління того ж класу (наприклад, ETR, DRV, TPV та DTG). Активний препарат також може мати один з унікальних механізмів дії (наприклад, інгібітор злиття T-20, антагоніст CCR5 MVC у пацієнтів з вірусом, що не піддається виявленню з використанням CXCR4).

У разі виникнення певних мутацій резистентності до препаратів, деякі АРВ-препарати, а саме – DTG, DRV/r та LPV/r, слід приймати два рази на добу, а не один, задля досягнення більш високої концентрації препарату, активного щодо менш чутливого вірусу *(41, 42)*.

Коментар робочої групи МОЗ України

Враховуючи, що на момент розробки даної клінічної настанови в Україні доступ до тестування на резистентність обмежений через недостатнє державне фінансування та наявна лише одна референс-лабораторія, яка здійснює дослідження на резистентність, рішення стосовно заміни АРВ-препаратів в деяких випадках приймається емпірично.

Робота з визначальним вірусним навантаженням у різних клінічних ситуаціях

- **Показник РНК ВІЛ є вищим за порогову чутливість тест-систем та становить <200 копій/мл.** Необхідно підтвердити, що рівні РНК ВІЛ залишаються вищими за порогову чутливість тест-систем, оцінити дотримання режиму лікування, взаємодію препаратів (зокрема з безрецептурними препаратами та добавками), а також взаємодію препаратів із їжею. У пацієнтів, в яких рівень показника РНК ВІЛ-1 зазвичай є нижчим за порогову чутливість тест-систем та має транзиторне збільшення кількості РНК ВІЛ (тобто «сплески»), необов'язково змінювати схему лікування **(AII)** *(5)*. Проте не існує єдиної думки щодо ведення пацієнтів зі стійким рівнем РНК ВІЛ-1<200 копій/мл, що є вищим за порогову чутливість тест-систем, оскільки ризик розвитку резистентності залишається відносно низьким. Таким чином, ці пацієнти повинні дотримуватися своїх поточних схем та здійснювати моніторинг рівнів РНК ВІЛ щонайменше кожні 3 місяці для оцінки необхідності внесення змін до АРТ у майбутньому **(AIII)**.
- **Показник РНК ВІЛ-1 знаходиться в межах 200–1000 копій/мл.** Необхідно підтвердити, що рівні РНК ВІЛ-1 залишаються у зазначених межах, оцінити рівень дотримання режиму лікування та можливість взаємодії препаратів (зокрема з безрецептурними препаратами та добавками) між собою та з їжею. На відміну від пацієнтів зі стійкими рівнями РНК ВІЛ-1<200 копій/мл, в осіб з постійними рівнями РНК ВІЛ≥200 копій/мл часто розвивається резистентність до препаратів, особливо якщо РНК ВІЛ>500 копій/мл *(8, 9)*. Стійкий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові в межах 200–1000 копій/мл слід розглядати як вірусологічну невдачу; необхідно провести тестування на резистентність, особливо якщо РНК ВІЛ>500 копій/мл. При тестуванні на резистентність за умови відсутності мутацій рекомендується вести пацієнта, як описано нижче в пункті «Показник РНК ВІЛ-1>1000 копій/мл, резистентність до препаратів не виявлено». За умови виявлення резистентності рекомендується вести пацієнта, як описано нижче в пункті «Показник РНК ВІЛ-1>1000 копій/мл, виявлено

резистентність до препаратів». Якщо тестування на резистентність не можливо провести через низький рівень віремії, тоді рішення стосовно зміни АРВ-препаратів слід приймати на індивідуальній основі.

- **Показник РНК ВІЛ-1>1000 копій/мл, резистентність до препаратів не виявлено.** Цей сценарій майже завжди пов'язаний з неналежним дотриманням режиму лікування. Необхідно провести ретельну оцінку рівня дотримання режиму прийому схеми та виявити будь-які варіанти взаємодії препаратів між собою та з їжею. Слід враховувати час проведення тестування на резистентність (наприклад, пацієнт переважно чи повністю не дотримувався АРТ понад 4 тижні до проведення тестування?). Якщо поточна схема добре переноситься та не виявлено значущої взаємодії препаратів між собою або з їжею, доцільно продовжувати застосування цієї схеми. Якщо препарати погано переносяться пацієнтом або відзначено значну взаємодію препаратів між собою або з їжею, рекомендовано змінити схему. Через 2–4 тижні після продовження лікування або початку застосування нової схеми необхідно провести повторне тестування на вірусне навантаження; якщо вірусне навантаження залишається >500 копій/мл, слід провести генотипування для визначення появи стійкого штаму вірусу **(СІІІ)**.

- **Показник РНК ВІЛ-1>1000 копій/мл, виявлено резистентність до препаратів.** Наявність новіших АРВ-препаратів, зокрема деяких препаратів із новими механізмами дії, дозволяє пригнітити рівень РНК ВІЛ нижче порогової чутливості тест-систем у більшості таких пацієнтів. За цих умов вибір варіантів залежить від ступеня поточної резистентності до препаратів; такі клінічні сценарії розглянуто нижче.

Ведення вірусологічної невдачі в різних клінічних сценаріях

Вірусологічна невдача першої схеми

- **Вірусологічна невдача при застосуванні схеми ННІЗТ плюс НІЗТ.** Пацієнти, які зазнають невдачі при застосуванні схеми на основі ННІЗТ, часто мають вірусну резистентність до ННІЗТ з резистентністю до 3ТС та FTC або без неї. Хоча для таких пацієнтів існує кілька варіантів терапії, в декількох дослідженнях було вивчено дію ФК-посиленого ІП з НІЗТ або ІПЛІ *(43–45)*. У двох із цих досліджень з'ясовано, що схеми, які містять ІП/r, скомбінований з НІЗТ, були так само активні, як і схеми, що містять ІП/r, скомбінований з RAL *(43, 45)*. Два дослідження також показали вищі рівні вірусологічного пригнічення при застосуванні ІП/r плюс НІЗТ, ніж тільки ІП/r *(44, 45)*. На підставі цих досліджень навіть пацієнтам із резистентністю до НІЗТ часто можна призначати ФК-посилений ІП плюс НІЗТ або RAL **(АІ)**. Хоча в цих дослідженнях застосовувався LPV/r, цілком імовірно, що інші ФК-посилені ІП діятимуть подібно. Попри обмежені дані, ETR, ННІЗТ другого покоління, або інші ІПЛІ (наприклад, EVG або DTG), скомбіновані з ФК-посиленим ІП, також можуть бути варіантами лікування за цих умов.

- **Вірусологічна невдача при застосуванні схеми ФК-посиленого ІП плюс НІЗТ.** У цьому сценарії більшість пацієнтів не матиме жодної резистентності або матимуть резистентність лише до 3ТС та FTC *(46, 47)*. Невдачу такої схеми часто пов'язують із неналежним дотриманням режиму, взаємодією препаратів між собою або з їжею. За даними системного огляду багатьох рандомізованих досліджень невдачі схеми першої лінії, заснованої на ІП/r, продовження цієї схеми, за умови покращення дотримання режиму лікування, є так само ефективним, як і перехід на нові схеми із застосуванням препаратів нових класів або без них *(48)*. Необхідно провести тестування одночасно з оцінкою загального дотримання режиму схеми та її переносності. Якщо схема добре переноситься та відсутні побоювання щодо

взаємодії препаратів між собою або з їжею, її можна продовжити, сприяючи дотриманню режиму та здійснюючи моніторинг вірусного навантаження. І навпаки, якщо погана переносність або взаємодія препаратів між собою чи з їжею можуть сприяти вірусологічній невдачі, схему можна змінити: включити інший ФК-посилений ІП плюс НІЗТ (навіть якщо не всі НІЗТ є повністю активними) або замінити поточну схему на нову – не на основі ІП, яка включає понад дві повністю активні речовини **(АІІ)**.

- **Вірусологічна невдача при застосуванні схеми ІПЛІІ та НІЗТ.** Вірусологічна невдача схеми, яка включає RAL плюс два НІЗТ або EVG/c/TDF/FTC, може бути пов'язана з виникненням миттєвої резистентності до 3TC та FTC й, можливо, до ІПЛІІ *(49)*. Віруси з резистентністю до ІПЛІІ часто мають штам, все ще чутливий до DTG *(19)*. Навпаки, в осіб, які у клінічних випробуваннях зазнавали вірусологічної невдачі під час терапії першої лінії із застосуванням DTG плюс два НІЗТ, не відзначено розвитку фенотипової резистентності до DTG *(49)*. На сьогодні не існує даних клінічних випробувань, які могли б спрямувати терапію у випадках вірусологічної невдачі при застосуванні ІПЛІІ у схемах першої лінії, хоча цю інформацію, ймовірно, можна екстраполювати з даних про невдачі при застосуванні ННІЗТ. Отже, пацієнти з вірусологічною невдачею при застосуванні ІПЛІІ у схемах першої лінії повинні реагувати на ФК-посилений ІП плюс НІЗТ **(АІІ)**. ФК-посилений ІП плюс ІПЛІІ також може бути варіантом вибору для пацієнтів з відсутністю резистентності до ІПЛІІ **(ВІІ)**. У випадку, якщо вірус має резистентність до RAL та EVG, але залишається чутливим до DTG, можна застосовувати DTG в комбінації з ФК-посиленим ІП.

Вірусологічна невдача схеми другої лінії

- **Резистентність до препаратів з варіантами лікування, що дозволяють повне пригнічення вірусного навантаження.** Залежно від історії лікування і даних про резистентність до препаратів, можна передбачити доцільність включення до майбутніх схем повністю активного ФК-посиленого ІП. Наприклад, особи, в яких резистентність до ІП раніше не відзначено та під час лікування яких не застосовували непосилений ІП, ймовірно, мають вірус, повністю сприйнятливий до АРВ-препаратів класу ІП. У цьому випадку пригнічення вірусного навантаження повинно досягатися за рахунок застосування ФК-посиленого ІП, скомбінованого з НІЗТ або ІПЛІІ, за умови що вірус чутливий до ІПЛІІ. Якщо повністю активний ФК-посилений ІП не можливо застосувати, нова схема повинна включати щонайменше два, а краще – три повністю активні компоненти, якщо це можливо. Під час вибору препаратів, які буде включено до схеми, слід враховувати ймовірність того, що вони будуть активні, спираючись на історію лікування пацієнта, минулого та теперішнього тестування на резистентність до препаратів, а також тестування на тропізм, якщо розглядається варіант застосування антагоністу CCR5.

- **Мультирезистентність препаратів за відсутності варіантів лікування, що дозволяють повне пригнічення вірусного навантаження.** Застосування наявних на сьогодні АРВ-препаратів призвело до зниження кількості пацієнтів, які мають досвід вірусологічної невдачі та заміни схеми лікування через резистентність до різних класів препаратів *(50, 51)*. Попри цей прогрес, залишаються пацієнти, які мають досвід виникнення токсичних побічних ефектів та/або розвитку резистентності до всіх або більшості доступних зараз препаратів. Якщо неможливо досягти максимального пригнічення вірусного навантаження, цілями АРТ постають захист імунологічної функції, запобігання клінічному прогресуванню та мінімізація зростання резистентності до класів препаратів, які можуть зрештою включити нові препарати, важливі для майбутніх схем. Не існує єдиної думки щодо оптимального ведення таких пацієнтів. Якщо встановлено резистентність до ННІЗТ, T-20, EVG або

RAL, їх рідко продовжують застосовувати через обмаль доказів про доцільність їх збереження у схемі для стримання прогресування захворювання **(BII)**. Крім того, продовження застосування цих препаратів, зокрема ІПЛІ, може сприяти подальшому зростанню резистентності та виникненню перехресної резистентності в межах класу, що може обмежити варіанти майбутнього лікування. Необхідно зазначити, що навіть часткове пригнічення вірусного навантаження РНК ВІЛ-1 до >0,5 log10 копій/мл від базового вважається клінічно ефективним *(50, 52)*. Когортні дослідження надають докази того, що продовження терапії, навіть за наявності віремії та відсутності збільшення кількості лімфоцитів CD4, знижує ризик прогресування захворювання *(53)*. В інших когортних дослідженнях йдеться про тривалі імунологічні та клінічні переваги навіть при незначних зниженнях рівнів РНК ВІЛ-1 *(54, 55)*. Але попри всі ці можливі переваги, необхідно враховувати постійний ризик накопичення додаткових мутацій резистентних штамів. Загалом, додання одного повністю активного АРВ-препарату до схеми **не рекомендується** через ризик швидкого розвитку резистентності **(BII)**.

Пацієнти з наявною віремією, щодо яких не існує ефективних варіантів лікування із формуванням повністю пригнічувальної схеми, можуть стати кандидатами для наукових досліджень або розширених програм доступу, а також взяти участь у клінічному випробуванні нового препарату, як зазначено в регламентах FDA (http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm163982.htm). Інформація стосовно цих програм також може бути наявна у фармацевтичного виробника-спонсора.

- **Пацієнти, які раніше отримували лікування, мають підозру на резистентність до препаратів, потребують зміни схеми АРТ, але мають обмежений доступ до інформації** (наприклад, неповний або відсутній анамнез, відсутні медичні записи або результати тестування на резистентність). Необхідно докласти всіх зусиль, щоб отримати медичні записи пацієнта та попередні результати тестування на резистентність до препаратів; проте це не завжди можливо. Існує кілька стратегій ведення таких пацієнтів. Перша стратегія: знов розпочати недавню АРВ-схему та оцінити резистентність до препаратів упродовж 2–4 тижнів від початку лікування, щоб спрямувати вибір наступної схеми. Друга стратегія: почати застосування двох або трьох препаратів, які на основі історії лікування пацієнта мають бути активними.

Вірусологічна невдача внаслідок проникнення вірусу до ЦНС та вперше виявлені неврологічні симптоми

Про появу вперше виявлених ознак та симптомів з боку ЦНС повідомлялося як про рідкісну форму вірусологічної невдачі. В цих пацієнтів виявляють нові, зазвичай негострі, неврологічні симптоми, пов'язані з проривом ВІЛ-інфекції у зону ЦНС, незважаючи на пригнічення РНК ВІЛ у плазмі крові *(56, 57)*. Під час проведення клінічної оцінки виявляють відхилення на МРТ головного мозку, а також аномальні явища у спинномозковій рідині з лімфоцитарним плеоцитозом. Вимірювання РНК ВІЛ у спинномозковій рідині (якщо це можливо) показує вищі концентрації в ній, ніж у плазмі крові, і в більшості пацієнтів це свідчить про те, що вірус у спинномозковій рідині резистентний до препаратів. Тестування на резистентність ВІЛ до препаратів у спинномозковій рідині (якщо воно доступне) може бути використано для спрямування змін у схемі лікування відповідно до наведених вище принципів щодо резистентності ВІЛ до препаратів у плазмі крові **(CIII)**. Під час вибору препаратів для цих пацієнтів може бути доцільним врахування їхньої фармакокінетики щодо ЦНС **(CIII)**. Якщо тестування на резистентність ВІЛ до препаратів у спинномозковій рідині недоступне, схему можна змінити, спираючись на історію лікування пацієнта або прогнозоване проникнення препарату до ЦНС *(58–60)* **(CIII)**. Таке «нейросимптоматичне» формування стійкості вірусу в ЦНС слід відрізняти від:

- інших інфекцій ЦНС, що може викликати короткочасне підвищення РНК ВІЛ-1 у спинномозковій рідині (наприклад, оперізуючий лишай) *(61)*;

- випадкового виявлення безсимптомного незначного підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у спинномозковій рідині, подібного до «сплесків» у плазмі крові *(62)*;
- відносно поширеної хронічної, зазвичай незначної, нейрокогнітивної патології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без доказів вірусного прориву до ЦНС *(63)*.

Жоден з наведених випадків на сьогодні не вимагає змін в АРТ *(64)*.

Висновки

Загалом ведення пацієнтів, які раніше отримували лікування та зазнали вірусологічної невдачі, часто потребує поради експерта з метою коригування схеми АРТ, здатної пригнічувати вірус. Перед зміною схеми критично важливим є ретельно оцінити причину(и) вірусологічної невдачі, зокрема неповне дотримання режиму лікування, погану переносність препаратів, взаємодію препаратів та їжі, а також переглянути динаміку змін рівнів РНК ВІЛ-1 та кількості клітин CD4, історію лікування та результати тестування на резистентність до препаратів.

Якщо пригнічення РНК ВІЛ за допомогою затверджених на сьогодні препаратів неможливе, необхідно розглянути варіант застосування препаратів з наукових досліджень, шляхом участі пацієнтів у клінічних випробуваннях або програмах розширеного доступу/окремого пацієнта. Якщо пригнічення вірусного навантаження все ще недосяжне, при виборі схем необхідно орієнтуватися на мінімізацію токсичності та збереження варіантів лікування, які утримують кількість клітин CD4, з метою відкладення клінічного прогресування.

Література

1. Blair JM, Fagan JL, Frazier EL et al. Behavioral and clinical characteristics of persons receiving medical care for HIV infection – Medical Monitoring Project, United States, 2009. *MMWR Suppl*, 2014, 63(5): 1–22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941443
2. Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis*, 2004, 189(8): 1452–1465. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=15073683
3. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293(7): 817–829. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db= PubMed&dopt=Citation&list uids=15713771
4. Lima V, Harrigan R, Montaner JS. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(1): 3–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=19247185
5. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(2): 260–262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=19113986
6. Willig JH, Nevin CR, Raper JL et al. Cost ramifications of increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels by the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 1.0 viral load test. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54(4): 442–444. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt= Citation&list uids=20611035
7. Ribaudo H, Lennox J, Currier J et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/ml better than <50 copies/ml? An analysis of ACTG studies. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada, 2009.
8. Antiretroviral Therapy Cohort C. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2015, 29(3): 373–383. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686685
9. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*, 2015, 20(2): 165–175.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964403

10. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 587–596.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664333

11. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10): 1489–1496.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946221

12. Taiwo B, Gallien S, Aga S et al. HIV drug resistance evolution during persistent near-target viral suppression. *Antivir Ther*, 2010, 15: A38.

13. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16(7): 1039–1044.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11953470

14. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*, 2004, 18(7): 981–989.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15096800

15. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS*, 2000, 14(5): 499–507.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10780712

16. Mocroft A, Youle M, Moore A et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*, 2001, 15(2): 185–194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11216926

17. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*, 2010, 201(5): 662–671.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20102271

18. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(9): 1127–1134.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19417582

19. Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*, 2014, 210(3): 354–362.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446523

20. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. Structured treatment interruption in patients with mulrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, 349(9): 837–846.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12944569

21. Deeks SG, Wrin T, Liegler T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 472–480.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11172188

22. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 355–365.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18650513

23. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, 348(22): 2186–2195.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12773645

24. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, 348(22): 2175–2185.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12637625

25. Reynes J, Arasteh K, Clotet B et al. TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*, 2007, 21(8): 533–543.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17711378

26. Clotet B, Bellos N, Molina JM 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. *Lancet*, 2007, 369(9568): 1169–1178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17416261

27. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 339–354.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18650512

28. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*, 2009, 23(17): 2289–2300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19710593

29. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1429–1441.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18832244

30. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1442–1455.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18832245

31. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*, 2013, 382(9893): 700–708.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830355

32. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2005, 192(9): 1537–1544.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16206068

33. Deeks SG, Lu J, Hoh R et al. Interruption of enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J Infect Dis*, 2007, 195(3): 387–391.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17205477

34. Wirden M, Simon A, Schneider L et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(5): 1087–1090.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19717396

35. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, 2006, 368(9534): 466–475.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16890833

36. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 27–35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015077

37. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 572–580.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783988

38. Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942–1951.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103176

39. Second-Line Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2091–2099.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769235

40. Paton NI, Kityo C, Hoppe A et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 234–247.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014688

41. Prezista [package insert]. Food and Drug Administration. 2013.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021976s033,202895s010lbl.pdf Accessed February 11, 2014

42. Tivicay [package insert]. Food and Drug Administration. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf Accessed February 11, 2014

43. Second-Line Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2091–2099. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769235

44. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther*, 2012, 17(7): 1351–1361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075703

45. Paton NI, Kityo C, Hoppe A. A pragmatic randomised controlled strategy trial of three second-line treatment options for use in public health rollout programme settings: the Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial. Abstract WELBB02.2013. Presented at: 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2013). Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.

46. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*, 2011, 16(1): 99–108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21311113

47. Stebbing J, Nathan B, Jones R et al. Virological failure and subsequent resistance profiles in individuals exposed to atazanavir. *AIDS*, 2007, 21(13): 1826–1828. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690587

48. Zheng Y, Lambert C, Arendt V, Seguin-Devaux C. Virological and immunological outcomes of elvitegravir-based regimen in a treatment-naive HIV-2-infected patient. *AIDS*, 2014, 28(15): 2329–2331. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313590

49. White KL, Raffi F, Miller MD. Resistance analyses of integrase strand transfer inhibitors within phase 3 clinical trials of treatment-naive patients. *Viruses*, 2014, 6(7): 2858–2879. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054884

50. De Luca A, Dunn D, Zazzi M et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. *J Infect Dis*, 2013, 207(8): 1216–1220. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324

51. Paquet AC, Solberg OD, Napolitano LA et al. A decade of HIV-1 drug resistance in the United States: trends and characteristics in a large protease/reverse transcriptase and co-receptor tropism database from 2003 to 2012. *Antivir Ther*, 2014, 19(4): 435–441. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518099

52. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*, 1999, 13(7): 797–804. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10357378

53. Miller V, Sabin C, Hertogs K et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*, 2000, 14(18): 2857–2867. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11153667

54. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS et al. 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. *Lancet*, 2004, 364(9428): 51–62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15234856

55. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37(1): 1147–1154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15319674

56. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(5): 773–778. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20100092

57. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS*, 2012, 26(14): 1765–1774. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614889

58. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*, 2011, 19(4): 137–142.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156215

59. Letendre SL, Mills AM, Tashima KT et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(7): 1032–1037.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24944232

60. Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretrovirals in the central nervous system. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(10): 891–906.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25200312

61. Moling O, Rossi P, Rimenti G, Vedovelli C, Mian P. Varicella-zoster virus meningitis and cerebrospinal fluid HIV RNA. *Scand J Infect Dis*, 2001, 33(5): 398–399.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440237

62. Eden A, Fuchs D, Hagberg L et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*, 2010, 202(12): 1819–1825.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21050119

63. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*, 2011, 17(1): 3–16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21174240

64. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(7): 1015–1022.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352352

Низький рівень відновлення клітин CD4 та стійкі процеси запалення на фоні пригнічення вірусного навантаження

(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Рекомендації Комісії
• Рівні захворюваності та смертності, пов'язані й не пов'язані зі СНІДом, серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів підвищуються, незважаючи на пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, та є прогнозованими на підставі постійно низького показника кількості Т-лімфоцитів CD4 та/або постійної імунної активації. • Не рекомендовано проводити інтенсифікацію АРТ шляхом додавання АРВ-препаратів до пригнічувальної схеми АРТ, оскільки це не призводить до стійкого відновлення клітин CD4 або не зменшує імунну активацію **(AI)**. • В осіб з пригніченим вірусним навантаженням не рекомендовано проводити заміну одного класу АРВ-препаратів на інший, оскільки це не призводить до стійкого відновлення клітин CD4 або не зменшує імунну активацію **(BIII)**. • На сьогодні не рекомендовано жодних втручань для збільшення кількості клітин CD4 та/або зниження імунної активації (зокрема, не рекомендовано застосування інтерлейкіну-2), оскільки не доведено їхню здатність знизити рівень захворюваності або смертності під час пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ **(AI)**. • Не рекомендовано проводити моніторинг маркерів імунної активації та запалення, оскільки жодне імунологічно спрямоване втручання не призвело до покращення здоров'я осіб з аномально високими рівнями біомаркерів, і багато маркерів, які прогнозують захворюваність та смертність, широко варіюють серед пацієнтів **(AII)**. • Через відсутність доведених втручань, які покращують відновлення клітин CD4 та/або пригнічують процеси запалення, слід зосередити зусилля на мінливих факторах ризику виникнення хронічних захворювань (наприклад, заохочення до відмови від куріння та ведення здорового способу життя (здорове харчування, фізичні вправи); лікування гіпертонії, гіперліпідемії) **(AII)**.

Незважаючи на помітні зрушення в АРТ, рівні захворюваності та смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб продовжують залишатися вищими, ніж серед загального населення, особливо коли терапія відкладена до більш пізніх стадій захворювання. Це пов'язано з ССЗ, багатьма видами раку, непов'язаними зі СНІДом, інфекціями, не пов'язаними зі СНІДом, хронічною обструктивною хворобою легень, остеопорозом, діабетом II типу, тромбоемболією, захворюваннями печінки, нирок, нейрокогнітивною дисфункцією (*1)*. Хоча певна поведінка, що впливає на здоров'я, і токсичність АРВ-препаратів можуть також зумовлювати підвищення ризику захворюваності та смерті, ймовірно, цей ризик також зумовлюють низький рівень відновлення клітин CD4, постійна активація імунної системи та процеси запалення.

Низький рівень відновлення клітин CD4

Поки зберігається пригнічення вірусного навантаження внаслідок проведення АРТ, кількість клітин CD4 в периферичній крові більшості ВІЛ-інфікованих осіб продовжуватиме зростати, принаймні протягом десяти років. Рівень відновлення клітин CD4 зазвичай є найшвидшим у перші 3 місяці АРТ, надалі відбувається поступове підвищення їх кількості впродовж часу *(2–4)*. Якщо під час проведення АРТ зберігається пригнічення вірусного навантаження, у більшості хворих зрештою кількість лімфоцитів

CD4 відновиться в межах норми (>500 клітин/мм^3); проте приблизно у 15–20% пацієнтів, які починають АРТ з дуже незначною кількістю CD4 (<200 клітин/мм^3), можна спостерігати аномально низьку кількість клітин CD4 *(3–5)*. Ранній початок АРТ у нещодавно ВІЛ-інфікованих осіб, ймовірно, забезпечує найкращу можливість для максимального відновлення клітин CD4 *(6)*.

Постійно низькі показники кількості клітин CD4, незважаючи на пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, пов'язані з підвищеним ризиком захворюваності та смертністю. Наприклад, ВІЛ-інфіковані особи з кількістю клітин CD4<200 клітин/мм^3, незважаючи на дотримання пригнічувальної АРТ протягом щонайменше трьох років, мали у 2,6 разу вищий ризик смертності, ніж особи з більшою кількістю лімфоцитів CD4 *(7)*. Нижчі показники кількості клітин CD4 на фоні пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ пов'язані з підвищеним ризиком захворюваності та смертністю, не зумовленими СНІДом *(8–11)*, зокрема виникнення ССЗ *(12)*, переломів внаслідок остеопорозу *(13)*, захворювань печінки *(14)*, різних видів раку, інфекційних захворювань *(15)*. Прогностичне значення вищої кількості клітин CD4, ймовірно, охоплює всі діапазони кількості клітин CD4, хоча додаткові переваги важче розрізнити, коли кількість CD4 збільшується до >500 клітин/мм^3 *(16)*.

Осіб з повільним відновленням клітин CD4 необхідно перевірити на наявність лімфопенії, яка піддається лікуванню. Необхідно переглянути супутні препарати, зокрема ті, що зменшують кількість білих кров'яних клітин або, особливо, кількість клітин CD4, зокрема препарати для хіміотерапії при захворюванні на рак, інтерферон, ZDV *(17)* або комбінація TDF та ddI *(18, 19)*. Якщо можливо, ці препарати необхідно замінити іншими або припинити їх застосування. Неліковані коінфекції (наприклад, ВГС, ВІЛ-2) та серйозні медичні стани (наприклад, наявність злоякісної пухлини) також слід розглядати як можливі причини лімфопенії CD4, зокрема в осіб з послідовно знижуваною кількістю клітин CD4 та/або у пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4 завжди нижче 100 клітин/мм^3. У багатьох випадках не вдається виявити жодних об'єктивних причин неналежної імунологічної відповіді.

Незважаючи на переконливі докази, що поєднують низьку кількість клітин CD4 та підвищену захворюваність під час пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, жодні додаткові методи лікування, що підвищують кількість клітин CD4 за межами рівнів, яких можна досягти при використанні тільки АРТ, не довели своєї здатності знижувати рівень захворюваності або смертності. Додавання АРВ-препаратів до схеми АРТ, яка вже є пригнічувальною, не підвищує рівень відновлення кількості клітин CD4 *(20–25)*, не зменшує рівень захворюваності або смертності. Тому інтенсифікацію АРТ не рекомендовано як стратегію для покращення відновлення кількості клітин CD4 **(AI)**. В осіб, у яких зберігається пригнічення вірусного навантаження, не рекомендовано заміну одних класів АРВ-препаратів іншими в межах пригнічувальної схеми, оскільки це також не забезпечує постійного покращення відновлення кількості клітин CD4 **(B-III)** *(26)*. У двох великих клінічних випробуваннях, проведених для оцінки впливу на клінічні результати (СНІД та смерть), оцінювали роль інтерлейкіну-2, імунотерапії в підвищенні рівня відновлення кількості клітин CD4. Додаткова терапія з використанням інтерлейкіну-2 зумовила збільшення кількості клітин CD4, але без значущої клінічної користі. Тому призначення інтерлейкіну-2 **не рекомендовано (AI)** *(27)*. Інші види імунотерапії, які підвищують кількість клітин CD4 (наприклад, гормон росту, інтерлейкін-7), зараз досліджують. Проте жоден з видів терапії не оцінювали у клінічних випробуваннях з визначеними клінічними результатами; тому невідомо, чи даватиме клінічну користь будь-який з цих підходів. Зараз такі варіанти імунотерапії не слід використовувати в контексті клінічних випробувань.

Стійка активація імунної системи та процеси запалення

Незважаючи на те, що слабке відновлення клітин CD4, ймовірно, впливає на рівень

захворюваності та смертності за умови пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, постійна активація імунної системи та запалення привертають все більшу увагу як потенційно незалежні посередники ризику. ВІЛ-інфекція спричинює підвищення активації імунної системи та запалення – симптомів, які спостерігаються під час гострої інфекції, є постійними впродовж хронічної нелікованої інфекції та прогнозують більш швидке зниження кількості клітин CD4 та прогресування до стадії СНІДу і смерті незалежно від рівня РНК ВІЛ у плазмі крові *(28)*. Під час АРТ активація імунної системи знижується, і вона часто залишається на аномальних рівнях у багатьох ВІЛ-інфікованих осіб, в яких зберігається довготривале пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, навіть в осіб з відновленням кількості клітин CD4 до нормальних рівнів *(29, 30)*. Маркери імунної активація та запалення (наприклад, інтерлейкін-6, D-димер, hs-CRP) також визначають смертність і неспричинену СНІДом захворюваність протягом пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, включаючи ССЗ та тромбоемболічні ускладнення, рак, нейрокогнітівні дисфункції та немічність *(28)*. Хоча в осіб з низьким рівнем відновлення клітин CD4 (тобто з постійною кількістю <350 клітин/мм^3) спостерігається тенденція до більшої імунної активації та запалення, ніж в осіб з більш високим рівнем відновлення клітин CD4 *(29)*, зв'язок між природною імунною активацією, процесами запалення та захворюваністю/смертністю багато в чому не залежить від кількості клітин CD4 *(31, 32)*. Клінічно доведено, що навіть в осіб з кількістю CD4>500 клітин/мм^3 активація імунної системи та запалення сприяють захворюваності та смертності *(33)*. Отже, природна імунна активація та запалення є потенційно важливими цілями для майбутніх втручань.

Хоча основні рушії стійкої імунної активації протягом АРТ не до кінця зрозумілі, ймовірно, важливу роль відіграють стійкість ВІЛ, коінфекції та мікробна транслокація *(28)*. Втручання для зменшення впливу кожного з цих ймовірних рушіїв зараз досліджуються. Важливо, що додавання АРВ-препаратів до вже пригнічувальної схеми АРТ (інтенсифікація АРТ) не забезпечує послідовного покращення активації імунної системи *(20–23, 25)*. Проте деякі дослідження показали, що заміна однієї схеми АРТ іншою з більш сприятливим ліпідним профілем може покращити показники деяких маркерів імунної активації та запалення *(34, 35)*, але ці дослідження мають обмеження. Таким чином, модифікацію АРТ на сьогодні не рекомендовано як стратегію зменшення імунної активації **(BIII)**. Зараз вивчають інші препарати широкого застосування з протизапальними властивостями (наприклад, статини, ацетилсаліцилова кислота), і попередні дані свідчать про спроможність деяких з них щодо зниження імунної активації під час лікування ВІЛ-інфекції *(36, 37)*. Однак через те, що жодне втручання, спеціально спрямоване на імунну активацію або запалення, не вивчалося в клінічних випробуваннях з визначеними клінічними результатами під час лікування ВІЛ-інфекції, на сьогодні не рекомендовано жодних втручань для зменшення імунної активації.

З огляду на відсутність втручань з доведеною ефективністю, зараз нема чіткого обґрунтування для моніторингу рівнів імунної активації та запалення під час лікування ВІЛ-інфекції. Крім того, багато маркерів запалення, які визначають захворюваність та смертність, значущо варіюють серед ВІЛ-інфікованих осіб. Тому клінічний моніторинг за допомогою маркерів активації імунної системи або запалення на сьогодні проводити не рекомендовано **(AII)**. Цілями надання допомоги для скорочення хронічної захворюваності та смертності, непов'язаної зі СНІДом, повинні бути збереження пригнічення вірусного навантаження за допомогою АРТ, розробка стратегій для зменшення кількості факторів ризику (наприклад, відмова від куріння, здорове харчування та фізичні вправи) та ведення хронічних супутніх захворювань, таких як гіпертонія, гіперліпідемія та діабет **(AII)**.

Література

1. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med,* 2011, 62: 141–155. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21090961

2. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001, 15(11): 1369–1377. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11504958

3. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(6): 787–794. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193107

4. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS*, 2010, 24(12): 1867–1876. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467286

5. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3): 441–446. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205456

6. Le T, Wright EJ, Smith DM et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2013, 368(3): 218–230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323898

7. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1312–1321. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457342

8. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm^3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration{dagger}. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(2): 433–445. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493325

9. Baker JV, Peng G, Rapkin J et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*, 2008, 22(7): 841–848. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18427202

10. Achhra AC, Amin J, Law MG et al. Immunodeficiency and the risk of serious clinical endpoints in a well studied cohort of treated HIV-infected patients. *AIDS*, 2010, 24(12): 1877–1886. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20588170

11. Smurzynski M, Wu K, Benson CA, Bosch RJ, Collier AC, Koletar SL. Relationship between CD4+ T-cell counts/HIV-1 RNA plasma viral load and AIDS-defining events among persons followed in the ACTG longitudinal linked randomized trials study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(1): 117–127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20622677

12. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(4): 435–447. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20597691

13. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(3): 205–210. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21522014

14. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15): 1632–1641. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908797

15. Monforte A, Abrams D, Pradier C et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*, 2008, 22(16): 2143–2153. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18832878

16. Young J, Psichogiou M, Meyer L et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med*, 2012, 9(3): e1001194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448150

17. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*, 2007, 21(8): 939–946. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457087

18. Barrios A, Rendon A, Negredo E 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15802975

19. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(6): 901–905.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107993

20. Gandhi RT, Zheng L, Bosch RJ et al. The effect of raltegravir intensification on low-level residual viremia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *PLoS Med*, 2010, 7(8): e1000321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20711481

21. Hatano H, Strain MC, Scherzer R et al. Increase in 2-Long Terminal Repeat Circles and Decrease in D-dimer After Raltegravir Intensification in Patients With Treated HIV Infection: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1436–1442.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975885

22. Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood*, 2013, 121(23): 4635–4646.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23589670

23. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(23): 9403–9408.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19470482

24. Cuzin L, Trabelsi S, Delobel P et al. Maraviroc intensification of stable antiviral therapy in HIV-1-infected patients with poor immune restoration: MARIMUNO-ANRS 145 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(5): 557–564.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986949

25. Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*, 2010, 16(4): 460–465.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20228817

26. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*, 2010, 24(11): 1697–1707.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467288

27. Abrams D, Levy Y, Losso MH et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 2009, 361(16): 1548–1559.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19828532

28. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol*, 2013, 119: 51–83.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886064

29. Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT et al. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. *J Infect Dis*, 2011, 204(8): 1217–1226.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917895

30. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, 187(10): 1534–1543.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12721933

31. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B et al. Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis*, 2014, 210(8): 1228–1238.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755434

32. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ et al. Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*, 2014, 210(8): 1248–1259.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795473

33. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(3): 316–322.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581689

34. Martinez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*, 2012, 26(18): 2315–2326.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018438

35. Lake JE, McComsey GA, Hulgan T et al. Switch to raltegravir decreases soluble CD14 in virologically suppressed overweight women: the Women, Integrase and Fat Accumulation Trial. *HIV Med*, 2014, 15(7): 431–441.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506429

36. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM et al. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(4): 588–595. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24253250

37. O'Brien M, Montenont E, Hu L et al. Aspirin attenuates platelet activation and immune activation in HIV-1-infected subjects on antiretroviral therapy: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(3): 280–288. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406976

Заміна схеми терапії на фоні пригнічення вірусного навантаження
(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• Досягнення у сфері АРТ та краще розуміння резистентності ВІЛ до препаратів надають можливості у деяких ситуаціях приймати рішення щодо заміни ефективної схеми на альтернативну. • Основним принципом заміни схеми є збереження пригнічення вірусного навантаження без загрози для майбутніх варіантів лікування **(AI)**. • Перед вибором нової схеми АРТ критично важливо переглянути повний АРВ-анамнез пацієнта, включаючи вірусологічні відповіді, попередні токсичні ефекти, пов'язані із застосуванням АРВ-препаратів, та, за можливості, кумулятивні результати тестування на резистентність **(AI)**. • Заміну схеми можуть зумовити виникнення побічних ефектів, доступність АРВ-препаратів з покращеним профілем безпечності або бажання спростити схему. Заміни всередині класу та між класами препаратів зазвичай можуть зберігати пригнічення вірусного навантаження за умови відсутності резистентності вірусу до АРВ-препаратів у новій схемі **(AI)**. • У кількох дослідженнях або когортних дослідженнях було досліджено монотерапію з посиленим інгібітором протеаз (PI) або інгібітором перенесення ланцюга інтегрази (INSTI), що пов'язано з неприйнятним рівнем вірусологічної невдачі та розвитком резистентності; отже, монотерапія як стратегія переключення **не рекомендується** **(AII)**. • При переході на АРВ-схему у пацієнта з коінфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) / ВІЛ, АРВ-препарати, активні проти інфекції ВГВ, повинні продовжуватися як частина нової схеми. Припинення вживання цих препаратів може спричинити серйозне гепатоцелюлярне пошкодження внаслідок реактивації ВГВ. • Необхідно враховувати рекомендації фахівця з ВІЛ-інфекції, якщо розглядається заміна схеми у пацієнта з резистентністю до одного або більше класів препаратів в анамнезі **(BIII)**. • Впродовж перших трьох місяців після заміни схеми рекомендовано проводити більш інтенсивний моніторинг для оцінювання переносності, пригнічення вірусного навантаження, дотримання режиму та відстеження змін лабораторних показників **(AIII)**.

З доступною на сьогодні АРТ більшість ВІЛ-інфікованих пацієнтів може досягти пригнічення вірусного навантаження та підтримувати його. Крім того, досягнення в лікуванні, краще розуміння резистентності до препаратів за деяких умов створюють можливості для розгляду заміни ефективної схеми на альтернативну (*див.* нижче). При прийнятті рішення про таку заміну клініцистам слід враховувати кілька ключових принципів, щоб підтримувати вірусологічну супресію, одночасно вирішуючи проблеми поточної схеми лікування.

Підстави для прийняття рішення про заміну схеми АРТ на фоні пригнічення вірусного навантаження

- Спростити схему шляхом зменшення обсягу ліків для прийому та частоти прийому відповідно до дозування.
- Покращити переносність та знизити коротко- або довготривалу токсичність (для отримання більш детальної інформації *див.* підрозділ «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів», Таблицю 15).

- Запобігти взаємодії препаратів або зменшити її (*див.* розділ «Взаємодія препаратів»).
- Дотриматися вимог щодо харчування або до споживання рідини.
- Створити можливості для оптимального застосування АРТ під час вагітності або в разі настання вагітності (*див.* Перинатальну настанову).
- Зменшити витрати (*див.* підрозділ «Міркування щодо коштів та антиретровірусної терапії»).
- Замінити частий парентеральний прийом Т-20 пероральним препаратом, який краще переноситься.

Загальні принципи заміни схеми

Головний принцип заміни схеми терапії – підтримання пригнічення вірусного навантаження без загрози щодо майбутніх варіантів лікування **(AI)**. Якщо заміна схеми призводить до вірусологічної невдачі з появою нових мутацій резистентних штамів, пацієнт може потребувати більш складних або дорожчих схем лікування.

Перед будь-якою заміною в лікуванні необхідно переглянути повний АРВ-анамнез пацієнта, включаючи вірусологічні відповіді, попередні токсичні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням АРВ-препаратів, і кумулятивні результати тестування на резистентність, якщо це можливо **(AI).**

Якщо пацієнт зі штамом ВІЛ дикого типу, набутим до початку АРТ, досягає пригнічення та утримання вірусного навантаження після початку АРТ, можна припустити, що під час перебування пацієнта на пригнічувальній схемі АРТ не відбулося нових мутацій резистентних штамів.

Пройшовши селекцію одного разу, штам резистентного вірусу зазвичай архівується у резервуарі ВІЛ та може знову виникнути при відповідному селективному тиску препаратів, навіть якщо його не виявлено у недавньому тестуванні пацієнта на резистентність. Якщо дані про резистентність відсутні, часто можна дійти висновку про резистентність на основі анамнезу пацієнта. Наприклад, пацієнт, який в минулому зазнав вірусологічної невдачі при застосуванні схеми із вмістом 3TC або FTC, ймовірно має заміщення M184V, навіть якщо це не задокументовано. Для пацієнтів із задокументованою невдачею при застосуванні схеми із вмістом ННІЗТ, EVG або RAL можна також припустити резистентність до цих препаратів, оскільки вони мають нижчий бар'єр до резистентності. Якщо існує невизначеність щодо попередньої резистентності, зазвичай не рекомендовано змінювати пригнічувальну схему АРТ, якщо тільки нова схема не буде настільки ж активною проти потенційно резистентного вірусу, як і поточна пригнічувальна схема. Якщо є намір заміни схеми у пацієнта з резистентністю до одного або більше класів препаратів в анамнезі, рекомендована консультація фахівця з ВІЛ-інфекції.

Комерційно доступний тест збільшує (шляхом ампліфікації) вірусну ДНК у зразку цільної крові, щоб виявити наявність архівованих мутацій резистентних штамів у пацієнтів з пригніченою РНК ВІЛ. Його важливість для клінічної практики все ще оцінюється (*див.* підрозділ «Тестування на резистентність до препаратів»).

Упродовж перших трьох місяців після заміни схеми рекомендовано проводити більш інтенсивний моніторинг для оцінки переносності, пригнічення вірусного навантаження, дотримання режиму та відстеження змін лабораторних показників (*див.* нижче).

Особливі міркування щодо заміни схем (див. також підрозділ «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів»)

Стратегії з доведеними підтримувальними доказами

Заміни всередині класу препаратів, зумовлені виникненням побічних ефектів або доступністю АРВ-препаратів того самого класу, які пропонують кращий профіль безпечності, зниження частоти прийому відповідно до дозування або менший обсяг ліків для прийому, зазвичай зберігають пригнічення вірусного навантаження за умови відсутності резистентності вірусу до нового АРВ-препарату. Деякі приклади стратегій

заміни всередині класу: заміна EFV на RPV *(2)*, TDF на TAF *(3)*, RAL на EVG/c *(4)* або DTG, ІП/r на ІП/c, ATV/c або ATV/r на ATV (коли застосовується з ABC/3TC) *(5–7)*.

Заміни між класами певною мірою зберігають пригнічення вірусного навантаження за умови відсутності резистентності до інших компонентів схеми. Деякі приклади стратегій заміни між класами: заміна посиленого ІП на RPV *(8)*, заміна ННІЗТ або посиленого ІП на ІПЛІ *(9, 10)*. Проте таких замін необхідно уникати, якщо є хоч якийсь сумнів щодо дії інших препаратів у схемі.

ІП/r плюс 3TC/FTC

З'являється все більше доказів того, що схема на основі ІП/r плюс 3TC/FTC може зберігати пригнічення вірусного навантаження в осіб, які раніше не отримували АРТ, без початкових мутацій резистентності штамів *(11)* та у пацієнтів зі стійким пригніченням вірусного навантаження *(12)*. Приклади таких схем включають LPV/r плюс 3TC *(12)* та ATV/r плюс 3TC *(13)*. Зараз триває дослідження, в якому оцінюють схему DRV/r плюс 3TC. ІП/r плюс 3TC може бути варіантом вибору, коли застосування TDF, TAF або ABC протипоказане або небажане.

Стратегії, які зараз оцінюються

Деякі стратегії зміни схем (наведені нижче) серед пацієнтів з пригніченням вірусного навантаження зараз досліджуються. Ці стратегії ще не можуть бути рекомендованими за більшості обставин, доки не будуть доступні подальші докази.

ІП/r плюс ІПЛІ

Комбінацію ІП/r плюс ІПЛІ (DRV/r плюс RAL) вивчали серед пацієнтів, які раніше не отримували АРТ. На 96-му тижні застосування комбінації DRV/r плюс RAL не поступалося комбінації DRV/r плюс TDF/FTC з огляду на частку пацієнтів, які досягли пригнічення вірусного навантаження. Проте в пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4 до початку лікування (<200 клітин/мм^3) та високим рівнем вірусного навантаження (>100 000 копій/мл) застосування комбінації DRV/r плюс RAL поступалося DRV/r плюс TDF/FTC *(14)*. Ефективність заміни на DRV/r плюс RAL у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням та без резистентності до DRV або RAL не вивчено. В іншому дослідженні пацієнти з пригніченим вірусним навантаженням перейшли на схему ATV/r плюс RAL або ATV/r плюс TDF/FTC. Ця заміна схеми була пов'язана з вищим рівнем вірусологічної невдачі та випадками припинення лікування, ніж заміна на ATV/r плюс TDF/FTC *(15)*. Схему ATV/r плюс RAL на сьогодні не рекомендовано до застосування.

EVG/c/TDF/FTC плюс DRV

Схема у форматі єдиної таблетки EVG/c/TDF/FTC плюс DRV виявилася перспективною як стратегія спрощення для пацієнтів зі складними схемами порятунку *(16)*. Недавнє дослідження охопило 135 пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, які отримували АРТ із вмістом DRV та мали резистентність до двох і більше класів АРВ-препаратів, але не мали резистентності до ІПЛІ. Потім пацієнтів перевели на схему EVG/c/TDF/FTC плюс DRV. На 24-му тижні 97% пацієнтів зберігали пригнічення вірусного навантаження. Обсяг ліків для прийому було скорочено в середньому з п'яти до двох таблеток. Проте на сьогодні недостатньо доказів на підтримку такої схеми заміни АРТ, крім як у добре контрольованому клінічному дослідженні або за певних обставин.

DTG плюс 3TC або FTC

У невеликому (20 пацієнтів) неконтрольованому дослідженні при застосуванні DTG плюс 3TC у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, на 24-му тижні було досягнуто пригнічення вірусного навантаження із подальшим його збереженням *(17)*. Триває клінічне випробування з дослідження цієї схеми як варіанту підтримувальної терапії у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням, що не мають доказів резистентності до НІЗТ, ІПЛІ

або ІП. Проте на сьогодні недостатньо доказів на підтримку застосування такої схеми, крім як у добре контрольованому клінічному дослідженні.

Стратегії, які не рекомендовано до застосування

Монотерапія ІП/r

Стратегія заміни однієї схеми АРТ на монотерапію ІП/r у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням оцінювали в кількох дослідженнях. Підґрунтям цієї стратегії є уникнення токсичних ефектів НІЗТ та зниження вартості з одночасним використанням вищого бар'єру ІП до резистентності. Монотерапія ІП/r підтримує пригнічення вірусного навантаження у більшості пацієнтів, але на дещо нижчому рівні, ніж стандартна терапія, яка включає два НІЗТ *(18, 19)*. Низькорівнева віремія, що досягається без виникнення резистентності до ІП, стає більш звичною під час застосування монотерапії. У більшості досліджень поновлення прийому НІЗТ у пацієнтів, які зазнають відновлення низьких показників вірусного навантаження, призводить до повторного пригнічення вірусного навантаження *(20–23)*.

З огляду на результати цих досліджень, монотерапії ІП/r необхідно загалом уникати **(BI)**. Клінічних випробувань, у яких би оцінювали застосування комбінованих ІП/r як монотерапії або ж порівнювали доступні схеми монотерапії ІП/r, не проводили.

Перехід на MVC

Застосування корецепторів у пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням можна визначати на основі провірусної ДНК, виділеної з мононуклеарних клітин периферичної крові. Якщо цей тест ідентифікує R5-тропний вірус, потенційно компонент схеми пацієнта можна замінити на MVC *(11, 12)*. Хоча застосування MVC після визначення тропізму ДНК можливе, цю стратегію не рекомендовано до застосування, доки не буде отримано переконливих даних з більших клінічних досліджень (*див.* підрозділ «Методи визначення тропізму вірусу до корецепторів»).

Коментар робочої групи МОЗ України

> На момент розробки даної клінічної настанови визначення тропізму ВІЛ до корецепторів є недоступним в Україні.

Моніторинг після зміни схеми лікування

Після зміни схеми лікування слід протягом кількох місяців ретельніше спостерігати за станом пацієнтів (тобто відвідування клініки чи телефонний дзвінок через 1–2 тижні після зміни схеми та визначення вірусного навантаження з метою перевірки на поворотну віремію через 4–8 тижнів після заміни). Метою більш інтенсивного моніторингу є оцінка ступеня переносності препарату та проведення цільових лабораторних досліджень, якщо в пацієнта на момент початку лікування були наявними відхилення лабораторних показників або є потенційні побоювання щодо нової схеми. Наприклад, якщо були відхилення ліпідних показників та/або були підстави для заміни АРВ-препаратів, або є побоювання щодо нової схеми, через три місяці після зміни терапії слід визначити рівні холестеринових фракцій та ТГ натщесерце. Якщо під час цього візиту (через три місяці після заміни схеми) відсутні будь-які нові скарги, відхилення лабораторних показників або докази виникнення поворотної віремії, клінічний та лабораторний моніторинг пацієнта можна повернути до звичайного графіку (*див.* підрозділ «Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії»).

Література

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2016. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf Accessed June 15, 2016

2. Mills AM, Cohen C, Dejesus E et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*, 2013, 14(5): 216–223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144898

3. Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*, 2016, 3(4): e158–e165. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036991

4. Mills A, Crofoot G, Ortiz R et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials*, 2014, 15(2): 51–56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710918

5. Squires KE, Young B, DeJesus E et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials*, 2012, 13(5): 233–244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23134624

6. Ghosn J, Carosi G, Moreno S et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther*, 2010, 15(7): 993–1002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041914

7. Wohl DA, Bhatti L, Small CB et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med*, 2016, 17(2): 106–117. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176344

8. Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS*, 2014, 28(3): 335–344. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670520

9. Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b noninferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 590–599. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908550

10. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 581–589. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908551

11. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 572–580. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783988

12. Arribas JR, Girard PM, Landman R et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 785–792. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062880

13. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 775–784. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062881

14. Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised noninferiority trial. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942–1951.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103176

15. van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM et al. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 71(5): 538–543.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605505

16. Huhn G, Tebas P, Gallant J. Strategic simplification: The efficacy and safety of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamde (E/C/F/TAF) plus darunavir (DRV) in treatment-experienced HIV-1 infected adults. Presented at: ID Week. San Diego, CA. 2015.

17. Figueroa MI, Sued O, Patterson P, Gun A, Rolon MJ, Cahn P. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV narve patients: First results of the PADDLE Trials. Presented at: 15th European AIDS Conference. Barcelona, Spain. 2015.

18. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*, 2009, 23(3): 279–291.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114854

19. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*, 2012, 13(7): 398–405.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413874

20. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *AIDS*, 2012, 26(18): 2345–2350.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695301

21. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(4): 417–422.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159658

22. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*, 2010, 24(15): 2365–2374.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20802297

23. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS*, 2007, 21(10): 1309–1315.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545707

24. Bonjoch A, Pou C, Perez-Alvarez N et al. Switching the third drug of antiretroviral therapy to maraviroc in aviraemic subjects: a pilot, prospective, randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(6): 1382–1387.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354282

25. Vitiello P, Brudney D, MacCartney M et al. Responses to switching to maraviroc-based antiretroviral therapy in treated patients with suppressed plasma HIV-1-RNA load. *Intervirology*, 2012, 55(2): 172–178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286889

Зв'язок «препарат–відповідь» та терапевтичний моніторинг ліків щодо антиретровірусних препаратів
(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Рекомендації Комісії
• ТМЛ щодо АРВ-препаратів для рутинного застосування у веденні ВІЛ-інфікованих пацієнтів не рекомендовано **(ВІІ)**. • ТМЛ може розглядатися в окремих клінічних сценаріях.

Інформація про зв'язок між системним впливом (або концентрацією) препарату та відповіддю (стійкою та/або недостатньою) є ключовим моментом вибору дози препарату, розуміння того, чому пацієнти можуть по-різному реагувати на той самий препарат і дозу, та розробки стратегій щодо оптимізації відповіді та переносності препарату.

ТМЛ – це стратегія, яка застосовується для того, щоб спрямувати дозування певних антиаритмічних, протисудомних, протипухлинних та протимікробних речовин за допомогою вимірюваних концентрацій препаратів з метою підвищення ймовірності досягнення бажаного безпечного терапевтичного ефекту. Препарати, придатні для ТЛМ, характеризуються вивченим зв'язком «препарат–відповідь» та терапевтичним діапазоном концентрацій. Терапевтичний діапазон – це діапазон концентрацій, встановлених шляхом проведення клінічних досліджень, які пов'язані з більшою ймовірністю досягнення бажаної терапевтичної відповіді та/або зменшення частоти виникнення побічних реакцій, пов'язаних з препаратом.

Кілька АРВ-препаратів відповідають більшості характеристик препаратів, придатних для стратегії ТМЛ *(1)*. Зокрема, концентрації деяких АРВ-препаратів значно варіюють між пацієнтами; інші АРВ-препарати мають відомі концентрації, пов'язані з ефективністю та/або токсичністю; у випадку інших препаратів дані невеликих проспективних досліджень свідчать, що ТМЛ покращив вірусологічну відповідь та/або знизив кількість виникнення випадків токсичних ефектів, пов'язаних з концентрацією препаратів *(2, 3)*.

Проте ТМЛ щодо АРВ-препаратів не рекомендовано для рутинного застосування у веденні ВІЛ-інфікованих дорослих (ВІІ). Ця рекомендація заснована на численних факторах, які обмежують рутинне застосування ТМЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Ці обмежувальні фактори включають відсутність проспективних досліджень, згідно з якими рутинне застосування ТМЛ покращувало б клінічні результати, невизначені терапевтичні пороги для більшості АРВ-препаратів, широку варіативність досягнутих концентрацій препарату для одного пацієнта і між пацієнтами та відсутність комерційних лабораторій для проведення кількісного аналізу концентрацій АРВ-препаратів у режимі реального часу *(2–5)*.

Сценарії для прийняття рішення щодо ТМЛ

Хоча рутинне застосування ТМЛ не рекомендовано, в деяких сценаріях дані про концентрації АРВ-препаратів можуть бути корисними у веденні пацієнта. В цих випадках для інтерпретації даних про концентрацію може бути доцільною допомога клінічного фармаколога або клінічного фармацевта. Такі сценарії доречні:

- при підозрі на клінічно значущу взаємодію препаратів між собою або з їжею, яка може призвести до зниження ефективності або збільшення кількості токсичних ефектів, пов'язаних з дозуванням;
- при зміні в патофізіологічних станах, які можуть впливати на функції ШКТ, печінки або нирок, тим самим потенційно змінюючи процеси поглинання, розподілу, метаболізму та виведення препарату;
- у вагітних жінок, в яких наявні фактори ризику щодо вірусологічної невдачі (зокрема жінки, що не досягають пригнічення вірусного навантаження на більш

ранніх стадіях вагітності), фізіологічні зміни на пізніших стадіях вагітності можуть викликати зниження впливу препаратів і тим самим ще більше підвищити ризик вірусологічної невдачі;

- у пацієнтів з інтенсивною попередньою терапією, які зазнають вірусологічної невдачі та можуть мати вірусні ізоляти зі зниженою чутливістю до АРВ-препаратів;
- при застосуванні схем з альтернативним дозуванням та комбінацій АРВ-препаратів, безпечність та ефективність яких не було встановлено в клінічних випробуваннях;
- при виникненні токсичних ефектів, які пов'язані з препаратами та залежать від їх концентрацій; при відсутності очікуваної вірусологічної відповіді у пацієнтів, які дотримуються режиму лікування.

Джерела цільових концентрацій ТМЛ

Більшість цільових концентрацій АРВ-препаратів, які пропонує ТМЛ, орієнтуються на мінімальні концентрації (C_{min}) (тобто концентрація в плазмі крові наприкінці інтервалу дозування перед прийомом наступної дози АРВ-препарату). Інформацію про середній показник АРВ-препарату для населення C_{min} можна знайти в огляді про роль ТМЛ *(2)*. Середнє значення C_{min} для населення щодо більш нових АРВ-препаратів наведено в інструкціях препаратів, затверджених FDA.

Рекомендації щодо взяття зразків крові та інші практичні міркування стосовно ТМЛ можна знайти у доповідній записці Фармакологічного комітету Групи клінічних випробувань щодо СНІДу дорослих *(4)*.

Застереження щодо застосування концентрацій препарату для спрямування терапії

Існує декілька міркувань, пов'язаних із проблемами щодо впровадження ТМЛ у клінічних умовах. Використання ТЛМ для моніторингу концентрацій АРВ-препаратів у пацієнта потребує:

- кількісного визначення концентрації препарату, у плазмі або сироватці крові;
- визначення фармакокінетичних характеристик пацієнта;
- узагальнення інформації про дотримання пацієнтом режиму лікування;
- інтерпретації концентрацій препарату;
- коригування дози препарату для досягнення концентрації в межах терапевтичного діапазону (за потреби).

Остаточним застереженням щодо використання вимірюваних концентрацій препарату у веденні пацієнта є те, що інформація про концентрацію препарату не може використовуватись самостійно; її потрібно поєднати з іншою клінічною інформацією, включаючи АРВ-анамнез пацієнта та дотримання ним режиму лікування перед отриманням результатів ТМЛ. Крім того, після встановлення зв'язків між концентраціями АРТ та вірусологічною відповіддю лікарі, які використовують стратегію ТМЛ у веденні пацієнта, повинні оцінити найактуальнішу інформацію стосовно зв'язку «препарат–відповідь» щодо АРВ-препарату, тестування якого проводиться.

Література

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 43(4): 345–353. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3281773
2. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(3): 265–274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566505
3. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3): CD007268. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588422

4. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18(12): 825–834.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12201904

5. van Luin M, Kuks PF, Burger DM. Use of therapeutic drug monitoring in HIV disease. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3(3): 266–271.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19372977

Припинення або переривання антиретровірусної терапії
(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Припинення АРТ може призвести до повернення віремії, імунної декомпенсації та клінічного прогресування *(1–5)*. Таким чином, планування перерв у АРТ загалом не рекомендовано. Проте незаплановане переривання АРТ може статися за певних обставин, описаних нижче.

Короткострокові перерви в терапії

Причини для короткострокового переривання (від декількох днів до декількох тижнів) АРТ можуть бути різними та включати токсичність препарату, випадкові захворювання (гастроентерит або панкреатит), які виключають пероральний прийом ліків, хірургічні втручання або переривання доступу до препаратів. Припинення АРТ на короткий час (1–2 дні) через медичні/хірургічні процедури зазвичай супроводжується збереженням всіх препаратів у схемі. Рекомендації для деяких інших сценаріїв наведено нижче.

Непередбачене короткострокове переривання терапії

Якщо пацієнт зазнає важкого чи загрозливого для життя токсичного впливу або він несподівано нездатний приймати ліки перорально, слід одночасно припинити прийом усіх компонентів схеми незалежно від періоду напіврозпаду препаратів.

Заплановане короткострокове переривання терапії (до 2 тижнів)

Якщо всі компоненти схеми мають схожий період напіврозпаду та не мають вимог щодо прийому їжі задля належного всмоктування, всі препарати можна приймати з ковтком води, якщо це дозволено; в іншому випадку прийом усіх препаратів слід одночасно зупинити. Всі компоненти схеми, прийом яких припинено одночасно, слід розпочати приймати також одночасно.

Якщо всі компоненти схеми мають схожий період напіврозпаду та мають вимоги щодо прийому їжі задля належного всмоктування, а пацієнт не може нічого вживати перорально протягом короткого часу, слід тимчасово припинити приймати всі компоненти схеми. Застосування схеми слід розпочати знову, щойно пацієнт зможе відновити пероральний прийом препаратів.

Якщо схема АРТ містить препарати з різними періодами напіврозпаду, одночасне припинення прийому всіх препаратів може призвести до функціональної монотерапії препаратом з найдовшим періодом напіврозпаду (зазвичай це ННІЗТ), що може збільшити ризик виникнення селективних мутацій резистентності до ННІЗТ. Деякі експерти рекомендують спершу зупинити ННІЗТ, а інші АРВ-препарати – через 2–4 тижні. Альтернативний варіант: ННІЗТ можна на 4 тижні замінити на ІП/r або ІП/c. Оптимальну послідовність часу для відкладеного припинення прийому компонентів схеми або заміни ННІЗТ на ІП/r (або ІП/c) не визначено.

Заплановані довгострокові переривання терапії

Заплановані довгострокові переривання терапії не рекомендовано застосовувати за межами контрольованих клінічних випробувань **(AI)**. У кількох наукових дослідженнях оцінювали підходи до функціонального (вірусологічний контроль за відсутності терапії) або стерилізаційного (знищення вірусу) методів лікування ВІЛ-інфекції. Зараз єдиним способом надійної перевірки ефективності цих стратегій може бути переривання АРТ та ретельний контроль повернення віремії протягом довгого часу в умовах клінічного випробування.

Якщо терапію необхідно припинити, пацієнти мають знати і розуміти ризики повернення віремії, гострого ретровірусного синдрому, підвищеного ризику передачі ВІЛ-інфекції, зниження кількості клітин CD4, прогресування ВІЛ-інфекції, розвитку незначних проявів ВІЛ-інфекції, а саме – стоматиту, або виникнення суттєвих ускладнень, не спричинених

СНІДом (наприклад, ниркові, серцеві, печінкові або неврологічні ускладнення), розвитку резистентності до препаратів та необхідності хіміопрофілактики для боротьби з OI, що виникнуть внаслідок зниження кількості клітин CD4. Пацієнтів необхідно проконсультувати щодо необхідності ретельного клінічного та лабораторного моніторингу під час перерв у терапії.

Література

1. Holkmann Olsen C, Mocroft A, Kirk O et al. Interruption of combination antiretroviral therapy and risk of clinical disease progression to AIDS or death. *HIV Med*, 2007, 8(2): 96–104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17352766
2. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 296–304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18171266
3. Danel C, Moh R, Minga A et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*, 2006, 367(9527): 1981–1989. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782488
4. DART Trial Team DTT. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts <200 cells/microl. *AIDS*, 2008, 22(2): 237–247. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18097226
5. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355(22): 2283–2296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17135583

Міркування щодо антиретровірусної терапії окремих груп пацієнтів

Гостре та нещодавнє (раннє [a]) інфікування ВІЛ

(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• АРТ рекомендовано всім особам з ВІЛ-1-інфекцією **(AI)**, зокрема особам з ранньою ВІЛ-інфекцією [a]. • Мета початку АРТ – доведення РНК ВІЛ-1 у плазмі крові до невизначальних рівнів **(AIII)**. • Тестування на рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, кількість клітин CD4 та моніторинг токсичності необхідно здійснювати відповідно до рекомендацій щодо пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією **(AII)**. • Перед початком АРТ необхідно провести генотипування резистентності до препаратів, щоб визначити вибір схеми **(AII)**. • АРТ можна починати до моменту отримання результатів тестування на резистентність. З огляду на те, що резистентність до ФК-посилених ІП проявляється повільно, а клінічно значуща передача резистентності не є звичущою, за цих умов рекомендовано застосовувати збільшення дарунавіру (DRV) та емтрицитабіну (FTC) плюс тенофовіру-дизопроксилу фумарат (TDF) або тенофовіру алафенамід (TAF) в цих умовах **(AIII)**. З цієї ж причини DTG та FTC плюс TDF або TAF також є доречним варіантом попри обмежені дані щодо передачі штамів ВІЛ, резистентних до ІПЛІ, та щодо ефективності цієї схеми при ранній ВІЛ-інфекції **(AIII)**. • Після отримання результатів тестування на резистентність до препаратів за потреби схему лікування може бути змінено **(AII)**. У пацієнтів, які не мають резистентного до препаратів вірусу, терапію необхідно починати за схемами, рекомендованими для пацієнтів з хронічною інфекцією ВІЛ-1 (*див.* «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування») **(AIII)**. • Пацієнти, які розпочинають АРТ, повинні розуміти важливість дотримання режиму лікування **(AIII)**. Пацієнти можуть виявити бажання відкласти терапію. Лікарі на індивідуальній основі можуть рекомендувати пацієнтам відкласти терапію з огляду на клінічні та/або психосоціальні фактори.

[a] Рання ВІЛ-інфекція являє собою гостру або нещодавно отриману інфекцію.

Гостра ВІЛ-інфекція є фазою захворювання відразу ж після інфікування, яка характеризується початковим сплеском віремії; хоча антитіла до ВІЛ-1 не виявляються, присутні РНК ВІЛ-1 або антиген p24. Ранню інфекцію розглядають як фазу до 6 місяців після інфікування, впродовж якої можна виявити антитіла до ВІЛ-1. У цьому розділі термін «рання ВІЛ-інфекція» вживається для позначення гострої або нещодавно отриманої ВІЛ-інфекції.

Приблизно 40–90% пацієнтів з гострою ВІЛ-інфекцією матимуть симптоми гострого ретровірусного синдрому (лихоманка, лімфаденопатія, фарингіт, шкірне висипання, біль у м’язах, артралгія тощо) *(1–6)*. Проте ці симптоми подібні до симптомів багатьох інших вірусних інфекцій, а саме – грипу та інфекційного мононуклеозу, тому лікарі первинної ланки часто не розпізнають гостру ВІЛ-інфекцію. Гостра ВІЛ-інфекція також може бути безсимптомною. У Таблиці 11 наведено рекомендації щодо розпізнавання, встановлення діагнозу та ведення гострої ВІЛ-інфекції.

Встановлення діагнозу гострої ВІЛ-інфекції

Медичні працівники мають враховувати можливість діагностування гострої ВІЛ-інфекції у

пацієнтів, які мають клінічні ознаки гострого ретровірусного синдрому, особливо в тих, що повідомляють про нещодавню високоризиковану поведінку (*див.* Таблицю 11) *(7)*. Пацієнти можуть не завжди розуміти поняття високоризикованої поведінки або визнавати, що їхня поведінка наражає їх на ризик зараження ВІЛ-1. Тому навіть за відсутності повідомлення пацієнта про високоризиковану поведінку, ознаки та симптоми, схожі на гострий ретровірусний синдром, повинні спонукати лікарів-практиків обміркувати діагноз гострої ВІЛ-інфекції.

Гострою ВІЛ-інфекцією зазвичай називають такий стан захворювання, коли визначають РНК ВІЛ-1 або антиген p24 у сироватці або плазмі крові за умови негативного або невизначеного результату тестування на антитіла до ВІЛ-1 *(7, 8)*. Комбіновані імунологічні тести, які виявляють антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2 та антиген p24, на сьогодні затверджено FDA; у нещодавно розробленому Центрами з контролю і профілактики захворювань США алгоритмі тестування їх рекомендовано як бажані аналізи для застосування під час скринінгу на ВІЛ, включаючи можливу гостру ВІЛ-інфекцію. Зразки, які дають реакцію при початковому аналізі на антиген/антитіло, необхідно тестувати за допомогою імунологічного аналізу, який розрізняє антитіла до ВІЛ-1 та ВІЛ-2 *(9)*. Зразки, які дають реакцію при початковому аналізі на антиген/антитіло та мають негативні або невизначені результати тестування на диференціацію антитіл, слід відправити на кількісне або якісне тестування на РНК ВІЛ-1; негативний результат тестування на РНК ВІЛ-1 свідчить, що початковий результат тестування на антиген/антитіло був хибнопозитивним. Виявлення РНК ВІЛ-1 в цьому випадку показує високу ймовірність гострої ВІЛ-інфекції *(9)* (*див.* підрозділ «Лікування ранньої ВІЛ-інфекції»). ВІЛ-інфекцію необхідно підтвердити наступним тестуванням для визначення сероконверсії антитіл до ВІЛ.

Деякі медичні заклади можуть, як і раніше, дотримуватись алгоритмів тестування на ВІЛ, згідно з якими рекомендовано початкове тестування проводити за допомогою аналізу, що виявляє тільки антитіла до ВІЛ. У такому випадку, якщо є підозра на гостру ВІЛ-інфекцію у пацієнта з негативним або невизначеним результатом тесту на антитіла до ВІЛ, слід виконати кількісне або якісне тестування на РНК ВІЛ-1.

Негативний або невизначений результати тестування на антитіла до ВІЛ та позитивний результат тестування на РНК ВІЛ-1 свідчать, що наявність гострої ВІЛ-інфекції високоймовірна. Надавачі послуг повинні знати, що низькопозитивний кількісний рівень РНК ВІЛ-1 (<10 000 копій/мл) може давати хибнопозитивний результат, оскільки рівні РНК ВІЛ-1 при гострій інфекції можуть бути дуже високими (>100 000 копій/мл) *(5, 6)*. Тому, якщо отримано низькопозитивний кількісний результат тесту на РНК ВІЛ-1, тестування на РНК ВІЛ-1 необхідно повторити з використанням іншого зразка того ж пацієнта *(6)*. Діагноз ВІЛ-інфекції повинен бути підтверджений подальшим визначенням сероконверсії антитіл до ВІЛ (*див.* Таблицю 11).

Лікування ранньої ВІЛ-інфекції

Дані клінічних випробувань щодо лікування ранньої ВІЛ-інфекції досить обмежені. Багато осіб, залучених до досліджень з оцінки ролі АРТ у ранній ВІЛ-інфекції, було ідентифіковано як учасників випробування, оскільки вони мали ознаки або симптоми гострої інфекції.

Після запровадження скринінгових тестувань на ВІЛ, які включають аналізи на РНК ВІЛ-1 або антиген p24, та більш широкої діагностики на ВІЛ у закладах охорони здоров'я (особливо тестування на ВІЛ, пов'язане з більш поширеним застосуванням ПреКП в осіб з високим ризиком щодо інфікування ВІЛ) кількість безсимптомних пацієнтів, у яких встановлено ранню інфекцію, може збільшитися.

Початковий сплеск високого рівня віремії в інфікованих осіб зазвичай знижується невдовзі після стадії гострої інфекції (впродовж двох місяців). Проте доцільно починати лікування нещодавно отриманої інфекції (тобто через 2–6 місяців після інфікування), оскільки при

переході у хронічну інфекцію імунна система може ще не мати максимального рівня вірусної реплікації у лімфоїдній тканині *(10)*. У кількох випробуваннях розглядали питання щодо тривалої користі потужних схем лікування, розпочатих під час ранньої ВІЛ-інфекції. Потенційні переваги та ризики лікування ранньої ВІЛ-інфекції наведено нижче.

Потенційні переваги лікування ранньої ВІЛ-інфекції

Попередні дані свідчать, що лікування ранньої ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ покращує лабораторні маркери прогресування хвороби *(11–15)*. Ці дані, хоча й обмежені, свідчать, що лікування ранньої інфекції також може зменшити важкість перебігу гострої стадії захворювання, знизити вірусне навантаження *(16–18)*, зменшити розмір вірусного резервуару *(19)*, затримати прогресування хвороби, прискорити відновлення Т-лімфоцитів CD4 *(20)* та знизити рівень мутацій вірусу шляхом пригнічення вірусної реплікації та збереження імунної функції *(21)*. Оскільки рання ВІЛ-інфекція часто пов'язана з високим вірусним навантаженням та підвищеною ймовірністю передачі вірусу *(22)*, а застосування АРТ в інфікованих ВІЛ осіб знижує ризик передачі вірусу до неінфікованих статевих партнерів *(23)*, очікується, що лікування ранньої ВІЛ-інфекції суттєво знижує ризик передачі ВІЛ. Крім того, попри обмежені дані та нечітку клінічну релевантність, початок АРТ під час ранньої ВІЛ-інфекції може зберегти функцію клітин Th17 слизової оболонки *(24)* та зменшити значну втрату шлунково-кишкової лімфоїдної тканини, що відбувається впродовж перших тижнів інфікування *(25, 26)*. Лікування гострої інфекції більш ймовірно може надати багато потенційних переваг, наведених нижче, але вони також можуть мати місце, коли лікування починається під час нещодавно набутої ВІЛ-інфекції.

До дослідження START було залучено ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кількістю клітин CD4>500 клітин/мм^3; їх було рандомізовано для негайного початку АРТ або відкладення АРТ, доки показник CD4 не впаде нижче 350 клітин/мм^3 або не настане СНІД. Дослідження продемонструвало, що негайний початок АРТ призвів до зниження ризику виникнення комбінованих клінічних наслідків – СНІД-обумовлених захворювань, серйозних проблем, не пов'язаних зі СНІДом, та смерті *(27)*. Так само дослідження TEMPRANO продемонструвало зниження ризику смерті або виникнення гострого захворювання, пов'язаного з ВІЛ, серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які почали АРТ з початковим показником клітин CD4>500 клітин/мм^3 *(28)*. Результати цих досліджень є підґрунтям для рекомендації Комісії щодо початку АРТ в усіх пацієнтів незалежно від кількості клітин CD4 **(AI)** (*див.* розділ «Початок антиретровірусної терапії»). Хоча жодне випробування не надало окремої інформації про пацієнтів з ранньою інфекцією, загальні результати двох досліджень та докази інших досліджень, наведені вище, переконливо свідчать, що за найменшої можливості пацієнти повинні починати АРТ на етапі встановлення діагнозу ранньої інфекції.

Міркування щодо лікування ранньої ВІЛ-інфекції

Як і пацієнти з хронічною інфекцією, пацієнти з ранньою ВІЛ-інфекцією повинні хотіти та бути здатними дотримуватись лікування. На індивідуальній основі лікарі можуть рекомендувати пацієнтам відкласти терапію, враховуючи клінічні та/або психосоціальні причини. Якщо лікування під час ранньої інфекції відкладено, пацієнтів слід утримувати в системі медичного спостереження та докладати всіх зусиль для скорішого початку терапії, щойно вони будуть готові.

Лікування ранньої ВІЛ-інфекції протягом вагітності

Враховуючи, що рання ВІЛ-інфекція, особливо за умови високого рівня віремії, пов'язана з високим ризиком перинатальної передачі ВІЛ, усі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки повинні якнайшвидше починати АРТ *(25)*.

Схеми лікування ранньої ВІЛ-інфекції

За даними США та Європи, переданий вірус може бути резистентним щонайменше до одного АРВ-препарату в 6–16% пацієнтів *(30, 31)*. В одному дослідженні у 21% зразків,

взятих у пацієнтів з гострою ВІЛ-інфекцією, було відзначено резистентність щонайменше до одного препарату *(32)*. Таким чином, перед початком АРТ в пацієнта з ранньою ВІЛ-інфекцією необхідно провести генотипування на резистентність до препаратів для спрямування вибору схеми АРТ **(AII)**. Проте початок лікування не варто відкладати, очікуючи результати тестування на резистентність. Після отримання результатів тестування схему, за потреби, може бути змінено **(AII).**

Як і при лікуванні хронічної інфекції, метою терапії під час ранньої ВІЛ-інфекції є пригнічення РНК ВІЛ-1 у плазмі крові до невизначальних рівнів **(AIII)**. АРТ слід починати однією з комбінованих схем, рекомендованих для пацієнтів з хронічною інфекцією **(AIII)** (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»). Якщо це можливо, необхідно використовувати результати тестування на резистентність до АРВ-препаратів або шаблон резистентності до АРВ-препаратів, щоб спрямувати вибір схеми АРВ-препаратів. Якщо терапію почато до отримання результатів тестування на резистентність до препаратів, необхідно застосувати схему на основі фармакологічно посиленого ІП (рекомендовано DRV/r), оскільки резистентність до ІП проявляється повільно, а клінічно значуща передача резистентності до ІП не є звичним явищем **(AIII)**. З тих самих причин DTG плюс TDF/FTC є доцільним варіантом лікування, попри обмежені дані щодо передачі ВІЛ, резистентного до ІПЛІ, та ефективності DTG плюс TDF/FTC у пацієнтів з гострою/ранньою інфекцією **(AIII).** Схему DTG/ABC/3TC не рекомендовано застосовувати для емпіричного лікування гострої інфекції, крім випадків, коли у пацієнта відзначено негативний результат тестування на HLA-B*5701; відзначено незначну кількість випадків, коли за цих умов пацієнти з гострою інфекцією починають лікування.

З огляду на підвищення рівня застосування TDF/FTC щоденно для ПреКП у ВІЛ-негативних осіб *(33–35)*, в деяких з них може бути діагностовано ранню інфекцію. У цьому випадку необхідно провести тестування на резистентність; проте, як зазначено вище, застосування фармакологічно посиленого ІП (DRV/r) та TDF/FTC або DTG і TDF/FTC залишається доречними варіантами лікування під час очікування результатів тестування на резистентність (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»).

Подальший нагляд за пацієнтом

Тестування на рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, кількість клітин CD4 та моніторинг токсичності слід виконувати, як це описано в підрозділі «Лабораторні обстеження для початкової оцінки та моніторингу стану пацієнта на антиретровірусній терапії» (наприклад, визначення рівня РНК ВІЛ-1 на початку терапії, через 2–8 тижнів, а потім кожні 5–8 тижнів до пригнічення вірусного навантаження, надалі – кожні 3–4 місяці) **(AII).**

Тривалість терапії ранньої ВІЛ-інфекції

Щойно у пацієнтів з ранньою ВІЛ-інфекцією розпочато АРТ, її необхідно продовжувати на постійній основі згідно рекомендацій настанови для пацієнтів з хронічною інфекцією. Нещодавні дослідження ранньої ВІЛ-інфекції показали певні переваги початку лікування з подальшою перервою у лікування як можливої терапевтичної стратегії *(16–18)*. Проте, за даними великого рандомізованого контрольованого дослідження за участю пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією, переривання лікування виявилось шкідливим з огляду на підвищений ризик виникнення ускладнень, пов’язаних та не пов’язаних зі СНІДом *(33)*; ця стратегія була пов’язана з підвищенням рівня маркерів запалення, імунною активацією та коагуляцією *(37)*. З огляду на це, а також потенційну користь АРТ у зниженні ризику передачі ВІЛ-1, Комісія рекомендує продовження АРТ на постійній основі у пацієнтів, в яких діагностовано ранню ВІЛ-інфекцію **(AIII).**

Таблиця 11. Ідентифікація, діагностика та ведення гострої та нещодавно набутої ВІЛ-інфекції

Підозра на гостру ВІЛ-інфекцію
• Наявність гострої ВІЛ-інфекції слід припускати у пацієнтів з ознаками або симптомами, наведеними нижче, та з нещодавнім (від двох до шести тижнів) високим ризиком контакту з ВІЛ-1 [a]. • Ознаки, симптоми або лабораторні дані гострої ВІЛ-інфекції можуть включати (але не обмежуються одним або кількома з наведеного): лихоманку, лімфаденопатію, шкірне висипання, міалгію, артралгію, головний біль, діарею, виразки в ротовій порожнині, лейкопенію, тромбоцитопенію, підвищення рівня трансаміназ. • Контакти високого ризику включають статевий контакт з ВІЛ-інфікованою особою або особою з ризиком інфікування ВІЛ, спільне користування інструментарієм для споживання наркотиків ін'єкційним шляхом чи інший контакт, під час якого відбулося потрапляння фізіологічної рідини, потенційно інфікованої ВІЛ, до слизових оболонок або розривів шкіри. • **Диференційний діагноз:** диференційний діагноз пацієнтів, які звертаються з приводу ВІЛ-інфекції, може включати (але не обмежується цим) вірусні захворювання, а саме – симптоми інфекційного мононуклеозу, спричинені наявністю вірусу Епштейна–Барра або не спричинені його наявністю (наприклад, цитомегаловірус), грип, вірусний гепатит, стрептококову інфекцію або сифіліс.
Оцінка/встановлення діагнозу гострої ВІЛ-інфекції
• Гостра ВІЛ-інфекція має визначальний рівень РНК ВІЛ-1 або антиген p24 (антиген, що використовується в наявних на сьогодні аналізах на комбінацію антиген/антитіла до ВІЛ) за умови негативного або невизначеного результату тестування на антитіла до ВІЛ. • Реактивний результат тесту на антитіла до ВІЛ або на комбінацію антиген/антитіло має супроводжуватися додатковим підтверджувальним тестуванням. • Негативний або невизначений результат тесту на антитіла до ВІЛ в особи з реактивним результатом тесту на антиген/антитіло, в якої є підозра на наявність гострої ВІЛ-інфекції, вимагає тестування на РНК ВІЛ-1 у плазмі крові для встановлення діагнозу гострої ВІЛ-інфекції. • Позитивний результат кількісного або якісного тестування на РНК ВІЛ-1 у плазмі крові за умови негативного або невизначеного результату тесту на антитіла свідчить про високу ймовірність наявності гострої ВІЛ-інфекції.
АРТ після встановлення діагнозу ранньої ВІЛ-інфекції
• АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим особам **(AI)**, а також її необхідно пропонувати всім пацієнтам з ранньою ВІЛ-інфекцією. Усі вагітні жінки з ранньою ВІЛ-інфекцією повинні якнайшвидше розпочати АРТ для власного здоров'я та для запобігання перинатальної передачі ВІЛ. • Перед початком АРТ необхідно проводити генотипування на резистентність до препаратів, щоб спрямувати вибір схеми **(AII).** • Якщо терапію почато до отримання результатів тестування на резистентність до препаратів, рекомендовано застосовувати схему на основі фармакологічно посиленого ІП, оскільки резистентність до ІП проявляється повільно та клінічно

значуща передача резистентності до ІП не є звичним явищем. У цьому випадку DRV/r плюс TDF/FTC є рекомендованою схемою **(AIII)**. З тих самих причин DTG плюс TDF/FTC є доцільним варіантом лікування, попри обмежені дані щодо передачі ВІЛ, резистентного до ІПЛІ, та ефективності цієї схеми у пацієнтів з ранньою інфекцією **(AIII)**.

- Після отримання результатів тестування на резистентність до препаратів, за потреби, схему лікування може бути змінено **(AII)**. У пацієнтів без переданого резистентного до препаратів вірусу АРТ необхідно починати однією з комбінованих схем, рекомендованих для пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування») **(AIII)**.
- Починаючи АРТ, необхідно визначити її метою стійке пригнічення вірусного навантаження у плазмі крові; АРТ необхідно проводити на постійній основі **(AIII)**.

[a] У деяких випадках поведінка, яка підвищує ризик інфікування ВІЛ, не може бути виявлена або сприйматися як ризикована лікарями та/або пацієнтом. Тому навіть за відсутності повідомлення пацієнта про високоризиковану поведінку симптоми та ознаки, схожі на гострий ретровірусний синдром, повинні спонукати лікарів-практиків до припущення наявності діагнозу гострої ВІЛ-інфекції.

Література

1. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS*, 1991, 5(1): 1–14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1812848
2. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis*, 1993, 168(6): 1490–1501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8245534
3. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(1): 59–65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8353247
4. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 1996, 125(4): 257–264. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8678387
5. Daar ES, Little S, Pitt J et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med*, 2001, 134(1): 25–29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11187417
6. Hecht FM, Busch MP, Rawal B et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 2002, 16(8): 1119–1129. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12004270
7. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-14): 1–17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16988643
8. Pilcher CD, Christopoulos KA, Golden M. Public health rationale for rapid nucleic acid or p24 antigen tests for HIV *J Infect Dis*, 2010, 201(Suppl 1): S7–S15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225950
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014. http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447 Accessed January 12, 2016
10. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med*, 1998, 4(3): 341–345. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9500610
11. Hoen B, Dumon B, Harzic M et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection: results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis*, 1999, 180(4): 1342–1346. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10479169

12. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, Profizi N, Tourres C, Costes O. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 1997, 175(5): 1051–1055. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9129065

13. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F et al. Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS*, 1999, 13(7): 791–796. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10357377

14. Malhotra U, Berrey MM, Huang Y et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000, 181(1): 121–131. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10608758

15. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS.* Mar 26 2004;18(5):709–718. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15075505

16. Hogan CM, Degruttola V, Sun X et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*, 2012, 205(1): 87–96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180621

17. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*, 2012, 9(3): e1001196. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22479156

18. Hamlyn E, Ewings FM, Porter K et al. Plasma HIV viral rebound following protocol-indicated cessation of ART commenced in primary and chronic HIV infection. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43754. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952756

19. Strain MC, Little SJ, Daar ES et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis*, 2005, 191(9): 1410–1418. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809898

20. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*, 2013, 368(3): 207–217. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323897

21. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, 407(6803): 523–526. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029005

22. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*, 2005, 191(9): 1403–1409. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809897

23. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21767103

24. Schuetz A, Deleage C, Sereti I et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*, 2014, 10(12): e1004543. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503054

25. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T-lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*, 2004, 200(6): 761–770. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15365095

26. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*, 2003, 77(21): 11708–11717. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14557656

27. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795–807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873

28. TEMPRANO ANRS Study Group; Danel C, Moh R et al. A trial of early antiretrovirals and Isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126

29. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf Accessed March 19, 2015

30. Kim D, Ziebell R, Saduvala N et al. Trend in transmitted HIV-1 ARV drug Resistance-associated mutations: 10 HIV surveillance areas, U.S., 2007–2010. Paper presented at: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, Georgia. 2013.

31. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5): 655–663. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620652

32. Yanik EL, Napravnik S, Hurt CB et al. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance differs between acutely and chronically HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(2): 258–262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692092

33. Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2587–2599. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091279

34. Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*, 2012, 367(5): 399–410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784037

35. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*, 2012, 367(5): 423–434. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784038

36. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G; El-Sadr WM, Lundgren J et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355(22): 2283–2296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135583

37. Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*, 2008, 5(10): e203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18942885

ВІЛ-інфіковані підлітки та молоді дорослі
(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р.; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

Рекомендації Комісії
• ВІЛ-інфіковані підлітки загалом належать до двох різних груп: інфіковані ВІЛ у віці немовляти, що мають тривалий досвід застосування АРТ, та інфіковані ВІЛ нещодавно у підлітковому віці. • АРТ рекомендовано для всіх ВІЛ-інфікованих осіб **(AI)** з метою зменшення рівня захворюваності та смертності. Отже, АРТ також рекомендовано для підлітків, які раніше не застосовували АРТ. Але перед початком терапії необхідно ретельно оцінити готовність підлітків до терапії та здатність дотримуватися її режиму з огляду на їхній психосоціальний стан; така оцінка є частиною прийняття рішення щодо початку терапії **(AIII)**. • Почавши АРТ, необхідно надавати відповідну підтримку, щоб зменшити потенційні перешкоди у дотриманні режиму лікування та максимізувати успіх у досягненні стійкого пригнічення вірусного навантаження **(AII)**. • Рейтинг статевої зрілості підлітків може бути корисним у спрямуванні вибору схеми для початку або зміни АРТ згідно рекомендацій *«Настанови з АРТ у дорослих та підлітків»* або *«Настанови з АРТ у дітей»*. Настанова щодо дорослих та підлітків більш стосуються підлітків, які вже пройшли статеве дозрівання (тобто мають рівень статевої зрілості IV або V за шкалою Таннера) **(AIII)**. • Надавачі медичної допомоги для дітей та підлітків повинні підготувати підлітків до переходу у систему лікування дорослих. Надавачі медичних послуг для дорослих повинні бути чуйними до випадків, пов'язаних з цим переходом, консультуючись та співпрацюючи з надавачами медичних послуг щодо ВІЛ для підлітків, щоб забезпечити успішний перехід, безперервне залучення та утримання підлітків в системі надання допомоги **(AIII)**.

Діти старшого віку та підлітки складають на сьогодні найбільший відсоток ВІЛ-інфікованих дітей, які проходять лікування у педіатричних ВІЛ-клініках США. За оцінками Центрів контролю та профілактики захворювань, 26% з приблизно 50 000 нових випадків ВІЛ-інфекції, діагностованих у 2010 р., зареєстровано серед молоді віком 13–24 роки. У цій віковій групі 57% випадків інфікування відзначено серед молодих афроамериканців та 75% – серед молодих ЧСЧ *(1)*. За оцінками Центрів контролю та профілактики захворювань, серед молоді, що живе з ВІЛ, у 2010 р. майже 60% мали недіагностовану ВІЛ-інфекцію та не були обізнані щодо свого ВІЛ-статусу *(2)*. Тенденції до поширеності ВІЛ-інфекції/СНІДу вказують на непропорційний тягар СНІДу серед расових меншин, а серед молоді віком 13–24 роки він є ще вищим (64–66% випадків), ніж серед осіб віком від 24 років (48% випадків) *(3)*. Крім того, тенденції щодо всіх випадків діагностування ВІЛ-інфекції серед підлітків та молодих дорослих у 46 штатах та 5 залежних територіях США з 2007 по 2010 роки зменшилися чи залишилися стабільними для всіх категорій населення, окрім молодих ЧСЧ. ВІЛ-інфіковані підлітки є неоднорідною групою з огляду на соціодемографічні характеристики, спосіб передачі ВІЛ, історію статевого життя та зловживання наркотиками, клінічний та імунологічний статус, психосоціальний розвиток та готовність дотримуватися режиму прийому препаратів. Багато з цих факторів можуть вплинути на рішення про початок АРТ та вибір АРВ-препаратів.

Коментар робочої групи МОЗ України

В Україні у 2017 р. частка осіб вікової групи 15–24 роки серед вперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції становила 5,2% проти 5,7% у попередні роки і має сталу тенденцію до зниження.

Більшість підлітків зазнають інфікування ВІЛ статевим шляхом. Багато з них були нещодавно інфіковані та не обізнані щодо свого ВІЛ-статусу. Тому багато з них перебувають на ранній стадії ВІЛ-інфекції, що робить їх ідеальними кандидатами для проведення ранніх втручань, а саме – профілактичного консультування, взяття під медичний нагляд та залучення до лікування із подальшим початком АРТ *(4)*. Повідомлялося про високий ступінь віремії в когорті молоді, в якої було виявлено ВІЛ, у спеціалізованих ВІЛ-клініках для підлітків у 15 найбільших містах США. Середнє вірусне навантаження РНК ВІЛ-1 у цій когорті становило 94 398 копій/мл; 30% молоді не було успішно взято під медичний нагляд *(5)*. Під час дослідження серед ВІЛ-інфікованих підлітків та молодих дорослих, що звернулися по лікування, було визначено первинні генетичні мутації, пов'язані з резистентністю до АРВ-препаратів, у близько 18% оцінюваних зразків від нещодавно інфікованої молоді, що було встановлено під час тестування з кількісним визначенням антитіл за допомогою тестів зі зниженою чутливістю; ця стратегія визначала нещодавню інфекцію як таку, що виникла упродовж 180 днів до тестування *(6)*. У когорті молодих людей, які не були інфіковані в перинатальному періоді та раніше не отримували лікування, під час проведення скринінгу у рамках клінічного випробування АРВ-лікування було відзначено суттєву резистентність до препаратів багатьох класів *(7)*. Оскільки ці молоді люди раніше ніколи не отримували АРТ, це свідчить про передачу резистентного штаму вірусу. Така динаміка передачі вказує, що суттєва частка статевих партнерів молоді, ймовірно, є старшими за віком та можуть мати більший досвід АРТ; таким чином, проведення базового тестування на резистентність для спрямування початкової терапії у нещодавно інфікованих молодих людей, які раніше не отримували АРТ, є обов'язковим. Обмежена, але зростаюча кількість ВІЛ-інфікованих підлітків – це особи, що довгий час живуть з ВІЛ-інфекцією, в яких зараження сталося перинатально або у дитячому віці через препарати крові. Ці підлітки, зазвичай, мають великий досвід АРТ та можуть мати унікальний клінічний перебіг захворювання, який відрізняється від перебігу у підлітків, інфікованих у старшому віці *(8)*.

Підлітки, інфіковані перинатально або в дитинстві, нерідко починали АРТ у ранньому віці за схемами монотерапії чи подвійної терапії, що призводило до неповного пригнічення вірусного навантаження та появі вірусної резистентності. Якщо ці підлітки з великим досвідом АРТ є носіями резистентного вірусу, необхідно обирати оптимальні схеми АРТ на основі тих самих керівних принципів, що і для дорослих з великим досвідом АРТ (*див.* підрозділ «Вірусологічна невдача»).

Підлітки у процесі розвитку постають перед складним вибором. Їхні потреби в автономності, незалежності та їхня зростаюча здатність приймати рішення перетинаються та викликають внутрішній конфлікт з їхніми процесами конкретизованого мислення, ризикованою поведінкою, сконцентрованістю на власному іміджі та необхідністю вписуватися у коло однолітків. Через це стає складніше спонукати підлітків (особливо з хронічними захворюваннями) до збереження власного здоров'я. Такі ситуації не є специфічними для будь-якого конкретного шляху передачі чи стадії захворювання. Тому, незалежно від тривалості захворювання чи способу передачі ВІЛ, слід докладати максимум зусиль для залучення підлітків до лікування та утримання в системі надання допомоги для покращення та збереження їхнього здоров'я протягом тривалого часу. З огляду на проблематичність утримання молоді в системі лікування та досягнення в них тривалого пригнічення вірусного навантаження *(9)*, слід приділити особливу увагу більш інтенсивним підходам до пацієнтів за допомогою кейс-менеджменту *(10, 11)*. Підлітки можуть звертатися для отримання лікування до кількох закладів, включаючи педіатричні клініки з лікування ВІЛ, клініки для підлітків і молодих людей та клініки для дорослих *(12)*. Доступність послуг для молоді може бути корисною у більш масштабному залученні та

утриманні підлітків в системі надання допомоги *(13)*. Незалежно від обставин, досвід лікування підлітків є критично важливим у створенні сприятливого середовища для залучення молоді до лікування *(12, 14)*.

Міркування щодо антиретровірусної терапії у підлітків

Результати випробувань START та TEMPRANO, які свідчать на користь початку АРТ в усіх осіб, які можуть і хочуть дотримуватися лікування, здатні зрозуміти переваги та ризики терапії, а також важливість суворого дотримання режиму лікування, обговорюються в різних розділах цієї Настанови (*див.* розділ «Початок антиретровірусної терапії»). Жодне з цих досліджень не включало підлітків; проте рекомендації на основі цих досліджень було екстрапольовано на підлітків, прогнозуючи одержання ними користі від раннього початку АРТ, подібної до тієї, що спостерігається у дорослих. Враховуючи психосоціальний хаос, який може часто виникати у житті ВІЛ-інфікованої американської молоді, слід ретельно оцінити її здатність дотримуватися лікування в рамках прийняття рішення щодо початку лікування, беручи до уваги ризики та переваги початку лікування. Почавши АРТ, необхідно надавати відповідну підтримку, щоб зменшити потенційні перешкоди у дотриманні режиму лікування та максимізувати успіх у досягненні стійкого пригнічення вірусного навантаження.

Рейтинг статевої зрілості підлітків (за шкалою Таннера) може бути корисним при розгляді того, чи слід починати АРТ для цієї групи населення. Рекомендації щодо початку чи зміни схеми АРТ для дорослих зазвичай стосуються підлітків у постпубертатному періоді (IV або V за шкалою Таннера), оскільки клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у підлітків постпубертатного періоду, інфікованих статевим шляхом або внаслідок вживання наркотиків ін'єкційним шляхом у підлітковому віці, більше схожий на перебіг у дорослих, ніж у дітей. Дана Настанова також може бути корисною для молоді у постпубертатний період, інфікованої у перинатальному періоді, в якої довготривала ВІЛ-інфекція не вплинула на статеву зрілість (IV або V за шкалою Таннера). *«Настанова щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції у дітей»* може бути більш корисною для підлітків, які були інфіковані ВІЛ у підлітковому віці (наприклад, статевим шляхом), коли ще не досягли статевої зрілості (III або менше за шкалою Таннера), та для підлітків, інфікованих у перинатальному періоді, в яких зупинено статевий мейоз (наприклад, сповільнене статеве дозрівання) через тривалу ВІЛ-інфекцію чи інші супутні патології (III або менше за шкалою Таннера) (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування» та Настанову щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції у дітей).

Перинатально інфікована молодь у постпубертатному періоді часто має проблеми з лікуванням, пов'язані з довготривалим прийомом АРВ-препаратів, які дзеркально відображають проблеми дорослих із досвідом застосування АРТ, а саме – розширену резистентність до препаратів, призначення складних схем та виникнення побічних ефектів внаслідок застосування АРВ-препаратів (*див.* також підрозділи «Вірусологічна невдача», «Низький рівень відновлення клітин CD4 та стійкі процеси запалення на фоні пригнічення вірусного навантаження», «Заміна схеми терапії на фоні пригнічення вірусного навантаження», «Побічні ефекти антиретровірусних препаратів»).

Перинатально інфіковані підлітки у постпубертатному періоді можуть також мати супутні когнітивні патології, які додаються до проблем із дотриманням режиму лікування, звичних серед молоді *(15)*.

При визначенні дозування АРВ-препаратів необхідно враховувати не лише вік підлітка, а й показники шкали Таннера *(16, 17)*. Підлітки на початку статевого дозрівання (I–III за шкалою Таннера) повинні приймати дози препарату на основі педіатричних схем, тоді як підлітки в кінці періоду статевого дозрівання (IV–V за шкалою Таннера) повинні дотримуватися схем дозування для дорослих. Проте стадія за шкалою Таннера та вік не

завжди однозначно прогнозують фармакокінетику препарату.

Оскільки статеве дозрівання дітей, інфікованих ВІЛ перинатально *(18)*, може бути сповільненим, тривале використання педіатричних доз у підлітків зі сповільненим дозріванням може призвести до вищого дозування препаратів, ніж звичайні дози для дорослих. Оскільки відсутні дані щодо прогнозування оптимальних доз кожного АРВ-препарату для дітей цієї групи, при визначенні терміну переведення пацієнта з дозування для дітей на дозування для дорослих слід враховувати токсичність, обсяг ліків або рідини для прийому, дотримання режиму, а також вірусологічні та імунологічні аспекти. Молодь, яка перебуває у періоді стрімкого зростання (III за шкалою Таннера для дівчат; IV за шкалою Таннера для хлопців) та приймає дози АРВ-препаратів згідно рекомендацій для дорослих або для дітей, а також підлітки, що перейшли з педіатричного дозування на дози для дорослих, повинні проходити ретельний моніторинг ефективності й токсичності препаратів. Слід розглянути можливість ТМЛ у кожній з цих окремих ситуацій, щоб допомогти у спрямуванні рішень щодо лікування. Для кращого визначення належного дозування необхідно проводити фармакокінетичні дослідження препаратів серед молоді. Більш детально ці питання обговорюються у *«Настанові щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції у дітей» (19).*

Побоювання щодо дотримання підлітками режиму лікування

ВІЛ-інфіковані підлітки є особливо вразливими до окремих проблем з дотриманням режиму лікування з огляду на їхню траєкторію психосоціального та когнітивного розвитку. Комплексні системи догляду необхідні для обслуговування як медичних, так і психосоціальних потреб ВІЛ-інфікованих підлітків, які часто не мають ані полісу медичного страхування, ані досвіду взаємодії з системою охорони здоров'я. Дослідження серед підлітків, інфікованих у підлітковому періоді, та підлітків, інфікованих шляхом перинатальної передачі, свідчать, що багато підлітків обох цих груп стикаються з численними перешкодами у дотриманні режиму лікування *(20–22)*. Порівняно із дорослими ця молодь має нижчі показники пригнічення вірусного навантаження, вищі показники відновлення віремії та втрати з-під медичного нагляду *(23)*. Причини ускладнень, які часто виникають у ВІЛ-інфікованих підлітків щодо дотримання схем лікування, включають:

- заперечення та боязнь їхнього ВІЛ-статусу;
- недостовірну інформацію щодо ВІЛ;
- недовіру до медичного закладу;
- страх перед АРТ та невпевненість в ефективності препаратів;
- низьку самооцінку;
- неструктурований та хаотичний спосіб життя;
- розлади настрою та інші психічні захворювання;
- відсутність родинної та соціальної підтримки;
- відсутній або нерегулярний доступ до лікування чи медичного страхування;
- ризик ненавмисного розкриття їхнього статусу при використанні медичного страхового полісу батьків.

Лікарі, що обирають схеми лікування для підлітків, повинні збалансувати мету щодо призначення максимально потужної схеми АРТ з реалістичною оцінкою наявних та можливих систем підтримки для покращення дотримання режиму. Підліткам корисні системи нагадування (наприклад, програмні додатки, звукові сигнали, таймери та коробки з обліком таблеток), які є стильними та/або непомітними *(24)*. Рандомізоване контрольоване дослідження серед неприхильної до лікування молоді віком 15–24 років, в якому пацієнтам на мобільний телефон відправляли нагадування про прийом препарату, показало значно краще дотримання режиму та досягнення нижчих рівнів вірусного навантаження, ніж серед молоді, яка не отримувала цих дзвінків-нагадувань *(25)*. Важливо зробити режим прийому препаратів зручним для користувача та якнайменше стигматизуючим для старших дітей або

підлітків. Процес конкретизованого мислення у підлітків ускладнює прийом препарату за умови відсутності в них симптомів, особливо якщо препарати мають побічні ефекти. Дотримання складних схем особливо проблематично в тому періоді, коли підлітки не хочуть відрізнятися від своїх однолітків *(26–28)*. Можна розглянути можливість терапії з прямим наглядом для деяких ВІЛ-інфікованих підлітків; особливо це стосується підлітків із психічними розладами *(29–33)*.

Складні проблеми, пов'язані з дотриманням режиму лікування

Оскільки підлітковий вік характеризується швидкими змінами у фізичному дозріванні, когнітивних процесах та способі життя, прогнозування довготривалого дотримання режиму лікування у підлітків може бути дуже проблематичним. Здатність молоді дотримуватися терапії необхідно розглядати в рамках прийняття рішень щодо лікування, які враховують ризики та переваги початку лікування. Нерегулярне дотримання режиму лікування може призвести до неможливості використання схем у майбутньому через розвиток мутацій резистентних штамів вірусу. Лікарі, що надають допомогу ВІЛ-інфікованим підліткам, часто здійснюють ведення молоді, яка, попри необхідність терапії, викликає суттєві побоювання щодо її здатності дотримуватися лікування. У цих випадках можна розглянути наступні стратегії:

- короткострокове відкладення лікування до того часу, коли дотримання режиму лікування буде більш імовірним або коли буде однозначно вирішено проблеми з дотриманням режиму;
- період перевірки дотримання режиму, під час якого призначають плацебо (наприклад, таблетки вітамінів);
- уникнення будь-яких схем з низьким порогом генетичної резистентності.

Такі рішення в ідеалі повинні бути індивідуальними для кожного пацієнта та прийматися обережно, з урахуванням клінічного стану пацієнта. Окремі питання терапії та дотримання режиму лікування у ВІЛ-інфікованих підлітків більш детально обговорюються в підрозділі «Дотримання режиму антиретровірусної терапії» цієї Настанови та в *«Настанові щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції у дітей» (19)*.

Окремі міркування щодо підлітків

Усі підлітки повинні проходити скринінг на ІПСШ, зокрема на папіломавірус людини. У молодих ЧСЧ скринінг на ІПСШ може вимагати взяття аналізів з кількох місць, оскільки в цій групі населення можуть бути наявні орофарингеальні, ректальні та уретральні інфекції *(34)*. За більш детальною інформацією щодо ІПСШ *див.* останні настанови Центрів з контролю та профілактики захворювань США *(35)*, щодо папіломавірусу людини у ВІЛ-інфікованих підлітків – *«Настанову з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та дітей» (36, 37)*. Консультування щодо планування сім'ї, зокрема обговорення ризиків перинатальної передачі ВІЛ та методів зниження ризиків інфікування, необхідно надавати всім молодим людям. Надання гінекологічної допомоги ВІЛ-інфікованим дівчатам-підліткам є особливо важливим. Контрацепція, включаючи взаємодію окремих АРВ-препаратів з гормональними контрацептивами, та можливість вагітності також можуть змінити вибір схеми АРТ. Наприклад, EFV слід з обережністю застосовувати у жінок репродуктивного віку та призначати тільки після детального консультування та інформування щодо потенційного впливу на плід, необхідності ретельного моніторингу, що включає періодичні тестування на вагітність, та зобов'язання з боку підлітка використовувати ефективну контрацепцію. Більш детально ці питання обговорюються в розділі «ВІЛ-інфіковані жінки» та в Перинатальній настанові *(38)*. Нарешті, ВІЛ-інфікована трансгендерна молодь являє собою важливу групу населення, що потребує додаткових психосоціальних та медичних застережень. Більш детально ці питання висвітлено на сайті **Adolescent Trials Network (ATN) Transgender Youth Resources** (https://atnonline.org/public/TransYouthRes.asp).

Догляд у перехідному періоді

З огляду на перебіг ВІЛ-інфекції протягом усього життя та необхідність лікування на кількох етапах зростання та розвитку, програми та надавачі послуг щодо ВІЛ повинні гнучко підходити до відповідного догляду під час перехідного періоду у ВІЛ-інфікованих дітей, підлітків та молодих дорослих. Успішний перехід потребує обізнаності щодо деяких базових відмінностей між багатьма моделями лікування ВІЛ для підлітків та дорослих. У більшості ВІЛ-клінік для підлітків лікування більше зосереджене на потребах підлітка та є мультидисциплінарним, причому первинна медична допомога значною мірою інтегрована у лікування ВІЛ. Послуги для підлітків, а саме – статеве та репродуктивне здоров'я, лікування наркозалежності, послуги щодо психічного здоров'я, інформування щодо лікування та консультування з питань дотримання режиму надаються на базі однієї клініки. На противагу цьому, деякі ВІЛ-клініки для дорослих можуть більше покладатися на перенаправлення пацієнта до відокремлених спеціалізованих закладів (наприклад, гінекологічних). Переведення молодого дорослого до системи лікування дорослих включає врахування таких аспектів, як медичне страхування, ступінь незалежності/автономності підлітка та його здатності приймати рішення, конфіденційність інформації про пацієнта та інформовану згода. Також лікувальні заклади для дорослих зазвичай більші за розміром та легко можуть викликати збентеження у молодших, менш мотивованих пацієнтів. Цей перехід додатково ускладнюється тим фактом, що ВІЛ-інфіковані підлітки належать до двох епідеміологічно різних підгруп, кожна з яких має унікальні біомедичні та психосоціальні застереження й потреби:

- перинатально інфіковані підлітки, ймовірно, мають довший анамнез тягаря захворювання, ускладнень та хронічного перебігу ВІЛ-інфекції; меншу функціональну автономність; більше потребують АРТ; мають більший ризик смертності;
- молодь, інфікована нещодавно, в підлітковому віці, ймовірно, перебуває на більш ранніх стадіях ВІЛ-інфекції та має вищі показники клітин CD4; ці підлітки з меншою ймовірністю матимуть вірусну резистентність до препаратів та можуть отримати користь від простішого варіанта схеми лікування.

Щоб досягти максимальної ймовірності успішного переходу, варто якомога раніше впроваджувати втручання для полегшення переходу *(39)*. Ці втручання включають:

- розробку індивідуального плану переходу для вирішення комплексних потреб у лікуванні, включаючи медичні, психосоціальні та фінансові аспекти переведення;
- оптимізацію взаємодії між клінікою для підлітків та клінікою для дорослих;
- визначення лікарів для дорослих, які бажають лікувати підлітків;
- подолання спротиву з боку пацієнта та його родини, спричиненого недостатнім інформуванням, побоюваннями щодо стигми або ризику розкриття та відмінностями у практиці лікування;
- допомогу молодим людям у розвиненні життєвих навичок, зокрема консультування щодо правильного користування послугами закладів первинної допомоги та організації відвідування медичного закладу, важливості негайного розпізнавання симптомів та повідомлення про них, а також щодо важливості самостійного ефективного управління прийомом препаратів, страхування та пільг щодо медичної допомоги;
- визначення оптимальної клінічної моделі на основі конкретних потреб (наприклад, одночасний перехід із наданням психіатричної допомоги та/або кейс-менеджменту на противагу поетапному переходу);
- впровадження поточної оцінки для вимірювання успішності обраної моделі;
- залучення надавачів медичних послуг для дорослих та підлітків до регулярних мультидисциплінарних конференцій з ведення пацієнтів;

- впровадження втручань, які можуть покращити результати, а саме – проведення груп підтримки та консультацій щодо психічного здоров'я;
- включення компоненту планування сім'ї у клінічну допомогу;
- навчання персоналу надавачів послуг щодо ВІЛ специфіці переходу пацієнтів з однієї системи в іншу.

Дискусії щодо переходу слід починати заздалегідь, ще до початку фактичного процесу переходу *(40)*. Увага до ключових втручань, зазначених вище, вірогідно, покращуватиме дотримання графіку відвідування медичного закладу та запобігатиме виникненню ситуації, коли молодь «випаде» як з педіатричної системи, так і з системи лікування для дорослих, що зазвичай стосується медицини для підлітків. Більш детальне обговорення конкретних тем щодо переведення підлітків та молодих людей до системи лікування дорослих наявне за посиланням: http://www.hivguidelines.org/clinicalguidelines/adolescents/transitioning-hiv-infected-adolescents-into-adult-care/.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data – United States and 6 U.S. dependent areas – 2010. HIV Surveillance Supplemental Report, 2012, 17(3, part A): 22. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2010_HIV_Surveillance_Report_vol_17_no_3.pdf#page=22 Accessed January 6, 2015
2. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: HIV infection, testing, and risk behaviors among youths – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61(47): 971–976. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190571
3. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance in Adolescents and Young Adults. 2011. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_Adolescents.pdf Accessed January 15, 2016
4. Philbin MM, Tanner AE, Duval A, Ellen J, Kapogiannis B, Fortenberry JD. Linking HIV-positive adolescents to care in 15 different clinics across the United States: Creating solutions to address structural barriers for linkage to care. *AIDS Care*, 2014, 26(1): 12–19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777542
5. Ellen JM, Kapogiannis B, Fortenberry JD et al. HIV viral load levels and CD4+ cell counts of youth in 14 cities. *AIDS*, 2014, 28(8): 1213–1219. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028912
6. Viani RM, Peralta L, Aldrovandi G et al. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance among recently infected adolescents: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions study. *J Infect Dis*, 2006, 194(11): 1505–1509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17083034
7. Agwu AL, Bethel J, Hightow-Weidman LB et al. Substantial multiclass transmitted drug resistance and drug-relevant polymorphisms among treatment-naive behaviorally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, 26(4): 193–196. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563607
8. Van Dyke RB, Patel K, Siberry GK et al. Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(2): 165–173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407086
9. Zanoni BC, Mayer KH. The adolescent and young adult HIV cascade of care in the United States: exaggerated health disparities. *AIDS Patient Care STDS*, 2014, 28(3): 128–135. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601734
10. Hightow-Weidman LB, Smith JC, Valera E, Matthews DD, Lyons P. Keeping them in "STYLE": finding, linking, and retaining young HIV-positive black and Latino men who have sex with men in care. *AIDS Patient Care STDS*, 2011, 25(1): 37–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162690
11. Sitapati AM, Limneos J, Bonet-Vazquez M, Mar-Tang M, Qin H, Mathews WC. Retention: building a patient-centered medical home in HIV primary care through PUFF (Patients Unable to Follow-up Found). *J Health Care Poor Underserved*, 2012, 23(3 Suppl): 81–95.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864489

12. Tanner AE, Philbin MM, Duval A et al. «Youth friendly» clinics: Considerations for linking and engaging HIV-infected adolescents into care. *AIDS Care*, 2014, 26(2): 199–205. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782040

13. Davila JA, Miertschin N, Sansgiry S, Schwarzwald H, Henley C, Giordano TP Centralization of HIV services in HIV-positive African-American and Hispanic youth improves retention in care. *AIDS Care*, 2013, 25(2): 202–206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22708510

14. New York State Department of Health AIDS Institute. *Ambulatory Care of HIV-Infected Adolescents.* 2012. http://hivguidelines.org/wp-content/uploads/2012/11/ambulatory-care-of-hiv-infected-adolescents-11-19-2012.pdf Accessed January 6, 2016

15. Nichols SL, Brummel SS, Smith RA et al. Executive Functioning in Children and Adolescents With Perinatal HIV Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(9): 969–975. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376309

16. Rogers A (ed). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in adolescents. *J Adolesc Health*, 1994, 15(8): 605–678.

17. El-Sadar W, Oleske JM, Agins BD et al. Evaluation and management of early HIV infection. Clinical Practice Guideline No. 7 (AHCPR Publication No. 94–0572). Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. 1994.

18. Buchacz K, Rogol AD, Lindsey JC et al. Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33(1): 56–65. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792356

19. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.* 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf Accessed January 15, 2016

20. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J, Adolescent Trials Network for HIVAI. Prevalence and interactions of patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among perinatally infected youth in the United States. *AIDS Patient Care STDS*, 2010, 24(2): 97–104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059354

21. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J, Adolescent Trials Network for HIVAI. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. *AIDS Patient Care STDS*, 2009, 23(3): 185–194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866536

22. MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS Behav*, 2013, 17(1): 86–93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142855

23. Ryscavage P, Anderson EJ, Sutton SH, Reddy S, Taiwo B. Clinical outcomes of adolescents and young adults in adult HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): 193–197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826014

24. Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS*, 2003, 17(6): 299–308. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12880493

25. Belzer ME, Kolmodin MacDonell K, Clark LF et al. Acceptability and Feasibility of a Cell Phone Support Intervention for Youth Living with HIV with Nonadherence to Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care STDS*, 2015, 29(6): 338–345. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928772

26. Brooks-Gunn J, Graber JA. Puberty as a biological and social event: implications for research on pharmacology. *J Adolesc Health*, 1994, 15(8): 663–671. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7696287

27. Kyngas H, Hentinen M, Barlow JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care? *J Adv Nurs*, 1998, 27(4): 760–769. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9578206

28. La Greca AM. Peer influences in pediatric chronic illness: an update. *J Pediatr Psychol*, 1992, 17(6): 775–784. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1484338

29. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care*, 2001, 13(1): 27–40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11177463

30. Stenzel MS, McKenzie M, Mitty JA, Flanigan TP. Enhancing adherence to HAART: a pilot program of modified

directly observed therapy. *AIDS Read*, 2001, 11(6): 317–319, 324–328.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11449925

31. Purdy JB, Freeman AF, Martin SC et al. Virologic response using directly observed therapy in adolescents with HIV: an adherence tool. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2008, 19(2): 158–165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18328966

32. Garvie PA, Lawford J, Flynn PM et al. Development of a directly observed therapy adherence intervention for adolescents with human immunodeficiency virus-1: application of focus group methodology to inform design, feasibility, and acceptability. *J Adolesc Health*, 2009, 44(2): 124–132.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19167660

33. Gaur AH, Belzer M, Britto P et al. Directly observed therapy (DOT) for nonadherent HIV-infected youth: lessons learned, challenges ahead. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, 26(9): 947–953.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707731

34. Vermund SH, Wilson CM, Rogers AS, Partlow C, Moscicki AB. Sexually transmitted infections among HIV infected and HIV uninfected high-risk youth in the REACH study. Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. *J Adolesc Health*, 2001, 29(3 Suppl): 49–56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530303

35. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12): 1–110.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21160459

36. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Accessed January 15, 2016

37. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. 2014.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf Accessed January 15, 2016

38. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf Accessed January 15, 2016

39. Valenzuela JM, Buchanan CL, Radcliffe J et al. Transition to adult services among behaviorally infected adolescents with HIV--a qualitative study. *J Pediatr Psychol*, 2011, 36(2): 134–140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542198

40. Committee On Pediatric A. Transitioning HIV-infected youth into adult health care. *Pediatrics*, 2013, 132(1): 192–197.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796739

ВІЛ та споживачі заборонених наркотиків
(Останнє оновлення – 27 березня 2012 р.; останній перегляд – 27 березня 2012 р.)

Труднощі лікування ВІЛ-інфікованих споживачів заборонених наркотиків

Споживання наркотиків ін'єкційним шляхом – це другий за поширеністю в США спосіб передачі ВІЛ. Крім того, споживання заборонених наркотиків неін'єкційним шляхом може підвищувати ризик передачі ВІЛ статевим шляхом. До ін'єкційних та неін'єкційних заборонених наркотиків належать героїн, кокаїн, марихуана та «клубні» наркотики (метамфетамін, кетамін, гамагідроксибутират та амілнітрат (поперси). Найбільш поширені заборонені наркотики, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, – це героїн та стимулятори (наприклад, кокаїн, амфетаміни); проте за останні кілька років суттєво зросло споживання «клубних» наркотиків та стало звичним серед осіб з ВІЛ-інфекцією або серед осіб з груп ризику інфікування ВІЛ. Зв'язок між споживанням «клубних» наркотиків та високоризикованою статевою поведінкою серед ЧСЧ є найбільш значущим стосовно метамфетаміну та амілнітрату; стосовно інших «клубних» наркотиків цей зв'язок простежується не так явно *(1)*.

Споживання заборонених наркотиків пов'язано з депресією та тривожністю, що виникають або під час відмови від споживання, або як наслідок регулярного їх споживання. Це особливо важливе при лікуванні ВІЛ-інфекції, оскільки депресія – один з найсильніших прогностичних факторів неналежного дотримання режиму та незадовільних результатів лікування *(2)*. Лікування ВІЛ-інфекції у споживачів заборонених наркотиків може бути успішним, але вони мають певні труднощі:

- низку супутніх ускладнень медичного стану та психічного здоров'я;
- обмежений доступ до допомоги у зв'язку з ВІЛ;
- неналежне дотримання режиму терапії;
- виникнення токсичних та інших побічних ефектів препаратів;
- необхідність лікування наркозалежності;
- можливість взаємодії препаратів, яка може ускладнити лікування ВІЛ *(3)*.

Первинні проблеми зі здоров'ям у споживачів ін'єкційних та неін'єкційних наркотиків підвищують захворюваність і смертність, як незалежно від наявності ВІЛ-інфекції, так і посилені нею. Багато з цих проблем є наслідком попередніх контактів з інфекційними патогенами через використання нестерильних шприців та голок. Такі проблеми можуть включати інфікування ВГВ або ВГС, ТБ, інфекції шкіри та м'яких тканин, періодичну бактеріальну пневмонію та ендокардит. Інші захворювання (порушення свідомості, неврологічні захворювання, захворювання нирок) не настільки поширені. Крім того, ці супутні захворювання пов'язані з вищим ризиком передозування наркотиків у споживачів заборонених наркотиків з ВІЛ-інфекцією, ніж у не інфікованих ВІЛ споживачів заборонених наркотиків, частково внаслідок респіраторних, печінкових та неврологічних патологій *(4)*. Успішна терапія ВІЛ у споживачів заборонених наркотиків часто залежить від рівня обізнаності лікарів щодо цих супутніх захворювань та рівня забезпечення ними підтримки щодо профілактики передозування при веденні таких пацієнтів.

Споживачі заборонених наркотиків мають менший доступ до лікування ВІЛ-інфекції та з меншою ймовірністю отримують АРТ, ніж інші групи населення *(5–6)*. Фактори, пов'язані з низькими рівнями користування АРТ серед споживачів заборонених наркотиків, включають активне споживання наркотиків, молодший вік, жіночу стать, неналежну медичну допомогу, нещодавнє перебування в місцях позбавлення волі, відсутність доступу до програм реабілітації, а також бракування досвіду надавачів медичної допомоги у лікуванні ВІЛ *(5–6)*. Зазвичай нестабільні, хаотичні моделі поведінки багатьох споживачів заборонених наркотиків, потужний потяг до речовин, які викликають залежність, та загальне несприйняття загроз, впливу, а також переваг АРТ, в цілому зумовлюють погіршення дотримання режиму лікування *(7)*.

Хронічна та рецидивуюча природа зловживання психоактивними речовинами як біологічне та медичне захворювання, доповнене високим рівнем психічних розладів, які передують споживанню заборонених речовин та/або проявляються на фоні такого споживання, додатково ускладнюють відносини між медичними працівниками та споживачами заборонених наркотиків *(8, 9)*. Першим кроком у наданні допомоги та лікуванні цих осіб є визнання наявності проблеми зловживання психоактивними речовинами. Часто існування проблеми є очевидним, проте деякі пацієнти можуть приховувати свою проблемну поведінку від лікарів. Опитування пацієнта щодо зловживання психоактивними речовинами повинно бути частиною рутинного збору анамнезу та проводитися професійно, відкрито й неосудливо.

Ефективність лікування серед груп ВІЛ-інфікованих споживачів заборонених наркотиків

Хоча споживачі заборонених наркотиків недостатньо охоплені клінічними випробуваннями терапії ВІЛ, наявні дані свідчать, що ефективність АРТ серед споживачів заборонених наркотиків (коли вони не споживають активно наркотики) подібна до тієї, яку спостерігають серед інших груп населення *(10)*. Крім того, невдача терапії в цій групі населення зазвичай корелює з тим, наскільки споживання наркотиків порушує щоденні заняття, ніж зі споживанням наркотиків самим по собі *(11)*. Лікарі повинні залишатися уважними до можливого впливу на пацієнта таких збоїв, викликаних споживанням наркотиків, до початку та під час прийому ним АРВ-препаратів. Хоча багато споживачів заборонених наркотиків здатні ефективно контролювати споживання ними наркотиків упродовж періоду, достатнього для отримання користі від лікування, для успішного ведення ВІЛ-інфекції часто необхідним є лікування наркозалежності.

Тісна співпраця з програмами лікування наркозалежності, належна підтримка та увага до особливих мультидисциплінарних потреб цієї групи населення є критично важливими компонентами успішного лікування ВІЛ-інфекції. У зв'язку з цим важливою є наявність пунктів надання допомоги щодо ВІЛ у громадах, які працюють на засадах гнучкості та пристосування до потреб, мають досвід у неосудливому веденні широкої низки потреб споживачів наркотиків та в розробці ефективних стратегій популяризації дотримання режиму лікування *(9)*. Ці стратегії повинні включати, за можливості, використання механізмів сприяння дотриманню режиму лікування, а саме – модифікованої стратегії лікування під безпосереднім наглядом (Directly Observed Treatment – DOT), яка добре зарекомендувала себе в цій групі населення *(12)*.

Антиретровірусні препарати та опіоїдна замісна терапія

Порівняно зі споживачами неін'єкційних наркотиків, які отримують АРТ, у ЛВНІ, які отримують АРТ, з більшою ймовірністю підвищується ризик частоти виникнення побічних ефектів та токсичності. Це не досліджено системно, але ймовірно виникає через первинні печінкові, ниркові, неврологічні, психіатричні, шлунково-кишкові та гематологічні розлади, які часто наявні у ЛВНІ. Таку наявність супутніх захворювань необхідно враховувати при виборі АРВ-препаратів для цієї групи населення. Для ведення опіоїдної залежності у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зазвичай застосовують види опіоїдної замісної терапії, а саме – метадон та бупренорфін/налоксон та налтрексон пролонгованої дії.

Метадон та антиретровірусна терапія

Метадон – агоніст опіоїдів тривалої дії для перорального прийому – найчастіше застосовують для фармакологічного лікування опіоїдної залежності. Його застосування пов'язано зі зменшенням споживання героїну, зниженням рівня спільного використання голок та покращенням якості життя. З огляду на вплив метадону (викликаний опіоїдами) та метаболізм ізоферментів CYP2B6, CYP3A4 та CYP2D6, можуть відзначатися фармакологічні ефекти та взаємодія з АРВ-препаратами *(13)*. Це може зменшувати ефективність однієї чи обох терапій, зумовлюючи опіоїдний абстинентний синдром або

передозування, підвищення токсичності метадону та/або зниження ефективності АРВ-препаратів. Застосування EFV, NVP та LPV/r пов'язано зі значущим зниженням рівня концентрації метадону. Пацієнти та надавачі послуг із наркозалежності повинні бути поінформовані про ймовірність цієї взаємодії. Клінічний ефект зазвичай спостерігається через 7 днів одночасного прийому препаратів; його можна позбутися шляхом збільшення дози метадону, зазвичай на 5–10 мг щодня до моменту досягнення бажаного ефекту.

Бупренорфін та антиретровірусна терапія

Бупренорфін, частковий агоніст μ-опіоїдів, приймають під язик та часто комбінують з налоксоном. Він все ширше застосовується для лікування опіоїдної залежності. Порівняно з метадоном, бупренорфін має менший ризик пригнічення дихання та передозування. Це дозволяє лікарям первинної допомоги виписувати бупренорфін для лікування опіоїдної залежності. Гнучкість закладу первинної допомоги може мати велике значення для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з опіоїдною залежністю, які потребують АРТ, оскільки це дає змогу одному лікарю чи програмі надавати послуги і щодо лікування ВІЛ, і щодо наркозалежності. На сьогодні доступна обмежена інформація про взаємодію між бупренорфіном та АРВ-препаратами *(13, 14),* проте за висновками наявних досліджень, профіль взаємодії препаратів у бупренорфіну більш сприятливий, ніж у метадону.

Налтрексон та антиретровірусна терапія

Нову лікарську форму налтрексону пролонгованої дії для внутрішньом'язового введення один раз на місяць було нещодавно затверджено для профілактики рецидивів у пацієнтів, які пройшли програму опіоїдної детоксикації. Налтрексон також показаний для лікування алкогольної залежності. Налтрексон не метаболізується системою ферментів CYP450, та очікується, що він не вступатиме у взаємодію з ІП або ННІЗТ *(15).*

Доступні на сьогодні дані про ФК-взаємодію можуть бути використані лікарями при веденні пацієнтів, що отримують АРТ у поєднанні з метадоном або бупренорфіном (Таблиці 19a–d). Особливу увагу необхідно звернути на комунікацію між надавачами допомоги щодо ВІЛ та програмами лікування наркозалежності в питаннях додаткової токсичності препаратів або взаємодії препаратів, які призводять до відмови від опіатів або їх надлишку.

Метилендіоксиметамфетамін, гамагідроксибутират, кетамін та метамфетамін здатні взаємодіяти з АРВ-препаратами, оскільки всі вони метаболізуються, щонайменше частково, ізоферментами системи CYP450. Повідомлялося про випадки передозування як наслідок взаємодії «клубних» наркотиків (наприклад, метилендіоксиметамфетаміну або гамагідроксибутирату) та АРТ на основі ІП *(16).*

Висновки

Зазвичай упродовж певного часу вдається підтримати найбільш активних споживачів наркотиків так, щоб вони змогли досягти прийнятних рівнів дотримання режиму прийому АРВ-препаратів *(17, 18)*. Надавачі послуг повинні докласти максимум зусиль для поєднання всіх доступних ресурсів для стабілізації стану активного споживача наркотиків під час його підготовки до АРТ. Це повинно включати визначення наявності соматичних та психічних захворювань, лікування наркозалежності, програми обміну голок та шприців, стратегії зниження високоризикованої статевої поведінки та стратегії зменшення шкоди. Саме по собі споживання наркотиків в анамнезі є недостатньою причиною відмови від АРТ, оскільки особи з попереднім досвідом споживання наркотиків дотримуються режиму лікування на рівні, подібному до тих, хто не споживає наркотиків.

При виборі успішних схем АРТ та організації належного моніторингу пацієнтів цієї групи населення важливо враховувати потребу в підтримувальних клінічних закладах, прив'язку до лікування наркозалежності та обізнаність щодо взаємодії між забороненими наркотиками та АРВ-препаратами, включаючи підвищений ризик виникнення побічних

ефектів та токсичності. Необхідно призначати прості схеми для підвищення рівня дотримання режиму лікування. Слід надавати перевагу АРВ-препаратам, які мають нижчий ризик виникнення печінкових або нейропсихіатричних побічних ефектів, прості схеми дозування та мінімальну взаємодію з метадоном.

Література

1. Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1463–1469.
2. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*, 2003, 114(7): 573–580.
3. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41(5): 563–572.
4. Wang C, Vlahov D, Galai N et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS*, 2005, 19(9): 935–942.
5. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*, 1998, 280(6): 547–549.
6. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*, 1998, 280(6): 544–546.
7. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28(1): 47–58.
8. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*, 2010, 376(9738): 367–387.
9. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH, Volberding P. HIV Disease Among Substance Misusers: Treatment Issues. Global AIDS/HIV Medicine. Elsevier Inc, San Diego, CA. 2007, p. 513–526.
10. Morris JD, Golub ET, Mehta SH, Jacobson LP, Gange SJ. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Res Ther*, 2007, 4: 12.
11. Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002; 31(Suppl 3): S149–S153.
12. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(6): 770–778.
13. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2010, 7(3): 152–160.
14. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(Suppl 4): S216–S223.
15. Food and Drug Administration (FDA). Vivitrol (package insert). October 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021897s015lbl.pdf
16. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: Implications and management for clinical practice. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2008, 1(1): 115–127.
17. Hicks PL, Mulvey KP, Chander G et al. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care*, 2007, 19(9): 1134–1140.
18. Cofrancesco J, Jr., Scherzer R, Tien PC et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*, 2008, 22(3): 357–365.

ВІЛ-інфіковані жінки
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Рекомендації Комісії
• АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим жінкам для покращення їхнього здоров'я та для зменшення ризику передачі ВІЛ статевим партнерам, не інфікованим ВІЛ **(AI)**. • У вагітних жінок додатковою метою терапії є підтримання невизначального рівня вірусного навантаження впродовж вагітності задля зменшення ризику передачі ВІЛ від матері до дитини **(AI)**. • При виборі комбінованої схеми АРТ для вагітної жінки лікарі повинні враховувати наявні дані про безпечність, ефективність та фармакокінетику застосування кожного препарату під час вагітності. Ризики та переваги застосування АРВ-препаратів під час вагітності необхідно обговорювати з усіма жінками **(AIII)**. • Для жінок, які приймають АРВ-препарати та мають значну ФК-взаємодію з гормональними контрацептивами, рекомендовано знайти інший або додатковий ефективний метод контрацепції для запобігання непланованої вагітності **(AIII)**. Можна також розглянути заміну АРВ-препарату таким, що не має взаємодії з гормональними контрацептивами **(BIII)**. • Невагітні жінки репродуктивного віку повинні проходити тестування на вагітність перед початком прийому EFV та отримувати консультування щодо можливого ризику для плоду та бажаного уникнення зачаття під час прийому схем на основі EFV **(AIII)**. • Розробляючи схему для вагітної жінки, лікарі повинні ознайомитися з найбільш актуальною версією *«Рекомендацій щодо застосування у США антиретровірусних препаратів у вагітних жінок, інфікованих ВІЛ-1, для збереження материнського здоров'я та втручань зі зменшення ризику перинатальної передачі ВІЛ»* (Перинатальна настанова) **(AIII)**. • Жінкам, які планують завагітніти або є сексуально активними та не користуються ефективними засобами контрацепції, необхідно призначати схеми, що не містять EFV **(BIII)**. • Жінки на АРТ, що містить EFV, які завагітніли та звернулись по допологову допомогу впродовж першого триместру, можуть продовжувати прийом EFV упродовж вагітності **(CIII)**.

У цьому розділі обговорюються деякі окремі питання та базові принципи надання допомоги ВІЛ-інфікованим жінкам, зокрема під час вагітності. Лікарі, які надають допомогу вагітним жінкам, повинні ознайомитися з поточною версією *«Рекомендацій щодо застосування у США антиретровірусних препаратів у вагітних жінок, інфікованих ВІЛ-1, для збереження материнського здоров'я та втручань зі зменшення ризику перинатальної передачі ВІЛ»* (Перинатальна настанова) для отримання більш докладної інформації та рекомендацій щодо ведення цих пацієнток.

Коментар робочої групи МОЗ України

Відповідно до «Рекомендацій щодо застосування у США антиретровірусних препаратів у вагітних жінок, інфікованих ВІЛ-1, для збереження материнського здоров'я та втручань зі зменшення ризику перинатальної передачі ВІЛ» (26 жовтня 2016 р.), раніше використання EFV не рекомендували до 8-го тижня вагітності через побоювання потенційної тератогенності. Хоча це попередження

залишається в інструкції до препарату, аналіз останніх наявних даних свідчить, що ризик виникнення дефектів нервової трубки після прийому EFV у першому триместрі вагітності не вищий, ніж у загальної популяції. Як наслідок, поточна версія «Рекомендацій» не містить обмежень щодо використання EFV до 8-го тижня вагітності відповідно до рекомендацій Британської асоціації з ВІЛ та ВООЗ стосовно використання АРВ-препаратів під час вагітності. Важливо наголосити, що жінки, які завагітніли під час лікування за допомогою супресивних схем з EFV, повинні продовжувати лікування за поточними схемами.

Врахування гендеру в антиретровірусній терапії

Загалом на сьогодні дослідження не виявили гендерних відмінностей у вірусологічній відповіді на АРТ (*1–4)*. Проте існує обмежена кількість даних, за якими фармакокінетика деяких АРВ-препаратів може відрізнятися у чоловіків та жінок, ймовірно, через відмінності між ними в таких аспектах, як вага тіла, об'єм плазми крові, час випорожнення шлунку, рівень білка у плазмі крові, активність CYP450, функції транспортерів препаратів та активність екскреції *(5–7)*.

Побічні ефекти

У кількох дослідженнях було зазначено, що гендер може впливати на частоту, прояв та важкість деяких побічних ефектів, пов'язаних з прийомом АРВ-препаратів. Найбільш важливим є те, що в жінок з більшою ймовірністю розвивається важка симптоматична гепатотоксичність при застосуванні NVP *(8, 9)*, симптоматичний лактацидоз при пролонгованому прийомі НІЗТ у попередній схемі, а саме – ZDV, d4T та ddI *(10)*. Ці препарати більше не рекомендують для застосування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у США; хоча ZDV все ще надають внутрішньовенно жінкам під час пологів, але загалом його не рекомендують для довготривалого застосування.

У деяких дослідженнях порівняли жінок та чоловіків в аспекті виникнення метаболічних ускладнень, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів. Через 96 тижнів після початку АРТ жінки з меншою ймовірністю мають зменшення жирового шару кінцівок, проте з більшою ймовірністю мають зниження МЩКТ, ніж ВІЛ-інфіковані чоловіки *(11, 12)*. Жінки мали підвищений ризик виникнення остеопенії, остеопорозу, переломів, особливо після менопаузи, і цей ризик було посилено внаслідок наявності ВІЛ та проведення АРТ *(13–16)*. Застосування схем АРТ, які містять TDF, ІП/r або обидва препарати, пов'язано зі значущо більшою втратою МЩКТ, ніж схеми, які містять інші НІЗТ та RAL *(17–20)*. ABC і TAF (нові пероральні проліки тенофовіру, які викликають меншу втрату кісткової тканини, ніж TDF) можна розглядати як альтернативу застосування TDF у пацієнтів з ризиком виникнення остеопенії або остеопорозу. Рекомендації щодо ведення захворювань кісток у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вже опубліковано *(21)*.

ВІЛ-інфіковані жінки репродуктивного віку

Усім ВІЛ-інфікованим жінкам репродуктивного віку необхідно пропонувати комплексне консультування та допомогу з питань репродуктивного й статевого здоров'я як частину рутинної первинної медичної допомоги. Теми для обговорення повинні включати безпечні статеві практики, питання репродуктивного здоров'я та варіанти зачаття, ВІЛ-статус статевого партнера (партнерів) та застосування ефективної контрацепції для запобігання небажаної вагітності. Консультування також повинно включати обговорення окремих міркувань щодо застосування АРВ-препаратів під час прийому гормональних контрацептивів, спроб завагітніти та під час вагітності (*див.* Перинатальну настанову).

Репродуктивні варіанти для серодискордантних пар

ВІЛ-інфіковані та неінфіковані жінки, які хочуть завагітніти від неінфікованого або ВІЛ-інфікованого чоловіка-партнера відповідно, повинні бути поінформовані про варіанти запобігання статевої передачі ВІЛ при спробах зачаття. Втручання включають скринінг та лікування обох партнерів від ІПСШ, АРТ для максимального пригнічення та утримання

невизначального рівня вірусного навантаження інфікованого партнера, застосування ПреКП неінфікованим партнером *(22–24)*, чоловіче обрізання та/або самозапліднення спермою неінфікованого партнера під час преовуляторного періоду у ВІЛ-інфікованої жінки *(25)*.

EFV є тератогенним у нелюдиноподібних приматів. Невагітні жінки репродуктивного віку перед початком прийому EFV повинні пройти тест на вагітність, отримати рекомендації щодо ризиків для плоду, пов'язаних з прийомом EFV, та, за можливості, уникати зачаття під час прийому схем на основі EFV **(AIII)**. Схеми, які не включають EFV, необхідно призначати жінкам, які планують завагітніти або є сексуально активними та не використовують ефективних засобів контрацепції **(BIII)**. Найбільш вразливим періодом розвитку плоду є ранні терміни вагітності, до моменту її встановлення. Застосування EFV після перших 8-ми тижнів вагітності виявилося безпечним.

Гормональна контрацепція

Безпечні та ефективні послуги з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї для зниження ризику настання небажаної вагітності та перинатальної передачі ВІЛ є суттєвим компонентом допомоги ВІЛ-інфікованим жінками репродуктивного віку. Ці жінки повинні отримувати постійне консультування з питань репродуктивного здоров'я. Незалежно від застосування ВІЛ-інфікованими жінками гормональних контрацептивів, їм рекомендується постійно використовувати презервативи (чоловічі або жіночі) під час сексу та дотримуватися схеми лікування ВІЛ, ефективної для утримання пригнічення вірусного навантаження. Обидві стратегії критично важливі для запобігання передачі ВІЛ до неінфікованих партнерів та для захисту від інших ІПСШ. Далі наведено деякі міркування щодо застосування гормональних контрацептивів.

Взаємодія препаратів між собою

ФК-взаємодія між АРВ-препаратами та гормональними контрацептивами може зменшити ефективність дії контрацептивів. Проте існують обмежені клінічні дані про взаємодію між АРВ-препаратами та гормональними контрацептивами, а клінічні наслідки такої взаємодії не зовсім зрозумілі. Зміни у концентраціях препаратів, які можуть зменшити ефективність контрацептиву або посилити побічні ефекти, невідомі.

- **Комбіновані пероральні контрацептиви.** Схеми на основі деяких ІП, EFV та EVG/c мають взаємодію препаратів з комбінованими пероральними контрацептивами. Взаємодія включає зниження або підвищення у крові рівнів етинілестрадіолу, норетиндрону або норгестимату (*див.* Таблиці 19a, 19b, 19d), що потенційно знижує ефективність контрацептиву або підвищує вираженість побічних ефектів, пов'язаних з естрогеном або прогестином (наприклад, тромбоемболія). EFV може знизити біодоступність етоногестрелу та концентрації в плазмі крові прогестину у комбінованих пероральних контрацептивах, які містять етинілестрадіол та норгестимат *(26)*. Деякі ІП/r та EVG/c знижують рівні естрадіолу пероральних контрацептивів *(27–30)*. Деякі ФК-дослідження показали, що застосування ETR, RPV та NVP не завдає значущого впливу на рівні естрадіолу або прогестину у ВІЛ-інфікованих жінок, які приймають комбіновані пероральні контрацептиви *(31–33)*.
- **Ін'єкційні контрацептиви.** Невеликі дослідження ВІЛ-інфікованих жінок, які отримували ін'єкційний депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА), перебуваючи на АРТ, не показали жодної значущої взаємодії між ДМПА та EFV, LPV/r, NVP, NFV або препаратами класу НІЗТ *(34–37)*.
- **Контрацептивні імплантати.** Повідомлялося про контрацептивну невдачу імплантату етоногестрелу у жінок, які знаходяться АРТ, схема якої заснована на EFV *(38, 39)*. У двох дослідженнях було встановлено нижчу дію левоноргестрелу та

етоногестрелу, які виділялися з імплантату, коли їх комбінували з АРТ на основі EFV *(40, 41)*. Ці фармакокінетичні дослідження не виявили жодних змін у концентраціях гормонів, коли імплантати застосовували жінки, що приймали NVP *(40)* або LPV/r *(41)*. Так само, за даними двох ретроспективних когортних досліджень, проведених у Свазиленді та Кенії, відзначено підвищений ризик виникнення контрацептивної невдачі у жінок, які використовують контрацептивні імплантати та приймають EFV *(42, 43)*.

Побоювання щодо ФК-взаємодії між пероральними контрацептивами чи гормональними контрацептивами-імплантатами та АРВ-препаратами не повинно утримувати лікарів від призначення гормональних контрацептивів жінкам на АРТ, які надають перевагу цьому методу контрацепції. Проте, коли існує значний ризик взаємодії між гормональними контрацептивами та АРВ-препаратами, рекомендовано знайти інший або додатковий ефективний метод контрацепції (*див.* взаємодію ліків у Таблицях 19a, 19b, 19d та Перинатальну настанову).

Ризик отримання та передачі ВІЛ

У дослідженнях наведено суперечливі дані щодо зв'язку між гормональною контрацепцією та ризиком інфікування ВІЛ *(44)*. Більшість ретроспективних досліджень було проведено в умовах, коли ВІЛ-інфіковані партнери не застосовували АРТ. Ретроспективний вторинний аналіз двох досліджень серодискордантних пар в Африці, в яких ВІЛ-інфікований партнер не приймав АРТ, виявив, що жінки, які використовували гормональну контрацепцію (переважна більшість за допомогою ін'єкційного ДМПА) мали вдвічі більший ризик отримання або передачі ВІЛ. ВІЛ-інфіковані жінки, які використовували гормональну контрацепцію, мали більш високі генітальні концентрації РНК ВІЛ, ніж жінки, які не використовували гормональних контрацептивів *(45)*.

Використання пероральних контрацептивів не було значною мірою пов'язано з передачею ВІЛ; проте кількість жінок, що використовували пероральні контрацептиви, в цьому дослідженні була недостатньою, щоб адекватно оцінити ризик. Експертна група ВООЗ переглянула всі доступні дані щодо гормональної контрацепції та передачі ВІЛ до неінфікованого партнера та рекомендувала жінкам, що живуть з ВІЛ, продовжувати використання всіх наявних методів гормональної контрацепції без обмежень *(46)*. Необхідно проводити подальші дослідження для остаточного визначення того, чи є використання гормональних контрацептивів незалежним фактором ризику для отримання та передачі ВІЛ, зокрема в умовах проведення АРТ.

Так чи інакше, потенційний зв'язок використання гормональної контрацепції та передачі ВІЛ за умови відсутності АРТ наголошує на важливості пригнічення вірусного навантаження, зумовленого АРТ, для зниження ризику передачі ВІЛ.

Внутрішньоматкові засоби контрацепції є безпечним та ефективним варіантом контрацепції для ВІЛ-інфікованих жінок *(30–33)*. Хоча дослідження зосереджувалися насамперед на негормональних внутрішньоматкових засобах (наприклад, мідні внутрішньоматкові засоби), кілька невеликих досліджень показали, що внутрішньоматкові засоби, які виділяють левоноргестрел, також є безпечними та не пов'язані з підвищеною концентрацією ВІЛ у статевих шляхах *(50–52)*.

Вагітні жінки

Лікарі, які надають допомогу ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам, повинні користуватися Перинатальною настановою. Застосування комбінованих АРВ-схем рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам, незалежно від вірусологічних, імунологічних або клінічних показників, насамперед для їхнього власного здоров'я та для запобігання перинатальної передачі ВІЛ **(AI)**. ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам необхідно надати консультування про відомі переваги та ризики застосування АРВ-препаратів під час вагітності для матері, плоду та немовляти. Жінок необхідно консультувати та наполегливо

спонукати до отримання АРТ заради їхнього власного здоров'я й здоров'я їхніх немовлят. Відкрите, неосудливе та підтримувальне обговорення повинно бути використано для посилення дотримання жінками режиму лікування.

Профілактика перинатальної передачі ВІЛ

Застосування АРТ і, як наслідок, зниження рівнів РНК ВІЛ-1 зменшують ризик перинатальної передачі ВІЛ *(53–55)*. Метою АРТ є досягнення максимального та стійкого пригнічення вірусного навантаження впродовж вагітності. Тривалий нагляд рекомендовано всім немовлятам, незалежно від ВІЛ-статусу, чиї матері під час вагітності приймали АРВ-препарати (*див.* Перинатальну настанову).

Коментар робочої групи МОЗ України

> Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини проводиться згідно з відповідною медико-технологічною документацією (*див.* Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах, «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» за посиланням http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_449_Prof_VIL/2016_449_AKN_Prof_VIL.pdf).

Міркування щодо АРВ-схем

Вагітність не повинна заважати застосуванню оптимальних АРВ-схем. Як і щодо невагітних осіб, генотипування на резистентність рекомендовано всім вагітним жінкам перед початком АРТ **(AIII)** та вагітним жінкам з визначальним рівнем РНК ВІЛ-1 під час АРТ **(AI)**. Початок АРТ не повинен відкладатися у вагітних жінок, які очікують результати генотипування на резистентність. За потреби схему АРТ можна змінити після отримання результатів тестування **(BIII)**. Окремі міркування, які впливають на рекомендації щодо застосування АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, включають наступне:

- фізіологічні зміни, пов'язані з вагітністю, потенційно зумовлюють зміни у фармакокінетиці, що можуть вплинути на дозування АРВ-препаратів на різних стадіях вагітності;
- можливе виникнення побічних ефектів у вагітних жінок, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів, та їхня здатність дотримуватися певного режиму під час вагітності;
- існує можливість коротко- та довготермінового впливу АРВ-препаратів на плід та новонародженого, які ще не відомі щодо багатьох препаратів.

АРТ вважають стандартом допомоги ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам як для лікування ВІЛ-інфекції, так і для профілактики перинатальної передачі ВІЛ. Якщо вагітна жінка, отримуючи схему на основі EFV, стає на допологовий облік упродовж першого триместру з пригніченою РНК ВІЛ-1, прийом EFV можна продовжити. Це зумовлено тим, що ризик виникнення дефектів нервової трубки плоду обмежено першими 5–6-ма тижнями вагітності, а вагітність рідко встановлюють раніше ніж на 4–6-му тижнях. Необов'язкові зміни у АРВ-схемах під час вагітності можуть спричинити втрату контролю над вірусом та підвищити ризик перинатальної передачі ВІЛ. Докладні рекомендації щодо вибору АРВ-препаратів під час вагітності детально обговорюються в Перинатальній настанові.

Якщо на момент пологів материнська РНК ВІЛ-1≥1000 копій/мл (або невідомо), рекомендовано внутрішньовенне введення ZDV під час пологів незалежно від допологової схеми матері та профілю резистентності, а також способу пологів **(AI)**. Прийом комбінації АРВ-препаратів необхідно продовжувати під час пологів та перед кесаревим розтином (прийом пероральних препаратів можна продовжувати з ковтком води).

Лікарям, які ведуть ВІЛ-інфікованих вагітних, наполегливо рекомендовано повідомляти про випадки допологового застосування АРВ-препаратів (прийнятих окремо або в комбінаціях) до Реєстру випадків прийому АРВ-препаратів під час вагітності (http://www.apregistry.com). У Реєстрі накопичуються дані спостережень про застосування схвалених FDA АРВ-препаратів під час вагітності з метою оцінки можливої тератогенної дії. Аналіз даних Реєстру випадків прийому АРВ-препаратів під час вагітності показує, що не існує чіткого зв'язку між прийомом будь-якого АРВ-препарату в першому триместрі та підвищеним ризиком виникнення вроджених вад. Для отримання більш детальної інформації про вибір та застосування АРТ під час вагітності *див.* Перинатальну настанову.

Ведення після пологів

Після пологів необхідно продовжувати клінічний, імунологічний та вірусологічний нагляд відповідно до рекомендацій для дорослих та підлітків. Оскільки АРТ у матері зменшує, але не усуває ризик передачі ВІЛ-інфекції з грудним молоком, а післяпологова передача ВІЛ може статися попри застосування АРТ у матері, жінок необхідно консультувати щодо уникнення грудного вигодовування *(56)*. ВІЛ-інфіковані жінки не повинні попередньо жувати їжу і годувати нею своїх немовлят, оскільки ця практика пов'язана з передачею ВІЛ від матері до дитини *(57)*. На сьогодні АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим особам **(AI)**; тому АРТ матері необхідно продовжувати після пологів. Для отримання більш детальної інформації щодо ведення жінок після пологів *див.* Перинатальну настанову *(1)*.

Коментар робочої групи МОЗ України

> Враховуючи рекомендації щодо застосування АРТ в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від кількості клітин CD4, припинення АРТ після пологів не рекомендовано.

Дані кількох досліджень свідчать, що дотримання режиму АРТ в післяпологовому періоді може погіршитися *(58–60)*. Лікарі, які ведуть нагляд за жінками на АРТ після пологів, повинні зосередити увагу на дотриманні ними режиму лікування, включаючи оцінку окремих сприятливих факторів та перешкод щодо такого дотримання. Лікарі можуть рекомендувати втручання для покращення дотримання режиму лікування (*див.* підрозділ «Дотримання режиму антиретровірусної терапії»).

Література

1. Collazos J, Asensi V, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*, 2007, 21(7): 835–843. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17415038
2. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*, 2006, 7(8): 520–529. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17105511
3. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*, 2010, 153(6): 349–357. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20855799
4. Rosin C, Elzi L, Thurnheer C et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 2015, 16(5): 319–325. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329751
5. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44: 499–523. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14744256
6. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*, 2007, 4(2): 106–119.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17707845

7. Venuto CS, Mollan K, Ma Q et al. Sex differences in atazanavir pharmacokinetics and associations with time to clinical events: AIDS Clinical Trials Group Study A5202. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(12): 3300–3310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159623

8. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35(5): 538–539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15021321

9. Wit FW, Kesselring AM, Gras L et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6): 933–940. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18271750

10. Lactic Acidosis International Study Group LAISG. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*, 2007, 21(18): 2455–2464. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18025882

11. McComsey GA, Kitch D, Sax PE et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(2): 185–196. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690627

12. Galli M, Veglia F, Angarano G et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34(1): 58–61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14501794

13. Yin M, Dobkin J, Brudney K et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2005, 16(11): 1345–1352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15754081

14. Brown TT, Qaqish RB. Response to Berg et al. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*, 2007, 21(13): 1830–1831. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17690589

15. Sharma A, Shi Q, Hoover DR et al. Increased Fracture Incidence in Middle-Aged HIV-Infected and HIV-Uninfected Women: Updated Results From the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70(1): 54–61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322667

16. Grant PM, Kitch D, McComsey GA et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10): 1483–1488. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943825

17. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(8): 963–972. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20828304

18. Martin A, Bloch M, Amin J et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(10): 1591–1601. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19842973

19. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*, 2009, 23(7): 817–824. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363330

20. Brown TT, Moser C, Currier JS et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis*, 2015, 212(8): 1241–1249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948863

21. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV *Clin Infect Dis*, 2015, 60(8): 1242–1251. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609682

22. Heffron R, Pintye J, Matthews LT, Weber S, Mugo N. PrEP as Peri-conception HIV Prevention for Women and Men. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2016, 13(3): 131–139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993627

23. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS*, 2011, 25(16): 2005–2008.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716070

24. Whetham J, Taylor S, Charlwood L et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care*, 2014, 26(3): 332–336. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876052

25. Lampe MA, Smith DK, Anderson GJ, Edwards AE, Nesheim SR. Achieving safe conception in HIV-discordant couples: the potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(6): e481–e488. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457911

26. Sevinsky H, Eley T, Persson A et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 149–156. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447863

27. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when coadministered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(4): 473–482. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842042

28. Zhang J, Chung E, Yones C et al. The effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy women. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 157–164. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447864

29. Food and Drug Administration. Stribild (package insert). 2016. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203100s000lbl.pdf Accessed May 16, 2016

30. Food and Drug Administration. Genvoya (package insert). Gilead. 2016. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207561s000lbl.pdf Last accessed May 16, 2016

31. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Woodfall B et al. Effect of steady-state etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinylestradiol and norethindrone. *Contraception*, 2009, 80(1): 44–52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501215

32. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RM. Lack of an effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(2): 118–128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161160

33. Stuart GS, Moses A, Corbett A et al. Combined oral contraceptives and antiretroviral PK/PD in Malawian women: pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combined oral contraceptive and a generic combined formulation antiretroviral in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): e40–e43. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921726

34. Cohn SE, Park JG, Watts DH et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(2): 222–227. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17192768

35. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MA, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril*, 2008, 90(4): 965–971. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17880953

36. Watts DH, Park JG, Cohn SE et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception*, 2008, 77(2): 84–90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18226670

37. Luque AE, Cohn SE, Park JG et al. Depot medroxyprogesterone acetate in combination with a twice-daily lopinavir-ritonavir-based regimen in HIV-infected women showed effective contraception and a lack of clinically significant interactions, with good safety and tolerability: results of the ACTG 5283 study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(4): 2094–2101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624326

38. Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception*, 2012, 85(4): 425–427. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036046

39. McCarty EJ, Keane H, Quinn K, Quah S. Implanon(R) failure in an HIV-positive woman on antiretroviral therapy resulting in two ectopic pregnancies. *Int J STD AIDS*, 2011, 22(7): 413–414. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729965

40. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S et al. Unintended Pregnancies Observed With Combined Use of the

Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(6): 675–682.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646680

41. Vieira CS, Bahamondes MV, de Souza RM et al. Effect of antiretroviral therapy including lopinavir/ritonavir or efavirenz on etonogestrel-releasing implant pharmacokinetics in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66(4): 378–385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798768

42. Patel RC, Onono M, Gandhi M et al. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*, 2015, 2(11): e474–e482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520927

43. Perry SH, Swamy P, Preidis GA, Mwanyumba A, Motsa N, Sarero HN. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. *AIDS*, 2014, 28(5): 791–793.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401645

44. Morrison CS, Nanda K. Hormonal contraception and HIV: an unanswered question. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 2–3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975268

45. Heffron R, Donnell D, Rees H et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 19–26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975269

46. World Health Organization. Hormonal contraceptive methods for women at high risk of HIV and living with HIV: 2014 guidance statment. Geneva, Switzerland. 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128537/1/WHO RHR 14.24 eng.pdf?ua=1

47. Stringer EM, Kaseba C, Levy J et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(2): e141–e148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=17689627

48. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS*, 2009, 23(Suppl 1):S55–S67.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=20081389

49. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Recommendations and Reports June 18, 2010, 59(RR04): 1–6. Prepared by Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5904a1.htm?s cid=rr5904a1e

50. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Aho I, Ristola M, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in human immunodeficiency virus-infected women: a 5-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(2): e121–e124.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035781

51. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system among HIV-infected women. *Contraception*, 2007, 75(1): 37–39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161122

52. Coleman JS, Mwachari C, Balkus J et al. Effect of the levonorgestrel intrauterine device on genital HIV-1 RNA shedding among HIV-1-infected women not taking antiretroviral therapy in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(2): 245–248.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446496

53. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*, 2001, 183(4): 539–545.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=11170978

54. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*, 1999, 341(6): 385–393.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=10432323

55. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*, 1999, 341(6): 394–402.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=10432324

56. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission.

Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf

57. Gaur AH, Freimanis-Hance L, Dominguez K et al. Knowledge and practice of prechewing/prewarming food by HIV-infected women. *Pediatrics*, 2011, 127(5): e1206–e1211.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482608

58. Bardeguez AD, Lindsey JC, Shannon M et al. Adherence to antiretrovirals among US women during and after pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48(4): 408–417.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614923

59. Mellins CA, Chu C, Malee K et al. Adherence to antiretroviral treatment among pregnant and postpartum HIV-infected women. *AIDS Care*, 2008, 20(8): 958–968.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608073

60. Rana AI, Gillani FS, Flanigan TP, Nash BT, Beckwith CG. Follow-up care among HIV-infected pregnant women in Mississippi. *J Womens Health (Larchmt)*, 2010, 19(10): 1863–1867.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20831428

61. Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2016.
https://www.unicef.org/ukraine/ukr/Nastanova_2016__Profilaktika_VIL_vid_materi_do_dytyny_WEB.pdf

Інфекція ВІЛ-2
(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Стислі відомості про інфекцію ВІЛ-2
• Порівняно з інфекцією ВІЛ-1, клінічний перебіг інфекції ВІЛ-2 загалом характеризується більш тривалим безсимптомним періодом, нижчими рівнями РНК ВІЛ-2 у плазмі крові та нижчим показником смертності; проте прогресування інфекції до стадії СНІДу все ж таки відбувається. • Немає даних рандомізованих випробувань щодо початку АРТ або вибору схеми початкової терапії чи терапії другої лінії при інфекції ВІЛ-2; отже, оптимальну стратегію лікування ще не визначено. • Хоча оптимальний поріг кількості Т-лімфоцитів CD4 для початку АРТ при ВІЛ-2 невідомий, терапію слід починати до появи клінічних ознак прогресування. • ВІЛ-2 має природну резистентність до ННІЗТ та Т-20; отже, ці препарати не можна включати до схеми АРТ у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2. • Поки очікуються більш визначені дані щодо пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ-2 або подвійною інфекцією ВІЛ-1/ВІЛ-2, які раніше не отримували АРТ, початкова схема АРТ у цих пацієнтів повинна включати два НІЗТ плюс посилений ІП, активний проти ВІЛ-2, або ІПЛІ. • На сьогодні небагато лабораторій пропонують кількісне тестування на РНК ВІЛ-2 у плазмі крові (*див.* далі). • Моніторинг рівнів РНК ВІЛ-2, кількості клітин CD4 та клінічних проявів можна використовувати для оцінки відповіді на лікування згідно рекомендацій щодо інфекції ВІЛ-1. • Під час терапії у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2, можуть розвинутися мутації вірусу, пов'язані з резистентністю до НІЗТ, ІП та/або ІПЛІ. Проте не існує валідованих методів генотипування або фенотипування ВІЛ-2 на резистентність до АРВ-препаратів для клінічного використання. • У випадку вірусологічної, імунологічної чи клінічної невдачі слід впровадити лікування другої лінії АРТ після консультації з експертом щодо ведення інфекції ВІЛ-2.

Інфекція ВІЛ-2 є ендемічним захворюванням у Західній Африці. Хоча ВІЛ-2 має обмежену поширеність за межами цієї території, на його наявність слід перевіряти вихідців Західної Африки або тих, хто мав статевий контакт або використовував спільну голку з вихідцями Західної Африки. Поширеність інфекції ВІЛ-2 також є непропорційно високою в країнах з сильними соціально-економічними зв'язками із Західною Африкою (наприклад, Франція, Іспанія, Португалія та колишні португальські колонії – Бразилія, Ангола, Мозамбік, а також частини Індії).

Клінічний перебіг інфекції ВІЛ-2

Порівняно з інфекцією ВІЛ-1, клінічний перебіг інфекції ВІЛ-2, зазвичай характеризується тривалішою безсимптомною стадією, нижчими рівнями вірусного навантаження РНК ВІЛ-2 у плазмі крові та нижчим рівнем смертності *(1, 2)*. Проте інфекція ВІЛ-2 може з часом також прогресувати до стадії СНІДу. Одночасне інфікування ВІЛ-1 та ВІЛ-2 є можливим, і це необхідно враховувати у пацієнтів з територій, на яких відзначено високий рівень поширеності ВІЛ-2.

Встановлення діагнозу інфекції ВІЛ-2

За відповідних епідеміологічних умов у хворих з клінічними станами, які вказують на ВІЛ-інфекцію, але мають нетипові результати серологічного аналізу (наприклад, позитивний результат скринінгу за допомогою вестерн-блоту з невизначеним результатом щодо ВІЛ-1), слід запідозрити інфекцію ВІЛ-2 *(3)*. Ймовірність інфікування ВІЛ-2 також варто враховувати за відповідних епідеміологічних умов у пацієнтів із серологічно підтвердженою ВІЛ-інфекцією, але низькими або невизначальними рівнями РНК ВІЛ-1, або в тих, у кого знижується кількість клітин CD4, незважаючи на виражене пригнічення вірусного навантаження під час проведення АРТ.

У *«Настанові щодо діагностичного тестування на ВІЛ» (4)* Центрів з контролю та профілактики захворювань рекомендовано проводити початкове тестування на ВІЛ з використанням комбінації імунопроб на антигени/антитіла до ВІЛ-1/ВІЛ-2, і подальше тестування з використанням диференційної імунопроби на антитіла до ВІЛ-1/ВІЛ-2. Для розрізнення ВІЛ-1 та ВІЛ-2 FDA затвердило швидкий тест на ВІЛ-1/ВІЛ-2 Multispot (Bio-Rad Laboratories). Комерційно доступні аналізи для визначення вірусного навантаження ВІЛ-1 не є надійними для виявлення або кількісного визначення ВІЛ-2 *(5, 6)*. Кількісне визначення вірусного навантаження РНК ВІЛ-2 у плазмі крові останнім часом стало доступним для клінічного догляду в Університеті Вашингтону (http://depts.washington.edu/labweb/AboutLM/Contact.htm) *(7)* та Департаменті охорони здоров'я штату Нью-Йорк (http://www.wadsworth.org/divisions/infdis/hiv/Diagnostic_HIV_Testing_Services.html) *(8)*. Проте слід зазначити, що приблизно від однієї чверті до однієї третини інфікованих ВІЛ-2 пацієнтів, які не отримують АРТ, матимуть рівні РНК ВІЛ-2 нижче за межі виявлення; в деяких з цих пацієнтів спостерігають клінічне прогресування та зменшення кількості клітин CD4. Для клінічного застосування генотипове або фенотипове АРВ-тестування на резистентність до ВІЛ-2 не доступне.

Проте не існує валідованих методів генотипування або фенотипування ВІЛ-2 на АРВ-резистентність для клінічного використання.

Лікування інфекції ВІЛ-2

На сьогодні немає жодних завершених рандомізованих випробувань щодо початку АРТ або щодо вибору початкової терапії або терапії другої лінії при інфекції ВІЛ-2 *(9)*; отже, оптимальну стратегію лікування ще не визначено. Зараз тривають три клінічні випробування, в яких оцінюють АРТ першої лінії для інфекції ВІЛ-2: до двох випробувань залучено пацієнтів з кількістю клітин CD4<500 клітин/мм^3 (NCT016058090 та NCT02180438), до третього – пацієнтів з кількістю клітин CD4>200 та ≤600 клітин/мм^3 (NCT02150993). Хоча оптимальний поріг кількості клітин CD4 для початку АРТ при ВІЛ-2 не визначено, терапію слід починати до появи клінічних ознак прогресування захворювання.

ВІЛ-2 є природно резистентним до ННІЗТ *(10)* та Т-20 *(11)*. Дані досліджень *in vitro* свідчать, що ВІЛ-2 є чутливим до наявних зараз НІЗТ, хоча має нижчий бар'єр до резистентності, ніж ВІЛ-1 *(12, 13)*. DRV, LPV та SQV є більш активними проти ВІЛ-2, ніж інші затверджені ІП *(14–17)*; якщо застосовується схема на основі ІП, необхідно використовувати один з цих посилених ІП. Застосування інших ІП слід уникати через їхню низьку АРВ-активність та високий рівень вірусологічної невдачі. ІПІІ, RAL, EVG та DTG мають потужну дію проти ВІЛ-2 *(18–21)*. Антагоніст CCR5 MVC є активним проти деяких ізолятів ВІЛ-2 *(22)*; проте на сьогодні немає затверджених методів визначення тропізму до корецепторів ВІЛ-2, і відомо, що ВІЛ-2 використовує багато інших корецепторів на додаток до CCR5 та CXCR4 *(23)*.

У кількох невеликих дослідженнях було виявлено незадовільну вірусологічну відповідь на лікування в осіб, інфікованих ВІЛ-2, яким проводили АРТ за схемами, що включали подвійні НІЗТ; ННІЗТ плюс два НІЗТ; деякі схеми на основі непосиленого ІП, включаючи NFV або IDV плюс ZDV та 3TC; схеми на основі ATV *(9, 24–27)*. Клінічні дані про

ефективність схем на основі потрійного НІЗТ є суперечливими *(28, 29)*. Загалом схеми з вмістом посиленого ІП, активного до ВІЛ-2, дали більш сприятливу вірусологічну та імунологічну відповідь, ніж схеми на основі двох або трьох НІЗТ *(29–31)*. Проте відновлення клітин CD4 під час терапії зазвичай є гіршим, ніж таке у пацієнтів з ВІЛ-1 *(31–33)*. Схеми на основі ІПЛІ також можуть мати сприятливу терапевтичну відповідь *(34, 35)*. За даними нещодавно проведеного великого системного огляду АРТ для пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2 (17 досліджень; 976 пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2), не вирішено питання щодо рекомендацій у наданні переваги окремих схемам *(36)*.

У пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2, вірусні мутації, пов'язані з резистентністю до НІЗТ, ІП та/або ІПЛІ, зазвичай розвиваються під час терапії *(24, 29, 37–41)*. На сьогодні передача резистентності до препаратів вірусом ВІЛ-2 є рідкісною *(42)*. В одному невеликому дослідженні було встановлено, що DTG діє як ІПЛІ другої лінії у деяких пацієнтів, інфікованих ВІЛ-2, з великим досвідом АРТ та наявністю резистентності до RAL *(43)*. Алгоритми генотипування, що використовують для прогнозування резистентності ВІЛ-1 до препаратів, можуть бути непридатними для ВІЛ-2, оскільки шляхи та мутаційні шаблони, що призводять до резистентності, можуть відрізнятися між типами ВІЛ *(13, 29, 44)*.

Деякі експерти надали рекомендації щодо окремих Рекомендованих та Альтернативних схем для початкової терапії інфекції ВІЛ-2 *(45–48)*; проте на сьогодні немає даних контрольованих випробувань на підтримку ефективності Рекомендованих схем. Поки очікуються більш визначені дані щодо результатів у пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ-2 або подвійною інфекцією ВІЛ-1/ВІЛ-2, які раніше не отримували АРТ, в осіб, інфікованих ВІЛ-2, необхідно починати схему, яка містить два НІЗТ плюс активні до ВІЛ-2 посилені ІП або ІПЛІ.

Моніторинг рівнів РНК ВІЛ-2, кількості клітин CD4 та клінічних покращень можна використовувати для оцінки відповіді на лікування, як це рекомендовано щодо інфекції, спричиненої ВІЛ-1. Пацієнтам, у яких до початку лікування рівні РНК ВІЛ-2 були нижче меж визначення, необхідно все одно проводити моніторинг РНК ВІЛ-2 у плазмі крові на додаток до визначення кількості клітин CD4 та клінічного моніторингу. У випадку вірусологічної, імунологічної чи клінічної невдачі слід впровадити лікування другої лінії після консультації з експертом щодо ведення інфекції ВІЛ-2.

Література

1. Matheron S, Pueyo S, Damond F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS*, 2003, 17(18) :2593–2601. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14685053
2. Marlink R, Kanki P, Thior I et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*, 1994, 265(5178): 1587–1590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7915856
3. O'Brien TR, George JR, Epstein JS, Holmberg SD, Schochetman G. Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41(RR-12): 1–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1324395
4. Centers for Disease Control and Prevention; Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. 2014. http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447
5. Chan PA, Wakeman SE, Flanigan T, Cu-Uvin S, Kojic E, Kantor R. HIV-2 diagnosis and quantification in high-risk patients. *AIDS Res Ther*, 2008, 5: 18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18700986
6. Damond F, Benard A, Balotta C et al. An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: results from the 2009 ACHI(E)V(2E) quality control study. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(10): 3491–3497. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813718
7. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA et al. Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform. *J Clin Virol*, 2012, 55(2): 128–133.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832059

8. Styer LM, Miller TT, Parker MM. Validation and clinical use of a sensitive HIV-2 viral load assay that uses a whole virus internal control. *J Clin Virol*, 2013, 58(Suppl 1): e127–e133. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342472

9. Gottlieb GS, Eholie SP, Nkengasong JN et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS*, 2008, 22(16): 2069–2072; discussion 2073–2064. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18832869

10. Tuaillon E, Gueudin M, Lemee V et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37(5): 1543–1549. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15577405

11. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, 20(3): 347–348. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15117459

12. Boyer PL, Sarafianos SG, Clark PK, Arnold E, Hughes SH. Why do HIV-1 and HIV-2 use different pathways to develop AZT resistance? *PLoS Pathog*, 2006, 2(2): e10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16485036

13. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis*, 2009, 199(9): 1323–1326. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19358668

14. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV *Antivir Ther*, 2004, 9(1): 3–12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15040531

15. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1545–1548. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18227188

16. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*, 2008, 71(4): 298–305. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18312292

17. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jimenez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4): 709–713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16464891

18. Roquebert B, Damond F, Collin G et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir *in vitro*. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(5): 914–920. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18718922

19. Charpentier C, Larrouy L, Collin G et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS*, 2010, 24(17): 2753–2755. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827161

20. Smith RA, Raugi DN, Pan C et al. Three main mutational pathways in HIV-2 lead to high-level raltegravir and elvitegravir resistance: implications for emerging HIV-2 treatment regimens. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45372. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23028968

21. Smith RA, Raugi DN, Pan C et al. *In vitro* activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology*, 2015, 12: 10. http://www.retrovirology.com/content/12/1/10

22. Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 137–139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064539

23. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M et al. Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. *J Virol*, 1998, 72(7): 5425–5432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PuhMed&dopt=Citation&list_uids=9620997

24. Gottlieb GS, Badiane NM, Hawes SE et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resouce-limited West Africa. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(4): 476–483. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19143530

25. Jallow S, Kaye S, Alabi A et al. Virological and immunological response to Combivir and emergence of drug resistance mutations in a cohort of HIV-2 patients in The Gambia. *AIDS*, 2006, 20(10): 1455–1458.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16791023

26. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 2003, 17(Suppl 3): S49–S54.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14565609

27. Cavaco-Silva J, Aleixo MJ, Van Laethem K et al. Mutations selected in HIV-2-infected patients failing a regimen including atazanavir. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(1): 190–192.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977160

28. Matheron S, Damond F, Benard A et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*, 2006, 20(3): 459–462.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16439883

29. Ruelle J, Roman F, Vandenbroucke AT et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infect Dis*, 2008, 8: 21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18304321

30. Benard A, Damond F, Campa P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS*, 2009, 23(9): 1171–1173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19349850

31. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 Dually Seropositive Adults in West Africa Presenting for Care and Antiretroviral Therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66135.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824279

32. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*, 2008, 22(4): 457–468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18301058

33. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the IeDEA West Africa collaboration. *AIDS*, 2010, 24(7): 1043–1050.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20397306

34. Peterson K, Ruelle J, Vekemans M, Siegal FP, Deayton JR, Colebunders R. The role of raltegravir in the treatment of HIV-2 infections: evidence from a case series. *Antivir Ther*, 2012, 17(6): 1097–1100.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892365

35. Zheng Y, Lambert C, Arendt V, Seguin-Devaux C. Virological and immunological outcomes of elvitegravir-based regimen in a treatment-naive HIV-2-infected patient. *AIDS*, 2014, 28(15): 2329–2331.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313590

36. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 461.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154616

37. Damond F, Matheron S, Peytavin G et al. Selection of K65R mutation in HIV-2-infected patients receiving tenofovir-containing regimen. *Antivir Ther*, 2004, 9(4): 635–636.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15456096

38. Raugi DN, Smith RA, Ba S et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2751–2760.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571535

39. Charpentier C, Eholie S, Anglaret X et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS*, 2014, 28(8): 1161–1169.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583671

40. Charpentier C, Roquebert B, Delelis O et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3): 1293–1295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189351

41. Charpentier C, Camacho R, Ruelle J et al. HIV-2EU: supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(11): 1654–1658.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429380

42. Charpentier C, Visseaux B, Benard A et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS*, 2013, 27(10): 1671–1674.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23595155

43. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B et al. Dolutegravir in HIV-2 infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(10): 1521–1527.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690598

44. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med*, 2010, 11(10): 611–619. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20961377

45. New York State Department of Health AIDS Institute. Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2). 2012. http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2014/04/human-immunodeficiency-virus-type-2-hiv-2.pdf Accessed March 10, 2015

46. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727eng.pdf Accessed March 10, 2015

47. Expert Group on the Medical Management of HIV Infected Individuals with the Ministry of Health and Sports. French HIV-2 Guidelines. 2010. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-Patrick_Yeni.pdf Accessed February 9, 2015

48. World Health Organization. What ARV regimen to start with in adults adolescents and pregnant women living with HIV-2? 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90772/1/WHO_HIV_2013.36_eng.pdf?ua=1 Accessed February 9, 2015

ВІЛ у пацієнтів старшого віку
(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р.; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

Рекомендації Комісії
• АРТ рекомендовано для всіх пацієнтів незалежно від кількості Т-лімфоцитів CD4 **(AI)**. Проведення АРТ є особливо важливим у пацієнтів старшого віку, оскільки вони мають вищий ризик виникнення серйозних ускладнень, не пов'язаних зі СНІДом, та потенційно знижену імунологічну відповідь на АРТ. • Побічні ефекти від АРВ-препаратів та інших супутніх препаратів частіше можуть виникати у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку, ніж у молодих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Тому слід проводити ретельний моніторинг стану кісток, нирок, метаболізму, серцево-судинної системи та печінки ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку. • Одночасний прийом великої кількості лікарських засобів є звичним серед пацієнтів старшого віку, тому існує вищий ризик виникнення взаємодії між АРВ-препаратами та іншими супутніми препаратами. Необхідно регулярно оцінювати можливість взаємодії препаратів, особливо на початку застосування схеми або заміни АРВ-препаратів чи супутніх препаратів. • Експерти з ВІЛ-інфекції, надавачі первинної медичної допомоги та інші спеціалісти повинні співпрацювати для оптимізації медичного допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам старшого віку зі складними супутніми захворюваннями. • Раннє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та консультування для профілактики вторинної передачі ВІЛ залишаються важливим аспектом допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам старшого віку.

Ефективна АРТ підвищила виживання ВІЛ-інфікованих осіб, що сприяло збільшенню кількості ЛЖВ старшого віку. У США серед ЛЖВ на кінець 2013 р. 42% були віком понад 50 років, 6% – віком понад 65 років; тенденції свідчать про стабільне зростання цього показника *(1)*. Допомога ВІЛ-інфікованим пацієнтам дедалі більшою мірою охоплюватиме дорослих віком 60–80 років – групу населення, щодо якої є дуже мало даних клінічних випробувань або фармакокінетичних досліджень.

Існують деякі ускладнення у лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку *(2)*. По-перше, ВІЛ-інфіковані пацієнти старшого віку можуть страждати на пов'язані із віком супутні захворювання, що ускладнює ведення ВІЛ-інфекції. По-друге, захворювання на ВІЛ може вплинути на біологію старіння та, можливо, спричинити ранній прояв клінічних симптомів, що зазвичай пов'язані з похилим віком. По-третє, зниження захисних властивостей слизових оболонок та імунної системи (наприклад, постменопаузний атрофічний вагініт) та зміни у поведінці старших дорослих, пов'язаній із ризиком (наприклад, зменшення використання презервативів через менше занепокоєння щодо вагітності або більш ризикована сексуальна поведінка на фоні збільшення прийому препаратів проти еректильної дисфункції) можуть призвести до підвищення ризику отримання та передачі ВІЛ *(3, 4)*. Нарешті, оскільки загалом вважається, що дорослі старшого віку мають нижчий ризик інфікування ВІЛ, частота проведення скринінгу серед цієї групи залишається на низькому рівні.

Встановлення діагнозу та профілактика ВІЛ-інфекції у дорослих старшого віку

У дорослих старшого віку несвоєчасне встановлення діагнозу ВІЛ ймовірно зумовлює більш пізній початок АРТ *(5)*. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань, у 2013 р. 37% дорослих віком понад 55 років на момент встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції відповідали критеріям встановлення діагнозу СНІДу, тоді як серед дорослих віком 25–34 роки цей показник становить 18%, а серед дорослих віком 35–44 роки – 30% *(6)*. В одній

обсерваційній когорті пацієнти старшого віку (≥35 років) мали нижчий показник кількості клітин CD4 при сероконверсії, більш стрімке зниження їх кількості з часом *(7)* та зверталися по лікування зі значно нижчими показниками CD4 *(8)*. Коли особи віком понад 50 років звертаються з важкими захворюваннями, при встановленні диференційного діагнозу захворювання необхідно брати до уваги пов'язані зі СНІДом ОІ.

Хоча багато осіб старшого віку дотримуються ризикованої поведінки, пов'язаної з інфікуванням ВІЛ, вони самі або лікарі можуть вважати їх такими, що мають низький ризик інфікування, отже, вони з меншою ймовірністю проходять тестування на ВІЛ, ніж молоді особи *(9, 10)*. Хоча настанови Центрів контролю та профілактики захворювань рекомендують тестування на ВІЛ щонайменше один раз для осіб віком від 13 до 64 років (і частіше – для представників груп ризику) *(11)*, поширеність тестування на ВІЛ залишається низькою (<5%) серед дорослих віком 50–64 роки та ще знижується з підвищенням віку *(12)*. Лікарі повинні враховувати ризик наявності ВІЛ-інфекції у дорослих старшого віку, зокрема в осіб віком понад 64 роки, та особливо серед тих, хто може дотримуватись високоризикованої поведінки. Тому збір анамнезу про статеву поведінку є важливим компонентом загальної медичної допомоги для ВІЛ-інфікованих дорослих старшого віку разом із консультуванням щодо зниження ризиків і проведенням скринінгу на ВІЛ та ІПСШ за показаннями.

Вплив віку на прогресування ВІЛ-інфекції

ВІЛ-інфекція створює специфічні проблеми для дорослих старшого віку, які можуть ускладнюватися через АРТ.

- Вважається, що ВІЛ-інфекція сама собою викликає імунно-фенотипові зміни, подібні до прискореного старіння *(13)*, але недавні дослідження лабораторних та клінічних даних формують більш складний погляд на такі зміни. Деякі дослідження показали, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігали хромосомні та імунологічні характеристики, подібні до тих, які зумовлюються старінням *(14, 15)*. Проте інші дослідження показали, що імунологічні зміни відрізняються від змін, пов'язаних із віком *(16)*. Крім того, хоча накопичення даних про підвищену поширеність супутніх захворювань, пов'язаних із віком, серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів ще триває *(17, 18)*, вік встановлення діагнозу інфекції міокарду та різновидів раку, не пов'язаних зі СНІДом, є однаковим для пацієнтів, інфікованих та не інфікованих ВІЛ *(18, 19)*.
- ВІЛ-інфіковані пацієнти старшого віку мають вищу частоту виникнення ускладнень та супутніх захворювань, ніж неінфіковані ВІЛ пацієнти того ж віку, та можуть мати астенічний фенотип, що клінічно визначається як зменшення м'язової маси, маси тіла, фізичної сили, енергії та фізичної активності *(20)*, хоча залежність фенотипу та ВІЛ-інфекції ще досконало не вивчено.

Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів з ВІЛ старшого віку

АРТ рекомендовано для всіх ВІЛ-інфікованих осіб **(AI)** (*див.* розділ «Початок антиретровірусної терапії»). Раннє лікування може бути особливо важливим для дорослих старшого віку, зокрема через погіршення здатності до відновлення імунної системи та підвищений ризик виникнення супутніх захворювань, не пов'язаних зі СНІДом, у цій групі населення. У дослідженні з моделюванням, що ґрунтувалося на даних обсерваційної когорти, було прогнозовано, що корисний вплив раннього початку АРТ буде найбільшим у найстаршій віковій групі (45–65 років) *(21)*. Жодні дані не підтримують надання переваги якійсь з початкових схем АРТ, рекомендованих Комісією (*див.* розділ «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування»), з огляду на вік пацієнта. Натомість вибір схеми повинен ґрунтуватися на комплексному медичному огляді пацієнта та врахуванні дії всіх препаратів, які він приймає. У розділі «З чого почати: комбіновані схеми антиретровірусної терапії для пацієнтів, які раніше не отримували лікування» та у Таблиці 7 цієї Настанови наявні рекомендації щодо

вибору схеми АРТ на основі характеристик та специфічних клінічних станів пацієнта старшого віку (наприклад, захворювання нирок, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, остеопороз). У пацієнтів старшого віку зі зниженою функцією нирок може знадобитися коригування дози НІЗТ (*див.* Додаток, Таблицю 7). Крім того, на вибір схеми АРТ може вплинути потенційна взаємодія АРВ-препаратів з препаратами, які пацієнт приймає одночасно для лікування супутніх захворювань (*див.* Таблиці 18–20b). Пацієнти віком понад 50 років повинні проходити моніторинг на ефективність та безпечність АРТ, як і інші групи ВІЛ-інфікованих (*див.* Таблицю 3); проте у пацієнтів старшого віку необхідно враховувати більшу ймовірність побічного впливу АРТ щодо нирок, печінки, серцево-судинної системи, метаболізму та кісток (*див.* Таблицю 14).

ВІЛ, старіння та антиретровірусна терапія

Ефективність, фармакокінетика, побічні ефекти та можливість взаємодії препаратів АРТ у пацієнтів старшого віку не вивчалися системно. Не існує доказів того, що вірусологічна відповідь на АРТ відрізняється у пацієнтів старшого та молодшого віку. У нещодавно проведеному обсерваційному дослідженні вищий показник пригнічення вірусного навантаження спостерігався у пацієнтів віком понад 55 років, ніж у пацієнтів молодшого віку *(22)*. Проте пов'язане з АРТ відновлення клітин CD4 у пацієнтів старшого віку загалом є повільнішим та має нижчі показники, ніж у пацієнтів молодшого віку *(8, 23–25)*. Дані цього дослідження свідчать, що початок АРТ у молодшому віці може сприяти кращій імунологічній відповіді та, можливо, покращанню клінічних результатів.

Метаболізм у печінці та видільна функція нирок відіграють основну роль у виведенні препаратів, зокрема й АРВ-препаратів. Вікове погіршення функції як печінки, так і нирок, може знижувати виведення препаратів та підвищувати дію препаратів *(26)*. Більшість клінічних досліджень включали лише невелику кількість учасників віком понад 50 років, а поточні рекомендації щодо дозування АРТ ґрунтуються на фармакокінетичних та фармакодинамічних даних, одержаних від пацієнтів з нормальним функціонуванням органів. Невідомо, чи може накопичення препаратів в організмі пацієнтів старшого віку призвести до більшої поширеності й важкості побічних ефектів, ніж у пацієнтів молодшого віку.

ВІЛ-інфіковані пацієнти із супутніми захворюваннями, пов'язаними з віком, можуть потребувати додаткових фармакологічних втручань, що може ускладнити терапевтичне ведення пацієнта. На додаток до прийому препаратів для ведення ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань, багато ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку також приймають препарати для послаблення дискомфорту (наприклад, знеболювальні, снодійні) або для пом'якшення побічних ефектів препаратів (наприклад, протиблювотні). Вони також можуть самостійно приймати безрецептурні препарати та харчові добавки. У ВІЛ-негативних пацієнтів старшого віку застосування великої кількості препаратів є основною причиною виникнення ятрогенних ускладнень *(27)*. Причиною деяких з цих ускладнень можуть бути помилкове призначення препаратів (з боку лікарів, що призначають їх, чи пацієнтів), недотримання режиму прийому препаратів, сукупна токсичність препаратів та взаємодія препаратів. ВІЛ-інфіковані пацієнти старшого віку, можливо, мають навіть більший ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних з прийомом багатьох препаратів, ніж ВІЛ-інфіковані пацієнти молодшого віку чи неінфіковані ВІЛ особи того ж самого віку. При оцінці будь-якої нової клінічної скарги чи лабораторної аномалії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в осіб старшого віку, лікарі повинні завжди враховувати можливе виникнення побічних ефектів на препарати, спричинене як застосуванням АРВ-препаратів, так і інших препаратів, які пацієнти приймають одночасно.

Взаємодія між препаратами є звичним явищем під час АРТ та може легко залишитися поза увагою лікарів, які їх призначають *(28)*. Наявну інформацію про взаємодію АРВ-препаратів отримано насамперед з ФК-досліджень, проведених серед невеликої кількості відносно молодих неінфікованих ВІЛ пацієнтів з нормальним функціонуванням органів (*див.* Таблиці 18–20b). Дані цих досліджень допомагають лікарям прогнозувати ризик

виникнення значущої взаємодії препаратів; проте ступінь взаємодії може бути вищим у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку, ніж у ВІЛ-інфікованих пацієнтів молодшого віку.

Недотримання режиму лікування є найбільш поширеною причиною невдалого лікування. Складні вимоги до дозування, великий обсяг ліків для прийому, недоступність препаратів через високу ціну або фізичну відсутність, обмежена обізнаність щодо питань здоров'я, включаючи неправильне розуміння інструкцій, наявність депресії та нейрокогнітивної патології є ключовими причинам недотримання режиму лікування *(32)*. Хоча багато з цих факторів, пов'язаних з недотриманням режиму лікування, можуть бути більш поширеними серед пацієнтів старшого віку, деякі дослідження показали, що ВІЛ-інфіковані пацієнти старшого віку можуть насправді краще дотримуватися режиму АРТ, ніж пацієнти молодшого віку *(29–31)*. Лікарям слід регулярно оцінювати пацієнтів старшого віку для виявлення будь-яких факторів, таких як нейрокогнітивний дефіцит, що можуть знизити дотримання режиму лікування. Для покращення дотримання режиму прийому препаратів може бути корисно припинити прийом непотрібних препаратів, спростити схеми та рекомендувати поведінкові підходи, засновані на доказах, включаючи використання допоміжних засобів для дотримання режиму, таких як коробки з обліком таблеток або щоденні календарі, а також підтримку з боку членів родини (*див.* підрозділ «Дотримання режиму антиретровірусної терапії»).

Непов'язані зі СНІДом ускладнення ВІЛ-інфекції та інші супутні захворювання

Серед осіб, у яких АРТ була ефективною, захворюваність та смертність, пов'язані зі СНІДом, знизилися, а стани, непов'язані зі СНІДом, формують дедалі більшу частку серйозних супутніх захворювань *(33–35)*. Нейрокогнітивна патологія, що вже є значною проблемою здоров'я у дорослих старшого віку, може загострюватися через вплив ВІЛ-інфекції на мозок *(36)*. У проспективному обсерваційному дослідженні наявність нейрокогнітивних патологій була підставою для прогнозування нижчого показника утримання в системі лікування серед осіб старшого віку *(37)*. Нейрокогнітивна патологія також може вплинути на дотримання режиму терапії. Соціальна ізоляція та депресія також особливо поширені серед старших ВІЛ-інфікованих дорослих і, на додаток до їхнього прямого впливу на захворюваність та смертність, можуть зумовлювати погане дотримання режиму прийому препаратів та нижчий показник утримання в системі лікування *(38, 39)*. Захворювання серця та рак є провідними причинами смертності серед мешканців США старшого віку *(40)*. Таким чином, захворювання, непов'язані зі СНІДом, а саме – хвороби серця, печінки та рак, стали провідними причинами захворюваності та смертності у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують ефективну АРТ. Наявність численних супутніх захворювань, непов'язаних зі СНІДом, разом з імунологічним впливом ВІЛ-інфекції можуть посилювати тягар захворювання серед ВІЛ-інфікованих дорослих старечого віку *(41–43)*. Рекомендації щодо первинної допомоги для ВІЛ-інфікованих пацієнтів було оновлено з включенням рекомендацій щодо моніторингу рівнів ліпідів та глюкози, оцінки стану кісток та ведення захворювань нирок, і вони є доступними для лікарів, що надають допомогу ВІЛ-інфікованим пацієнтам старшого віку *(44–48)*.

Заміна, переривання та припинення антиретровірусної терапії у пацієнтів старшого віку

Враховуючи вищу частоту виникнення супутніх захворювань, ускладнень, непов'язаних зі СНІДом, та астенії серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку, може виникнути необхідність заміни одного або більше АРВ-препаратів у схемі лікування ВІЛ для мінімізації токсичності та взаємодії препаратів. Наприклад, на сьогодні рекомендується вести моніторинг МЩКТ у чоловіків віком понад 50 років та жінок у періоді постменопаузи й замінити TDF або посилені ІП на інші АРВ-препарати у пацієнтів старшого віку, які мають високий ризик виникнення переломів, пов'язаних з ламкістю кісток *(45)*.

На сьогодні доступно небагато даних щодо застосування АРТ у важко ослаблених пацієнтів

з хронічними, тяжкими або непов'язаними зі СНІДом термінальними станами *(49, 50)*. Відмова від АРТ зазвичай призводить до повернення віремії та зниження кількості клітин CD4. Повідомлялося про виникнення гострого ретровірусного синдрому після різкого припинення АРТ. Більшість лікарів продовжують терапію важко ослаблених пацієнтів, якщо немає значущих побічних реакцій на АРТ. У випадках, коли АРТ негативно впливає на якість життя, рішення щодо продовження терапії слід приймати разом із пацієнтом та/або членами його родини після обговорення ризиків та переваг продовження чи припинення АРТ.

Питання щодо використання медичних ресурсів, розподілу витрат та закінчення життя

Важливі питання, які слід обговорити з ВІЛ-інфікованими пацієнтами старечого віку, – це заповіт, вказівки щодо уповноваження інших осіб приймати рішення про лікування при втраті дієздатності пацієнтом та довгострокове планування догляду, включаючи пов'язані з цим фінансові витрати. Готівкові витрати на медичні послуги (наприклад, спільні платежі, вирахування), втрата роботи та інші фактори, пов'язані з фінансами, можуть спричинити тимчасове припинення лікування, зокрема АРТ, чого варто намагатися уникати. Збільшення очікуваної тривалості життя та вищий рівень поширеності хронічних ускладнень у старших вікових груп з ВІЛ можуть сприяти зростанню попиту на послуги щодо ВІЛ *(51)*. Сприяння постійному доступу пацієнта до медичного страхування може мінімізувати ризик тимчасового припинення лікування та знизити потребу в інших послугах для ведення супутніх хронічних захворювань.

Висновок

Захворювання на ВІЛ може залишитися непоміченим у дорослих старшого віку, які зазвичай звертаються по лікування на більш пізніх стадіях захворювання та зазнають прискореної втрати клітин CD4. ВІЛ зумовлює імунологічні та фенотипічні зміни, які можна порівняти з прискореним старінням. Ефективна АРТ збільшила очікувану тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів, підвищуючи кількість пацієнтів віком від 50 років, які живуть з ВІЛ. Проте специфічні проблеми в цій групі населення включають більшу кількість виникнення випадків ускладнень та супутніх захворювань, і деякі з цих ускладнень можуть загострюватися чи прискорено розвиватися внаслідок тривалого прийому певних АРВ-препаратів. Надання комплексної мультидисциплінарної медичної та психологічної підтримки пацієнтам та їхнім родинам є винятково важливим для пацієнтів старшої вікової групи. Варто постійно залучати експертів з ВІЛ, геріатрів та інших спеціалістів до лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого віку.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report. 2014, vol. 26. http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/ Accessed December 10, 2015
2. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*, 2009, 338: a3172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19171560
3. Levy JA, Ory MG, Crystal S. HIV/AIDS interventions for midlife and older adults: current status and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33(Suppl 2): S59–S67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12853854
4. Levy BR, Ding L, Lakra D, Kosteas J, Niccolai L. Older persons' exclusion from sexually transmitted disease risk-reduction clinical trials. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(8): 541–544. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17297381
5. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther*, 2010, 7: 45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21159161

6. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data – United States and 6 U.S. dependent areas – 2013. HIV Surveillance Supplemental Report. 2015, 20(No. 2). http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/ Accessed August 21, 2015

7. Lodi S, Phillips A, Touloumi G et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(8): 817–825. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921225

8. Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A et al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*, 2008, 22(12): 1463–1473. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18614870

9. Stone VE, Bounds BC, Muse VV, Ferry JA. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 29-2009. An 81-year-old man with weight loss, odynophagia, and failure to thrive. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1189–1198. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19759382

10. Ward EG, Disch WB, Schensul JJ, Levy JA. Understanding low-income, minority older adult self-perceptions of HIV risk. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2011, 22(1): 26–37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580270

11. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-14): 1–17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16988643

12. Ford CL, Godette DC, Mulatu MS, Gaines TL. Recent HIV testing prevalence, determinants, and disparities among U.S. older adult respondents to the behavioral risk factor surveillance system. *Sex Transm Dis*, 2015, 42(8): 405–410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165428

13. Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: A field still in its infancy. *Ann Intern Med*, 2010, 153(7): 477–479. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20921548

14. Liu JC, Leung JM, Ngan DA et al. Absolute leukocyte telomere length in HIV-infected and uninfected individuals: evidence of accelerated cell senescence in HIV-associated chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124426. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25885433

15. Zanet DL, Thorne A, Singer J et al. Association between short leukocyte telomere length and HIV infection in a cohort study: No evidence of a relationship with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1322–1332. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457340.

16. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97482. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830290

17. Schouten J, Wit FW, Stolte IG et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 1787–1797. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182245

18. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(4): 627–638. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362204

19. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*, 2015, 2(7): e288–298. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423253

20. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(2): 189–198. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127428

21. Edwards JK, Cole SR, Westreich D et al. Age at Entry Into Care, Timing of Antiretroviral Therapy Initiation, and 10-Year Mortality Among HIV-Seropositive Adults in the United States. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(7): 1189–1195. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082505

22. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB et al. The HIV Care Cascade Measured Over Time and by Age, Sex, and Race in a Large National Integrated Care System. *AIDS Patient Care STDS*, 2015, 29(11): 582–590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505968

23. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*, 2010, 24(16): 2469–2479. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20829678

24. Bosch RJ, Bennett K, Collier AC, Zackin R, Benson CA. Pretreatment factors associated with 3-year (144-week) virologic and immunologic responses to potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(3): 268–277. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17146370

25. Nogueras M, Navarro G, Anton E et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis*, 2006, 6: 159. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17087819

26. Sitar DS. Aging issues in drug disposition and efficacy. *Proc West Pharmacol Soc*, 2007, 50: 16–20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18605223

27. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: «There's got to be a happy medium». *JAMA*, 2010, 304(14): 1592–1601. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20940385

28. Marzolini C, Back D, Weber R et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9): 2107–2111. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21680580

29. Wellons MF, Sanders L, Edwards LJ, Bartlett JA, Heald AE, Schmader KE. HIV infection: treatment outcomes in older and younger adults. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(4): 603–607. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11982658

30. Wutoh AK, Elekwachi O, Clarke-Tasker V, Daftary M, Powell NJ, Campusano G. Assessment and predictors of antiretroviral adherence in older HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33(Suppl 2): S106–S114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12853859

31. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*, 2007, 167(7): 684–691. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17420427

32. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, 9(1): 11–23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21459305

33. Justice AC. HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2010, 7(2): 69–76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20425560

34. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(1): 27–34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16878047

35. Smit C, Geskus R, Walker S et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS*, 2006, 20(5): 741–749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16514305

36. Vance DE, Wadley VG, Crowe MG, Raper JL, Ball KK. Cognitive and everyday functioning in older and younger adults with and without HIV. *Clin Gerontol*, 2011, 34(5): 413–426. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563140

37. Jacks A, Wainwright DA, Salazar L et al. Neurocognitive deficits increase risk of poor retention in care among older adults with newly diagnosed HIV infection. *AIDS*, 2015, 29(13): 1711–1714. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372282

38. Grov C, Golub SA, Parsons JT, Brennan M, Karpiak SE. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care*, 2010, 22(5): 630–639. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20401765

39. Kalichman SC, Heckman T, Kochman A, Sikkema K, Bergholte J. Depression and thoughts of suicide among middle-aged and older persons living with HIV-AIDS. *Psychiatr Serv*, 2000, 51(7): 903–907. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875956

40. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Minino AM, King HC. Deaths: Preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*, 2011, 59(4): 1–51.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073815

41. Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(11): 1120–1126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21998278

42. Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(11): 1127–1129. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21998279

43. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(11): 1130–1139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21998280

44. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(1): e1–e34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235263

45. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV *Clin Infect Dis*, 2015, 60(8): 1242–1251. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609682

46. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9): e96–e138. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234519

47. American Academy of HIV Medicine. The HIV and Aging Consensus Project: Recommended treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV. 2011. http://www.aahivm.org/UploadModule/upload/HIV%20and%20Aging/Aging%20report%20working%20document%20FINAL.pdf Accessed January 13, 2016

48. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(6 Suppl): S1–S122. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699442

49. Selwyn PA. Chapter 75. In: Berger AM S, JL, Von Roenn JH (ed.) Palliative care in HIV/AIDS. In Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 3rd Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA. 2007, p. 833–848.

50. Harding R, Simms V, Krakauer E et al. Quality HIV Care to the End of life. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 553–554. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21258107

51. Brennan A, Morley D, O'Leary AC, Bergin CJ, Horgan M. Determinants of HIV outpatient service utilization: a systematic review. *AIDS Behav*, 2015, 19(1): 104–119. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907780

Міркування щодо застосування антиретровірусної терапії у пацієнтів з коінфекціями

Коінфекція вірус гепатиту В/ВІЛ

(Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• До початку АРТ усі пацієнти з позитивним результатом тестування на HBsAg повинні пройти тестування на концентрацію ДНК ВГВ за допомогою кількісного методу для визначення рівня реплікації ВГВ **(AIII)**. • Оскільки FTC, 3TC, TDF та TAF активні як щодо ВІЛ, так і щодо ВГВ, у пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ необхідно починати з комбінації TDF/FTC чи TAF/FTC з фіксованим дозуванням або з комбінацій індивідуальних препаратів TDF плюс 3TC як основи з НІЗТ повністю пригнічувальної АРВ-схеми **(AI)**. • Якщо застосування TDF або TAF є небезпечним, альтернативна рекомендована терапія ВГВ – це ентекавір на додаток до повністю пригнічувальної схеми АРТ **(BI)**. Ентекавір має дію проти ВІЛ; його застосування для лікування ВГВ без АРТ у пацієнтів з подвійною інфекцією може привести до селекції штамів з мутацією M184V, яка формує резистентність до 3TC та FTC. Тому ентекавір необхідно застосовувати при повністю активній АРТ у пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ **(AII)**. Монотерапію пегінтерфероном альфа також можна призначати пацієнтам в окремих випадках **(CII)**. • Інші схеми лікування ВГВ, включаючи адефовір окремо чи в комбінації з 3TC, FTC або телбівудином, не рекомендовано для пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ **(CII)**. • Припинення прийому препаратів, активних проти ВГВ, може викликати серйозне пошкодження клітин печінки внаслідок реактивації ВГВ; необхідно переконувати пацієнтів не припиняти прийом цих препаратів та проводити ретельний моніторинг пацієнтів під час перерв у лікуванні ВГВ **(AII)**. • Якщо є потреба внесення зміни до АРТ внаслідок вірусологічної невдачі за умови наявності у пацієнта належного пригнічення ВГВ, необхідно продовжувати прийом АРВ-препаратів для лікування ВГВ у комбінації з іншими відповідними АРВ-препаратами для досягнення пригнічення ВІЛ **(AIII)**. • Реактивація ВГВ спостерігається у осіб з ВГС-інфекцією під час лікування без інтерферону. З цієї причини, всі пацієнти, які починають лікування ВГС, повинні пройти тестування на ВГВ. Особи з коінфекцією ВГС / ВІЛ та активною інфекцією ВГВ (визначається позитивним тестом на HBsAg) слід приймати АРТ, до складу якої входять два агенти з анти-ВГВ-активністю до початку ВГС терапії **(AIII)**.

Коментар робочої групи МОЗ України

Станом на 15.08.2018 препарати ентекавір та адефовір не зареєстровано в Україні.

Близько 5–10% ВІЛ-інфікованих осіб у США також мають хронічну інфекцію ВГВ *(1)*. Прогресування хронічного ВГВ до стадії цирозу, термінальної стадії хвороби печінки або печінково-клітинної карциноми відбувається швидше в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ, ніж в осіб з хронічною моноінфекцією ВГВ *(2)*. Навпаки, хронічний ВГВ істотно не змінює прогресування ВІЛ-інфекції та не впливає на пригнічення ВІЛ чи зростання кількості клітин

CD4 після початку АРТ *(3, 4)*. Проте токсичні ефекти АРВ-препаратів або деякі ускладнення, пов'язані з печінкою та викликані загостреннями активності ВГВ після початку або припинення прийому АРВ-препаратів подвійної дії, можуть вплинути на лікування ВІЛ у пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ *(5–7)*. Ці ускладнення включають наступне:

- FTC, 3TC, TDF та TAF – це АРВ-препарати, затверджені для лікування ВІЛ, які також активні проти ВГВ. Припинення прийому цих препаратів може викликати серйозні пошкодження тканини печінки внаслідок реактивації ВГВ *(8)*.
- Активний проти ВГВ препарат ентекавір також має дію проти ВІЛ. Проте при застосовуванні ентекавіру для лікування ВГВ у пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, які не отримують АРТ, препарат може іноді викликати селекцію штамів з мутацією M184V, яка призводить до резистентності 3TC та FTC при лікуванні ВІЛ. Тому у пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, ентекавір необхідно застосовувати тільки на додаток до повністю пригнічувальної АРВ-схеми **(AII)** *(9)*.
- Якщо 3TC – це єдиний активний препарат, який застосовується для лікування хронічного ВГВ у пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, штами ВГВ, резистентні до 3TC, проявляються у приблизно 40 та 90% пацієнтів через 2 та 4 роки прийому 3TC відповідно. Тому 3TC та FTC необхідно застосовувати в комбінації з іншим препаратами проти лікування ВГВ **(AII)** *(10)*.
- У пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, відновлення імунної системи після початку лікування ВІЛ-інфекції, ВГВ або коінфекції цих захворювань може бути пов'язано з підвищенням рівня трансамінази, можливо, оскільки ВГВ є насамперед імуноопосередкованим захворюванням печінки *(11)*.
- Застосування деяких АРВ-препаратів може підвищувати рівні трансаміназ. Рівень та величина цих підвищень є більш значними при коінфекції ВГВ/ВІЛ, ніж при моноінфекції ВІЛ *(12–14)*. Етіологія та наслідки таких змін показників функції печінки неясні, оскільки при продовженні АРТ ці зміни можуть зникнути. Проте деякі фахівці відміняють препарат(и), який викликав підозру, коли рівень АЛТ у сироватці крові у 5–10 разів перевищує верхню межу норми. Втім, підвищення рівнів трансамінази в осіб, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, може виявляти сероконверсію антигену «е» ВГВ (HBeAg) внаслідок відновлення імунної системи; тому перед припиненням прийому препаратів необхідно дослідити випадок такого підвищення. У пацієнтів з підвищенням рівня трансамінази, необхідно оцінити сероконверсію HBeAg шляхом тестування на HBeAg та анти-HBe, а також на рівні ДНК ВГВ.

Рекомендації щодо пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ

- Усіх пацієнтів з хронічним ВГВ необхідно обстежити для оцінки важкості інфекції ВГВ (*див.* розділ про ВГВ у *«Настанові з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків»*). Пацієнти з хронічним ВГВ повинні також пройти серологічне обстеження до інфекції, спричиненої вірусом гепатиту А (ВГА) (загальна кількість антитіл до ВГА) та за відсутності такого імунітету отримати щеплення проти ВГА. Крім того, пацієнтам з хронічним ВГВ необхідно радити утримуватись від алкоголю та консультувати їх щодо методів профілактики, які захищають від передачі ВГВ та ВІЛ *(15)*.
- До початку АРТ в усіх пацієнтів з позитивним результатом аналізу на HBsAg необхідно проводити тестування на ДНК ВГВ із застосуванням кількісного методу для визначення рівня реплікації ВГВ **(AIII)**, і такий тест необхідно повторювати кожні 3–6 місяців для забезпечення ефективного пригнічення ВГВ. Метою терапії ВГВ з НІЗТ є запобігання виникненню ускладнень захворювань печінки за допомогою стійкого пригнічення реплікації ВГВ.

Антивірусні препарати подвійної дії проти ВГВ та ВІЛ

Такі АРВ-препарати, як 3TC, FTC, TAF і TDF, усі мають дію проти ВГВ. Ентекавір – це нуклеозидний препарат для лікування ВГВ, який також має слабку дію проти ВІЛ. TAF – проліки тенофовіру – має дію проти ВГВ, застосування якого супроводжується потенційно меншими токсичними ефектами щодо нирок та кісток, ніж TDF. Ефективність TDF проти TAF у пацієнтів з моноінфекцією ВГВ оцінювали в рандомізованому контрольованому випробуванні серед HBeAg-негативних пацієнтів, які раніше проходили та не проходили курс лікування ВГВ. У цьому дослідженні TAF не поступався TDF за показником відсотка пацієнтів з рівнями ДНК ВГВ<29 МО/мл на 48-му тижні терапії (94% для TAF проти 93% для TDF; p=0,47) *(16)*. TAF також не поступався TDF у HBeAg-позитивних пацієнтів з хронічною моноінфекцією ВГВ за схожістю відсотка пацієнтів, які досягають рівнів ДНК ВГВ<29 МО/мл на 48-му тижні терапії (64% для TAF проти 67% для TDF; p=0,25) *(17)*. В обох дослідженнях пацієнти, які приймали TAF, мали значущо меншу величину зниження показника МЩКТ стегон та хребта, порівняно із базовим, на 48-тижні, ніж пацієнти, які приймали TDF. Медіанна зміна показника eGFR, порівняно із базовим, за 48 тижнів теж вказувала на користь TAF *(16, 17)*.

У пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, тільки TDF (з FTC або 3TC) чи TAF/FTC можна розглядати як частину АРВ-схеми; ентекавір має слабку дію проти ВІЛ та не повинен розглядатися як частина АРВ-схеми. Крім того, TDF є повністю активним для лікування осіб із встановленою або підозрюваною інфекцією ВГВ, резистентною до 3TC.

Рекомендована терапія

Комбінацію TDF (з FTC або 3TC) необхідно застосовувати як основу з НІЗТ АРВ-схеми і для лікування інфекцій ВІЛ та ВГВ **(AII)** *(18–20)*. Рішення про застосування схеми із вмістом TAF чи TDF повинно спиратися на оцінку ризику нефротоксичності та прискорення втрати МЩКТ. За даними switch-дослідження пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, в учасників, які перейшли з початкової схеми АРТ на основі TDF до комбінації EVG/c/TAF/FTC з фіксованим дозуванням, відзначено утримання на певному рівні або пригнічення ВГВ з покращеними маркерами eGFR та оновленням кісткової тканини *(21)*. Нинішні схеми із вмістом TAF/FTC, затверджені для лікування ВІЛ-інфекції, не рекомендовано для застосування у пацієнтів з CrCl<30 мл/хв. Попри обмежені дані про заміну схеми АРТ на основі TDF на схему на основі TAF, дані switch-дослідження EVG/c/TAF/FTC свідчать, що пацієнти, коінфіковані ВГВ/ВІЛ, можуть переходити на схеми із вмістом TAF/FTC із потенційним зменшенням токсичності щодо нирок та кісток та підтриманням пригнічення ВГВ.

Альтернативна терапія

Якщо застосування TDF або TAF є небезпечним, необхідно застосовувати ентекавір на додаток до повністю пригнічувальної АРВ-схеми **(AII)**; проте ентекавір не повинен розглядатися як частина схеми АРТ **(BII)** *(22)*.

Оскільки ентекавір та 3TC мають частково спільний шлях резистентності до ВГВ, на сьогодні невідомо, чи дасть комбінація ентекавір плюс 3TC або FTC більшу вірусологічну або клінічну користь, ніж ентекавір окремо. В осіб із встановленою або підозрюваною інфекцією ВГВ, резистентною до 3TC, дозу ентекавіру необхідно збільшити з 0,5 мг/добу до 1 мг/добу. Проте у пацієнтів з інфекцією ВГВ, резистентною до 3TC, може швидко з'явитися резистентність до ентекавіру. Тому в таких пацієнтів ентекавір слід застосовувати обережно, з частим моніторингом рівня ДНК ВГВ (приблизно кожні 3 місяці) для виявлення вірусологічного «прориву».

Монотерапію пегінтерфероном альфа на термін до 48 тижнів також можна призначати окремим пацієнтам, коінфікованим ВГВ/ВІЛ. Проте дані про застосування цієї терапії в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ обмежені, тому з міркувань безпечності, пегінтерферон альфа не повинен застосовуватися у пацієнтів, коінфікованих ВГВ/ВІЛ, з декомпенсованим цирозом.

Не рекомендована терапія

Інші схеми лікування ВГВ включають адефовір у комбінації з 3TC чи FTC, або телбівудин на додаток до повністю пригнічувальної АРВ-схеми *(18, 23, 24)*. Проте дані щодо застосування цих схеми в осіб з коінфекцією ВГВ/ВІЛ обмежені. Крім того, порівняно із застосуванням TDF, TAF або ентекавіру, застосування цих схем пов'язано із вищою частотою виникнення токсичних ефектів, включаючи хворобу нирок (при застосуванні з аденовіром), міопатію та нейропатію (при застосуванні з телбівудином). Також застосування цих схем пов'язано з вищими рівнями невдалого лікування ВГВ. Тому Комісія з ОІ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків на сьогодні не рекомендує телбівудин для пацієнтів з коінфекцією ВГВ/ВІЛ.

- **Необхідно припинити прийом препаратів, активних проти ВГВ.** Необхідно здійснювати моніторинг клінічного перебігу з частим тестуванням функції печінки. Можна розглянути застосування ентекавіру для профілактики загострень, особливо в пацієнтів з мінімальним печінковим резервом, зокрема в пацієнтів з компенсованим або декомпенсованим цирозом *(8)*. Ці альтернативні схеми щодо ВГВ слід застосовувати тільки на додаток до повністю пригнічувальної АРВ-схеми.
- **Необхідно змінити АРТ через резистентність ВІЛ.** Якщо пацієнт має належне пригнічення ВГВ, для лікування ВГВ необхідно продовжити прийом АРВ-препаратів, активних проти ВГВ, у комбінації з іншими АРВ-препаратами, які ефективно пригнічують ВІЛ **(AIII)**. За необхідності заміни схеми АРТ у пацієнтів з адекватною супресією реплікації ВГВ, АРВ-препарати, активні проти ВГВ, необхідно залишити в схемі АРТ, додавши до неї інші, прийнятні АРВ-препарати для супресії реплікації ВІЛ **(AIII)**.

Коментар робочої групи МОЗ України

Ведення пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВІЛ проводиться згідно з відповідною медико-технологічною документацією.

Література

1. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996–2007. *J Viral Hepat*, 2010, 17(12): 879–886. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20158604
2. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr. et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360(9349): 1921–1926. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12493258
3. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6): 593–601. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15802978
4. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfected HAART recipients. *AIDS*, 2009, 23(14): 1881–1889. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19550291
5. Bellini C, Keiser O, Chave JP et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus coinfected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 2009, 10(1): 12–18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18795964
6. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996–2001. *AIDS*, 2003, 17(15): 2191–2199. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14523276
7. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*, 2002, 186(1): 23–31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12089658

8. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*, 2010, 24(6): 857–865. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=20216301

9. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007, 356(25): 2614–2621. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=17582071

10. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1302–1306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=10534354

11. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(1): 144–148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=11118394

12. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1): 74–80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=10632283

13. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14(18): 2895–2902. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=11153671

14. Neukam K, Mira JA, Collado A et al. Liver Toxicity of Current Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients with Chronic Viral Hepatitis in a Real-Life Setting: The HEPAVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848975

15. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2016. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult oi.pdf Accessed June 22, 2016

16. Buti M, Gane E, Seto WK et al. A Phase 3 Study of Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Patients With HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B: Week 48 Efficacy and Safety Results. EASL International Liver Conference. Barcelona, Spain. 2016.

17. Chan HLY, Fung S, Seto WK. A Phase 3 Study of Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Patients With HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B: Week 48 Efficacy and Safety Results. EASL International Liver Conference. Barcelona, Spain. 2016.

18. Peters MG, Andersen J, Lynch P et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1110–1116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=17058225

19. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfected individuals. *AIDS*, 2009, 23(13): 1707–1715. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=19584701

20. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE et al. Long-Term Therapy with Tenofovir is Effective for Patients Co-Infected with HIV and HBV. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=20801123

21. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G et al. Brief Report: Efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73(3): 294–298. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171740

22. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfected patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22(14): 1779–1787. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=18753861

23. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet*, 2001, 358(9283): 718–723. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=11551579

24. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Antivir Ther*, 2008, 13(7): 895–900. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list uids=19043923

Коінфекція вірус гепатиту С/ВІЛ

((Останнє оновлення – 17 жовтня 2017 р.; останній перегляд – 17 жовтня 2017 р.)

Рекомендації Комісії
• Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні проходити скринінг на інфекцію, спричинену ВГС. Пацієнтам з високим ризиком інфікування ВГС слід проходити скринінг щороку та щоразу, коли є підозра на ВГС. • АРТ може сповільнити прогресування захворювань печінки, зберігаючи або відновлюючи імунну функцію та знижуючи імунну активацію й запалення, пов'язані з ВІЛ. Для більшості пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, зокрема для пацієнтів з цирозом, користь від АРТ переважає побоювання щодо медикаментозного пошкодження печінки. Тому АРТ необхідно розпочинати в усіх пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ незалежно від кількості Т-лімфоцитів CD4 **(AI)**. • Початкові схеми АРТ, рекомендовані для більшості пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ, аналогічні схемам, рекомендованим для осіб без інфекції ВГС. Проте якщо показано лікування коінфекції ВГС/ВІЛ, необхідно враховувати потенційну взаємодію препаратів та суміщення токсичних ефектів зі схемою лікування ВГС (*див.* Таблицю 12). • Комбіноване лікування ВГС/ВІЛ може ускладнюватися взаємодією препаратів, збільшеним обсягом ліків для прийому та токсичністю. Хоча АРТ необхідно розпочинати в усіх пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4, у пацієнтів з кількістю клітин CD4>500 клітин/мм^3, які раніше не отримували АРТ, за деяких обставин можливим є відкладання АРТ до завершення лікування ВГС **(CIII)**. • У пацієнтів з нижчими рівнями показника CD4 (наприклад, <200 клітин/мм^3) АРТ необхідно починати негайно **(AI)**; лікування ВГС може бути відкладено до досягнення пацієнтом стабільного стану в лікуванні ВІЛ-інфекції **(CIII)**. • Особи з хронічною коінфекцією ВГС / ВІЛ повинні пройти обстеження на активну та попередню інфекцію вірусу гепатиту В (ВГВ) шляхом тестування на наявність поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) та антитіл до поверхневого антигену гепатиту В (HBsAb) та ядра (загальний рівень HBcAb або IgG). Особи, які не мають імунітету до інфекції ВГВ (HBsAb-негативний), повинні отримувати анти-ВГВ-вакцинацію **(AIII).** • Реактивація ВГВ спостерігається у осіб з ВІЛ-інфекцією під час лікування без ВІЛ-інфекції без інтерферону. Відповідно, особи з коінфекцією ВГС / ВІЛ та активною інфекцією ВГВ (HBsAg-позитивна) повинні отримувати АРТ, що включає два агента з анти-ВГВ-активністю до початку терапії ВГС **(AIII).**

Методи лікування інфекції ВГС швидко розвиваються. Дані свідчать, що пацієнти, коінфіковані ВГС/ВІЛ, яких лікували за допомогою повністю пероральних схем щодо ВГС, мали стійкі рівні вірусологічної відповіді, порівняні з такими у пацієнтів з моноінфекцією ВГС. Метою цього розділу є обговорення питань впливу лікування на печінку, взаємодії препаратів для лікування коінфекції ВГС/ВІЛ та одночасного прийому АРВ-препаратів та препаратів для лікування ВГС. Отримати конкретні вказівки щодо лікування ВГС можна за посиланням http://www.hcvguidelines.org/.

Серед пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС приблизно у третини відбувається прогресування захворювання до стадії цирозу в середньому впродовж менше ніж 20 років *(1, 2)*. Рівень прогресування захворювання підвищується в осіб старшого віку, у чоловіків, при алкоголізмі та ВІЛ-інфекції *(3–6)*. Згідно даних метааналізу, пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ мали втричі більший ризик прогресування захворювання до цирозу та

декомпенсованої хвороби печінки, ніж пацієнти з моноінфекцією ВГС *(5)*. Ризик прогресування є навіть вищим у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ, в яких відзначено меншу кількість Т-лімфоцитів CD4. Хоча АРТ уповільнює темпи прогресування ВГС у пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, у кількох дослідженнях відзначено, що ці темпи все одно перевищують такі, що спостерігаються у пацієнтів без ВІЛ-інфекції *(7, 8)*.

На сьогодні не встановлено, чи прискорює наявність інфекції ВГС прогресування ВІЛ до стадії виникнення ОІ, пов'язаних зі СНІДом, або смерті *(9)*. Застосування деяких АРВ-препаратів, які зараз вже широко не застосовуються, пов'язували з вищими рівнями гепатотоксичності у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС *(10, 11)*, проте сучасні АРВ-препарати, які зараз застосовуються, проявляють меншу гепатотоксичність.

Протягом понад десяти років основою для лікування інфекції ВГС була комбінована схема з пегінтерфероном та рибавірином, але її застосування пов'язано з недостатнім рівнем стійкої вірусологічної відповіді, особливо в пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ. Стрімке просування в розробці препаратів проти ВГС призвело до відкриття нових класів противірусних препаратів прямої дії (ППДД), націлених на цикл реплікації ВГС. Нещодавно затверджені ППДД застосовуються з рибавірином або без нього, мають вищі рівні стійкої вірусологічної відповіді, менший обсяг ліків для прийому, менш часте дозування, меншу кількість побічних ефектів та коротшу тривалість терапії, ніж раніше затверджені препарати *(12–16)*. З настановами щодо лікування та ведення ВГС у інфікованих та неінфікованих ВІЛ дорослих можна ознайомитись за посиланням http://www.hcvguidelines.org/ *(17)*.

Оцінка коінфекції вірус гепатиту С/ВІЛ

- Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні пройти скринінг на інфекцію ВГС з використанням чутливих імунологічних тестів, ліцензованих для виявлення антитіл до ВГС у крові *(21)*. Серонегативні пацієнти з ВГС групи ризику повинні щороку проходити повторне тестування. Серопозитивні пацієнти з ВГС повинні проходити тестування на РНК ВГС за допомогою чутливого кількісного аналізу для підтвердження наявності активної інфекції. Пацієнти з позитивним результатом тесту на РНК ВГС повинні пройти генотипування на ВГС та визначення стадії захворювання печінки, як це рекомендовано найбільш оновленою *«Настановою щодо лікування ВГС»* (http://www.hcvguidelines.org/).
- Пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ повинні отримати консультування з рекомендаціями щодо уникнення вживання алкоголю та щодо застосування відповідних заходів безпеки для запобігання передачі ВІЛ та/або ВГС іншим особам. Пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ є вразливими до інфікування ВГА або ВГВ, тому вони повинні бути вакциновані проти цих вірусів.
- Усі пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ повинні пройти оцінку щодо необхідності проведення терапії ВГС.

Антиретровірусна терапія коінфекції вірусу гепатиту С/ВІЛ

Коли починати АРТ

Темпи прогресування хвороби печінки (фіброзу печінки) прискорюються у пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, особливо в осіб з малою кількістю CD4 клітин (≤350 клітин/мм^3). Дані, отримані переважно в ретроспективних когортних дослідженнях, є суперечливими щодо впливу АРТ на природний розвиток захворювання ВГС *(6, 19, 20)*; проте деякі дослідження свідчать, що АРТ може сповільнювати прогресування захворювання печінки, зберігаючи або відновлюючи імунну функцію та знижуючи імунну активацію й запалення, пов'язані з ВІЛ *(21–23)*. Тому АРТ необхідно починати в усіх пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 **(AI)**. Проте в пацієнтів з кількістю CD4>500 клітин/мм^3, які раніше не отримували лікування ВІЛ-інфекції, деякі лікарі можуть

відкладати АРТ до завершення лікування ВГС задля уникнення взаємодії препаратів **(CIII)**.

При порівнянні пацієнтів з кількістю клітин CD4>350 клітин/мм^3 та CD4<200 клітин/мм^3 останні мали нижчі рівні відповіді щодо лікування ВГС та вищі рівні токсичності через прийом пегінтерферону та рибавірину *(24)*. Немає даних про відповідь щодо лікування ВГС за допомогою комбінованої терапії з використанням ППД в осіб із розширеною імуносупресією. У пацієнтів з нижчими рівнями показника CD4 (наприклад, <200 клітин/мм^3) АРТ необхідно починати негайно **(AI)**; терапію ВГС може бути відкладено до досягнення пацієнтом стабільного стану в лікуванні ВІЛ-інфекції **(CIII)** *(25–28)*.

Антиретровірусні препарати: з яких починати та яких уникати

Початкові комбіновані АРВ-схеми, рекомендовані для більшості пацієнтів з ВГС, які раніше не отримували лікування ВІЛ, аналогічні до тих, що рекомендовано для пацієнтів без інфекції ВГС. Особливі міркування щодо вибору АРВ-препаратів для пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, включають наступне:

- Якщо показано лікування і ВІЛ, і ВГС, при виборі АРВ-схеми необхідно враховувати потенційну взаємодію препаратів (*див.* Таблицю 12) та суміщення токсичних ефектів зі схемою лікування ВГС.
- Пацієнтів з цирозом повинен ретельно оцінити експерт з прогресуючої хвороби печінки для виявлення ознак декомпенсації печінки відповідно до класифікації Чайльда–П'ю. Це оцінювання є необхідним, оскільки ППД як щодо лікування ВІЛ, так і щодо лікування ВГС, які метаболізуються в печінці, можуть бути протипоказані або вимагатимуть зміни дозування для пацієнтів із захворюванням класів В або С за Чайлдом–П'ю (*див.* Додаток, Таблицю 7).

Гепатотоксичність

Медикаментозний вплив на печінку після початку АРТ є більш поширеним у пацієнтів, коінфікованих ВГС/ВІЛ, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ. Особи, коінфіковані ВГС/ВІЛ, з прогресуючою хворобою печінки (наприклад, з цирозом, термінальною стадією захворювання печінки) зазнають найвищого ризику медикаментозного впливу на печінку *(29)*. Викорінення інфекції ВГС за допомогою лікування може зменшити ймовірність медикаментозного впливу на печінку, пов'язаного із застосуванням АРВ-препаратів *(30)*.

З огляду на суттєву неоднорідність груп пацієнтів та схем препаратів, важко порівняти рівні частоти виникнення медикаментозного впливу на печінку для окремих АРВ-препаратів у різних клінічних випробуваннях. Значуще зростання рівнів ферментів печінки (понад ніж у 5 разів від верхньої межи норми лабораторного референтного діапазону) є невисокою за умови прийому рекомендованих на сьогодні схем АРТ. Виникнення РГЧ (або алергічних реакцій), що супроводжуються висипанням та зростанням рівня печінкових ферментів, є можливим при прийомі деяких АРВ-препаратів. Необхідно проводити моніторинг рівнів АЛТ та АСТ через 2–8 тижнів після початку АРТ і надалі – кожні 3–6 місяців. Коливання рівнів АЛТ та/або АСТ від незначних до помірних є типовими для осіб з хронічною інфекцією ВГС. За відсутності ознак та/або симптомів хвороби печінки чи підвищення рівня білірубіну, ці коливання не вимагають переривання АРТ. Пацієнтів зі значним зростанням рівнів АЛТ та/або АСТ необхідно ретельно оцінити з метою виявлення ознак і симптомів печінкової недостатності або інших причин пошкодження печінки (наприклад, гострої інфекції ВГА або ВГВ, гепатобіліарної хвороби або алкогольного гепатиту). Може знадобитися нетривале переривання застосування схеми АРТ або прийому конкретного препарату, відносно якого є підозри щодо медикаментозного впливу на печінку *(31)*.

Одночасне лікування ВІЛ-інфекції та вірусного гепатиту С

Одночасне лікування ВІЛ та ВГС є можливим, але може ускладнюватися великим обсягом ліків для прийому, взаємодією препаратів та виникненням токсичності. У цьому випадку

стадію захворювання ВГС слід оцінювати з огляду на медичну необхідність лікування ВГС та прийняття рішення щодо початку його лікування. З додатковими вказівками стосовно лікування та ведення пацієнтів з ВГС у ВІЛ-інфікованих і неінфікованих дорослих можна за посиланням http://www.hcvguidelines.org/. Якщо прийнято рішення про початок лікування ВГС, може виникнути потреба у зміні схеми АРТ до початку лікування ВГС для зменшення можливості взаємодії препаратів та/або запобігання виникненню токсичних ефектів, що можуть розвинутися в період одночасного лікування ВІЛ та ВГС. У Таблиці 12 наведено рекомендації щодо одночасного застосування обраних препаратів для лікування ВГС та ВІЛ. У пацієнтів з пригніченою РНК ВІЛ у плазмі крові та зміненою АРТ необхідно вимірювати РНК ВІЛ протягом 4–8 тижнів після зміни терапії ВІЛ для підтвердження ефективності нової схеми. Після завершення лікування ВГС змінену схему АРТ слід продовжувати впродовж принаймні двох тижнів, перш ніж відновлювати початкову схему. Продовження використання зміненої схеми є необхідним через пролонгований період напіврозпаду деяких препаратів проти ВГС та можливий ризик виникнення взаємодії препаратів у разі відновлення попередньої схеми лікування ВІЛ-інфекції одразу після завершення лікування ВГС.

Взаємодія антиретровірусних препаратів та препаратів проти вірусу гепатиту С

Далі обговорюються міркування щодо одночасного застосування АРТ та рекомендованих препаратів проти ВГС (*див.* http://hcvguidelines.org/). У Таблиці 12 наведено рекомендації щодо одночасного застосування обраних препаратів для лікування ВГС та ВІЛ-інфекції.

Софосбувір є інгібітором нуклеотидної полімерази NS5B ВГС, який не метаболізується ферментною системою CYP450 і тому може застосовуватися в комбінації з більшістю АРВ-препаратів. Софосбувір є субстратом P-gp. Індуктори P-gp, такі як TPV, можуть зменшувати концентрації софосбувіру в плазмі крові та не повинні прийматися разом з софосбувіром. Жодної іншої клінічно значущої ФК-взаємодії між софосбувіром та АРВ-препаратами встановлено не було.

Ледипасвір є інгібітором NS5A ВГС та входить до складу комбінованого препарату з фіксованим дозуванням *(32)*. Як і софосбувір, ледипасвір не метаболізується ферментною системою CYP450 та є субстратом для P-gp. Ледипасвір сповільнює транспортери P-gp ліків та білків резистентності до раку молочної залози; він може підвищувати кишкове всмоктування одночасно прийнятих субстратів для цих транспортерів. Застосування індукторів P-gp не рекомендовано з ледипасвіром/софосбувіром. Одночасний прийом ледипасвіру/софосбувіру та АРВ-схем, що містять TDF, пов’язано з посиленням дії TDF, особливо коли TDF приймають у поєднанні з ІП/r або ІП/c. Деяким пацієнтам необхідно призначати альтернативні препарати проти ВГС або АРВ-препарати, щоб уникнути посилення дії TDF. Якщо препарати приймають одночасно, слід проводити моніторинг пацієнта щодо можливого ураження нирок, пов’язаного з прийомом TDF, шляхом оцінки функції нирок (оцінка CrCl, наявність фосфору у сироватці крові, глюкози та білку в сечі) перед початком та періодично під час лікування ВГС.

DCV є інгібітором NS5A ВГС, затвердженим для застосування із софосбувіром *(33)*. DCV є субстратом CYP3A та інгібітором P-gp, OATP1B1/3 та білків резистентності до раку молочної залози. Помірні або потужні індуктори CYP3A, такі як EFV, ETR та NVP, можуть знижувати концентрацію DCV в плазмі крові та скорочувати терапевтичний ефект препарату. В цьому випадку дозу DCV необхідно збільшити з 60 до 90 мг/добу. Проте потужні інгібітори CYP3A можуть підвищувати рівень DCV в плазмі крові, тоді дозу DCV необхідно знизити до 30 мг/добу. Клінічно значущої взаємодії між DCV та TDF не спостерігали. З огляду на те що DCV також є інгібітором P-gp, OATP1B1/3 та білків резистентності до раку молочної залози, прийом DCV може посилити системну дію препаратів, які є субстратами цих транспортерів та білків, призводячи до посилення або пролонгування терапевтичної дії чи побічних ефектів цього препарату.

Елбасвір (інгібітор NS5A) та гразопревір (ІП ВГС) доступні в комбінації у формі таблетки з фіксованим дозуванням. І елбасвір, і гразопревір є субстратами CYP3A та P-gp *(34)*. Крім того, гразопревір є субстратом транспортерів OATP1B1/3. Одночасний прийом комбінації елбасвіру та гразопревїру з потужними індукторами CYP3A, такими як EFV, протипоказано, оскільки це може призвести до зниження концентрації елбасвіру та гразопревїру. Одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 з елбасвїром та гразопревіром також протипоказано або не рекомендовано, оскільки це може призвести до підвищення концентрації елбасвіру та гразопревїру. Елбасвір та гразопревір є також інгібіторами транспортерів препаратів білків резистентності до раку молочної залози та можуть підвищувати концентрації одночасно прийнятих субстратів білків резистентності до раку молочної залози.

Комбінація з фіксованим дозуванням омбітасвїру (інгібітор NS5A), паритапревїру (ІП ВГС) та RTV (ФК-посилювач) формується разом із дасабувіром (інгібітор NS5B) або без нього *(35, 36)*.

Паритапревір є субстратом та інгібітором ферментів CYP3A4 і тому може мати значущу взаємодію з певними АРВ-препаратами, які метаболізуються тим самим шляхом, посилюючи або сповільнюючи ці шляхи. Паритапревір також є субстратом та інгібітором OATP1B1/3.

Омбітасвір та паритапревір є інгібіторами UGT1A1, а також субстратами P-gp і білків резистентності до раку молочної залози.

Дасабувір метаболізується насамперед ферментами CYP2C8. Він також є інгібітором UGT1A1, субстратом P-gp та білків резистентності до раку молочної залози.

Одночасний прийом омбітасвїру/паритапревїру/RTV з препаратами, які є субстратами або інгібіторами ферментів та транспортерів ліків, може зумовити підвищення концентрацій у плазмі крові препаратів проти ВГС або препарату, який приймається одночасно з ним. З огляду на те, що деякі ферменти CYP та транспортери ліків залучено до метаболізму омбітасвїру, паритапревїру та RTV, є ймовірність виникнення складної взаємодії препаратів. Тому лікарі повинні розглядати всі препарати одночасного прийому та враховувати їх можливу взаємодію.

Якщо у пацієнта схема АРТ містить ATV/r або ATV/c, прийом препарату-посилювача необхідно припинити під час терапії з омбітасвїром/паритапревїром/RTV, а ATV необхідно приймати вранці одночасно з препаратами для лікування ВГС. Прийом RTV або COBI необхідно почати знову після завершення лікування ВГС. ВІЛ-інфікованих пацієнтів не на АРТ необхідно перевести на альтернативну схему лікування ВГС, оскільки RTV є активним проти ВІЛ.

Сімепревір (ІП NS3/4A ВГС) затверджено до застосування із софосбувіром. Сімепревір є субстратом та інгібітором CYP3A4 й ферментів P-gp і тому має значущу взаємодію з АРВ-препаратами, які метаболізуються аналогічними шляхами (наприклад, ІП ВІЛ, EFV, ETR).

Враховуючи, що лікування ВГС швидко розвивається, цей розділ буде оновлюватися із затвердженням нових препаратів для лікування ВГС, які можуть мати вплив на лікування ВІЛ-інфекції. Детальні рекомендації щодо лікування ВГС наведено за посиланням http://www.hcvguidelines.org/.

Одночасне застосування обраних препаратів проти ВІЛ та противірусних препаратів прямої дії проти вірусу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дорослих

Наведені в Таблиці 12 рекомендації щодо одночасного застосування обраних препаратів проти ВІЛ із затвердженими FDA ППД проти ВГС спираються на наявні дані щодо ФК-взаємодії або прогнози, засновані на відомих шляхах метаболізму препаратів. У деяких випадках бракує достатньої кількості даних для певних рекомендацій, і ці приклади також наведено в таблиці. В усіх випадках одночасного застосування препаратів проти ВІЛ та ВГС

у пацієнтів необхідно проводити ретельний моніторинг вірусологічної ефективності та можливого виникнення токсичних ефектів. З огляду на швидкий розвиток сфери терапії ВГС, для отримання оновленої інформації лікарі повинні також звернутися до найновіших настанов та *«Настанови щодо лікування ВГС»* (www.hcvguidelines.org/).

Таблиця 12. Одночасне застосування обраних препаратів проти ВІЛ та противірусних препаратів прямої дії проти вірусу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дорослих

Обрані препарати проти ВІЛ	ПППД щодо ВГС					
	інгібітор NS5A	**інгібітор NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/ ІП NS3A/4A**	**комбінований ІП NS5A/ NS3A/4A плюс інгібітор NS5B**	**ІП NS3A/ 4A [a]**
	DCV	**софосбувір**	**ледипрасвір/ софосбувір**	**елбасвір/ гразопревір**	**омбітасвір/ паритапревір/ RTV плюс дасабувір [b]**	**сімепревір**
НІЗТ						
3TC	√	√	√	√	√	√
ABC	√	√	√	√	√	√
FTC	√	√	√	√	√	√
TDF	√	√	√ Моніторинг токсичності TDF	√	√	√
TAF	√	√	√	√	√	√
ІП ВІЛ						
ATV (непосилений)	√	√	√	X	√ ↓дози ATV до 300 мг/добу, приймати вранці одночасно зі схемою омбітасвір/паритапревір/ RTV + дасабувір. При неможливості застосовування RTV рекомендована альтернативна схема лікування ВГС.	X
ATV/r або ATV/c	√ ↓дози DCV до 30 мг/добу	√	√	X	√ ATV у дозі 300 мг/добу необхідно приймати вранці одночасно зі схемою омбітасвір/	X

Обрані препарати проти ВІЛ	ППІПД щодо ВГС					
	інгібітор NS5A	**інгібітор NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/ ІП NS3A/4A**	**комбінований ІП NS5A/ NS3A/4A плюс інгібітор NS5B**	**ІП NS3A/ 4A [a]**
	DCV	**софосбувір**	**ледипрасвір/ софосбувір**	**елбасвір/ гразопревір**	**омбітасвір/ паритапревір/ RTV плюс дасабувір [b]**	**сімепревір**
			Якщо ІП/r (або ATV/c, DRV/c) застосовується з TDF, очікуються ↑концентрації TDF. При одночасному прийомі необхідно проводити моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із TDF [c]		паритапревір/r + дасабувір. Необхідно припинити прийом RTV або COBI у схемі лікування ВІЛ до завершення терапії ВГС.	
DRV/r або DRV/c	√	√		X	X	X
FPV або FPV/r	√	√		X	X	X
LPV/r	√	√		X	X	X
SQV/r	√ ↓дози DCV до 30 мг/добу			X	X	X
TPV/r	?	X	X	X	X	X
ННІЗТ						
EFV	√ ↑дози DCV до 90 мг/добу	√	√ Моніторинг токсичності при застосуванні TDF	X	X	X
ETR	↑дози DCV до 90 мг/добу	√		X	X	X
NVP	↑дози DCV до 90 мг/добу	√		X	X	X
RPV	√	√		√	X	√
ІПЛІ						
DTG	√	√	√ Моніторинг токсичності при застосуванні TDF	√	√	√

Обрані препарати проти ВІЛ	ППІПД щодо ВГС					
	інгібітор NS5A	**інгібітор NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/NS5B**	**комбінований інгібітор NS5A/ ІП NS3A/4A**	**комбінований ІП NS5A/ NS3A/4A плюс інгібітор NS5B**	**ІП NS3A/ 4A [a]**
	DCV	**софосбувір**	**ледипрасвір/ софосбувір**	**елбасвір/ гразопревір**	**омбітасвір/ паритапревір/ RTV плюс дасабувір [b]**	**сімепревір**
EVG/c/TDF/ FTC	√ ↓дози DCV до 30 мг/добу	√	X	X	X	X
EVG/c/TAF/ FTC	√ ↓дози DCV до 30 мг/добу	√	X	X	X	X
EVG (плюс ІП/r без COBI)	√ ↓дози DCV до 30 мг/добу; виключення прийому TPV/r	*Див.* рекомендації щодо окремого застосування ІП/r.				
RAL	√	√	√	√	√	√
Антагоніст CCR5						
MVC	√	√	√	?	X	√

[a] З огляду на те що боцепревір більше не рекомендовано для лікування ВГС, а телапревір більше не доступний у США, ці препарати вилучено з таблиці.

[b] Дасабувір необхідно призначати з комбінацією омбітасвір/паритапревір/RTV.

[c] Рекомендовано розглянути альтернативну терапію ВГС або ВІЛ для уникнення посилення дії TDF. Якщо не уникнути одночасного прийому, необхідно проводити моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням TDF.

Умовні позначення:
√ – АРВ-препарати можуть застосовуватися одночасно;
X – АРВ-препарати не рекомендовано;
? – обмежені або недоступні дані про ФК-взаємодію з АРВ-препаратом;
↑ – підвищення;
↓ – зниження.

Коментар робочої групи МОЗ України

Ведення пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС проводиться згідно з відповідною медико-технологічною документацією.

Література

1. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*, 1992, 327(27): 1899–1905.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1280771

2. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*, 2000, 284(4): 450–456.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10904508

3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 1997, 349(9055): 825–832.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9121257

4. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 1998, 28(3): 805–809.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9731576

5. Graham CS, Baden LR, Yu E et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(4): 562–569.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11462196

6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*, 2008, 22(15): 1979–1991.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18784461

7. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15): 1632–1641.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16908797

8. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360(18): 1815–1826.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339714

9. Greub G, Ledergerber B, Battegay M et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, 356(9244): 1800–1805.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11117912

10. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1): 74–80.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10632283

11. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35(1): 182–189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11786975&dopt=Abstract

12. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2014, 370(20): 1889–1898.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725239

13. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014, 370(20): 1879–1888.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720702

14. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2014, 370(3): 211–221.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428467

15. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014, 370(17): 1594–1603.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720703

16. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2417–2428.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696308

17. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C.
http://www.hcvguidelines.org

18. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2016. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Accessed July 6, 2016

19. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*, 2007, 21(16): 2209–2216. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18090048

20. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*, 2006, 44(1): 47–55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16182404

21. Macias J, Berenguer J, Japon MA et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1056–1063. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19670415

22. Verma S, Goldin RD, Main J. Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis? *BMC Res Notes*, 2008, 1: 46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18710499

23. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, Dang Q. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia*, 2009, 15(2): 552–558. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19347994

24. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(1): 36–49. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18156990

25. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1335–1374. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19330875

26. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21(9): 1073–1089. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17502718

27. Tien PC. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(10): 2338–2354. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16181388

28. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfected patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52(4): 452–458. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19797971

29. Aranzabal L, Casado JL, Moya J et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(4): 588–593. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15712082

30. Labarga P, Soriano V, Vispo ME et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 2007, 196(5): 670–676. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17674307

31. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(1): 179–194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12691466

32. Ledipasvir/sofobuvir (Harvoni) [package insert]. Gilead. 2016. https://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf Accessed July 6, 2016

33. Daclatasvir (Daklinza) [package insert] Bristol Myers Squibb. 2016. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_daklinza.pdf Accessed July 6, 2016

34. Elbasavir/grazoprevir (Zapatier) [package insert]. 2016. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zepatier/zepatier_pi.pdf Accessed July 6, 2016

35. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Technivie) [package insert]. AbbVie. 2016. http://www.rxabbvie.com/pdf/technivie_pi.pdf Available at July 6, 2016

36. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (Viekira) [package insert]. Food and Drug Administration. 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206619lbl.pdf Accessed July 6, 2016

Коінфекція туберкульоз/ВІЛ
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Рекомендації Комісії
• Вибір профілактичного лікування ТБ для ВІЛ-інфікованих осіб з ЛІТБ повинен спиратися на схему АРТ із врахуванням наведених нижче особливостей: – якщо для лікування ЛІТБ застосовується тільки ізоніазид, рекомендовано застосування будь-якої схеми АРТ **(AII)**; – із призначенням комбінації ізоніазид плюс рифапентин протягом одного тижня можна застосовувати тільки схеми на основі EFV або RAL (в комбінації або з ABC/3TC, або з TDF/FTC) **(AIII)**; – якщо для лікування ЛІТБ застосовуються рифампін або рифабутин, рекомендовано переглянути Таблиці 18–19e для оцінки можливості взаємодії різних АРВ-препаратів та рифаміцинів **(BIII)**. • Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти з активним ТБ, які не знаходяться на АРТ, повинні починати АРТ: – **пацієнти з кількістю клітин CD4<50 клітин/мм^3:** починати АРТ, як тільки це можливо, але впродовж 2-х тижнів після початку лікування ТБ **(AI)**; – **пацієнти з кількістю клітин CD4>клітин/мм^3:** починати АРТ впродовж 8-ми тижнів після початку лікування ТБ **(AIII)**; – **всі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки:** рекомендовано починати АРТ настільки рано, наскільки це є доцільним для лікування материнської ВІЛ-інфекції та профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини **(AIII)**; – **пацієнти з туберкульозним менінгітом:** слід з обережністю починати ранню АРТ, оскільки у рандомізованому випробуванні повідомлялося про високі рівні виникнення побічних ефектів та смертності **(AI)**. • Рифаміцини є критичними компонентами схем лікування ТБ та повинні включатися до схем лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з активним ТБ, хіба що їх раніше було виключено через резистентність до ТБ і токсичність. Проте рифаміцини мають значний потенціал взаємодії з препаратами. Лікарі повинні переглянути Таблиці 18–19e для оцінки можливості взаємодії різних АРВ-препаратів та рифампіцинів **(BIII)**.

Ведення латентного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

За даними ВООЗ, приблизно третина населення світу інфікована ТБ із ризиком прогресування у 5–10% до активної стадії захворювання упродовж життя *(1)*. ВІЛ-інфіковані особи, коінфіковані ТБ, мають набагато вищий ризик розвитку активного ТБ, ніж ВІЛ-негативні особи, і цей ризик зростає із погіршенням показників ВІЛ *(2)*.

Протитуберкульозна терапія як профілактичне лікування туберкульозу

Багато клінічних випробувань продемонстрували, що лікування ЛІТБ знижує ризик прогресування до активного стадії ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб, особливо в осіб з позитивним тестом шкіри на туберкулін *(3)*. За рекомендаціями Центрів з контролю та профілактики захворювань США, після виключення активного ТБ слід застосовувати одну з наведених нижче схем для лікування ЛІТБ (http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm):

- ізоніазид 1 раз/добу або 2 рази/тиждень упродовж 9 місяців;
- ізоніазид плюс рифапентин 1 раз/тиждень упродовж 12 тижнів;
- рифампін (або рифабутин) 1 раз/добу упродовж 4 місяців.

Понад 30 років ізоніазид був наріжним каменем у лікуванні ЛІТБ для запобігання активному ТБ. Його можна застосовувати разом із будь-якою АРВ-схемою, він є безпечним для застосування у вагітних жінок. Комбінація ізоніазиду та рифапентину, яку призначають 1 раз/тиждень упродовж 12 тижнів як DOT, є іншим варіантом лікування ЛІТБ. За даними дослідження PREVENT TB, застосування комбінації рифапентин плюс ізоніазид упродовж 12 тижнів виявилося настільки ж безпечним та ефективним, як прийом тільки ізоніазиду впродовж 9 місяців, у профілактиці ТБ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не перебували на АРТ *(4)*. Не відзначено відмінностей у захворюваності на ТБ серед 1148 ВІЛ-інфікованих дорослих Південно-Африканської Республіки, рандомізованих для отримання комбінації рифапентину плюс ізоніазид 1 раз/тиждень упродовж 12 тижнів, рифампіну плюс ізоніазид 2 рази/тиждень упродовж 12 тижнів, ізоніазиду 1 раз/добу упродовж 6 місяців або для тривалої терапії ізоніазидом *(5)*. Рифапентин посилює ізоферменти CYP450 та може потенційно спричинити значущу взаємодію з препаратами, проте немає даних щодо виникнення значної взаємодії препаратів, але наявні фармакокінетичні дані на підтримку його застосування з EFV *(6)* та RAL *(7)* **(AIII)**. Рифампін або рифабутин упродовж 4-х місяців також може бути призначено для лікування ЛІТБ, але лікарі повинні враховувати їх можливу взаємодію з окремими АРВ-препаратами (*див.* Таблиці 18–19е).

Якщо ВІЛ-інфікований пацієнт контактує з особою, інфікованою резистентним до препаратів ТБ, варіанти лікування ЛІТБ необхідно змінювати. У цьому випадку варто проконсультуватися з експертом щодо ТБ.

Вплив антиретровірусної терапії на профілактику активного туберкульозу

Акумульовані дані також свідчать, що АРТ може запобігати активному ТБ. У дослідженні TEMPRANO, проведеному в Кот-д'Івуарі, було рандомізовано 2056 ВІЛ-інфікованих учасників, які не відповідали критеріям ВООЗ щодо початку АРТ, до чотирьох груп: відкладена АРТ (до досягнення критеріїв ВООЗ); відкладена АРТ плюс профілактична терапія ізоніазидом; рання АРТ; рання АРТ плюс профілактична терапія ізоніазидом *(8)*. Серед учасників з показником кількості Т-лімфоцитів CD4>500 клітин/мм^3, негайний початок АРТ знизив ризик смертельного наслідку та виникнення серйозних захворювань, пов'язаних з ВІЛ, зокрема ТБ, на 44% (2,8 проти 4,9 важких проблем на 100 людино-років з негайною та відкладеною АРТ відповідно; p=0,0002). Шість місяців незалежної профілактичної терапії ізоніазидом скоротили ризик виникнення важкої захворюваності на ВІЛ на 35% (3,0 проти 4,7 важких проблем на 100 людино-років з профілактичною терапією ізоніазидом та без неї відповідно; p=0,005), при цьому ризик виникнення інших побічних явищ загалом не підвищився. У дослідженні START 4685 учасників з кількістю клітин CD4>500 клітин/мм^3 було рандомізовано для отримання АРТ негайно або для відкладення АРТ до зниження показника кількості клітин CD4 до 350 клітин/мм^3 або до моменту настання в них клінічного стану, що потребує АРТ. ТБ був одним з трьох найбільш частих клінічних явищ; він був діагностований у 14% учасників групи негайного початку АРТ та у 20% учасників відкладеного початку АРТ *(9)*. Разом ці два рандомізовані дослідження показали, що ранній початок АРТ (з профілактичною терапією ізоніазидом або без неї) зменшує вираженість активного ТБ, зокрема в країнах з високим рівнем поширеності коінфекції ТБ/ВІЛ.

При активному легеневому або позалегеневому захворюванні на ТБ необхідно негайно починати його лікування. Лікування активного ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів повинно відповідати загальним керівним принципам лікування ТБ у пацієнтів без ВІЛ. *«Настанова з профілактики та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» (10)* містить вичерпну інформацію про діагностику та лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Лікування активного ТБ

Комісія рекомендує, за можливості, щоденне лікування ТБ. Лікування може надаватись 5 днів на тиждень, але його проведення слід ретельно контролювати. Цей варіант може бути корисним в лікарні або в інших місцях із можливістю організації контролю на високому рівні. Лікування 3 рази на тиждень за допомогою DOT рекомендовано тільки стабільним та клінічно благополучним пацієнтам за умови, що місцеві логістичні можливості дозволяють зробити даній підхід успішним. DOT не рекомендовано для лікування 2 рази/тиждень у пацієнтів з коінфекцією ТБ/ВІЛ, особливо у хворих з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм^3, оскільки це пов'язано з неприпустимо високими показниками резистентності до рифампіцину. За відсутності підозри на наявність множинної резистентності слід починати з чотирьох препаратів (зазвичай рифампіцин, ізоніазид, піразинамід та етамбутол) до встановлення чутливості до лікарських засобів. Якщо не уражена ЦНС, рекомендовано 6-місячний курс лікування. Зазвичай воно складається з чотирьох препаратів та триває протягом двох місяців; потім застосовують ізоніазид та рифампіцин протягом чотирьох місяців (щонайменше по 182 доз ізоніазиду та рифампіцину й по 56 доз піразинаміду та етамбутолу в цілому). У випадку ураження ЦНС без наявної резистентності рекомендується 9-місячне або більш тривале лікування. За наявності ураження ЦНС ТБ із множинною резистентністю лікування хворих повинні проводити лише фахівці з досвідом у цій сфері, відповідно до національної настанови.

Рецидив та неефективність лікування

Хворих із невдачею лікування або рецидивом ТБ необхідно перенаправити до лікарів-клініцистів, які мають досвід у лікуванні таких пацієнтів, особливо, коли одночасно призначено й АРТ. Ізоляти мікобактерій ТБ слід направляти до референс-лабораторії для визначення резистентності до препаратів як першого, так і другого ряду. При лікуванні пацієнтів із невдачею попереднього лікування слід дотримуватись одного з фундаментальних принципів ведення таких пацієнтів: ніколи не додавати один препарат до неефективної схеми, оскільки це спричинить розвиток резистентності до нового препарату. Необхідно додавати два, а краще три препарати, які раніше не застосовували в цього пацієнта та до яких імовірно збережена чутливість. Емпіричні схеми лікування зокрема включають фторхінолон, ін'єкційний препарат, такий як амікацин, а також пероральний препарат, такий як циклосерин, протионамід, кларитроміцин або парааміносаліцилова кислота. Після отримання результатів тестування на резистентність режим протитуберкульозної терапії необхідно відповідним чином скоригувати.

Стратегія DOT

DOT вважається найбільш ефективним методом лікування при ТБ, але на практиці цей метод часто не може бути застосований у повному рекомендованому обсязі послуг. Лікування під спостереженням може бути нездійсненним, тому важливо усвідомлювати, що пацієнт-орієнтований підхід є запорукою успішного лікування. Комісією рекомендовано застосовувати DOT в усіх випадках лікування ТБ при наявності множинної резистентності до препаратів.

Усі пацієнти із захворюванням на ТБ/ВІЛ повинні проходити лікування за допомогою АРТ **(AI)**. Важливі питання щодо застосування АРТ у пацієнтів з активним ТБ включають:

- терміни початку АРТ;
- значущу ФК-взаємодію між препаратами для лікування ТБ та АРВ-препаратами;
- додаткові токсичні ефекти, пов'язані з одночасним застосуванням АРТ та препаратів для лікування ТБ;
- розвиток СВІС, пов'язаного з ТБ, після початку АРТ.

Пацієнти, яким встановлено діагноз ТБ під час прийому АРВ-препаратів

Якщо ТБ діагностують у пацієнта, який отримує АРТ, необхідно оцінити АРВ-схему з особливою увагою щодо можливої ФК-взаємодії між АРВ-препаратами та препаратами для лікування ТБ (*див.* нижче). АРВ-схема пацієнта може потребувати змін для можливості застосування оптимальної схеми лікування ТБ (*див.* Таблиці 17–19 з рекомендаціями щодо дозування).

Пацієнти, які раніше не отримували АРТ

У пацієнтів, які не отримують АРТ на момент встановлення діагнозу ТБ, подальше відкладення АРТ може спричинити ще більше зниження імунітету з підвищеним ризиком виникнення нових ОІ або смерті, особливо в пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях було зроблено спробу встановити оптимальний час для початку АРТ за умови наявності активного ТБ. Результати цих досліджень свідчать на користь більш раннього початку АРТ у пацієнтів з ТБ. Час початку АРТ в окремих груп пацієнтів обговорюється далі.

Пацієнти з кількістю клітин CD4<50 клітин/мм^3. Дані трьох великих рандомізованих клінічних випробувань серед пацієнтів, коінфікованих ТБ/ВІЛ, проведених в Африці та Азії, свідчать, що ранній початок АРТ в осіб з кількістю клітин CD4<50 клітин/мм^3 значущо зменшував частоту прогресування ВІЛ до стадії СНІДу та смерті *(11–14)*. У цих дослідженнях ранній початок АРТ визначалався як початок АРТ впродовж двох (але не пізніше чотирьох) тижнів після початку лікування ТБ. В усіх трьох дослідженнях СВІС спостерігали частіше у пацієнтів, які починали АРТ раніше, ніж у пацієнтів, які починали АРТ пізніше, але частота виникнення смертельних випадків від синдрому була невисокою. Дані всіх трьох випробувань свідчать на користь підтримки початку АРТ упродовж перших двох тижнів лікування ТБ у пацієнтів з кількістю клітин CD4<50 клітин/мм^3 **(AI)**.

Пацієнти з кількістю клітин CD4≥50 клітин/мм^3. За даними трьох наведених вище досліджень, не виявлено переваг щодо застосування АРТ у пацієнтів з кількістю клітин CD4≥50 клітин/мм^3 впродовж перших двох тижнів після початку лікування ТБ порівняно із пізнішим початком АРТ (8–12 тижнів). АРТ не слід відкладати до закінчення лікування ТБ, оскільки, за даними дослідження SAPiT-1, ця стратегія пов'язана з вищим рівнем смертності *(11)*. Важливо, що жодне з досліджень не виявило шкідливих наслідків від більш раннього початку АРТ, проте наявні переваги від АРТ в осіб з ВІЛ незалежно від наявності коінфекції ТБ. Малоймовірним є те, що буде проведено більше досліджень спеціально для обґрунтування рішення щодо термінів початку АРТ у пацієнтів з ТБ та кількістю клітин CD4 понад 50 клітин/мм^3. Проте, враховуючи зростання доказової бази на підтримку раннього початку АРТ загалом та відсутність даних, які свідчать про будь-яку шкоду для пацієнтів, коінфікованих ТБ, Комісія рекомендує початок АРТ упродовж 8 тижнів після початку лікування ТБ для осіб з кількістю CD4≥50 клітин/мм^3 **(AIII)**.

Пацієнти з ТБ, резистентним до препаратів. Рівні смертності серед пацієнтів, коінфікованих мультирезистентним або розширено резистентним до препаратів ТБ та ВІЛ, дуже високі *(15)*. Ретроспективні дослідження з контролю випадків та серій випадків надають усе більше доказів кращих результатів, пов'язаних з отриманням АРТ у таких коінфікованих пацієнтів *(16, 17)*, проте оптимальний час для початку АРТ не визначено. Ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ, резистентним до препаратів, є складним та вимагає звернення по консультацію до експерта **(BIII)**.

Пацієнти з ТБ-менінгітом. ТБ-менінгіт часто пов'язаний із важкими ускладненнями та високим рівнем смертності. У дослідженні, проведеному у В'єтнамі, пацієнтів було рандомізовано для негайного початку АРТ або відкладення АРТ на 2 місяці після початку лікування ТБ. Значно вищий рівень важких (ступінь 4) побічних явищ спостерігали у пацієнтів, які отримували негайну терапію, ніж в осіб з відкладеною терапією (80,3 проти 69,1% відповідно; p=0,04) *(18)*. Тому у пацієнтів з ТБ-менінгітом слід з обережністю починати ранню АРТ **(AI)**.

Вагітні жінки. Всі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки з активним ТБ повинні починати АРТ настільки рано, наскільки це є доцільним для лікування материнської ВІЛ-інфекції та профілактики перинатальної передачі ВІЛ **(AIII)**. Вибір АРТ повинен спиратися на ефективність та безпечність щодо вагітності, враховуючи можливу взаємодію між АРВ-препаратами та рифаміцинами (за більш детальною інформацією *див.* Перинатальну настанову) *(19).*

Антиретровірусна терапія

За можливості рекомендовано використовувати рифампіцин-вмісні схеми лікування ТБ. При призначенні АРТ слід враховувати взаємодію між рифампіцином та АРВ-препаратами.

Призначення АРТ під час лікування ТБ ускладнюється більш вираженою токсичністю, лікарськими взаємодіями, СВІС та великою кількістю таблеток, що може призвести до зниження прихильності до лікування у пацієнтів. Лікарі повинні збалансувати ці ризики при ухваленні рішення про термін початку АРТ. Дані наукових досліджень свідчать, що раннє лікування знижує рівні захворюваності та смертності. Комісія рекомендує при прийнятті рішення щодо призначення АРТ на фоні лікування ТБ орієнтуватись на кількість клітин CD4: при CD4≥350 клітин/мм^3 – послідовне призначення лікування ТБ та АРТ на розсуд лікаря; при CD4 100–350 клітин/мм^3 – АРТ потрібно призначати якомога раніше, але можна зачекати до завершення двох місяців від початку прийому препаратів для лікування ТБ, особливо за умови виникнення труднощів із взаємодією ліків, дотриманням режиму лікування та токсичністю; при CD4≤100 клітин/мм^3 – призначати АРТ слід якомога раніше.

Міркування щодо взаємодії препаратів

Рифаміцини є критично важливими компонентами схем лікування ТБ. Проте їх застосування пов'язано з вагомим потенціалом ФК-взаємодії препаратів. Рифампін є потужним індуктором CYP450 печінки (переважно підсімей 3A та 2C), P-gp та ферментів UGT1A1. Рифабутин та рифапентин є субстратами та індукторами CYP3A4. Як потужні індуктори ферментів, рифаміцини можуть прискорювати метаболізм препаратів, призводячи до значного зниження дії АРВ-препаратів. АРВ-препарати, які зазнають найбільшого впливу індукції CYP, включають усі ІП, ННІЗТ, EVG (ІПЛІ) та MVC (антагоніст CCR5). Крім того, індукція UGT1A1 може прискорювати метаболізм DTG (ІПЛІ) та RAL. При застосуванні більшості НІЗТ та інгібітору злиття T-20 не очікується значущої взаємодії з рифаміцинами. Дія TAF як субстрату P-gp може знижуватися під впливом рифаміцинів; тому одночасний прийом TAF та рифаміцину на сьогодні не рекомендовано *(20)*. У Таблицях 18–19e визначено характер цієї взаємодії та наведено рекомендації щодо дозування при одночасному застосуванні рифаміцину та обраних АРВ-препаратів.

Як потужний індуктор ферментів, рифампін при застосуванні з АРВ-препаратами призводить до значущого зниження дії останніх, тому застосування рифампіну не рекомендовано для пацієнтів, які отримують ІП (посилені чи непосилені), EVG, ETR, RPV або TAF. Підвищення дози АРВ-препаратів є необхідним при застосуванні рифампіну з DTG, RAL або MVC. На противагу його ефекту щодо інших АРВ-препаратів, рифампін призводить лише до помірного зниження концентрацій EFV *(21, 22)*. У кількох обсерваційних дослідженнях наведено дані щодо хороших вірусологічних, імунологічних та клінічних результатів при застосуванні стандартних доз EFV *(23, 24)*. Хоча поточні інструкції до застосування EFV рекомендують збільшення дози EFV з 600 до 800 мг/добу у пацієнтів з масою тіла понад 50 кг *(25)*, підвищення цього дозування загалом є необов'язковим.

Рифабутин, більш слабкий індуктор ферментів CYP3A4, є альтернативою рифампіну, особливо у пацієнтів, які приймають АРВ-препарати на основі ІП або ІПЛІ. З огляду на те що рифабутин є субстратом системи ферментів CYP450, його метаболізм може зазнавати впливу ННІЗТ або ІП. Тому загалом рекомендовано коригування дози рифабутину (щодо

рекомендацій з дозування *див.* Таблиці 18–19е).

Рифапентин належить до рифампіцинів тривалої дії, який можна призначати 1 раз/тиждень з ізоніазидом для лікування ЛІТБ *(26)*. Рифапентин з режимом прийому 1 раз/добу є більш потужним індуктором, ніж терапія рифампіном 1 раз/добу *(27)*. Вплив рифампетину при застосуванні 1 раз/тиждень на фармакокінетику більшості АРВ-препаратів ще не вивчено системно. Рифапентин з режимом прийому 1 раз/добу не впливає на пероральний кліренс EFV у ВІЛ-інфікованих осіб *(28)* та має мінімальний вплив щодо дії EFV при прийомі 1 раз/тиждень *(6)*, тоді як прийом рифапентину 1 раз/тиждень призводив до підвищення (замість зниження) дії RAL у здорових добровольців *(7)*. Поки очікуються додаткові ФК-дані про вплив рифапентину щодо інших АРВ-препарати, ізоніазид 1 раз/тиждень плюс рифапентин для лікування ЛІТБ необхідно призначати тільки пацієнтам, які приймають схеми на основі або EFV, або RAL **(AIII)**.

Після вибору АРВ-препаратів та рифампіцину для застосування, необхідно визначити відповідну дозу для кожного з них та проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів для забезпечення належного контролю за обома інфекціями – ВІЛ і ТБ. Неналежне пригнічення ВІЛ або неналежна відповідь на лікування ТБ повинні бути підставою для оцінки дотримання режиму прийому препаратів, адекватності дії препаратів (призначення ТМЛ) або наявності набутої резистентності до препаратів проти ВІЛ і ТБ.

СВІС, пов'язаний з туберкульозом

СВІС – це клінічний стан, спричинений відновленням внаслідок проведення АРТ патогеноспецифічних імунних відповідей на ОІ, такі як ТБ, що призводить або до виснаження лікованої інфекції (парадоксальний СВІС), або до нового прояву попередньої субклінічної інфекції (демаскований СВІС). СВІС, пов'язаний із ТБ, відзначено у 8–40% пацієнтів, які починають АРТ після встановлення діагнозу ТБ, проте частота виникнення залежить від визначення СВІС та інтенсивності моніторингу *(29, 30)*. Передумовами СВІС є: базова кількість клітин CD4<50 клітин/мм^3, вищий показник кількості клітин CD4 під час проведення АРТ, високий показник вірусного навантаження перед АРТ та низький під час АРТ, ступінь важкості ТБ, особливо з високопатогенним збудником, та менший ніж 30 днів інтервал між початком лікування ТБ та ВІЛ *(24, 31–33)*. Більшість випадків виникнення СВІС при захворюванні на ТБ/ВІЛ відзначено впродовж 3-х місяців після початку АРТ.

Прояви демаскованого СВІС, пов'язаного із ТБ, зумовлені їхньою вираженою природою запалення, а саме – лихоманкою з високою температурою, респіраторним дистрес-синдромом, лімфаденітом, абсцесами та септичним синдромом. Прояви парадоксального СВІС, пов'язаного із ТБ, включають лихоманку, нову або загострену лімфаденопатію, нові або загострені легеневі інфільтрати, збільшення плеврального випоту та нові або збільшені туберкульоми легенів. СВІС варіює від легкого через важкий аж до загрозливого для життя. Пацієнти з легким або помірно важким СВІС можуть отримувати симптоматичне ведення або лікування нестероїдними протизапальними препаратами. Пацієнтів з важким СВІС можна успішно лікувати кортикостероїдами попри обмежені дані щодо оптимальної дози, тривалості терапії та загальної безпечності й ефективності *(34)*. За наявності СВІС не можна зупиняти ані терапію ТБ, ані АРТ, оскільки обидва напрями лікування необхідні для довготривалого здоров'я пацієнта **(AIII)**.

Коментар робочої групи МОЗ України

Ведення пацієнтів із коінфекцією ТБ/ВІЛ проводиться згідно з відповідною медико-технологічною документацією.

Література

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
2. Lawn SD, Harries AD, Williams BG et al. Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(5): 571–581. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21756508
3. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (1): CD000171. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091503
4. Sterling TR, Scott NA, Miro JM et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*, 2016, 30(10): 1607–1615. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990624
5. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 11–20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732833
6. Farenc C, Doroumian S, Cantalloube C et al. Rifapentine Once-Weekly Dosing Effect on Efavirenz Emtricitabine and Tenofovir PKs. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. 2014.
7. Weiner M, Egelund EF, Engle M et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 1079–1085. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343893
8. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126
9. INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795–807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873
10. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2016. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Accessed June 22, 2016
11. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 697–706. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20181971
12. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1492–1501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010915
13. Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1471–1481. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010913
14. Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1482–1491. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22010914
15. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR et al. HIV coinfection in multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(1): 80–86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19833824
16. Dheda K, Shean K, Zumla A et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, 375(9728): 1798–1807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20488525
17. Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2014, 383(9924): 1230–1239. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439237
18. Torok ME, Yen NT, Chau TT et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HlV) – associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(11): 1374–1383. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21596680

19. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf

20. Gilead Sciences. *Descovy Product Label*. Foster City, CA. 2016. http://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_pi.pdf?la=en

21. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(9): 681–690. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12126459

22. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 586–593. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592830

23. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(6): 1299–1302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17032686

24. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*, 2006, 20(1): 131–132. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16327334

25. Bristol-Myers Squibb. *Sustiva Product Label*. 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021360s024lbl.pdf

26. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60(48): 1650–1653. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157884

27. Dooley KE, Bliven-Sizemore EE, Weiner M, et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(5): 881–888. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472995

28. Podany AT, Bao Y, Swindells S et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1322–1327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082504

29. Meintjes G, Lawn SD, Scano F et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(8): 516–523. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18652998

30. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(1): 103–108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19926965

31. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther*, 10(3): 417–422. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15918332

32. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(9): 946–953. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16964782

33. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*, 2007, 21(3): 335–341. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17255740

34. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(15): 2381–2390. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20808204

Обмеження безпечності та ефективності лікування

Дотримання режиму антиретровірусної терапії

(Останнє оновлення – 1 травня 2014 р.; останній перегляд – 1 травня 2014 р.)

Належне дотримання режиму АРТ є запорукою стійкого пригнічення ВІЛ, зниження ризику виникнення резистентності до препаратів, поліпшення загального стану здоров'я, якості життя та виживання *(1, 2)*, а також зниження ризику передачі ВІЛ *(3)*. І навпаки, неналежне дотримання режиму АРТ є головною причиною терапевтичної невдачі. Забезпечення дотримання режиму АРТ є критично важливим для досягнення тривалого результату лікування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Для багатьох хронічних захворювань, таких як діабет або гіпертонія, схеми прийому препаратів залишаються ефективними навіть за умови переривання лікування з подальшим його поновленням. Але у випадку ВІЛ-інфекції втрата вірусологічного контролю внаслідок недотримання режиму АРТ може призвести до виникнення резистентності до препаратів та втрати майбутніх варіантів лікування. Багато пацієнтів, які починають АРТ або вже перебувають на лікуванні, здатні дотримуватись режиму лікування, що зумовлює пригнічення вірусного навантаження, відновлення кількості Т-лімфоцитів CD4 та покращення клінічних результатів. Проте деякі пацієнти погано дотримуються режиму АРТ з самого її початку та/або мають досвід періодичних порушень дотримання режиму лікування впродовж життя. Виявлення пацієнтів з проблемами дотримання режиму, які вимагають уваги, та запровадження відповідних стратегій, спрямованих на покращення дотримання режиму лікування, має важливе значення для всіх фахівців команди лікування.

Нещодавні дані підкреслюють важливість концептуалізації дотримання режиму лікування в широкому сенсі задля раннього залучення хворих до лікування та стійкого їх утримання в системі лікування. Для описання процесу тестування на ВІЛ, прив'язки до лікування, початку ефективної АРТ, дотримання режиму лікування та утримання в системі лікування було використано концепцію «каскаду лікування» ВІЛ-інфекції. Згідно з оцінками Центрів з контролю та профілактики захворювань США, лише 36% ЛЖВ у США отримують АРТ, і серед них тільки 76% мають повне пригнічення вірусного навантаження *(4)*. Таким чином, для досягнення оптимальних клінічних результатів та реалізації потенційної користі лікування як профілактики для громадського здоров'я увага до кожного кроку в «каскаді лікування» є критично важливою *(5)*. Тому вирішальне значення мають професіоналізм лікаря та рівень залучення пацієнтів до лікування для їх утримання в системі лікування й надання допомоги в досягненні високих рівнів дотримання режиму прийому препаратів.

У цьому розділі наведено оновлені рекомендації щодо оцінки та моніторингу дотримання режиму лікування, а також стратегії допомоги пацієнтам у підтриманні високих рівнів дотримання режиму.

Фактори, пов'язані з успіхом та невдачею дотримання режиму АРТ

На дотримання режиму АРТ може впливати низка факторів, зокрема соціальне становище та клінічний стан пацієнта, призначений режим та відносини між пацієнтом й лікарем *(6)*. Критично важливим є отримання і розуміння кожним пацієнтом інформації щодо захворювання на ВІЛ-інфекцію, включаючи цілі терапії (досягнення та підтримання пригнічення вірусного навантаження, зниження рівнів пов'язаних з ВІЛ захворюваності та смертності, а також запобігання передачі ВІЛ статевим шляхом), призначену схему (зокрема графік дозування та можливі побічні ефекти), важливість суворого дотримання режиму АРТ та можливість розвитку резистентності до препаратів через неналежне дотримання режиму лікування. Проте наявності лише інформації недостатньо для забезпечення високих рівнів дотримання режиму лікування; пацієнти також повинні бути позитивно вмотивовані щодо початку та продовження терапії.

З точки зору пацієнта, недотримання режиму лікування часто є наслідком однієї або кількох поведінкових, структурних та психологічних перешкод (наприклад, депресія та інші психічні захворювання, нейрокогнітивна патологія, низький рівень обізнаності щодо питань здоров'я, низький рівень соціальної підтримки, стресові життєві події, високі рівні вживання алкоголю та активне споживання наркотичних речовин, безпритульність, бідність, нерозкриття ВІЛ-статусу, відмова визнавати факти, стигма та непостійний доступ до препаратів) *(7–9)*. Крім того, на дотримання режиму лікування може впливати вік пацієнта. Наприклад, деякі підлітки та молоді дорослі ВІЛ-інфіковані пацієнти, зокрема, мають суттєві проблеми в досягненні рівнів дотримання режиму лікування, необхідних для успішних терапевтичних результатів (*див.* підрозділ «ВІЛ-інфіковані підлітки та молоді дорослі») *(10, 11)*. До того ж відмова від застосування методів, які полегшують дотримання режиму лікування, таких як прив'язка прийому препаратів до повсякденної діяльності або використання системи нагадування про ліки чи органайзера для таблеток, також пов'язана з невдачею лікування *(12)*.

Характеристики одного або кількох компонентів призначеної схеми можуть впливати на її дотримання. Прості схеми з прийомом препаратів 1 раз/добу *(13)*, зокрема з невеликим обсягом ліків для прийому, незалежно від вимог до харчування, та мала кількість побічних або токсичних ефектів пов'язані з вищими рівнями дотримання режиму лікування *(14, 15)*. Більшості нині доступних АРВ-схем набагато легше дотримуватись і вони краще переносяться, ніж схеми на основі АРВ-препаратів попередніх поколінь. Дослідження показали, що пацієнти, які приймають препарати 1 раз/добу, мають вищий рівень дотримання режиму, ніж пацієнти зі схемами прийому ліків 2 рази/добу *(15)*. Проте дані, що підтверджують або спростовують перевагу схем з прийомом 1 раз/добу комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням по 1 таблетці проти дозування по 3 таблетки (окремих препаратів) – як може знадобитись при застосуванні деяких АРВ-схем на основі генериків, які незабаром будуть доступні, – є обмеженими.

Характеристики медичних закладів також можуть мати важливий структурний вплив на успіх або невдачу дотримання режиму прийому препаратів. Заклади, які надають комплексну мультидисциплінарну допомогу (наприклад, послуги кейс-менеджерів, фармацевтів, соціальних працівників, лікарів-психіатрів), часто є більш успішними у забезпеченні комплексних потреб пацієнтів, зокрема потреб, пов'язаних із дотриманням режиму прийому препаратів. Крім того, спеціальні заклади, такі як в'язниці та інші місця тримання під вартою, можуть заважати або сприяти дотриманню режиму прийому препаратів. Програми лікування наркозалежності є часто найбільш придатними для вирішення проблеми споживання психоактивних речовин, яке може руйнувати дотримання режиму лікування, та можуть пропонувати послуги (наприклад, DOT), які сприяють дотриманню режиму.

Зрештою, відносини між пацієнтом та надавачем послуг, які збільшують довіру пацієнта через неосудливу та підтримувальну допомогу й використання мотиваційних стратегій, можуть позитивно впливати на дотримання режиму прийому препаратів.

Рутинний моніторинг дотримання режиму лікування та утримання в системі лікування

Незважаючи на те, що немає «золотого стандарту» оцінки дотримання режиму лікування *(1)*, у більшості клінічних закладів існує чимало належним чином впроваджених інструментів та методів оцінки прихильності з підтвердженою ефективністю. Пригнічення вірусного навантаження є одним з найбільш достовірних індикаторів дотримання режиму лікування та може використовуватись як позитивний стимул до безперервного дотримання. Коли пацієнти, які почали АРТ, не можуть досягти пригнічення вірусного навантаження за 24 тижні лікування, необхідно оцінити можливість неналежного дотримання режиму лікування та інші фактори. Аналогічно, невдача лікування, яка визначається за допомогою виявленого вірусного навантаження під час лікування хронічних захворювань, скоріше за

все, є результатом недотримання режиму лікування. Самозвіт пацієнта, найбільш часто використовуваний метод оцінки дотримання режиму прийому препаратів, залишається корисним інструментом оцінки прихильності протягом тривалого часу. Але самозвіти потребують належної та ретельної оцінки, оскільки пацієнти можуть переоцінити дотримання режиму. Ретельно оцінений самозвіт пацієнта про високий рівень дотримання АРТ пов'язаний зі сприятливими відповідями на вірусне навантаження *(16, 17)*, тоді як зізнання пацієнта в неналежному дотриманні режиму лікування значною мірою пов'язано з поганою терапевтичною відповіддю. Достовірність самозвіту часто залежить від того, як лікар оцінює інформацію. Вона є найбільш достовірною, коли її встановлюють у простій, неосудливій, упорядкованій та структурованій формі, яка сприймає як норму неідеальне дотримання та мінімізує соціально бажані відповіді або відповіді в рамках «прихильності білого халату». Деякі пацієнти можуть вибірково дотримуватися прийому окремих компонентів схеми, які, на їхнє переконання, мають найменшу кількість побічних ефектів або найнижчу частоту прийому чи обсяг ліків для прийому. Для надання змоги пацієнтам точніше розкривати прогалини в дотриманні режиму, деякі експерти пропонують лікарям дізнаватися у пацієнтів про кількість пропущених доз протягом певного періоду часу, а не ставити прямі запитання: «Чи приймаєте ви призначені вам препарати?». Інші пропонують просто просити пацієнтів оцінити дотримання ними режиму лікування протягом останніх 4-х тижнів за 5- або 6-бальною шкалою Лайкерта *(18, 19)*. Незалежно від способу отримання інформації, самозвіт пацієнта, на відміну від інших заходів з оцінки дотримання режиму, дозволяє негайно провести обговорення між пацієнтом та лікарем для встановлення причин пропуску прийому доз та розробки коригувальних стратегій.

Інші заходи з оцінки дотримання режиму включають аптечні записи та підрахунок таблеток. Аптечні записи можуть бути корисні, коли препарати отримуються лише з одного джерела, щоб можна було відстежити повторне отримання препаратів за одним рецептом. Підрахунок таблеток широко застосовується, але може бути підтасований пацієнтами. Інші методи оцінки дотримання режиму включають використання ТМЛ та електронних вимірювальних пристроїв (наприклад, кришки для флаконів з системою MEMS (Medication Event Monitoring System) та дозувальних систем). Проте зазвичай ці методи є дорогими та застосовуються переважно під час досліджень.

Втручання для покращення дотримання режиму лікування та утримання в системі лікування

Для задоволення індивідуальних потреб пацієнта необхідно забезпечити безперервність надання послуг зі сприяння дотриманню АРТ. Усі члени медичної команди, включаючи лікарів, фельдшерів, практикуючих медичних сестер, акушерок, медсестер, провізорів, фармацевтів та соціальних працівників, відіграють інтеграційну роль в успішній реалізації програм дотримання режиму лікування *(17, 20–22)*.

Ефективні втручання щодо дотримання режиму варіюють залежно від способів та тривалості, а також залежно від клініки, надавача послуг та пацієнта. Існує багато варіантів, які можна пристосувати до низки потреб та умов (*див.* Таблицю 13). Все більша кількість втручань довела свою ефективність у підвищенні дотримання АРТ. З описанням втручань можна ознайомитись за посиланням: http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/ma-good-evidence-interventions.htm *(23)*.

Лікарі повинні надавати всім пацієнтам базовий рівень інформації та підтримки щодо дотримання режиму лікування. Перш ніж виписувати перший рецепт (рецепти) для пацієнтів, які почали або поновлюють АРТ, лікарі повинні оцінити готовність пацієнта належним чином дотримуватись режиму лікування. Лікарі повинні оцінити знання пацієнтів про захворювання на ВІЛ-інфекцію, її лікування та профілактику, надати основну інформацію про АРТ, вірусне навантаження, кількість клітин CD4 та очікувані результати АРТ на основі цих параметрів, а також переконати пацієнтів у важливості суворого дотримання АРТ та повідомити про наслідки у разі недотримання режиму лікування. Крім

того, лікарі повинні оцінити мотивацію пацієнтів щодо успішного дотримання АРТ, визначити і забезпечити підтримку сприятливих факторів та усунути можливі перешкоди щодо дотримання режиму. Зрештою, лікарі повинні бути впевнені, що пацієнти мають необхідні навички прийому препаратів відповідно до призначеної схеми.

Враховуючи широкий спектр варіантів лікування, індивідуалізоване лікування із залученням пацієнтів до прийняття рішень є запорукою планування лікування та терапевтичного успіху. Першим принципом успішного лікування є розробка зрозумілого плану, який пацієнт може виконувати *(24, 25)*. Важливо враховувати щоденний розклад пацієнта, переносність пацієнтом кількості таблеток, їхнього розміру і частоти прийому, а також будь-які питання, пов'язані зі всмоктування (наприклад, прийом препаратів для зниження кислотності та наявність вимог до харчування). З урахуванням внеску пацієнта, вибір препаратів і графік прийому повинні бути пристосовані до його/її звичайної повсякденної діяльності. Якщо необхідно, покращити дотримання режиму може також звернення по допомогу до членів сім'ї. Пацієнти, які не отримували АРТ, повинні розуміти, що перша схема терапії зазвичай дає їм найкращий шанс приймати просту схему, яка забезпечує довготривалий успіх лікування та профілактику виникнення резистентності до препаратів. Встановлення тривалих довірчих стосунків між пацієнтом і надавачем послуг та підтримка хорошої комунікації допоможуть покращити дотримання режиму лікування із тривалими результати. Дотримання режиму прийому препаратів також може бути покращено за допомогою органайзерів для таблеток та засобів нагадування про прийом препаратів (наприклад, будильника, пейджера, календаря).

Позитивне спонукання може істотно допомогти пацієнтам у підтриманні високих рівнів дотримання режиму лікування. Цей метод сприяння прихильності включає інформування пацієнтів щодо їх низьких або пригнічених рівнів вірусного навантаження ВІЛ та збільшення кількості клітин CD4. Мотиваційне інтерв'ювання також використовувалось досить успішно. Визнання високих рівнів дотримання режиму лікування за допомогою стимулів та винагород може сприяти успіху лікування у деяких пацієнтів. Стимули для контингенту, який дотримується режиму лікування, такі як талони на харчування, продуктові сумки, лотерейні квитки та гроші, використовувались при лікуванні ВІЛ-інфекції та інших хронічних захворювань. Ефективність використання грошових стимулів для заохочення тестування на ВІЛ, взяття під медичний нагляд та дотримання режиму АРТ зараз вивчається у рамках масштабного випробування HPTN 065. Інші ефективні заходи включають відвідування пацієнтів патронажними сестрами, пейджингові повідомлення та втручання на рівні пар або сімей. Для підтримання в деяких пацієнтів високих рівнів дотримання режиму лікування надзвичайно важливо надати лікування наркозалежності та зміцнити соціальну підтримку. DOT було ефективним в наданні АРТ активним споживачам наркотиків *(26)*, але не пацієнтам клінік загального профілю *(27)*.

Для визначення необхідності додаткових втручань щодо дотримання режиму лікування та утримання в системі лікування слід проводити оцінку під час кожної клінічної зустрічі, і відповідальною за це повинна бути вся медична команда. Для визначення потреби в більш інтенсивних зусиллях для покращення дотримання режиму корисними є рутинний моніторинг вірусного навантаження ВІЛ, рецептурні записи та індикатори оцінки утримання в лікуванні. Пацієнти, в анамнезі яких є випадки недотримання АРТ, мають ризик поганого дотримання при поновленні терапії із застосуванням тих самих або нових препаратів. Необхідно приділити особливу увагу встановленню та усуненню будь-яких причин попереднього поганого дотримання режиму. Переважне використання АРТ на основі ІП/r, який має вищий бар'єр до розвитку резистентності, ніж інші варіанти лікування, повинно розглядатися у випадку прогнозування поганого дотримання режиму лікування.

Критичні елементи дотримання режиму лікування тісно пов'язані з прив'язкою до допомоги та утриманням у системі лікування. У нещодавно виданих рекомендаціях наведено низку стратегій щодо поліпшення взяття під медичний нагляд та утримання в

системі лікування, а також дотримання режиму терапії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів *(5)*. Як і щодо моніторингу дотримання режиму, дослідницькі розробки пропонують багато варіантів систематичного моніторингу утримання в лікуванні, які можна використовувати відповідно до місцевих ресурсів і стандартів. Ці варіанти включають нагляд за дотриманням графіку відвідання закладу, прогалинами в лікуванні та кількістю відвідувань протягом певного періоду часу *(28)*.

Висновок

Прихильність до АРТ має провідне значення у досягненні терапевтичного успіху. Враховуючи багато доступних стратегій оцінки та втручань, завдання групи з лікування – обрати методи, які найкраще відповідають потребам кожного пацієнта та групи пацієнтів, і, відповідно до наявних ресурсів, – завдання лікувального закладу. Крім збереження високих рівнів дотримання режиму лікування, критично важливими для успішних результатів лікування є увага до ефективної прив'язки до допомоги, залучення до лікування та утримання в системі лікування. Для стимулювання успішного лікування існують втручання на підтримку кожного кроку в «каскаді допомоги», а також рекомендації щодо систематичного моніторингу кожного кроку *(5)*.

(Останній перегляд 17 жовтня 2017 р.)

Основні підсумки щодо дотримання безперервного догляду

• Необхідно регулярно оцінювати зв'язок між доглядом та дотриманням як антиретровірусної терапії (АРТ), так і призначення клініки.

• Перешкоди, пов'язані з дотриманням АРТ та призначенням, повинні бути оцінені перед початком АРТ та регулярно після цього.

• Пацієнти з проблемами дотримання АРТ повинні бути включені в схеми з високими генетичними бар'єрами до резистентності, такими, як долутегравір (DTG) або посилений дарунавір (DRV). Необхідно також урахувати побічні ефекти, витрати, зручність та розглянути переваги для пацієнта.

• Пацієнтам, що мають труднощі з дотриманням процедури призначення АРТ, слід звертатися до конструктивного, спільного,без засудження способу вирішення проблем.

• Підхід до покращення дотримання лікування має бути адаптований до потреб кожної людини (або перешкод для догляду). Підходи можуть включати, але не обмежуються:

- Зміна АРТ для спрощення дозування або зменшення побічних ефектів
- Пошук ресурсів для надання допомоги у відшкодуванні лікування, щоб підтримувати безперервний доступ як до АРТ, так і до призначень
- Дозволити гнучке планування зустрічей
- Допомога у транспортуванні, або
- Зв'язок пацієнтів з консультуванням для подолання стигми або депресії.

• Часто необхідні багатопрофільні підходи до пошуку шляхів вирішення проблем АРТ, а також проблеми дотримання призначення, включаючи співпрацю з соціальною службою та управлінням справами (наскільки це можливо). Роль клініциста полягає в тому, щоб допомогти пацієнту зрозуміти важливість дотримання безперервного догляду та виявлення перешкод на шляху до дотримання, і зв'язати пацієнта з ресурсами до подолання цих бар'єрів.

• Короткий огляд найкращого практичного втручання для покращення зв'язування, дотримання та прихильності можна знайти в Центрах контролю за захворюванням та у "Довідник з профілактики"

Таблиця 13. Стратегії покращення дотримання режиму антиретровірусної терапії та утримання в системі лікування

Стратегії	Приклади
Застосовування мультидисциплінарного підходу. Формування медичної команди, до якої можна звернутися та якій можна довіряти.	• Неосудливе ставлення з боку надавачів допомоги, медичних сестер, працівників, фармацевтів та провізорів.
Зміцнення кожної прив'язки до лікування та утримання в системі лікування.	• Заохочення участі медичної команди у прив'язці до лікування та утриманні в системі лікування.
Оцінка готовності пацієнта розпочати АРТ.	• Пацієнт усвідомлює важливість прийому АРВ-препаратів.
Оцінка обізнаності пацієнта щодо захворювання на ВІЛ-інфекцію, профілактику та лікування; на основі цієї оцінки надання інформацію щодо ВІЛ.	• Надання інформації щодо ВІЛ, враховуючи поточну обізнаність пацієнта, зокрема щодо природного прогресування хвороби, вірусного навантаження ВІЛ, кількості клітин CD4 та очікуваних клінічних результатів залежно від цих параметрів, а також щодо терапевтичних та профілактичних наслідків недотримання режиму.
Перед початком АРТ визначення сприятливих факторів, можливих перешкод щодо дотримання режиму та необхідних навичок прийому препаратів.	• Оцінка когнітивної компетентності та патології пацієнта. • Оцінка поведінкових та психологічних проблем, включаючи депресію, психічні захворювання, рівні соціальної підтримки, високі рівні вживання алкоголю та активне споживання наркотиків, нерозкриття ВІЛ-статусу та стигму. • Визначення та подолання перешкод щодо мови та грамотності. • Оцінка переконання, сприйняття та очікування щодо застосування АРТ (наприклад, вплив на здоров'я, побічні ефекти, проблеми з розкриттям статусу, наслідки недотримання режиму). • Опитування щодо навичок прийому ліків та прогнозованих проблем із дотриманням режиму (труднощі з відвідуванням клініки в минулому, побічні ефекти препаратів, які пацієнт приймав раніше, проблеми постійного прийому інших препаратів, необхідність нагадувань про прийом та надання органайзерів для таблеток). • Оцінка структурних питань, включаючи непостійне місце проживання, відсутність доходу, непрогнозований розклад дня, неможливість одержати рецептурні препарати, відсутність постійного доступу до препаратів.

Стратегії	Приклади
Забезпечення необхідними ресурсами.	• Надання психіатричної та/або наркологічної допомоги або перенаправлення для її отримання. • Надання ресурсів для отримання рецептурних препаратів, постійного місця проживання, соціальної підтримки, регулярного доходу та забезпечення харчами.
Залучення пацієнта до вибору схеми АРТ.	• Перегляд потенціалу схеми, можливих побічних ефектів, частоти прийому препаратів відповідно до дозування, обсягу ліків для прийому, умов зберігання препаратів, вимог до харчування, а також наслідків недотримання режиму лікування. • Оцінка повсякденної діяльності та пристосування схеми до прогнозованих та звичайних щоденних подій. • За умови прогнозованого поганого дотримання режиму лікування, слід розглянути переважне використання АРТ на основі ІП/r. • Розглядання можливості використання комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням. • Оцінка впливу вартості/розподілу коштів щодо доступу до препаратів та дотримання режиму їх прийому.
Оцінка ступеня дотримання пацієнтом режиму лікування при кожному його відвіданні клініки.	• Моніторинг вірусного навантаження як надійний біологічний індикатор дотримання режиму. • Використання простої шкали рівнів поведінки. • Використання структурованого формату, що сприймає як норму або дозволяє неідеальне дотримання режиму та мінімізує соціально бажані відповіді або відповіді пацієнтів у форматі «прихильності білого халата». • Забезпечення оцінки дотримання режиму лікування також іншими членами команди з лікування.
Використання позитивного мотивування для полегшення досягнення успіху у дотриманні режиму лікування.	• Інформування пацієнтів щодо низьких або невизначальних рівнів вірусного навантаження та про збільшення кількості клітин CD4. • За необхідності, надання заохочень та винагород за досягнення високих рівнів дотримання режиму та успіху лікування.
Визначення типу та причини недотримання режиму лікування.	• Неможливість одержати препарати за рецептом.

Стратегії	Приклади
	• Неможливість зрозуміти інструкції щодо дозування. • Складність режиму (наприклад, обсяг ліків для прийому, розмір таблеток, графік прийому, вимоги щодо харчування). • Відраза до таблеток. • Втомленість від прийому таблеток. • Побічні ефекти. • Недостатнє розуміння того, що таке резистентність препаратів і як вона пов'язана з дотриманням режиму. • Проблеми вартості. • Депресія, споживання алкоголю та наркотиків, безпритульність, бідність. • Стигма. • Нерозкриття статусу. • Інші можливі перешкоди.
Вибір серед усіх доступних втручань найбільш ефективних з них для покращення дотримання режиму лікування.	• *Див.* http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/ma-good-evidence-interventions.htm. • Використання інструментів, пов'язаних із дотриманням режиму, які б доповнювали втручання з просвіти та консультування (наприклад, коробки-органайзери для таблеток, планувальники доз, пристрої для нагадування). • Використання ресурсів громади для підтримки дотримання режиму (наприклад, патронажні сестри, працівники у громаді, родина, підтримка за принципом «рівний–рівному»). • Використання програм допомоги пацієнтам щодо отримання рецептурних препаратів. • Використання мотиваційних інтерв'ю.
Систематичний моніторинг утримання в системі лікування.	• Фіксування та контроль пропущених візитів.
На основі будь-яких проблем, виявлених у ході систематичного моніторингу, слід розглянути варіанти покращення утримання в системі лікування з урахуванням наявних ресурсів.	• Надання аутріч-допомоги пацієнтам, які випадають з системи лікування. • Залучення осіб за принципом «рівний–рівному» чи непрофесійних осіб, які супроводжують пацієнта в ході лікування. • Використання заохочення за відвідання клініки або наголошення на досягненні позитивних клінічних результатів внаслідок належного дотримання режиму лікування. • Організація DOT (якщо це необхідно).

Література

1. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(Suppl 1): S149–S155.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133199

2. World Heath Organization (WHO). Adherence to long term therapies – evidence for action. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf

3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103

4. Centers for Disease Control and Prevention. Linkage to and retention in HIV Medical Care. 2012. http://www.cdc.gov/hiv/prevention/programs/pwp/linkage.html Accessed on January 20, 2014

5. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med*, 2012, 156(11): 817–833. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393036

6. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med*, 2004, 19(11): 1096–1103. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566438

7. Halkitis PN, Shrem MT, Zade DD, Wilton L. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol*, 2005, 10(3): 345–358. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857867

8. Stirratt MJ, Remien RH, Smith A et al. The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. *AIDS Behav*, 2006, 10(5): 483–493. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721505

9. Carr RL, Gramling LF. Stigma: a health barrier for women with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2004, 15(5): 30–39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358923

10. Ryscavage P, Anderson EJ, Sutton SH, Reddy S, Taiwo B. Clinical outcomes of adolescents and young adults in adult HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): 193–197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826014

11. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J, Adolescent Trials Network for HIVAI. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. *AIDS Patient Care STDS*, 2009, 23(3): 185–194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866536

12. Fisher JD, Fisher WA, Amico KR, Harman JJ. An information-motivation-behavioral skills model of adherence to antiretroviral therapy. *Health Psychol*, 2006, 25(4): 462–473. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846321

13. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(4): 484–488. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19140758

14. Raboud J, Li M, Walmsley S et al. Once daily dosing improves adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Behav*, 2011, 15(7): 1397–1409. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878227

15. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA et al. Lower Pill Burden and Once-daily Dosing Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1297–1307. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457345

16. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*, 2006, 10(3): 227–245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16783535

17. Mannheimer SB, Morse E, Matts IP et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(Suppl 1): S41–S47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091022

18. Feldman BJ, Fredericksen RJ, Crane PK et al. Evaluation of the single-item self-rating adherence scale for use in routine clinical care of people living with HIV. *AIDS Behav*, 2013, 17(1): 307–318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108721

19. Lu M, Safren SA, Skolnik PR et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav*, 2008, 12(1): 86–94.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17577653

20. McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, Jones DL, Schneiderman N, Klimas NG. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS Care*, 2000, 12(4): 399–404.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091772

21. Kalichman SC, Cherry J, Cain D. Nurse-delivered antiretroviral treatment adherence intervention for people with low literacy skills and living with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2005, 16(5): 3–15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433105

22. Remien RH, Stirratt MJ, Dognin J, Day E, El-Bassel N, Warne P. Moving from theory to research to practice. Implementing an effective dyadic intervention to improve antiretroviral adherence for clinic patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(Suppl 1): S69–S78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133206

23. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of Evidence-Based HIV Behavioral Interventions: Medication Adherence Chapter. 2011.
http://www. cdc.gov/hiv/topics/research/prs/ma-chapter.htm

24. Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care*, 1997, 9(7): 51–54, 58.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11364415&dopt=Abstract

25. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*, 2001, 26(5): 331–342.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679023

26. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(6): 770–778.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17712763

27. Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(9): 936–943.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890753

28. Mugavero MJ, Davila JA, Nevin CR, Giordano TP. From access to engagement: measuring retention in outpatient HIV clinical care. *AIDS Patient Care STDS*, 2010, 24(10): 607–613.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858055

Побічні ефекти антиретровірусних препаратів
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Загальні переваги пригнічення вірусного навантаження та покращення імунної функції як результат ефективної АРТ значно переважують ризики, пов'язані з виникненням побічних ефектів деяких АРВ-препаратів. Про можливість виникнення побічних ефектів повідомлялося одночасно із початком застосування усіх АРВ-препаратів, проте АРВ-препарати попереднього покоління були серед найбільш поширених причин заміни або припинення терапії та недотримання режиму прийому препаратів *(1)*. АРВ-препарати нового покоління мають менш виражені побічні ефекти, ніж ті, що застосовувалися раніше. Загалом, менше 10% пацієнтів, що раніше не отримували АРТ, залучених до рандомізованих випробувань, мають побічні ефекти, які обмежують лікування. Проте довготривалі ускладнення від АРТ може бути недооцінено, оскільки в більшості клінічних випробувань групу пацієнтів обирають на основі високоспецифічних критеріїв включення, а тривалість нагляду за учасниками відносно коротка. Раніше у лікуванні більше уваги приділяли виявленню та веденню ранніх токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів, проте враховуючи, що АРТ на сьогодні рекомендовано всім пацієнтам незалежно від кількості Т-лімфоцитів CD4, а терапія повинна тривати все життя, на сьогодні більш важливим є перехід до індивідуалізованої терапії задля уникнення довгострокових побічних ефектів, таких як токсичність щодо кісток та нирок, дисліпідемія, резистентність до інсуліну або прискорене ССЗ. Щоб досягти стійкого пригнічення вірусного навантаження упродовж всього життя, необхідно визначити та подолати довгострокові та короткострокові токсичні ефекти внаслідок застосування АРВ-препаратів. При виборі АРВ-схеми необхідно врахувати можливі побічні ефекти, а також індивідуальні супутні захворювання пацієнта, супутні препарати, попередні випадки непереносності препаратів в анамнезі.

Деякі фактори можуть провокувати у пацієнтів виникнення побічних ефектів від АРВ-препаратів:

- одночасне застосування препаратів з токсичними ефектами, які накладаються один на одного або доповнюють один одного;
- наявність супутніх захворювань, які підвищують ризик прояву побічних ефектів (наприклад, алкоголізм або коінфекція з вірусним гепатитом *(2, 3)* можуть підвищити ризик виникнення гепатотоксичності; психічні розлади може бути посилено токсичним впливом на ЦНС при застосуванні EFV та (нечасто) ІПЛІ *(4, 5)*; незначна або слабка ниркова дисфункція підвищує ризик виникнення нефротоксичності внаслідок застосування TDF);
- взаємодія препаратів, яка може посилити токсичні ефекти від АРВ-препаратів або супутніх лікарських засобів;
- генетичні фактори, які зумовлюють у пацієнта РГЧ на ABC *(6, 7)*, нейропсихіатричну токсичність на EFV *(8)* та гіпербілірубінемію, пов'язану із застосуванням ATV *(9)*.

Інформацію про побічні ефекти АРТ викладено в кількох таблицях Настанови. У Таблиці 14 наведено перелік найбільш поширених та/або важких відомих побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів, для кожного класу препаратів. Найбільш поширені побічні ефекти окремих АРВ-препаратів узагальнено у Додатку В, Таблиці 1–6.

Таблиця 14. Поширені та/або важкі побічні ефекти, пов'язані з антиретровірусною терапією

Побічний ефект	НІЗТ	ННІЗТ	ІП	ІПЛІ	ЕІ
Кровотечі	Н/Д	Н/Д	Спонтанні кровотечі, гематурія при гемофілії. **TPV:** внутрішньочерепна кровотеча, пов'язана з ураженням ЦНС, травмами, зловживанням алкоголю, гіпертонією, коагулопатією, антикоагулянтами або антитромбоцитарними препаратами, вітаміном Е	Н/Д	Н/Д
Проблеми з МЩКТ	**TDF:** пов'язаний з більшою втратою МЩКТ, ніж інші НІЗТ; остеомаляція може бути пов'язана з нирковою тубулопатією та втратою фосфату з сечею. **TAF:** менша втрата МЩКТ, ніж з TDF.	Зниження МЩКТ спостерігається після початку застосування будь-якої схеми АРТ.			Н/Д
Пригнічення активності кісткового мозку	**ZDV:** анемія, нейтропенія.	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
ССЗ	**ABC, ddI:** пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ІМ у деяких когортних дослідженнях; абсолютний ризик вище у пацієнтів з традиційними факторами ризику ССЗ.	**RPV:** пролонгація *Q–Tc*.	Пов'язані з ІМ та інсультом у деяких когортних групах. **SQV/r, ATV/r, LPV/r:** подовження інтервалу *Q–T* (ризики включають вже наявну хворобу серця, прийом інших ліків). **SQV/r:** пролонгація *Q–T*; необхідна ЕКГ перед прийомом SQV.	Н/Д	Н/Д
Жовчнокам'яна хвороба	Н/Д	Н/Д	**ATV:** жовчнокам'яна хвороба та камені в нирках можуть спостерігатися одночасно; середній початок – 42 місяці.	Н/Д	Н/Д
Цукровий діабет/ резистентність до інсуліну	**ZDV, d4T, ddI.**	Н/Д	Повідомлялося про деякі (IDV, LPV/r), але не про всі ІП.	Н/Д	Н/Д

Побічний ефект	НІЗТ	ННІЗТ	ІП	ІПЛІ	ЕІ
Дисліпідемія	**d4T>ZDV>ABC:** ↑ЛПНЩ та ТГ. **TAF>TDF:** ↑ТГ, ↑ЛПНЩ, ↑ЛПВЩ (не відзначено змін у співвідношенні ТГ:ЛПВЩ)	**EFV:** ↑ТГ, ↑ЛПНЩ, ↑ЛПВЩ.	**Усі ІП/r або ІП/c:** ↑ТГ, ↑ЛПНЩ, ↑ЛПВЩ. **LPV/r=FPV/r, LPV/r>DRV/r та ATV/r:** ↑ТГ.	**EVG/c:** ↑ТГ, ↑ЛПНЩ, ↑ЛПВЩ.	Н/Д
Вплив на ШКТ	**ddI та ZDV>інші НІЗТ:** нудота, блювання. **ddI:** панкреатит.	Н/Д	Непереносність з боку ШКТ (діарея, нудота, блювання). **Поширені з LPV/r та більш часті, ніж з DRV/r, ATV/r:** діарея.	**EVG/c:** нудота, діарея.	Н/Д
Вплив на печінку	Повідомлялося щодо більшості НІЗТ. **ZDV, d4T або ddI:** найбільш поширений стеатоз. **ddI:** тривала дія, пов’язана з нецирозною портальною гіпертензією, варикозним розширенням вен стравоходу. **Коли припинено прийом TAF, TDF, 3TC, FTC або коли розвивається резистентність ВГВ:** у коінфікованих ВГВ/ВІЛ пацієнтів можуть розвинутися серйозні реакції запалення печінки.	**NVP>інші ННІЗТ.** **NVP:** важка гепатотоксичність. Поступове збільшення дози NVP протягом двох тижнів може знизити ризик. Ризик вищий для жінок з кількістю клітин CD4>250 клітин/ мм^3 (до NVP) та чоловіків з кількістю клітин CD4>400 клітин/мм^3 (до NVP). **NVP ніколи не слід застосовувати** для ПКП або у пацієнтів з печінковою недостатністю (класи B та C за класифікацією Чайлда–П’ю).	**Всі ІП:** повідомлялося про гепатит, печінкову недостатність; найвища частота у TPV/r. **IDV, ATV:** жовтяниця у зв’язку з непрямою гіпербілірубінемією. **TPV/r:** протипоказаний хворим на печінкову недостатність (класи B або C за класифікацією Чайлда–П’ю).	Н/Д	**MVC:** повідомлялося про гепатотоксичність з висипанням або без нього, РГЧ.
РГЧ (за винятком окремого висипання або SJS)	**ABC: протипоказаний** при позитивному HLA-B*5701. Середній початок – 9	**NVP:** синдром РГЧ, гепатотоксичності та висипання, які можуть супроводжуватися лихоманкою, загальним	Н/Д	**RAL:** повідомлялося про РГЧ при використанні RAL у комбінації з іншими препаратами, які викликають РГЧ.	**MVC:** повідомлялося про прояви синдрому, пов’язаного з гепатотоксичністю.

Побічний ефект	НІЗТ	ННІЗТ	ІП	ІПЛІ	ЕІ
	днів; 90% реакцій відзначено протягом перших шести тижнів лікування. Симптоми РГЧ (за зниженням частоти виникнення): лихоманка, висипання, нездужання, нудота, головний біль, біль у м'язах, озноб, діарея, блювання, біль у животі, задишка, біль у суглобах та симптоми респіраторних захворювань. Симптоми погіршуються з продовженням прийому ABC. Пацієнти, незалежно від статусу HLA-B*5701, не повинні знову приймати ABC, якщо є підозра на РГЧ.	нездужанням, втомою, міалгією, болем у м'язах, пухирями, ураженнями ротової порожнини, кон'юнктивітом, набряком обличчя, еозинофілією, нирковою дисфункцією, гранулоцитопенією або лімфаденопатією. Ризик вищий для жінок, які раніше не проходили АРТ, з кількістю клітин CD4>250 клітин/мм^3 (до NVP) та чоловіків з кількістю клітин CD4>400 клітин/мм^3 (до NVP). Загалом ризик вищий для жінок, ніж для чоловіків. Збільшення дози NVP протягом двох тижнів знижує ризики.		Застосування всіх АРВ-препаратів слід припинити за умови виникнення РГЧ. **DTG:** фіксувалася в <1% пацієнтів у програмі клінічного розвитку.	
Лактацидоз	**Пов'язаний із НІЗТ, особливо з d4T, ZDV, ddI:** безсимптомний початок з ШКТ-продромом, втратою ваги та втомлюваністю. Може швидко прогресувати з тахікардією, тахіпное, жовтяницею, загальною слабкістю, зміною психічного стану, панкреатитом та органною недостатністю. Високий рівень смертності, якщо рівень лактату в сироватці >10 ммоль/л. Жінки та пацієнти з	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д

Побічний ефект	НІЗТ	ННІЗТ	ІП	ІПЛІ	ЕІ
	ожирінням мають підвищений ризик.				
Ліпоатрофія	**d4T>ZDV:** ліпоатрофія. Може бути більш імовірною, коли НІЗТ комбінуються з EFV, ніж з ІП/r.	**Схеми з вмістом EFV, ІІІ, RAL:** ліпогіпертрофія. Проте причинно-наслідкового зв'язку встановлено не було.			Н/Д
Міопатія/підвищений рівень КФК	**ZDV:** міопатія.	Н/Д	Н/Д	**RAL:** ↑КФК, загальна слабкість, рабдоміоліз.	Н/Д
Вплив на ЦНС/ психіатричні побічні ефекти	**d4T>ddI та ddC:** периферична нейропатія (може бути незворотною). **d4T:** пов'язаний із швидко прогресуючою зростаючою нервовою слабкістю, яка нагадує синдром Гієна–Барре (рідко).	**EFV:** сонливість, безсоння, незвичайні сновидіння, запаморочення, порушення концентрації, депресія, психоз, суїцидальні думки. Симптоми зазвичай стихають або зменшуються через 2–4 тижні. Прийом перед сном може зменшити симптоми. Ризики включають психічні захворювання, одночасний прийом препаратів з нейропсихіатричними ефектами, а також збільшення концентрації EFV через генетичні фактори або збільшення поглинання ліків з їжею. Зв'язок між EFV та суїцидальними думками, самогубством та спробами самогубства (особливо серед пацієнтів молодшого віку та осіб з психічними захворюваннями або токсикоманією в анамнезі) було виявлено в ретроспективному	Н/Д	**Усі ІПЛІ:** безсоння, депресія та суїцидальні настрої (нечасто), насамперед у пацієнтів з уже наявними психіатричними захворюваннями.	Н/Д

Побічний ефект	НІЗТ	ННІЗТ	ІП	ІПЛІ	ЕІ
		аналізі порівняльних випробувань. **RPV:** депресія, суїцидальні настрої, порушення сну.			
Висипання	**FTC:** гіперпігментація.	Усі ННІЗТ	ATV, DRV, FPV, LPV/r, TPV	RAL, EVG	MVC
Вплив на нирки/ нирковокам'яна хвороба	**TDF:** ↑SCr, протеїнурія, гіпофосфатемія, втрата фосфату з сечею, глюкозурія, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз без аніонної різниці. Одночасне використання TDF з COBI або схемами із вмістом з RTV, скоріше за все, підвищує ризик. **TAF:** менший вплив на ниркові біомаркери та нижчі рівні протеїнурії, ніж у TDF.	Н/Д	**ATV, LPV/r:** підвищення ризику виникнення ХЗН у великому когортному дослідженні. **IDV:** DSCr, піурія, ниркова атрофія або гідронефроз. **IDV, ATV:** утворення каменів, кристалів; належна гідратація може знизити ризик.	**COBI, DTG:** пригнічує секрецію креатиніну без зниження функції клубочкової фільтрації.	Н/Д
SJS/ токсикоепідермальний некроз	**ddI, ZDV:** повідомлялося про випадки.	NVP>DLV, EFV, ETR, RPV	**FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV:** повідомлялося про випадки.	RAL	Н/Д

Умовні позначення:
Н/Д – вказує на відсутність випадків для конкретного побічного ефекту або на недоступність даних щодо певного класу АРВ-препаратів. *Див.* Додаток для отримання додаткової інформації;
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня.

Скорочення: КФК – креатинфосфокіназа; ddC – залцитабін; EI – інгібітор входу.

Заміна антиретровірусної терапії через побічні ефекти

Деякі пацієнти зазнають токсичних ефектів, пов'язаних з АРТ, які обмежують лікування, і в цьому випадку АРТ необхідно замінити. Побічні ефекти, пов'язані з АРТ, можуть варіювати від гострих і потенційно загрозливих для життя до хронічних та безсимптомних. Виникнення серйозних побічних ефектів, які загрожують життю (наприклад, РГЧ на ABC, симптоматична гепатотоксичність або важкі ураження шкіри), вимагає негайного припинення прийому всіх АРВ-препаратів та початку нової альтернативної схеми без токсичних ефектів, які накладаються один на одного. Токсичні ефекти, які не загрожують життю (наприклад, сечокам'яна хвороба при застосуванні ATV, ниркова тубулопатія при застосуванні TDF), зазвичай можна подолати шляхом заміни препарату, що є ймовірним збудником захворювання, на інший препарат без переривання АРТ. Інші хронічні побічні ефекти, які не загрожують життю (наприклад, дисліпідемія), можна подолати або шляхом заміни препарату, що є потенційним збудником захворювання, на інший препарат, або шляхом ведення побічного явища з додатковими фармакологічними або нефармакологічними втручаннями. Стратегії ведення повинні бути індивідуальними для кожного пацієнта.

Заміну ефективної АРВ-схеми (або препарату) на нову схему (або препарат) слід проводити обережно та лише у тому випадку, коли потенційні переваги заміни переважають потенційні ускладнення від заміненого лікування. Фундаментальний принцип заміни схеми полягає в підтримці пригнічення вірусу. При виборі нового препарату або схеми необхідно враховувати, що мутації резистентних штамів незалежно від того, попереднім чи поточним генотипуванням на резистентність їх виявлено, архівуються в резервуарах ВІЛ. Навіть якщо мутації резистентних штамів відсутні в результатах поточних тестів на резистентність, вони можуть повторно з'явитися під селективним тиском. Перед впровадженням будь-якої заміни в лікуванні дуже важливо переглянути та врахувати:

- медичний та повний анамнез АРТ пацієнта, включаючи попередні вірусологічні відповіді на АРТ;
- усі попередні результати тестування на резистентність;
- вірусний тропізм (якщо призначається MVC);
- статус HLAB*5701 (якщо призначається ABC);
- супутні захворювання;
- анамнез дотримання режиму лікування;
- попередню непереносність будь-яких лікарських препаратів;
- супутні ліки та добавки щодо можливої взаємодії з АРВ-препаратами.

Також слід оцінити прийняття пацієнтом нових вимог до харчування або дозування. У деяких випадках витрати на лікування можуть також бути одним з факторів, які слід розглянути перед заміною схеми. Ознаки та симптоми побічних ефектів, пов'язаних з АРТ, можуть нагадувати симптоми супутніх захворювань, побічних ефектів супутніх препаратів або власне ВІЛ-інфекцію. Таким чином, одночасно з віднесенням певного побічного клінічного явища до АРТ, необхідно дослідити інші причини виникнення побічної реакції. У випадку виникнення важкого побічного ефекту може знадобитись припинення застосування або заміна АРВ-схеми на термін очікування результатів такого дослідження. Протягом перших декількох місяців після заміни АРТ необхідно здійснювати ретельний моніторинг пацієнта щодо виникнення будь-яких нових побічних ефектів. Вірусне навантаження пацієнта також слід моніторити для підтвердження того, що пригнічення вірусного навантаження триває.

У Таблиці 15 наведено кілька головних побічних ефектів, пов'язаних з АРТ, та можливі варіанти відповідної заміни препаратів у АРВ-схемі. В таблиці зібрано найбільш часто застосовувані у США АРВ-препарати, та наведено заміни, які підтримуються дослідженнями із заміни АРВ-препаратів, результатами порівняльних випробувань АРВ-

препаратів та обсерваційними когортними дослідженнями, а також експертною думкою. Заміну успішної АРТ слід робити обережно та тільки у тому випадку, коли потенційні переваги від її заміни переважають потенційні ускладнення нового лікування.

Таблиця 15. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом антиретровірусних препаратів, які можна подолати шляхом заміни призначеного препарату на альтернативний

Побічний ефект	АРВ-препарат або клас препарату		Коментарі
	поточний	альтернативний	
Проблеми з МЩКТ	TDF [a].	ABC [b] або TAF. Призначення НІЗТ-збережних схем або схем, які використовують лише 3TC або FTC як НІЗТ.	Зниження показника МЩКТ відзначено з початком застосування більшості АРВ-схем. Заміна TDF на альтернативні АРВ-препарати підвищує МЩКТ, але клінічна значущість цього підвищення залишається невизначеною. TAF пов'язаний з меншою втратою МЩКТ, ніж TDF, та з покращенням показників МЩКТ після заміни з TDF на нього. При тривалому застосуванні вплив TAF на пацієнтів з остеопенією або остеопорозом невідомий; за цих умов рекомендовано проводити ретельний моніторинг.
Пригнічення активності кісткового мозку	ZDV.	TDF, TAF або ABC [b].	Застосування ZDV пов'язано з нейтропенією та макроцитарною анемією.
Ураження ЦНС/нервово-психіатричні побічні ефекти (запаморочення, суїцидальні думки, незвичайні сновидіння, депресія)	EFV, RPV.	ETR або ІП/с чи ІП/r. Призначення ІПЛІ.	У більшості пацієнтів побічні ефекти щодо ЦНС, пов'язані із застосуванням EFV, зникають протягом 4 тижнів після початку прийому препарату. Постійні або непереносні побічні ефекти повинні зумовлювати заміну EFV. Застосування ІПЛІ пов'язано із безсонням. Повідомлялося про нечасті випадки депресії та суїцидальні настрої при прийомі ІПЛІ, переважно в пацієнтів із вже наявними психіатричними станами.
Дисліпідемія, гіпертригліцеридемія (з підвищенням рівня ЛПНЩ або без нього)	Схеми, посилені RTV або COBI, EFV, EVG/c.	RAL, DTG, RPV.	Підвищення рівнів ТГ та ЛПНЩ більш пов'язано із застосуванням LPV/r та FPV/r , ніж з іншими ІП/r. Покращення рівнів ТГ та ЛПНЩ спостерігалося при заміні LPV/r на ATV або ATV/r [c].
Побічні ефекти щодо ШКТ (нудота, діарея)	LPV/r.	ATV/c, ATV/r, DRV/c, DRV/r, RAL, DTG, EVG/c.	Непереносність з боку ШКТ є поширеною при застосуванні посилених ІП та пов'язана із загальним дозуванням RTV. Вищий рівень токсичності щодо ШКТ можливий при застосуванні LPV/r, ніж ATV/r або DRV/r. Побічні ефекти щодо ШКТ часто зникають та не потребують заміни, якщо вони не стають постійними та непереносними.
	Інші схеми, посилені RTV або COBI.	RAL, DTG, ННІЗТ.	У випробуванні за участю пацієнтів, які раніше не одержували лікування, рівні діареї та нудоти були подібними при застосуванні EVG/c/TDF/FTC та ATV/r плюс TDF/FTC.
РГЧ	ABC.	TDF або TAF.	Не можна повторно призначати ABC

Побічний ефект	АРВ-препарат або клас препарату		Коментарі
	поточний	альтернативний	
			після підозри на РГЧ, незалежно від HLAB*5701-статусу пацієнта.
	NVP, EFV, ETR, RPV.	АРТ без ННІЗТ.	Ризик виникнення РГЧ при прийомі NVP вищий у жінок та чоловіків з високими рівнями кількості клітин CD4.
	DTG, RAL, MVC.	АРТ без ІПЛІ. Відповідний альтернативний АРВ-препарат.	Реакції на NVP, ETR, RAL, DTG та MVC можуть супроводжуватися підвищеною активністю печінкових трансаміназ.
Резистентність до інсуліну	LPV/r, FPV/r.	ІПЛІ, RPV.	Результати досліджень заміни препаратів суперечливі. Дослідження за участю ВІЛ-негативних пацієнтів виявили прямий причинно-наслідковий ефект при застосуванні LPV/r (та IDV) на резистентність до інсуліну. Проте традиційні фактори ризику можуть бути сильнішими щодо резистентності до інсуліну, ніж при застосуванні будь-якого ІП.
Жовтяниця	ATV, ATV/c, ATV/r.	DRV/c, DRV/r, ІПЛІ або ННІЗТ.	Підвищення рівня некон'югованого білірубіну є поширеним побічним ефектом при застосуванні ATV та зазвичай не вимагає зміни терапії, якщо симптоми не тривожать пацієнта.
Ліпоатрофія (втрата підшкірного жиру в кінцівках, на обличчі, сідницях)	d4T, ZDV.	TDF, TAF або ABC [b].	Периферична ліпоатрофія є наслідком застосування аналогів тимідину (d4T та ZDV). Заміна цих АРВ-схем запобігає погіршенню ліпоатрофії, але відновлення жирового балансу зазвичай є повільним (може тривати роками) та може бути неповним.
Ліпогіпертрофія	Накопичення вісцерального, тулубного, спинно-шийного та грудного жиру спостерігалося протягом АРТ, особливо під час використання схем попереднього покоління на основі ІП (наприклад, IDV), але залишається неясним, чи безпосередньо АРТ викликає збільшення жирових відкладень. Не виявлено клінічних доказів того, що внаслідок заміни на іншу схему першої лінії процес збільшення маси тіла або кількості вісцерального жиру піде в зворотному напрямку.		
Висипання	ННІЗТ (особливо NVP та EFV).	Схема на основі на ІП або ІПЛІ.	Легке висипання, що спостерігається після початку прийому ННІЗТ (крім NVP), рідко вимагає заміни лікування. За умови розвитку серйозних висипань при застосуванні ННІЗТ, необхідно перейти на інший клас препаратів.
	DRV/c, DRV/r.	ATV/c, ATV/r або інший клас препаратів (наприклад, ІПЛІ).	Легке висипання при застосуванні DRV/r можна подолати тільки під ретельним наглядом. У випадку виникнення більш важких реакцій необхідно перейти на альтернативний посилений ІП або препарат з іншого класу препаратів.
Побічні ефекти щодо нирок (зокрема проксимальна ниркова тубулопатія, підвищений рівень креатиніну)	TDF [a].	ABC [b] або TAF (для пацієнтів з CrCl>30 мл/хв), НІЗТ-збережні схеми, схеми з використанням тільки 3TC або FTC як НІЗТ.	TDF може викликати тубулопатію. Заміна TDF на TAF пов'язана з покращенням показників протеїнурії та ниркових біомаркерів. Довгостроковий вплив TAF на пацієнтів із вже наявною хворобою нирок, включаючи клінічно виражену проксимальну тубулопатію, невідомий, за цих умов рекомендовано ретельний клінічний моніторинг.
	ATV/c,	DTG, RAL або	COBI та DTG, а також меншою мірою

Побічний ефект	АРВ-препарат або клас препарату		Коментарі
	поточний	альтернативний	
	ATV/r, LPV/r.	ННІЗТ.	– RPV, можуть підвищити рівень SCr шляхом сповільнення секреції креатиніну. Цей ефект не впливає на клубочкову фільтрацію. Проте ниркова дисфункція потребує оцінки, якщо рівень SCr підвищується до >0,4 мг/дл.
Нирковокам'яна та жовчнокам'яна хвороба	ATV, ATV/c, ATV/r.	DRV/c, DRV/r, ІПЛІ або ННІЗТ.	ATV, як вважають, викликає утворення каменів.

[a] У пацієнтів з хронічною активною інфекцією ВГВ замість TDF слід використовувати інший препарат, активний проти ВГВ.
[b] ABC слід використовувати тільки у пацієнтів, які мають негативний HLA-B*5701.
[c] TDF знижує рівні ATV; тому непосилений ATV не слід приймати разом з TDF. Дані щодо довгострокового застосування непосиленого ATV недоступні.

Література

1. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34(4): 407–414. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14615659
2. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14(18): 2895–2902. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11153671
3. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(12): 3451–3455. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11083658
4. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS*, 2008, 22(14): 1890–1892. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18753871
5. Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS*, 2015, 29(13): 1723–1725. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372287
6. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 568–579. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=18256392
7. Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1111–1118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=18444831
8. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6516G>T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther*, 2010, 7: 32. http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723261
9. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero L, Barreiro P et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*, 2007, 21(1): 41–46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148966

Міркування щодо коштів та антиретровірусної терапії
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Хоча АРТ є дорогою (*див.* Таблицю 16), економічну ефективність АРТ було продемонстровано в аналізі попередніх (*1)* та сучасних схем *(2, 3)*, а також у пацієнтів з резистентністю до АРВ-препаратів, які мають досвід лікування *(4)*. Враховуючи рекомендації щодо негайного початку лікування, яке триватиме все життя, та збільшення кількості пацієнтів, які отримують АРТ, Комісія зараз розглядає фінансові питання, пов'язані з дотриманням режиму прийому препаратів та стратегіями зниження видатків, як наведено нижче.

Зв'язок витрат з дотриманням режиму з точки зору пацієнта

Спільна оплата витрат. Спільна оплата витрат передбачає, що пацієнт відповідає за певну частину вартості препаратів (зазвичай здійснюється через спільні платежі, спільне страхування чи відрахування); ці витрати нерідко вищі для патентованих препаратів, ніж для генериків. В одному комплексному дослідженні підвищення частки витрат пацієнта призвело до погіршення дотримання режиму та більш частого припинення прийому препаратів; серед пацієнтів з хронічними захворюваннями підвищення їхньої частки витрат було пов'язано з підвищенням користування медичними послугами *(5)*. Навпаки, зниження спільних витрат (наприклад, тих, що були необхідні для заохочення призначення генеричних препаратів) пов'язано з покращенням прихильності у пацієнтів з хронічними захворюваннями *(6)*. Спільні витрати непропорційно впливають на пацієнтів з низьким рівнем доходу, тому існують ресурси (наприклад, програма імені Раяна Вайта AIDS Drug Assistance Program – ADAP), що використовуються для допомоги пацієнтам, які відповідають критеріям, у сплаті їхньої частки спільних платежів чи відрахувань. З огляду на очевидний зв'язок між готівковими витратами пацієнтів з хронічними захворюваннями та їхньою здатністю оплачувати препарати й дотримуватися режиму їх прийому, лікарям за можливості слід мінімізувати готівкові витрати пацієнтів, пов'язані з ліками.

Попередні схвалення. В рамках стратегії скорочення видатків, деякі програми вимагають від лікарів отримання попередніх схвалень або дозволів перед призначенням новіших чи більш дорогих схем замість старіших або дешевших. Хоча існують дані, які свідчать про те, що попередні схвалення справді зменшують витрати, кілька досліджень також показали, що попередні схвалення призводять до зменшення видачі препаратів за рецептами та підвищення недотримання режиму лікування *(7–9)*. Також повідомлялося, що попередні схвалення призначень саме у сфері лікування ВІЛ-інфекції призводили до витрат робочого часу працівників лікарні, еквівалентних сумі понад 40 дол. США (приховані витрати), та значно заважали своєчасному доступу до препаратів *(10).*

Генеричні АРВ-препарати. Вплив доступності генеричних АРВ-препаратів на вибір АРТ у США невідомий. З огляду на те що патентне законодавство США зараз обмежує застосування комбінованих форм деяких генеричних альтернатив патентованих препаратів, генеричні варіанти можуть збільшувати обсяг ліків для прийому. Враховуючи, наскільки обсяг ліків для прийому, а не частота прийому, впливає на погіршення дотримання режиму, генеричні АРВ-препарати могли б призвести до зменшення коштів, але, можливо, за рахунок погіршення показників пригнічення вірусного навантаження та клінічних результатів *(11, 12)*. Крім того, призначення окремих, дешевших генеричних компонентів патентованого комбінованого продукту замість самого цього продукту, відповідно до деяких страхових програм, може призвести до зростання спільних платежів – підвищення готівкових витрат, які можуть погіршити дотримання пацієнтом режиму прийому препаратів.

Можливі стратегії скорочення витрат з точки зору суспільства

Враховуючи обмеженість ресурсів, важливо максимізувати їх використання без жертвування клінічними результатами. Зміни, внесені до цієї Настанови, засновані на

доказах, рекомендують індивідуальний лабораторний моніторинг для пацієнтів на АРТ з тривалим пригніченням вірусного навантаження як єдиний можливий спосіб забезпечення загальної економії. Дані свідчать, що постійний моніторинг показника CD4 не дає клінічної користі для пацієнтів з пригніченим вірусним навантаженням та кількістю клітин CD4 понад 200 клітин/мм^3 через 48 тижнів терапії *(13)*. Зміна частоти лабораторного моніторингу CD4 з піврічного на щорічний може заощадити у США приблизно $10 млн на рік *(14)* (*див.* розділ «Лабораторні обстеження»). Хоча це й невелика частка всіх витрат, пов'язаних з лікуванням ВІЛ-інфекції, така стратегія могла б скоротити особисті витрати пацієнтів, якщо вони сплачують відрахування за лабораторні аналізи. Нинішня та майбутня доступність генериків деяких АРВ-препаратів, попри можливі застереження щодо підвищення обсягу ліків для прийому та погіршення дотримання режиму, пропонує інші, значно масштабніші можливості щодо економії. За даними одного дослідження, можливість економії становить близько $900 млн в усій країні за перший рік завдяки переходу від патентованої комбінації з фіксованим дозуванням до схеми з трьох таблеток, яка містить генеричний EFV *(3)*.

Загалом, розуміння структури витрат, пов'язаних з АРТ щодо ВІЛ у США, ускладнено через широку різноманітність за ознаками охоплення медичними послугами, доступності, витрат у різних регіонах, програм страхування та аптек.

Намагаючись зберегти найкращі клінічні результати в умовах стратегій скорочення видатків, надавачі послуг повинні залишатися обізнаними щодо поточних структур страхування та виплат, вартості АРТ, знижок серед уподобаних аптек та доступних генеричних варіантів АРВ-препаратів. Надавачі послуг повинні співпрацювати з пацієнтами, їхніми кейс-менеджерами та соціальними робітниками, щоб зрозуміти, які конкретні пільгові програми надаються пацієнтам аптеками та які можливі фінансові перешкоди існують для одержання препаратів за рецептами. Крім того, лікарі повинні ознайомитися з ресурсами доступності АРВ-препаратів (а саме – програма ADAP та програми допомоги певним категоріям пацієнтів (за критеріями) від фармацевтичних компаній) та за потреби перенаправляти пацієнтів для отримання такої допомоги.

Таблиця 16. Середня оптова ціна [b] на широковживані [c] антиретровірусні препарати (за місяць)

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

АРВ-препарат (непатентовані та патентовані назви)	Лікарська форма	Дозування	Таблетки, капсули або мл на місяць [a]	AWP [b] (на місяць)
НІЗТ				
ABC				
Непатентована назва	300 мг, таблетка	2 таблетки на добу	60 таблеток	$602,66
Зіаген	300 мг, таблетка	2 таблетки на добу	60 таблеток	$670,37
Зіаген	20 мг/мл, розчин	30 мл на добу	900 мл	$660,86
FTC				
Емтрива	200 мг, капсули	1 капсула на добу	30 капсул	$643,82
Емтрива	10 мг/мл, розчин	24 мл на добу	680 мл (28-денний запас)	$643,82
3TC				
Непатентована назва	300 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$283,89

АРВ-препарат (непатентовані та патентовані назви)	Лікарська форма	Дозування	Таблетки, капсули або мл на місяць [a]	AWP [b] (на місяць)
Епівір	300 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$498,89
Епівір	10 мг/мл, розчин	30 мл на добу	900 мл	$498,90
TDF Віреад	300 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1197,32
ZDV Непатентована назва	300 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$54,00–360,97
Комбіновані препарати НІЗТ				
ABC/3TC Епзиком	600/300 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1550,05
TAF/FTC Дескові	25/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1759,73
TDF/FTC Трувада	300/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1759,73
ZDV/3TC Непатентована назва	300/150 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$877,85
Комбівір	300/150 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1081,70
ABC/ZDV/3TC Непатентована назва	300/300/150 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1738,46
Тризівір	300/300/150 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1931,64
ННІЗТ				
EFV Сустива	600 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1010,13
ETR Інтеленс	200 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1308,06
NVP Непатентована назва	200 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$648,19
Вірамун	200 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$912,86
Вірамун XR	400 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$846,66
RPV Едюрант	25 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1075,15
ІП				
ATV Реятаз	200 мг, капсула	2 капсули на добу	60 капсул	$1656,52
Реятаз	300 мг, капсула	1 капсула на	30 капсул	$1640,86

АРВ-препарат (непатентовані та патентовані назви)	Лікарська форма	Дозування	Таблетки, капсули або мл на місяць [a]	AWP [b] (на місяць)
	[d]	добу		
ATV/c Евотаз	300/150 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1817,51
DRV Презиста	600 мг, таблетка [e]	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1629,06
Презиста	800 мг, таблетка [d]	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1629,06
Презиста	100 мг/мл, суспензія [e]	8 мл на добу або 6 мл двічі на добу	240 мл 360 мл	$1086,05 $1629,07
DRV/c Презкобікс	800/150 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1862,12
LPV/RTV Калетра	200/50 мг, таблетка	2 таблетки двічі на добу або 4 таблетки раз на добу	120 таблеток	$1106,29
Калетра	80/20 мг/мл, розчин	5 мл двічі на добу	300 мл	$1037,14
TPV Аптивус	250 мг, капсула [e]	2 капсули двічі на добу	120 капсул	$1685,59
ІПЛІ				
DTG Тивікай	50 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1707,26
Тивікай	50 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$3414,52
EVG Вітекта	85 **мг**, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1445,34
Вітекта	150 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$1445,34
RAL Ісентрес	400 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1545,07
Інгібітор злиття				
T-20 Фузеон	90 мг, набір для ін'єкцій	1 ін'єкція двічі на добу	60 доз (1 набір)	$4097,78
Антагоніст CCR5				
MVC Селзентрі	150 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1296,77
Селзентрі	300 мг, таблетка	1 таблетка двічі на добу	60 таблеток	$1296,77
Селзентрі	300 мг, таблетка	2 таблетки двічі на добу	120 таблеток	$2593,54

АРВ-препарат (непатентовані та патентовані назви)	Лікарська форма	Дозування	Таблетки, капсули або мл на місяць [a]	AWP [b] (на місяць)
Комбіновані продукти з фіксованим дозуванням (прийом схеми в одній таблетці)				
DTG/ABC/3TC Тріумек	50/600/300 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$2889,22
EFV/TDF/FTC Атрипла	600/300/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$2869,86
EVG/c/TAF/FTC Генвойя	150/150/10/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$3093,19
EVG/c/TDF/FTC Стрибілд	150/150/300/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$3244,76
RPV/TAF/FTC Одефсі	25/25/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$2815,04
RPV/TDF/FTC Комплера	25/300/200 мг, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$2815,04
Посилювачі фармакокінетики				
COBI				
Тибост	150 **мг**, таблетка	1 таблетка на добу	30 таблеток	$230,90
RTV: загальна добова доза залежить від дози супутнього ІП (100 мг 1 або 2 рази/ добу, або 200 мг 2 рази/ добу) Норвір	100 мг, таблетка	1 таблетка раз на добу	30 таблеток	$308,60
	80 мг/мл, розчин	100 мг/добу	37,5 мл (з пляшки 240 мл)	$270,04

[a] З розрахунку на 30 днів або як вказано.
[b] AWP – середня оптова ціна. Слід зауважити, що AWP не обов'язково відображає закупівельну ціну аптеки або вартість, яку сплачують споживачі. Джерело: http://micromedexsolutions.com.
[c] До цієї таблиці не включено такі менш поширені АРВ-препарати: DLV, ddI, FPV, IDV, NFV, SQV та d4T.
[d] Слід використовувати в комбінації з RTV або COBI. Щодо дозування RTV *див.* Додаток, Таблицю 3.
[e] Слід використовувати в комбінації з RTV. Щодо дозування RTV *див.* Додаток, Таблицю 3.

Скорочення: EC – вкритий ентеросолюбільною оболонкою; XR – пролонгованої дії.

Література

1. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 824–831. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11248160

2. Mauskopf J, Brogan AJ, Talbird SE, Martin S. Cost-effectiveness of combination therapy with etravirine in treatment-experienced adults with HIV-1 infection. *AIDS*, 2012, 26(3): 355–364. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089378

3. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med*, 2013, 158(2): 84–92.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318310

4. Bayoumi AM, Barnett PG, Joyce VR et al. Cost-effectiveness of newer antiretroviral drugs in treatment-experienced patients with multidrug-resistant HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64(4): 382–391.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129369

5. Goldman DP, Joyce GF, Zheng Y Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA*, 2007, 298(1): 61–69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609491

6. Maciejewski ML, Farley JF, Parker J, Wansink D. Copayment reductions generate greater medication adherence in targeted patients. *Health Affair*, 2010, 29(11): 2002–2008.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041739

7. Abdelgawad T, Egbuonu-Davis L. Preferred drug lists and Medicaid prescriptions. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(Suppl 3): 55–63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266388

8. Ridley DB, Axelsen KJ. Impact of Medicaid preferred drug lists on therapeutic adherence. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(Suppl 3): 65–78.
http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266389

9. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care*, 2005, 11(Spec No): SP27–SP34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700907

10. Raper JL, Willig JH, Lin HY et al. Uncompensated medical provider costs associated with prior authorization for prescription medications in an HIV clinic. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(6): 718–724.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20695800

11. Hanna DB, Hessol NA, Golub ET et al. Increase in Single-Tablet Regimen Use and Associated Improvements in Adherence-Related Outcomes in Hiv-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 65(5): 587–596.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326606

12. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA et al. Lower Pill Burden and Once-daily Dosing Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1297–1307.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457345

13. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4 testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? Analysis of the ARTEMIS trial. *AIDS*, 2013, 27(17): 2759–2763.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842127

14. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential Savings by Reduced CD4 Monitoring in Stable Patients With HIV Receiving Antiretroviral Therapy. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(18): 1746–1748.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978894

Взаємодія препаратів

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

ФК-взаємодія між АРВ-препаратами та супутніми препаратами спостерігається часто і може призвести до збільшення або зменшення дії препаратів. У деяких випадках зміна дії препарату може підвищити токсичність або вплинути на терапевтичну відповідь. При призначенні або заміні одного чи кількох препаратів у схемі АРТ необхідно враховувати можливість взаємодії препаратів – як впливу на АРВ-препарати, так і впливу на інші ліки, які приймає пацієнт. Ретельний аналіз супутніх препаратів у консультації з лікарем, який має досвід роботи у сфері фармакології АРТ, може допомогти в розробці схеми, що зводить до мінімуму небажану взаємодію. Рекомендації щодо ведення конкретної взаємодії препаратів можуть відрізнятися залежно від того, чи починає пацієнт приймати новий АРВ-препарат при стабільному одночасному прийомі іншого препарату, чи він починає прийом нового супутнього препарату при стабільному прийомі АРВ-схеми. Важливо прогнозувати діапазон і значущість взаємодії, коли одночасно призначено кілька препаратів з конкуруючими шляхами метаболізму. Якщо необхідно призначити препарати, що вступають у взаємодію, спеціалісти повинні здійснювати пильний моніторинг терапевтичної ефективності та/або токсичних ефектів, пов'язаних з концентрацією препаратів.

Механізми фармакокінетичної взаємодії

ФК-взаємодія може виникати під час всмоктування, метаболізму або виведення АРВ-препаратів та/або препаратів, які взаємодіють з ними. Найбільш поширені механізми взаємодії описано нижче та перераховано для кожного АРВ-препарату (Таблиця 17).

Фармакокінетична взаємодія, що впливає на всмоктування препаратів

На ступінь перорального всмоктування препаратів можуть впливати:

- засоби для зниження кислотності, такі як ІПП, антагоністи Н2 або антациди, можуть зменшувати всмоктування АРВ-препаратів, яким необхідне кислотне середовище шлунку для оптимального всмоктування (наприклад, ATV та RPV);
- препарати, які містять полівалентні катіони, такі як антациди із вмістом Al, Ca, Mg, добавки або препарати Fe, можуть зв'язуватися з ІПЛІ та зменшувати всмоктування цих АРВ-препаратів;
- препарати, які індукують або інгібують дію ферменту CYP3A4 або ефлюксного транспортного P-gp в кишечнику, можуть зменшувати або посилювати всмоктування інших препаратів.

Фармакокінетичні взаємодії, що впливають на печінковий метаболізм

Дві основні ферментні системи найчастіше відповідають за клінічно значущу взаємодію препаратів:

1. Ферментна система CYP450 відповідає за метаболізм багатьох препаратів, включаючи ННІЗТ, ІП, антагоніст CCR5 MVC та ІПЛІ EVG. CYP3A4 є найбільш поширеним ферментом, відповідальним за метаболізм препаратів, хоча до цього процесу може бути залучено багато ферментів. АРВ-препарати та супутні препарати можуть бути індукторами, інгібіторами та/або субстратами цих ферментів.
2. Фермент UGT1A1 – це фермент, насамперед відповідальний за метаболізм ІПЛІ DTG та RAL. Препарати, які індукують або інгібують фермент UGT, можуть впливати на фармакокінетику цих ІПЛІ.

Фармакокінетичні посилювачі (бустери)

ФК-посилення – це стратегія, що використовується для посилення дії АРВ-препарату шляхом одночасного прийому препарату, що інгібує ферменти, які метаболізують АРВ-препарат. Зараз як ФК-посилювачі використовують два препарати: RTV та COBI. Обидва

вони є потужними інгібіторами ферменту CYP3A4, що призводить до посилення дії одночасно застосовуваного АРВ-препарату, який метаболізується цим шляхом. Важливо, що RTV та COBI можуть мати різний вплив на інші ферменти, що метаболізують CYP або UGT, та транспортери препаратів. Складні або невідомі механізми взаємодії на основі фармакокінетики не дають можливості екстраполювати взаємодію RTV на певні види взаємодії COBI, такі як взаємодія з варфарином, фенітоїном, вориконазолом, пероральними контрацептивами та окремими інгібіторами редуктази гідрокси-метилглутарил-коензиму А (HMG-CoA) (або статинами).

Інші механізми фармакокінетичної взаємодії

З'являється все нова інформація щодо транспортерів препаратів, висвітлюючи додаткові механізми взаємодії препаратів. Наприклад, DTG зменшує нирковий кліренс метформіну шляхом сповільнення транспортерів органічних аніонів у клітинах ниркових канальців. Схожі транспортери сприяють печінковому, нирковому та жовчному кліренсу препаратів та можуть бути сприйнятливими до взаємодії препаратів. АРВ-препарати та супутні препарати можуть бути індукторами, інгібіторами та/або субстратами цих транспортерів препаратів.

У Таблицях 18–20b наведено інформацію про відомі або підозрювані види взаємодії між АРВ-препаратами та препаратами широкого призначення на підставі опублікованих ФК-даних або інформації з інструкцій до препаратів. У таблицях наведено загальні вказівки щодо препаратів, які не можна приймати одночасно, та рекомендації щодо зміни дозування або альтернативної терапії.

Механізми взаємодії антиретровірусних препаратів

Фармакокінетична взаємодія може відбуватись під час всмоктування, метаболізму або виведення АРВ-препаратів та/або препаратів, які взаємодіють з ними. Ця таблиця не включає повний перелік всіх можливих механізмів взаємодії окремих АРВ-препаратів (наприклад, транспортерів); проте в ній наведено найбільш поширені механізми відомої взаємодії, окремо наведено дані щодо всмоктування, а також взаємодії, спричиненої CYP та UGT1A1.

Таблиця 17. Механізми взаємодії антиретровірусних препаратів

АРВ препарати за класом	Механізми, що можуть впливати або зазнавати впливу внаслідок перорального всмоктування АРВ-препаратів			Ферменти, які метаболізуються, індукуються або сповільнюються АРВ-препаратами				Інші механізми міжлікарської взаємодії
	підвищення pH шлунку	катіонне хелювання	P-gp	субстрат CYP	інгібітор CYP	індуктор CYP	UGT1A1	
ІПЛІ								
DTG	…	Концентрація знижується під дією препаратів, які містять полівалентні катіони (наприклад, Ca, Mg, Al, Fe, Zn)	Субстрат	3A4 (незначний вплив)	…	…	Субстрат	Інгібітор ниркових OCT2 та MATE
EVG	…		…	3A4	…	2C9	Субстрат	…
RAL	…		…	…	…	…	Субстрат	…
ФК-посилювачі								
COBI	…	…	Інгібітор	3A4	3A4, 2D6	…	…	…
RTV	…	…	Субстрат, інгібітор	3A4, 2D6	3A4, 2D6 (меншою мірою)	1A2, 2C8, 2C9, 2C19	Індуктор	…
ІП (коли ІП застосовують одночасно з ФК-посилювачами (бустерами), необхідно брати до уваги фармакологічні властивості обох препаратів, оцінюючи їх можливу взаємодію)								
ATV	Концентрація знижується	…	Субстрат, індуктор, інгібітор	3A4	3A4, 2C8 (слабкий)	…	Інгібітор	Інгібітор OATП
DRV	…	…	Субстрат	3A4	3A4	2C9	…	Інгібітор OATП
FPV	Концентрація знижується антагоністом H2	…	Субстрат, інгібітор	3A4	3A4	3A4 (слабкий)	…	…
LPV	…	…	Субстрат	3A4	3A4	…	…	Інгібітор OATП
SQV	…	…	Субстрат, інгібітор	3A4	3A4	…	…	Інгібітор OATП
TPV	…	…	Субстрат, індуктор	3A4	2D6	3A4, 1A2, 2C19	…	Інгібітор OATП

АРВ препарати за класом	Механізми, що можуть впливати або зазнавати впливу внаслідок перорального всмоктування АРВ-препаратів			Ферменти, які метаболізуються, індукуються або сповільнюються АРВ-препаратами				Інші механізми міжлікарської взаємодії
	підвищення pH шлунку	катіонне хелювання	P-gp	субстрат CYP	інгібітор CYP	індуктор CYP	UGT1A1	
ННІЗТ								
EFV	…	…	…	2B6 (насамперед), 2A6, 3A4	2C9, 2C19, 3A4	3A4, 2B6	…	…
ETR	…	…	Індуктор	3A4, 2C9, 2C19	2C9, 2C19	3A4	…	…
NVP	…	…	…	3A4, 2B6	…	3A4, 2B6	…	…
RPV	Концентрація знижується	…	…	3A4	…	…	…	…
НІЗТ								
ABC	…	…	…	…	…	…	Субстрат	Субстрат алкоголь-дегідрогінази
FTC	…	…	…	…	…	…	…	…
3TC	…	…	…	…	…	…	…	…
TAF	…	…	Субстрат	…	…	…	…	Субстрат ОАТП
TDF	…	…	Субстрат	…	…	…	…	Конкурування активної ниркової канальцевої секреції
ZDV	…	…	…	…	…	…	…	Глюкуронідація
Антагоніст CCR5								
MVC	…	…	Субстрат	3A4	…	…	…	…
Інгібітор злиття								
T-20	…	…	…	…	…	…	…	…

Примітка. Три крапки (...) вказують на відсутність клінічно достовірної взаємодії шляхом цих механізмів.

Скорочення: MATE – транспортер, що елімінує лікарські засоби і токсини; ОАТП – органічний аніонтранспортувальний поліпептид; OCT2 – транспортер органічних катіонів 2; Zn – цинк.

Препарати, які не слід застосовувати з обраними антиретровірусними препаратами з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

У цій таблиці наведено тільки ті препарати, що не можна приймати одночасно ні в якому дозуванні, незважаючи на посилення RTV або COBI (якщо не вказано інше). Додаткову інформацію про ФК-взаємодію *див.* у Таблиці 19, 20.

Таблиця 18. Препарати, які не слід застосовувати з обраними антиретровірусними препаратами з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію

АРВ-препарати [a, b]	Кардіо-препарати	Гіполіпідемічні препарати	Протиінфекційні препарати	Протиепілептичні препарати	Неврологічні препарати	Трави	Препарати проти ВГС [c]	Інші препарати
ATV ATV/c ATV/r	Дронедарон Еплеренон Івабрадин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін Рифапентин	**Лише ATV/c:** Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Лурасидон Мідазолам [e] Пимозид Тріазолам	Звіробій	Елбасвір/ гразопревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [f] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Іринотекан Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)
DRV/c або DRV/r	Дронедарон Еплеренон Івабрадин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін Рифапентин	**Лише DRV/c:** Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Лурасидон Мідазолам [e] Пимозид Тріазолам	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [f] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)
FPV **FPV/r**	Дронедарон Еплеренон Флекаїнід Івабрадин Пропафенон Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін Рифапентин	–	Лурасидон Мідазолам [e] Пимозид Тріазолам	Звіробій	Дасабувір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [e] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)

АРВ-препарати [a, b]	Кардіо-препарати	Гіполіпідемічні препарати	Протиінфекційні препарати	Протиепілептичні препарати	Неврологічні препарати	Трави	Препарати проти ВГС [c]	Інші препарати
LPV/r	Дронедарон Еплеренон Івабрадин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін [f] Рифапентин	–	Лурасидон Мідазолам [e] Пимозид Тріазолам	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [e] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)
SQV/r	Аміодарон Дизопірамід Дофетилід Дронедарон Еплеренон Флекаїнід Івабрадин Лідокаїн Пропафенон Хінідин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Кларитроміцин Дапсон Еритроміцин Пентамідин (парентерально) Рифампін Рифапентин Квінін	–	Клозапін Галоперидол Лурасидон Мідазолам [e] Фенотіазини [g] Пимозид Тразодон Тріазолам Зипрасидон	Добавки часнику Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [f] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Такролімус Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)
TPV/r	Аміодарон Дронедарон Еплеренон Флекаїнід Івабрадин Пропафенон Хінідин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін Рифапентин	–	Лурасидон Мідазолам [d] Пимозид Тріазолам	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Леді пасвір Омбітасвір Паритапревір Симепревір Софосбувір	Алфузосин Цисаприд [e] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)
EFV	–	–	–	–	–	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір	–

АРВ-препарати [a, b]	Кардіо-препарати	Гіполіпідемічні препарати	Протиінфекційні препарати	Протиепілептичні препарати	Неврологічні препарати	Трави	Препарати проти ВГС [c]	Інші препарати
							Омбітасвір Паритапревір Симепревір	
ETR	–	–	Рифампін Рифапентин	Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	–	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Клопідогрель
NVP	–	–	Рифапентин	–	–	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Кетоконазол
RPV	–	–	Рифампін Рифапентин	Карбамазепін Окскарбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	–	Звіробій	Дасабувір Омбітасвір Паритапревір	ІПП
MVC	–	–	Рифапентин	–	–	Звіробій	Дасабувір Омбітасвір Паритапревір	–
DTG	Дофетилід	–	–	–	–	Звіробій	–	–
EVG/c (щодо EVG/r, *див.* препарати, наведені для обраних ІП)	Еплеренон Івабрадин Ранолазин	Ловастатин Симвастатин	Рифампін Рифапентин	Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Лурасидон Пимозид Мідазолам [d] Тріазолам	Звіробій	Дасабувір Елбасвір/ гразопревір Ледипрасвір Омбітасвір Паритапревір Симепревір	Алфузосин Цисаприд [e] Похідні алкалоїдів ріжків Флібансерин Салметерол Силденафіл (при ЛАГ)

АРВ-препарати [a, b]	Кардіо-препарати	Гіполіпідемічні препарати	Протиінфекційні препарати	Протиепілептичні препарати	Неврологічні препарати	Трави	Препарати проти ВГС [c]	Інші препарати
RAL	–	–	–	–	–	–	–	–
TAF	–	–	Рифабутин Рифампін Рифапентин	–	–	Звіробій	–	–

[a] DLV, IDV, NFV та RTV (як монопрепарат ІП), T-20 та НІЗТ (крім TAF) не включено до цієї таблиці. *Див.* відповідні видані FDA аркуші-вкладки до упаковок препаратів з інформацією про їх застосування щодо взаємодії препаратів з DLV, IDV, NFV та RTV (як монопрепарат ІП).
[b] Деякі наведені препарати протипоказані з теоретичних міркувань. Тому до цієї таблиці включено препарати з вузькими терапевтичними індексами та прогнозованою участю CYP3A, CYP2D6 в метаболізмі або з невідомими шляхами метаболізму. Така взаємодія у пацієнтів може статися або може не статися.
[c] Наведені препарати для лікування ВГС включають тільки ті, що представлені на ринку на час видання цієї Настанови.
[d] Застосування перорального мідазоламу протипоказано. Одноразові парентеральні дози мідазоламу можуть застосовуватись з обережністю і надаватися за умови належного контролю як седативний засіб під час медичної процедури.
[e] Виробник цисаприду має протокол обмеженого доступу для пацієнтів, що відповідають певним клінічним критеріям.
[f] У дослідженнях за участю здорових добровольців високу частоту підвищення рівня сироваткової трансамінази IV ступеня відзначали при додаванні вищої дози RTV до LPV/r чи SQV або при використанні подвійної дози LPV/r з рифампіном для компенсації індукційного ефекту рифампіну; відповідно, ці стратегії дозування не слід використовувати, якщо існують альтернативи.
[g] Фенотіазини включають хлорпромазин, флуфеназин, месоридазин, перфеназин, прохлорперазин, прометазин та тіоридазин.

Пропоновані альтернативи до:

- **ловастатину, симвастатину:** флувастатин, пітавастатин та правастатин (окрім правастатину з DRV/r) мають найменший потенціал взаємодії препаратів (*див.* Таблицю 19a). Застосування аторвастатину та росувастатину необхідно проводити з обережністю, починаючи з найменшої можливої дози та титруючи з урахуванням переносності та гіполіпідемічної ефективності;
- **рифампіну:** рифабутин (з коригуванням дози, *див.* Таблиці 19a, 19b);
- **мідазоламу, тріазоламу:** темазепам, лоразепам, оксазепам;
- **силденафілу** (при ЛАГ): селексипаг.

Скорочення: ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія.

Взаємодія інгібіторів протеази з іншими препаратами
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

У цій таблиці наведено відомі або прогнозовані дані щодо ФК-взаємодії між ІП та не-АРВ-препаратами. За наявності інформації, взаємодію деяких ФК-посилених (за допомогою RTV або COBI) та непосилених ІП наведено окремо. Термін «усі ІП» стосується як непосилених ІП, так і посилених ІП (ІП/r, ІП/c). Інформацію про взаємодію АРВ-препаратів та рекомендації щодо дозування *див.* у Таблиці 19c, 20a, 20b.

NFV та IDV не включено до цієї таблиці (*див.* інструкції про застосування NFV та IDV, видані FDA, щодо інформації про взаємодію з цими ІП).

Таблиця 19a. Взаємодія інгібіторів протеази з іншими препаратами

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Засоби для зниження кислотності			
Антациди	ATV, ATV/c, ATV/r	↓ATV при одночасному прийомі є передбачуваним	ATV слід приймати мінімум за 2 години до або через 1–2 години після прийому антацидів або буферизованих препаратів.
	FPV	↓AUC APV на 18%; ↔C_{min} APV	FPV слід приймати одночасно з антацидами (або мінімум за 2 години до або через 1 годину після).
	TPV/r	↓AUC TPV на 27%	TPV слід приймати мінімум за 2 години до або через 1 годину після прийому антацидів.
Антагоністи рецептора H2	ATV (непосилений)	↓ATV	Одноразова доза антагоніста рецептора H2 не повинна перевищувати дозу, еквівалентну фамотидину 20 мг, а сукупна добова доза не повинна перевищувати дозу, еквівалентну фамотидину 20 мг 2 рази/добу у пацієнтів, що раніше не отримували АРТ. ATV слід приймати мінімум за 2 години до та мінімум через 10 годин після антагоніста рецептора H2.
	ATV/c, ATV/r	↓ATV	Доза антагоніста рецептора H2 не повинна перевищувати дозу, еквівалентну фамотидину 40 мг 2 рази/добу у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, або дозу, еквівалентну фамотидину 20 мг 2 рази/добу, у пацієнтів, які раніше отримували АРТ. ATV (300 мг) плюс COBI (150 мг) або RTV (100 мг) слід застосовувати одночасно з та/або через ≥10 годин після прийому антагоніста рецептора H2.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			При застосуванні TDF та антагоністу рецептора H2 у пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, слід призначати ATV (400 мг) плюс COBI (150 мг) або RTV (100 мг).
	DRV/c, DRV/r, LPV/r	Істотний вплив не виявлено або не очікується	Коригування дози необов'язкове.
	FPV (непосилений)	↓AUC APV на 30%; істотних змін C_{min} APV не відзначено	Якщо одночасне застосування є необхідним, слід приймати FPV мінімум за 2 години до антагоністу рецептора H2. Також слід розглянути можливість посилення FPV за допомогою RTV.
ІПП	ATV (непосилений)	↓ATV	**ІПП не рекомендовані пацієнтам, які приймають непосилений ATV.** У цих пацієнтів слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів для зниження кислотності, посилення за допомогою RTV чи COBI або застосування альтернативних ІП.
	ATV/c, ATV/r	↓ATV	ІПП не повинні перевищувати дозу, еквівалентну омепразолу 20 мг/добу у пацієнтів, що не отримували ІП. ІПП необхідно приймати мінімум за 12 годин до ATV/c або ATV/r. **ІПП не рекомендовано у пацієнтів, які раніше отримували ІП.**
	DRV/c	Істотний вплив не очікується	Коригування дози необов'язкове.
	DRV/r	↓AUC омепразолу на 42%	Коригування дози необов'язкове.
	FPV, FPV/r, LPV/r	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	SQV/r	↑AUC SQV на 82%	Слід проводити моніторинг токсичних ефектів SQV.
	TPV/r	↓омепразолу	Може знадобитись збільшення дози омепразолу.
Антикоагулянти та антитромбоцитарні препарати			
Апіксабан	Усі ІП	↑апіксабану є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Дабігатран	Усі ІП/r, ATV/c, DRV/c	↑дабігатрану є можливим	Коригування дози не потрібне, якщо CrCl>50 мл/хв. **Слід уникати одночасного прийому, якщо CrCl<50 мл/хв.**
Едоксабан	Усі ІП	↑едоксабану	**Слід уникати одночасного прийому.**

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Ривароксабан	Усі ІП	↑ривароксабану	**Слід уникати одночасного прийому.**
Тікагрелор	Усі ІП	↑тікагрелору є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Ворапаксар	Усі ІП	↑ворапаксару є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Варфарин	ІП/r	↓варфарину є можливим	Слід проводити ретельний моніторинг МНВ при припиненні або початку прийому ІП/r та відповідно коригувати дозу варфарину.
	ATV/c, DRV/c	Н/Д	Слід проводити ретельний моніторинг при припиненні або початку прийому ІП/c та відповідно коригувати дозу варфарину. При заміні RTV на COBI очікується, що вплив COBI на варфарин не буде еквівалентним впливу RTV на варфарин.
Протисудомні препарати			
Карбамазепін	ATV, FPV (непосилені)	Може істотно ↓ІП	**Слід уникати одночасного прийому.** Слід розглянути можливість застосування альтернативного протисудомного препарату або ATV/r, ATV/c чи FPV/r.
	ATV/c, DRV/c	↓COBI є очікуваним; ↓ІП є очікуваним.	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
	ATV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	↑карбамазепіну є можливим; TPV/r ↑AUC карбамазепіну на 26%; може істотно ↓ІП	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату або моніторити рівні обох препаратів та оцінювати вірусологічну відповідь. **Слід уникати одночасного прийому з LPV/r або FPV/r 1 раз/добу.**
	DRV/r	↑AUC карбамазепіну на 45%; DRV без істотних змін	Слід проводити моніторинг рівня протисудомного препарату та відповідно коригувати дозу.
Етосуксимід	Усі ІП	↑етосуксиміду є можливим	Слід здійснювати клінічний моніторинг щодо токсичних ефектів етосуксиміду.
Ламотригін	ATV (непосилений)	Ламотригін: вплив відсутній	Коригування дози необов’язкове.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	ATV/r	↓AUC ламотригіну на 32%	Може знадобитися збільшення дози ламотригіну; слід розглянути можливість моніторингу концентрації ламотригіну або застосування іншого протисудомного препарату.
	LPV/r	↓AUC ламотригіну на 50%; LPV: без істотних змін	
	ІП/r (крім ATV/r або LPV/r)	↓ламотригіну є можливим	
	ATV/c, DRV/c	Н/Д	Слід проводити моніторинг концентрації ламотригіну або розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
Фенобарбітал	ATV/c DRV/c	↓COBI є очікуваним; ↓ІП є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
	Усі непосилені ІП або ІП/r	Може істотно ↓ІП	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату або проводити моніторинг рівнів обох препаратів та оцінювати вірусологічну відповідь. **Слід уникати одночасного прийому з LPV/r чи FPV/r 1 раз/добу або з непосиленим ATV чи FPV.**
Фенітоїн	ATV, FPV (непосилені)	Може істотно ↓ІП	**Слід уникати одночасного прийому.** Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату або ATV/r чи FPV/r.
	ATV/r, DRV/r, SQV/r, TPV/r	↓фенітоїну є можливим; ↓ІП є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату або проводити моніторинг рівнів обох препаратів та оцінювати вірусологічну відповідь.
	ATV/c, DRV/c	↓COBI є очікуваним; ↓ІП є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
	FPV/r	↓AUC фенітоїну на 22%; ↑AUC APV на20%	Слід проводити моніторинг рівня фенітоїну та відповідно коригувати дозу. Зміна дози FPV/r не рекомендується.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	LPV/r	↓AUC фенінтоїну на 31%; ↓AUC LPV/r на 33%	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату або проводити моніторинг рівнів обох препаратів та оцінювати вірусологічну відповідь. **Слід уникати одночасного прийому з LPV/r 1 раз/добу.**
VPA	LPV/r	↓ або ↔VPA є можливим; ↑AUC LPV на 75%	Слід проводити моніторинг рівнів VPA та вірусологічної відповіді; моніторинг щодо токсичності, пов'язаної з LPV.
Антидепресанти, транквілізатори та нейролептики (*див.* також «Седативні/снодійні засоби»)			
Бупропіон	LPV/r	↓AUC бупропіону на 57%	Слід титрувати дозу бупропіону з урахуванням клінічної відповіді.
	TPV/r	↓AUC бупропіону на 46%	
Буспірон	Усі ІП	↑буспірону є очікуваним	Слід застосовувати низьку дозу буспірону з обережністю та титрувати дозу буспірону з урахуванням клінічної відповіді.
Флувоксамін	Усі ІП	↑ або ↓ІП є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого терапевтичного засобу.
Інші SSRI (наприклад, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін)	RTV	↔есциталопраму	Слід проводити титрування дози SSRI відповідно до клінічної відповіді.
	DRV/r	↓AUC пароксетину на 39%; ↓AUC сертраліну на 49%	
	FPV/r	↓AUC пароксетину на 55%	
	ATV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	Н/Д	
	ATV/c, DRV/c	Вплив невідомий	Слід проводити титрування дози SSRI з використанням найменшої можливої початкової або підтримувальної дози.
Кветіапін	Усі ІП	↑кветіапіну є очікуваним	Починаючи застосування кветіапіну у пацієнта, який приймає ІП, необхідно його призначати в найнижчій дозі та за потреби проводити титрування. Слід моніторити ефективність кветіапіну та побічні ефекти. Починаючи ІП у пацієнта, який отримує стабільну дозу кветіапіну,

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			необхідно зменшити дозу кветіапіну до 1/6 від початкової дози. Слід проводити ретельний моніторинг ефективності кветіапіну та побічних ефектів.
Інші нейролептики (наприклад, перфеназин, рисперидон, тіоридазин)	ATV/c, DRV/c, усі ІП/r	↑нейролептиків є можливим	Слід проводити титрування дози нейролептиків, застосовувати найменшу початкову дозу та відповідно коригувати підтримувальну дозу. Необхідно моніторити токсичні ефекти.
Тразодон	Усі ІП, крім SQV/r	RTV (200 мг 2 рази/добу протягом двох днів) ↑AUC тразодону на 240%	Слід застосовувати найменшу дозу тразодону та моніторити серцево-судинні побічні ефекти.
	SQV/r	↑тразодону є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
ТСА (амітриптилін, десипрамін, доксепін, іміпрамін, нортриптилін)	Всі ІП/r, ATV/c, DRV/c	↑ТСА є очікуваним	Слід застосовувати найменшу дозу ТСА та титрувати її з урахуванням клінічної оцінки та/або рівнів препарату.
Протигрибкові препарати			
Флуконазол	ATV/c, ATV/r	Істотний вплив не спостерігається або не очікується	Коригування дози необов’язкове.
	SQV/r	Н/Д з посиленим RTV	Коригування дози необов’язкове.
	TPV/r	↑AUC TPV на 50%	Застосування флуконазолу в дозі понад 200 мг/добу не рекомендовано. Якщо показано флуконазол у високих дозах, слід розглянути можливість застосування альтернативних АРВ-препаратів.
Ісавуконазол	LPV/r	↑AUC ісавуконазолу на 96%; ↓AUC LPV на 27%	При одночасному прийомі слід розглянути можливість моніторингу концентрацій ісавуконазолу та оцінки вірусологічної відповіді.
	Усі ІП, крім LPV/r	↑ісавуконазолу є можливим; ↑ або ↓ІП є можливим	При одночасному прийомі слід розглянути можливість моніторингу концентрацій ісавуконазолу. Необхідно проводити моніторинг на токсичність ІП та вірусологічну відповідь.
Ітраконазол	Усі ІП	↑ітраконазолу є можливим; ↑ІП є можливим	Слід розглянути можливість моніторингу рівня ітраконазолу для спрямування коригування дози. Дози

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			понад 200 мг/добу не рекомендовано з ІП/r, ATV/c або DRV/c, крім випадків, коли дозування визначено рівнями ітраконазолу.
Посаконазол	ATV/c	↑ATV є можливим	Слід проводити моніторинг щодо побічних ефектів ATV.
	ATV/r	↑AUC ATV на 146%	
	ATV	↑AUC ATV на 268%	
	FPV	FPV (700 мг 2 рази/добу; без RTV) ↓AUC посаконазолу на 23%; FPV (1400 мг 2 рази/добу) ↑APV є очікуваним; AUC APV подібна до FPV в дозі 1400 г 2 рази/добу	При одночасному прийомі слід моніторити концентрації посаконазолу.
	DRV/c, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	↑ІП є можливим; ↑посаконазолу є можливим	При одночасному прийомі слід моніторити концентрації посаконазолу. Також слід проводити моніторинг щодо побічних ефектів ІП.
Вориконазол	ATV, FPV (непосилені)	↑вориконазолу є можливим; ↑ІП є можливим	Слід проводити моніторинг щодо токсичних ефектів.
	Усі ІП/r	RTV (400 мг 2 рази/добу) ↓AUC вориконазолу на 82%; RTV (100 мг 2 рази/добу) ↓AUC вориконазолу на 39%	Слід уникати одночасного прийому вориконазолу та RTV або COBI, крім випадків, коли користь перевищує ризик. При одночасному прийомі слід розглянути можливість моніторингу концентрацій вориконазолу та відповідно скоригувати дозу.
	ATV/c, DRV/c	Вплив невідомий	
Протималярійні препарати			
Артеметер/ люмефантрин	DRV/r	↓AUC артеметеру на 16%; ↓AUC DHA [a] на 18%; ↑AUC люмефантрину у 2,5 разу	Клінічна значущість невідома. При застосуванні слід проводити ретельний моніторинг щодо протималярійної ефективності та токсичності люмефантрину.
	DRV/c	↑люмефантріну є очікуваним; вплив на артеметер невідомий	

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	LPV/r	↓AUC артеметеру на 40%; ↓AUC DHA на 17%; ↑AUC люмефантрину на 470%	
Артесунат/ мефлоквін	LPV/r	↓AUC DHA на 49%; AUC ↓мефлоквіну на 28%; ↔LPV	Клінічна значущість невідома. При застосуванні слід проводити ретельний моніторинг щодо протималярійної ефективності.
Атоваквон/ прогуаніл	ATV/r, LPV/r	ATV/r ↑AUC атоваквону на 46% та ↓AUC прогуанілу на 41%; LPV/r ↓AUC атоваквону на 74% та ↓AUC прогуанілу на 38%	Рекомендацій щодо дозування немає. Слід розглянути можливість застосування інших препаратів для профілактики малярії, якщо можливо.
Мефлоквін	RTV	RTV (200 мг 2 рази/добу) ↓AUC RTV на 31%, ↓C_{min} на 43%; ↔мефлоквін	Необхідно застосовувати з обережністю. Вплив на дію RTV посилених ІП невідомий.
Протимікобактеріальні засоби (для лікування мікобактерії ТБ та нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій)			
Бедаквілін	Усі ІП/r, ATV/c, DRV/c	LPV/r ↑AUC бедаквіліну в 1,9 разу, ↔C_{max}; інші ІП/r, ATV/c або DRV/c: ↑бедаквіліну є можливим.	Клінічна значущість невідома. Слід застосовувати з обережністю, якщо користь перевищує ризик, і проводити моніторинг щодо пролонгації *Q–Tc* та тестування печінкової функції.
Кларитроміцин	ATV (непосилений)	↑AUC кларитроміцину на 94%	Може спричинити пролонгацію *Q–Tc*. Слід зменшити дозу кларитроміцину на 50%. Слід розглянути можливість застосування іншої терапії (наприклад, азитроміцину).
	Усі ІП/r, ATV/c, DRV/c	↑кларитроміцину є очікуваним	Слід розглянути можливість застосування іншого макроліду (наприклад, азитроміцину).
	DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	DRV/r ↑AUC кларитроміцину на 57%;	Слід проводити моніторинг щодо токсичності, пов’язаної з кларитроміцином, або розглянути можливість застосування

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		FPV/r: ↑кларитроміцину є можливим; LPV/r: ↑кларитроміцину є очікуваним; RTV у дозі 500 мг 2 рази/добу ↑кларитроміцину на 77%; SQV (непосилений) ↑кларитроміцину на 45%; TPV/r ↑кларитроміцину на 19%; Кларитроміцин ↑SQV (непосилений) на 177%; Кларитроміцин ↑TPV на 66%	альтернативного макроліду (наприклад, азитроміцину). Необхідно зменшити дозу кларитроміцину на 50% у пацієнтів з CrCl 30–60 мл/хв. Необхідно зменшити дозу кларитроміцину на 75% у пацієнтів з CrCl<30 мл/хв.
	FPV	↑AUC APV на 18%	Коригування дози необов’язкове.
Рифабутин	ATV (непосилений)	↑AUC рифабутину є очікуваним	Застосування рифабутину у дозі 150 мг/добу або 300 мг 3 рази/тиждень.
	FPV (непосилений)	Н/Д	Слід розглянути можливість застосування інших АРВ-препаратів.
	ATV/c, DRV/c	↑рифабутину є очікуваним	Застосування рифабутину у дозі 150 мг/добу або 300 мг 3 рази/тиждень. Слід проводити моніторинг щодо протимікобактеріальної активності та розглянути можливість ТМЛ. ФК-дані, наведені в цій таблиці, є результатами досліджень у здорових добровольців. Порівняно зі здоровими учасниками дослідження, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів повідомлялось про слабшу дію рифабутину.
	ATV/r	Порівняно з монотерапією рифабутином (300 мг 1 раз/добу), рифабутин (150 мг 1 раз/добу) з ATV/r ↑AUC рифабутину на 110% та ↑AUC метаболітів на 2101%	
	DRV/r	Порівняно з монотерапією рифабутином (300 мг 1 раз/добу), рифабутин (150 мг через день) з DRV/r ↔AUC рифабутину та ↑AUC	

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		метаболітів на 881%	
	FPV/r	Порівняно з монотерапією рифабутином (300 мг 1 раз/добу), рифабутин (150 мг через день) з FPV/r ↑AUC рифабутину та метаболіту на 64%	Застосування рифабутину у дозі 150 мг/добу або 300 мг 3 рази/тиждень. Слід проводити моніторинг щодо протимікобактеріальної активності та розглянути можливість ТМЛ. ФК-дані, наведені в цій таблиці, є результатами досліджень у здорових добровольців. Порівняно зі здоровими учасниками дослідження, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів повідомлялось про слабшу дію рифабутину.
	LPV/r	Порівняно з монотерапією рифабутином (300 мг 1 раз/добу), рифабутин (150 мг 1 раз/добу) з LPV/r ↑AUC рифабутину та метаболіту на 473%	
	SQV/r	SQV (непосилений) ↑рифабутину	
	TPV/r	↑AUC рифабутину та метаболіту на 333%	
Рифампін	Усі ІП	↓концентрації ІП на >75%	**Слід уникати одночасного прийому рифампіну та ІП.** Додавання RTV не долає цю взаємодію і може підвищити гепатотоксичність. Додавання COBI не рекомендовано. Слід розглянути можливість застосування рифабутину, якщо показано рифампіцин.
Рифапентин	Усі ІП	↓ІП є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Протипневмоцистний та протитоксоплазменний препарат			
Атоваквон	ATV/r	↔атоваквону	Коригування дози необов’язкове.
Серцеві препарати			
Аміодарон	SQV/r, TPV/r	↑аміодарону та ІП є можливим	**Слід уникати одночасного прийому.**
	Усі ІП (крім SQV/r, TPV/r)	↑аміодарону та ІП є можливим	Слід застосовувати з обережністю. Необхідно проводити моніторинг щодо токсичності аміодарону та розглянути можливість ЕКГ та моніторингу рівня аміодарону.
Антиаритмічні препарати (наприклад,	SQV/r	↑антиаритмічного препарату є можливим	**Слід уникати одночасного прийому.**

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
дофетилід, дронедарон, флекаїнід, лідокаїн, пропафенон, хінідин)	Усі ІП	↑антиаритмічного препарату є можливим	**Слід застосовувати з обережністю.** *Див.* Таблицю 18 щодо протипоказаних комбінацій.
Бета-блокатори (наприклад, метопролол, тимолол)	Усі ІП	↑бета-блокаторів є можливим	Може знадобитись зниження дози бета-блокатору; слід коригувати дозу з урахуванням клінічної відповіді. Слід розглянути можливість застосування бета-блокаторів, що не метаболізуються ферментами CYP450 (наприклад, атенололу, лабеталолу, надололу, соталолу).
Босентан	Усі ІП	LPV/r ↑босентану у 48 разів (на 4-й день) та у 5 разів (на 10-й день); ↓ATV є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому босентану та непосиленого ATV.** У пацієнтів, які приймають ІП (крім непосиленого ATV) понад 10 днів: рекомендовано розпочати прийом босентану з дози 62,5 мг/добу або через день. У пацієнтів, які приймають босентан та потребують ІП (крім непосиленого ATV): слід припинити прийом босентану >36 годин до початку прийому ІП, і через 10 днів після початку прийому ІП знову почати прийом босентану в дозі 62,5 мг/добу або через день. При переході з COBI на RTV та навпаки: рекомендовано зберігати однакову дозу босентану.
БКК (крім дилтіазему)	Усі ІП	↑дигідропіридину є можливим; ↑верапамілу є можливим	Слід застосовувати з обережністю. Необхідно титрувати дозу БКК та проводити ретельний моніторинг. ЕКГ-моніторинг рекомендовано при застосуванні БКК з ATV та SQV.
Дигоксин	ІП/r, ATV/c або DRV/c	RTV (200 мг 2 рази/добу) ↑AUC дигоксину на 29% та ↑період напіввиведення на 43%; SQV/r ↑AUC дигоксину на 49%;	Слід застосовувати з обережністю. Необхідно моніторити рівні дигоксину. Може виникнути потреба у зменшенні дози дигоксину. Слід титрувати початкову дозу дигоксину.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		DRV/r ↑AUC дигоксину на 36%; COBI ↑C_{max} дигоксину на 41%, ↔AUC	
Дилтіазем	ATV/c, ATV/r, ATV	ATV (непосилений) ↑AUC дилтіазему на 125%; більше ↑ можливе при застосуванні ATV/c або ATV/r	Рекомендовано зменшити дозу дилтіазему на 50% та проводити ЕКГ-моніторинг.
	DRV/c, DRV/r, FPV/r, FPV, LPV/r, SQV/r, TPV/r	↑дилтіазему є можливим	Слід застосовувати з обережністю. Необхідно коригувати дозу дилтіазему з урахуванням клінічної відповіді й токсичних ефектів.
Еплеренон	Усі ІП	↑еплеренону є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Івабрадин	Усі ІП	↑івабрадину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Кортикостероїди			
Беклометазон (для інгаляцій)	DRV/r	RTV (100 мг 2 рази/добу) ↑AUC 17-BMP у 2 рази та ↑C_{max} у 1,6 разу; DRV (600 мг) + RTV (100 мг 2 рази/добу) ↓AUC 17-BMP на 11% та ↓C_{max} на 19%	Коригування дози необов'язкове. Значної взаємодії між беклометазоном (для інгаляцій або інтраназальним) та іншими ІП/r, ATV/c або DRV/c не очікується.
Будезонід (для системного застосування)	Усі ІП	↓рівнів ІП є можливим; ↑глюкокортикоїдів	Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга. **Слід уникати одночасного прийому, якщо тільки можлива користь від системного застосування будезоніду не перевищує ризиків системних побічних ефектів від кортикостероїду.**
Будезонід, флутиказон, мометазон (для інгаляцій або інтраназальний)	Усі ІП/r, ATV/c, DRV/c	↑глюкокортикоїдів є можливим; RTV (100 мг 2 рази/добу) ↑AUC флутиказону у 350 разів та ↑C_{max} у 25 разів	Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга. **Слід уникати одночасного прийому, якщо тільки можлива користь від системного застосування будезоніду не перевищує ризиків системних побічних ефектів від кортикостероїду.** Слід розглянути

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			можливість застосування іншого кортикостероїду (наприклад, беклометазону).
Дексаметазон (для системного застосування)	Усі ІП	↑рівнів ІП є можливим	Слід застосовувати системний дексаметазон з обережністю. Рекомендовано розглянути можливість прийому альтернативного кортикостероїду для довготривалого застосування.
Преднізолон	LPV/r	↑AUC преднізолону на 31%	Слід застосовувати з обережністю. Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга. **Слід уникати одночасного прийому, якщо тільки можлива користь від системного застосування преднізолону не перевищує ризиків системних побічних ефектів від кортикостероїду.**
	Усі ІП	↑преднізолону є можливим	
Метил-преднізолон, преднізолон, тріамцинолон (місцеві ін'єкції, зокрема внутрішньо-суглобові, епідуральні, внутрішньо-орбітальні)	Усі ІП/r, ATV/c, DRV/c	↑глюкокортикоїдів є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.** Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга.
ППІПД щодо ВГС			
DCV	ATV/c або ATV/r, SQV/r	↑DCV	Необхідно зменшити дозу DCV до 30 мг/добу.
	DRV/c, DRV/r, LPV/r,ATV (непосилений), FPV/r або FPV (непосилений)	↔DCV	Коригування дози необов'язкове.
	TPV/r	Н/Д	На сьогодні не існує рекомендацій щодо дозування.
Дасабувір + паритапревір/ омбітасвір/RTV	ATV	↔ATV	Монотерапію ATV (300 мг), **без СОВІ або додаткового RTV**, слід проводити вранці із застосуванням дасабувіру + паритапревіру/ омбітасвіру/RTV.
	DRV	↓C_{min} DRV на 43–48%	**Слід уникати одночасного прийому.**
	LPV/r	↑AUC паритапревіру на 117%	**Слід уникати одночасного прийому.**

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	ATV/c, DRV/c, FPV, SQV, TPV	Н/Д	**Слід уникати одночасного прийому.**
Елбасвір/ гразопревір	ATV/r	↑AUC елбасвіру у 4,8 разу; ↑AUC гразопреві ру у 10,6 разу; елбасвіру ↔ATV; гразопревір ↑AUC ATV на 43%	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.** Може збільшувати ризик підвищення АЛТ внаслідок суттєвого збільшення концентрацій гразопреві ру в плазмі крові, викликаних сповільненням OATP1B1/3.
	DRV/r	↑AUC елбасвіру на 66%; ↑AUC гразопреві ру у 7,5 разу; ↔DRV	
	LPV/r	↑AUC елбасвіру у 3,7 разу; ↑AUC гразопреві ру у 12,9 разу; ↔LPV	
	ATV, ATV/c, DRV/c, SQV/r, TPV/r	↑гразопреві ру є очікуваним	
	FPV/r,FPV (непосилений)	Н/Д	На сьогодні не існує рекомендацій щодо дозування.
Ледиспавір/ софосбувір	ATV/r	↑AUC ATV на 33%; ↑AUC ледиспавіру на 113%; софосбувір: істотний вплив відсутній	Коригування дози необов’язкове. Одночасний прийом ледиспавіру/софосбувіру з TDF та ІП/r призводить до підвищення дії TDF. Безпечність підвищення дії TDF не встановлено. Слід розглянути можливість застосування інших препаратів для лікування ВГС або АРВ-препаратів для уникнення підвищеної токсичності TDF. Якщо одночасний прийом є необхідним, слід проводити моніторинг щодо побічних реакцій, пов’язаних з TDF.
	DRV/r	DRV: істотний вплив не очікується; ледиспавір/ софосбувір: істотний вплив відсутній	
	ATV/c, DRV/c, FPV, FPV/r, LPV/r, SQV/r	Істотний вплив не очікується	
	TPV/r	↓ледиспавіру та софосбувіру є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Симепревір	Усі ІП	Порівняно з монотерапією симепревіром (150 мг), симепревір (50 мг) плюс DRV/r (800/100 мг/добу) ↑AUC симепревіру на 159%; RTV (100 мг 2 рази/добу) ↑AUC симепревіру на 618%	**Слід уникати одночасного прийому.**
Софосбувір	TPV/r	↓софосбувіру є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Галенові препарати			
Звіробій	Усі ІП	↓ІП є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Гормональні контрацептиви			
Гормональні контрацептиви (пероральні)	ATV (непосилений)	↑AUC етинілестрадіолу на 48%; ↑AUC норетиндрону на 110%	Рекомендовано призначати пероральний контрацептив, що містить не більше 30 мкг етинілестрадіолу, або інший метод контрацепції. Пероральні контрацептиви, що містять менше 25 мкг етинілестрадіолу, або інші прогестини, крім норетиндрону чи норгестимату, не досліджувались [c].
	ATV/r	↓AUC етинілестрадіолу на 19% та ↓C_{min} на 37%; ↑норгестимату на 85%; ↑AUC норетиндрону на 51% та ↑C_{min} на 67%	Пероральний контрацептив повинен містити мінімум 35 мкг етинілестрадіолу [b]. Пероральні контрацептиви, що містять інші прогестини, крім норетиндрону чи норгестимату, не досліджувались.
	ATV/c, DRV/c	Вплив невідомий	Слід розглянути можливість застосування альтернативного чи додаткового методу контрацепції або альтернативного АРВ-препарату.
	DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	↓AUC етинілестрадіолу на 37–48%;	Слід розглянути можливість застосування альтернативного чи додаткового методу контрацепції

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		↓AUC норетиндрону на 14–34%; TPV/r ↔AUC норетиндрону	або альтернативного АРВ-препарату.
	FPV	APV ↑етинілестрадіолу та ↑C_{min} норетиндрону; ↓C_{min} APV на 20%	Пероральний контрацептив повинен містити не більше 30 мкг етинілестрадіолу [с]. Пероральні контрацептиви, що містять інші прогестини, крім норетиндрону, не досліджувались.
ДМПА (ін'єкційний)	LPV/r	↑AUC МПА на 746%, C_{min} без істотних змін	Рекомендовано стандартну дозу.
Підшкірний імплантат, що вивільняє етоногестрел	LPV/r	↑AUC етоногестрелу на 52% та ↑C_{min} на 34%	Рекомендовано стандартну дозу.
	Усі інші ІП	Н/Д	Слід розглянути можливість застосування альтернативного чи додаткового методу контрацепції або альтернативного АРВ-препарату.
Трансдермальний етинілестрадіол/ норелгестромін	LPV/r	↔LPV; AUC ↓етинілестрадіолу на 45%; ↑AUC норелгестроміну на 83%	Рекомендовано стандартну дозу.
	Усі інші ІП	Н/Д	Слід розглянути можливість застосування альтернативного чи додаткового методу контрацепції або альтернативного АРВ-препарату.
Інгібітори редуктази HMG-CoA			
Аторвастатин	ATV,ATV/c, ATV/r, DRV/c	↑аторвастатину є можливим	Слід ретельно титрувати дозу аторвастатину та застосовувати найнижчу необхідну дозу.
	DRV/r	DRV/r плюс аторвастатин (10 мг) подібний до монотерапії аторвастатином (40 мг)	Слід ретельно титрувати дозу аторвастатину та застосовувати найнижчу необхідну дозу. Не можна перевищувати дозу аторвастатину 20 мг/добу.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	FPV, FPV/r	FPV (FPV/r) ↑AUC аторвастатину на 130–153%	
	SQV/r	SQV/r ↑AUC аторвастатину на 79%	
	LPV/r	LPV/r ↑AUC аторвастатину на 488%	Слід застосовувати з обережністю та призначати найнижчу необхідну дозу аторвастатину.
	TPV/r	↑AUC аторвастатину на 836%	**Слід уникати одночасного прийому.**
Ловастатин	Усі ІП	Значне ↑ловастатину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Пітавастатин	Усі ІП	ATV ↑AUC пітавастатину на 31%, ↑C_{max} на 60%; ATV: істотний вплив відсутній; DRV/r: істотний вплив відсутній; LPV/r ↑AUC пітавастатину на 20%; LPV: істотний вплив відсутній	Коригування дози необов’язкове.
Правастатин	ATV/c, ATV/r	Н/Д	Слід застосовувати найнижчу початкову дозу правастатину та проводити моніторинг щодо ефективності та побічних ефектів.
	DRV/c, DRV/r	DRV/r ↑AUC правастатину на 81% після одноразової дози правастатину та на 23% у стані спокою	Слід застосовувати найнижчу початкову дозу правастатину з ретельним моніторингом.
	LPV/r	↑AUC правастатину на 33%	Коригування дози необов’язкове.
	SQV/r	↓AUC правастатину на 47–50%	Коригування дози необов’язкове.
Росувастатин	ATV/c, DRV/c	↑росувастатину є можливим	Слід ретельно титрувати дозу росувастатину та застосовувати найнижчу необхідну дозу з моніторингом щодо токсичності.
	ATV/r, LPV/r	ATV/r ↑AUC росувастатину у	Слід ретельно титрувати дозу росувастатину та застосовувати

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		3 рази та ↑C_{max} у 7 разів; LPV/r ↑AUC росувастатину на 108%, ↑C_{max} на 366%	найнижчу необхідну дозу. Не можна перевищувати дози росувастатину 10 мг/добу.
	DRV/r	↑AUC росувастатину на 48%, ↑C_{max} на 139%	Слід ретельно титрувати дозу росувастатину та застосовувати найнижчу необхідну дозу з моніторингом щодо токсичності.
	FPV або FPV/r	Істотний вплив на росувастатин відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	SQV/r	Н/Д	Слід ретельно титрувати дозу росувастатину та застосовувати найнижчу необхідну дозу з моніторингом щодо токсичності.
	TPV/r	↑AUC росувастатину на 26%, ↑C_{max} на 123%	Коригування дози необов'язкове.
Симвастатин	Усі ІП	Значно ↑симвастатину: SQV/r (400/400 мг 2 рази/добу) ↑AUC симвастатину на 3059%	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Імуносупресанти			
Циклоспорин, еверолімус, сіролімус, такролімус	Усі ІП	↑імуносупресанту є очікуваним	Слід починати зі скоригованої дози імуносупресанту для врахування можливості підвищення концентрацій імуносупресанту та проводити моніторинг щодо токсичності. Рекомендовано ТМЛ щодо імуносупресанту. За потреби необхідно звернутись по консультацію зі спеціалістом.
Наркотики та лікування опіоїдної залежності			
Бупренорфін (під'язиковий/ ротовий/ імплантат)	ATV (непосилений)	↑AUC бупренорфіну на 93%; ↑AUC норбупренорфіну [d] на 76%; ↓ATV є можливим	**Не можна застосовувати бупренорфін одночасно з непосиленим ATV.**
	ATV/r	↑AUC бупренорфіну на 66%;	Слід проводити моніторинг щодо седативного ефекту та інших ознак передозування. Може знадобитись

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		↑AUC норбупренорфіну [d] на 105%	зниження дози бупренорфіну. Може знадобитися видалення імплантату та лікування формою випуску, яка дозволяє коригування дози.
	ATV/c, DRV/c	Вплив невідомий	Слід проводити титрування дози бупренорфіну з використанням найнижчої початкової дози. Може знадобитись коригування дози бупренорфіну. Може знадобитись видалення імплантату та лікування формою випуску, яка дозволяє коригування дози. Рекомендовано клінічний моніторинг.
	DRV/r	Бупренорфін: істотний вплив відсутній; ↑AUC норбупренорфіну [d] на 46%, ↑C_{min} на 71%	Коригування дози необов'язкове. Рекомендовано клінічний моніторинг. При переході з внутрішньом'язового застосування до імплантату необхідно проводити моніторинг для переконання, що вплив бупренорфіну адекватний та ненадмірний.
	FPV/r	Бупренорфін: істотний вплив відсутній; ↓AUC норбупренорфіну [d] 15%	
	LPV/r	Істотний вплив відсутній	
	TPV/r	Бупренорфін: істотний вплив відсутній; ↓AUC, C_{max} та C_{min} норбупренорфіну [d] на 80%; ↓C_{min} TPV на 19–40%	Слід розглянути можливість моніторингу рівня TPV. При переході з внутрішньом'язового застосування до імплантату необхідно проводити моніторинг для переконання, що вплив бупренорфіну адекватний та ненадмірний.
Фентаніл	Усі ІП	↑фентанілу є можливим	Рекомендовано клінічний моніторинг, зокрема щодо потенційно смертельної дихальної недостатності.
Метадон	ATV (непосилений)	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	ATV/c, DRV/c	Вплив невідомий	Необхідне титрування дози метадону з використанням найнижчої доцільної початкової

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			дози. Може знадобитись коригування дози метадону. Рекомендується клінічний моніторинг.
	FPV (непосилений)	Немає даних щодо непосиленого FPV; APV ↓C_{min} R-метадону [e] 21%, AUC без істотних змін	Необхідно проводити моніторинг та титрування метадону відповідно до клінічних показань. Очікується, що взаємодія з FPV є схожою з такою при застосуванні APV.
	Усі ІП/r	ATV/r, DRV/r та FPV/r ↓AUC R-метадону [e] на 16–18%; LPV/r ↓AUC метадону на 26–53%; SQV/r (1000/100 мг 2 рази/добу) ↓AUC R-метадону [e] на 19%; TPV/r ↓AUC R-метадону [e] на 48%	Абстинентний синдром є малоймовірним, але можливим. Коригування дози метадону зазвичай непотрібне, але слід проводити моніторинг щодо абстинентного синдрому та підвищувати дозу метадону відповідно до клінічних показань.
Оксикодон	LPV/r	↑AUC оксикодону у 2,6 разу	Слід проводити моніторинг щодо побічних ефектів, пов’язаних з опіоїдами. Може знадобитись зменшення дози оксикодону.
Трамадол	ATV/c, DRV/c	↑трамадолу є можливим	Може знадобитись зменшення дози трамадолу. Слід проводити моніторинг щодо токсичних ефектів трамадолу та клінічної відповіді.
Інгібітори фосфодиестерази типу 5 (PDE5)			
Аванафіл	Усі ІП, крім непосилених ATV і FPV	RTV (600 мг 2 рази/добу протягом 5 днів) ↑AUC аванафілу у 13 разів, C_{max} у 2,4 разу	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	ATV, FPV (непосилені)	Н/Д	Доза аванафілу не повинна перевищувати 50 мг/добу.
Силденафіл	Усі ІП	DRV/r плюс силденафіл (25 мг) подібні до монотерапії силденафілом (100 мг);	**Лікування еректильної дисфункції.** Слід починати з силденафілу (25 мг) кожні 48 годин та проводити моніторинг щодо побічних ефектів силденафілу.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		RTV (500 мг 2 рази/добу) ↑AUC силденафілу на 1000%; Непосилений SQV ↑AUC силденафілу на 210%	**Лікування ЛАГ. Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Тадалафіл	Усі ІП	RTV (200 мг 2 рази/добу) ↑AUC тадалафілу на 124%; TPV/r (перша доза) ↑AUC тадалафілу на 133%; TPV/r у стані спокою: істотний вплив відсутній	**Лікування еректильної дисфункції.** Слід починати з тадалафілу (5 мг) та не перевищувати одноразової дози 10 мг кожні 72 години. Необхідно проводити моніторинг щодо побічних ефектів тадалафілу. **Лікування ЛАГ:** • у пацієнтів, які приймають ІП>7 днів: слід починати з тадалафілу в дозі 20 мг/добу та підвищувати дозу до 40 мг/добу відповідно до переносності; • у пацієнтів, які приймають тадалафіл та потребують ІП: слід припинити прийом тадалафілу >24 години до початку прийому ІП; через 7 днів після початку прийому ІП слід поновити прийом тадалафілу у дозі 20 мг/добу та підвищувати до 40 мг/добу відповідно до переносності; • у пацієнтів, які переходять з COBI на RTV та навпаки: слід підтримувати дозу тадалафілу. **Лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози.** Рекомендована максимальна денна доза становить 2,5 мг/добу.
Варденафіл	Усі ІП	RTV (600 мг 2 рази/добу) ↑AUC варденафілу у 49 разів	Слід починати з варденафілу в дозі 2,5 мг кожні 72 години та проводити моніторинг щодо побічних ефектів варденафілу.
Седативні/снодійні засоби			
Алпразолам, клоназепам, діазепам	Усі ІП	↑бензодіазепіну є можливим; RTV (200 мг 2 рази/добу	Слід розглянути можливість застосування інших бензодіазепінів, таких як лоразепам, оксазепам або темазепам.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		протягом 2 днів) ↑період напіввиведення алпразоламу на 222%, ↑AUC на 248%	
Лоразепам, оксазепам, темазепам	Усі ІП	Н/Д	Ці бензодіазепіни метаболізуються не шляхом CYP450; тому потенціал взаємодії менший, ніж з іншими бензодіазепінами.
Мідазолам	Усі ІП	↑мідазоламу є очікуваним; SQV/r ↑AUC мідазоламу (перорального) на 1144%, ↑C_{max} на 327%	**Слід уникати одночасного прийому мідазоламу перорально та ІП.** Одноразова парентеральна доза мідазоламу може застосовуватися з обережністю за умови належного контролю його як седативного засобу під час медичної процедури.
Суворексант	Усі ІП	↑суворексанту є передбачуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Тріазолам	Усі ІП	↑тріазоламу є очікуваним; RTV (200 мг 2 рази/добу) ↑період напіввиведення тріазоламу на 1200% та ↑AUC на 2000%	**Слід уникати одночасного прийому.**
Золпідем	ІП/r або ATV/c, DRV/c	↑золпідему є можливим	Слід починати застосування золпідему в низькій дозі. Може знадобитись зниження дози.
Колхіцин	Усі ІП	RTV (100 мг 2 рази/добу) ↑AUC колхіцину на 296%, C_{max} на 184%; Всі ІП, ІП/c, ІП/r: є очікуваним значне ↑колхіцину	**Для лікування нападів подагри:** • колхіцин в дозі 0,6 мг одноразово, потім – 0,3 мг через 1 годину; не слід повторювати дозу мінімум 3 дні; • при застосуванні FPV без RTV: 1,2 мг одноразово; не слід повторювати дозу мінімум 3 дні. **Для профілактики нападів подагри:** • колхіцин в дозі 0,3 мг 1 раз/добу або через день; • при застосуванні FPV без RTV: колхіцин в дозі 0,3 мг 2 рази/добу або 0,6 мг 1 раз/добу, або 0,3 мг 1 раз/добу.

Супутній препарат	ІП	Вплив на концентрації ІП та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			Для лікування середземноморської лихоманки: • не слід перевищувати дозу колхіцину 0,6 мг 1 раз/добу або 0,3 мг 2 рази/добу; • при застосуванні FPV без RTV: не слід перевищувати дозу 1,2 мг 1 раз/добу або 0,6 мг 2 рази/добу. **Слід уникати одночасного застосування у пацієнтів з печінковою або нирковою патологією.**
Флібансерин	Усі ІП	↑флібансерину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Сальметерол	Усі ІП	↑сальметеролу є можливим	**Слід уникати одночасного прийому** через можливий підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням сальметеролу.

Примітка. FPV є проліками APV.

[a] DHA є активним метаболітом артеметеру.
[b] Наведені далі продукти містять мінімум 35 мкг етинілестрадіолу в комбінації з норетиндроном або норгестиматом (також може бути доступний препарат-генерик): Бревікон; Фемкон Fe; Модикон; Нориніл 1/35; Орто-Циклен; Орто-Новум 1/35,7/7/7; Орто Три-Циклен; Овкон 35; Три-Нориніл.
[c] Наведені далі продукти містять не більше ніж 30 мкг етинілестрадіолу в комбінації з норетиндроном або норгестиматом (також може бути доступний препарат-генерик): Ло Мінастрин Fe; Ло Лоестрин Fe; Лоестрин 1/20,1,5/30; Лоестрин Fe 1/20,1,5/30; Лоестрин 24 Fe; Мінастрин 24 Fe; Орто Три-Циклен Ло.
[d] Норбупренорфін є активним метаболітом бупренорфіну.
[e] R-метадон є активною формою метадону.

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Скорочення: 17-BMP – беклометазон 17-монопропіонат; APV – ампренавір; AUC – площа під фармакокінетичною кривою; C_{max} – максимальна концентрація в плазмі крові; DHA – дигідроартемізинін; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; МПА – медроксипрогестерон ацетат; ТСА – трициклічний антидепресант; VPA – вальпроєва кислота; БКК– блокатори кальцієвих каналів; SSRI – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну.

Взаємодія ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з іншими препаратами
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Ця таблиця містить інформацію про ФК-взаємодії між ННІЗТ та не-АРВ-препаратами. Інформацію про взаємодію між АРВ-препаратами та рекомендації щодо дозування *див.* у Таблицях 19c, 20a, 20b.

Таблиця 19b. Взаємодія ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з іншими препаратами

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Засоби для зниження кислотності			
Антациди	RPV	↓RPV є очікуваним при одночасному прийомі	Слід приймати антациди мінімум за 2 години до або мінімум через 4 години після RPV.
Антагоністи рецептора H2	RPV	↓RPV	Слід приймати антагоністи рецептора H2 мінімум за 12 годин до або мінімум через 4 години після RPV.
ІПП	RPV	Омепразол (20 мг/добу) ↓AUC RPV на 40%, ↓C_{min} на 33%	**Протипоказано одночасне застосування.**
Антикоагулянти/антитромбоцитарні препарати			
Варфарин	EFV, NVP	↑ або ↓варфарину є можливим	Слід проводити моніторинг МНВ та відповідно коригувати дозу варфарину.
	ETR	↑варфарину є можливим	Слід проводити моніторинг МНВ та відповідно коригувати дозу варфарину.
Клопідогрель	ETR	↓активації клопідогрелю є можливою	ETR може запобігати метаболізму клопідогрелю (неактивного) до його активного метаболіту. Слід уникати одночасного прийому, якщо це можливо.
Протисудомні препарати			
Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн	EFV	Карбамазепін плюс EFV: ↓AUC карбамазепіну на 27%; ↓AUC EFV на 36%; фенітоїн плюс EFV: ↓EFV; ↓фенінтоїну є можливим	Слід проводити моніторинг рівнів протисудомного препарату та EFV або, якщо можливо, застосовувати альтернативний наведеним протисудомний засіб.
	ETR	↓протисудомного препарату та ETR є можливим	**Протипоказано одночасне застосування.** Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
	NVP	↓протисудомного засобу та NVP є можливим	Слід проводити моніторинг рівнів протисудомного препарату та NVP, вірусологічної відповіді або розглянути можливість застосування альтернативного протисудомного препарату.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	RPV	↓RPV є можливим	**Протипоказано одночасне застосування.** Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
Окскарбазепін	RPV	↓RPV є можливим	**Протипоказано одночасне застосування.** Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
Антидепресанти			
Бупропіон	EFV	↓AUC бупропіону на 55%	Необхідно титрувати дозу бупропіону з урахуванням клінічної відповіді.
Пароксетин	EFV, ETR	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
Сертралін	EFV	↓AUC сертраліну на 39%	Необхідно титрувати дозу сертраліну з урахуванням клінічної відповіді.
Протигрибкові препарати			
Флуконазол	EFV	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	ETR	↑AUC ETR на 86%	Коригування дози необов'язкове. Слід застосовувати з обережністю.
	NVP	↑AUC NVP на 110%	Ця комбінація може підвищити ризик виникнення гепатотоксичності. Слід проводити моніторинг токсичності NVP або застосувати альтернативний АРВ-препарат.
	RPV	↑RPV є можливим	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити клінічний моніторинг щодо нової грибкової інфекції.
Ісавуконазол	EFV, ETR, NVP	↓ісавуконазолу є можливим	Може знадобитися коригування дози ісавуконазолу. Слід розглянути можливість моніторингу рівня ісавуконазолу та протигрибкової відповіді.
	RPV	↓ісавуконазолу є можливим (можливо, на меншу величину, ніж з іншими ННІЗТ); ↑RPV є можливим	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити клінічний моніторинг щодо нової грибкової інфекції.
Ітраконазол	EFV	↓AUC, C_{max} та C_{min} ітраконазолу та ОН-ітраконазолу на 35–44%	Були повідомлення про недосягнення терапевтичних концентрацій ітраконазолу. Слід уникати цієї комбінації, якщо можливо. При одночасному прийомі необхідно уважно моніторити концентрацію ітраконазолу та відповідно коригувати дозу.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	ETR	↓ітраконазолу є можливим; ↑ETR є можливим	Може знадобитися коригування дози ітраконазолу. Слід проводити моніторинг рівня ітраконазолу та протигрибкової відповіді.
	NVP	↓ітраконазолу є можливим; ↑NVP є можливим	Слід уникати цієї комбінації, якщо можливо. При одночасному прийомі необхідно уважно моніторити концентрацію ітраконазолу та відповідно коригувати його дозування.
	RPV	↓ітраконазолу є можливим; ↑RPV є можливим	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити клінічний моніторинг щодо нової грибкової інфекції.
Посаконазол	EFV	↓AUC посаконазолу на 50%; ↔EFV	Слід уникати одночасного прийому, крім випадків, коли користь перевищує ризик. При одночасному прийомі необхідно моніторити концентрацію посаконазолу та відповідно коригувати дозу.
	ETR	↑ETR є можливим	Коригування дози необов'язкове.
	RPV	↓посаконазолу є можливим; ↑RPV є можливим	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити клінічний моніторинг щодо нової грибкової інфекції.
Вориконазол	EFV	↓AUC вориконазолу на 77%; ↑AUC EFV на 44%	**Протипоказано у стандартних дозах.** Коригування дози: вориконазолу – 400 мг 2 рази/добу, EFV – 300 мг 1 раз/добу.
	ETR	↑AUC вориконазолу на 14%; ↑AUC ETR на 36%	Коригування дози необов'язкове. Слід застосовувати з обережністю. Необхідно розглянути можливість моніторингу рівня вориконазолу.
	NVP	↓вориконазолу є можливим; ↑NVP є можливим	Слід проводити моніторинг щодо токсичності та протигрибкової відповіді та/або рівня вориконазолу.
	RPV	↓вориконазолу є можливим; ↑RPV є можливим	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити клінічний моніторинг щодо нової грибкової інфекції.
Протималярійні засоби			
Артеметер/ люмефантрин	EFV	↓AUC артеметеру на 79%; ↓AUC DHA на 75%; ↓AUC люмефантрину на 56%	Слід розглянути можливість застосування альтернативного АРВ- або протималярійного препарату. При застосуванні в комбінації необхідно проводити ретельний моніторинг щодо протималярійної ефективності та повторного прояву малярії.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	ETR	↓AUC артеметеру на 38%; ↓AUC DHA на 15%; ↓AUC люмефантрину на 13%; ↑AUC ETR на 10%	Клінічна значущість зниження концентрації протималярійного препарату невідома. При застосуванні в комбінації з ETR слід проводити ретельний моніторинг щодо протималярійної ефективності.
	NVP	↓AUC артеметеру на 67–72%; DHA: результати досліджень суперечливі – ↓AUC на 37% в одному дослідженні, в іншому – різниці не виявлено; люмефантрин: результати досліджень суперечливі – ↓AUC люмефантрину на 25–58% у двох дослідженнях, але ↑AUC на 56% – в іншому	Клінічна значущість невідома. Слід проводити ретельний моніторинг щодо протималярійної ефективності та токсичності люмефантрину.
Атоваквон/ прогуаніл	EFV	↓AUC атоваквону на 75%; ↓AUC прогуанілу на 43%	Рекомендацій щодо дозування немає. Слід розглянути можливість застосування альтернативного препарату для профілактики малярії, якщо це можливо.
Протимікобактеріальні засоби			
Бедаквілін	EFV	↓бедаквіліну є можливим	Не рекомендовано.
	NVP	↔AUC бедаквіліну	Коригування дози необов’язкове.
Кларитроміцин	EFV	↓AUC кларитроміцину на 39%	Слід проводити моніторинг щодо ефективності або розглянути можливість застосування альтернативного препарату, такого як азитроміцин, для профілактики та лікування MAC.
	ETR	↓AUC кларитроміцину на 39%; ↑AUC ETR на 42%	Рекомендовано розглянути можливість застосування альтернативного препарату, такого як азитроміцин, для профілактики та лікування MAC.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	NVP	↓AUC кларитроміцину на 31%	Слід проводити моніторинг щодо ефективності або розглянути можливість застосування альтернативного препарату, такого як азитроміцин, для профілактики та лікування MAC.
	RPV	↔кларитроміцину є очікуваним; ↑RPV є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого макроліду, такого як азитроміцин, для профілактики та лікування MAC.
Рифабутин	EFV	↓рифабутину на 38%	Якщо EFV не надається одночасно з ІП, рекомендована доза рифабутину становить 450–600 мг/добу або 600 мг три рази/тиждень.
	ETR	↓AUC рифабутину та метаболіту на 17%; ↓AUC ETR на 37%	**При використанні ETR з ІП/r не рекомендовано одночасне застосовування рифабутину.** Якщо ETR не надається одночасно з ІП/r, рекомендована доза рифабутину становить 300 мг/добу.
	NVP	↑AUC рифабутину на 17% та ↑AUC метаболіту на 24%; ↓C_{min} NVP на 16%	Коригування дози необов’язкове. Слід застосовувати з обережністю.
	RPV	Порівняно з монотерапією RPV (25 мг 1 раз/добу), рифабутин плюс RPV (50 мг 1 раз/добу) ↔AUC RPV, C_{min}	Рекомендовано підвищити дозу RPV до 50 мг/добу.
Рифампін	EFV	↓AUC EFV на 26%	Рекомендовано підтримувати дозу EFV 600 мг 1 раз/добу та проводити моніторинг вірусологічної відповіді. Слід розглянути можливість ТМЛ.
	ETR	Значне ↓ETR є можливим	**Протипоказано одночасне застосування.**
	NVP	↓NVP на 20–58%	**Протипоказано одночасне застосування.**
	RPV	↓AUC RPV на 80%	**Протипоказано одночасне застосування.**
Рифапентин	EFV	↔концентрації EFV	Коригування дози необов’язкове.
	ETR, NVP, RPV	↓ННІЗТ є очікуваним	**Протипоказано одночасне застосування.**

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Протипневмоцистний та протитоксоплазменний препарат			
Атоваквон	EFV	↓AUC атоваквону на 44–47%	Слід розглянути можливість застосування альтернативного препарату для лікування PCP або токсоплазмозу, або застосувати альтернативний АРВ-препарат. **При одночасному застосуванні слід моніторити терапевтичну ефективність атоваквону.**
Бензодіазепіни			
Алпразолам	EFV, ETR, NVP, RPV	Н/Д	Слід проводити моніторинг терапевтичної ефективності алпразоламу.
Діазепам	ETR	↑діазепаму є можливим	Може знадобитись зниження дози діазепаму.
Лоразепам	EFV	↑C_{max} лоразепаму на 16%, ↔AUC	Коригування дози необов'язкове.
Мідазолам	EFV	Значне ↑мідазоламу є очікуваним	**Протипоказано одночасне застосування з пероральним мідазоламом.** Одноразова парентеральна доза мідазоламу як седативного засобу під час медичної процедури може застосовуватись з обережністю за умови належного контролю.
Тріазолам	EFV	Значне ↑тріазоламу є очікуваним	**Протипоказано одночасне застосування.**
Серцеві препарати			
Дигідропіридин, БКК	EFV, NVP	↓БКК є можливим	Слід титрувати дозу БКК з урахуванням клінічної відповіді.
Дилтіазем, верапаміл	EFV	↓AUC дилтіазему на 69%; ↓верапамілу є можливим	Слід титрувати дозу дилтіазему або верапамілу з урахуванням клінічної відповіді.
	NVP	↓дилтіазему або верапамілу є можливим	
Кортикостероїди			
Дексаметазон	EFV, ETR, NVP	↓EFV, ETR, NVP є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого кортикостероїду для тривалого використання. Якщо дексаметазон використовується з ННІЗТ, необхідно проводити моніторинг вірусологічної відповіді.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	RPV	Значне ↓RPV є можливим	**Протипоказано при більше ніж одноразовій дозі дексаметазону.**
ППІД щодо ВГС			
DCV	EFV, ETR, NVP	↓C_{min} DCV на 17% після прийому DCV (120 мг раз/добу) + EFV (600 мг/добу)	DCV в дозі 90 мг 1 раз/добу.
	RPV	Н/Д	Коригування дози необов'язкове.
Дасабувір плюс паритапревір/ омбітасивір/RTV	EFV	Н/Д	**Протипоказано одночасне застосування.**
	ETR, NVP	↓ППІД є можливим	**Протипоказано одночасне застосування.**
	RPV	↑AUC RPV на 150–225%	**Протипоказано одночасне застосування з огляду на можливість пролонгації інтервалу *Q–T* з вищими концентраціями RPV.**
Елбасвір/ гразопревір	EFV	↓AUC елбасвіру на 54%; ↓AUC гразопревіру на 83%; EFV ↔гразопревіру; EFV ↔AUC елбасвіру	**Протипоказано.**
	ETR, NVP	↓елбасвіру, гразопревіру є очікуваним	**Протипоказано одночасне застосування.**
	RPV	↔елбасвіру, гразопревіру та RPV	Коригування дози необов'язкове.
Ледіпасвір/ Софосбувір	EFV	↓AUC, C_{min}, C_{max} ледіпасвіру на 34%; софосбувір: істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	ETR, NVP, RPV	Істотний вплив не очікується	
Симепревір	EFV	↓AUC симепревіру на 71%, ↓C_{min} на 91%; ↔EFV	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	ETR, NVP	↓симепревіру є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	RPV	↔симепревіру та RPV	Коригування дози необов'язкове.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Галенові препарати			
Звіробій	EFV, ETR, NVP, RPV	↓ННІЗТ	**Протипоказано одночасне застосування.**
Гормональні контрацептиви			
Гормональні контрацептиви	EFV	↔етинілестрадіол; ↓AUC левоноргестрелу (перорального) на 64%; ↓AUC норелгестроміну на 64%; ↓AUC етоногестрелу (імплантат) на 63%; ↓AUC левоноргестрелу (імплантат) на 48%	Рекомендовано застосовувати альтернативні або додаткові методи контрацепції. Норелгестромін та левоноргестрел є активними метаболітами норгестимату. Незапланована вагітність спостерігалася у жінок, які одночасно приймали EFV та застосовували імплантат левоноргестрелу.
	ETR	↑AUC етинілестрадіолу на 22%; норетиндрон: істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	NVP	↓AUC етинілестрадіолу на 29%, ↓C_{min} на 58%; ↓AUC норетиндрону на 18%; ↓етоногестрелу (метаболіту перорального десогестрелу) на 22%	Слід розглянути можливість застосування альтернативних або додаткових методів контрацепції.
		ДМПА: без істотних змін	Коригування дози необов'язкове.
		↑AUC левоноргестрелу (імплантат) на 30%	Коригування дози необов'язкове.
	RPV	Етинілестрадіол: без істотних змін; норетиндрон: без істотних змін	Коригування дози необов'язкове.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Левоноргестрел (для екстреної контрацепції)	EFV	↓AUC левоноргестрелу на 58%	Ефективність екстреної посткоїтальної контрацепції може знизитись.
Інгібітори редуктази HMG-CoA			
Аторвастатин	EFV, ETR	↓AUC аторвастатину на 32–43%	Необхідно коригувати дозу аторвастатину відповідно до ліпідної відповіді, не перевищуючи максимальну рекомендовану дозу.
	RPV	↔AUC аторвастатину; ↑метаболітів аторвастатину	Коригування дози необов'язкове.
Флувастатин	ETR	↑флувастатину є можливим	Може знадобитись коригування дози флувастатину.
Ловастатин, симвастатин	EFV	↓AUC симвастатину на 68%	Необхідно коригувати дозу симвастатину відповідно до ліпідної відповіді, не перевищуючи максимальну рекомендовану дозу. Якщо EFV використовується з ІП/r, слід уникати застосування симвастатину та ловастатину.
	ETR, NVP	↓ловастатину є можливим; ↓симвастатину є можливим	Необхідно коригувати дозу ловастатину або симвастатину відповідно до ліпідної відповіді, не перевищуючи максимальну рекомендовану дозу. Якщо ETR або NVP використовується з ІП/r, слід уникати застосування симвастатину та ловастатину.
Пітавастатин	EFV	↓AUC пітавастатину на 11%, ↑C_{max} на 20%	Коригування дози необов'язкове.
	ETR, NVP, RPV	Н/Д	Істотний вплив не очікується. Коригування дози необов'язкове.
Правастатин, росувастатин	EFV	↓AUC правастатину на 44%; росувастатин: Н/Д	Слід коригувати дозу статину відповідно до ліпідної відповіді, не перевищуючи максимальну рекомендовану дозу.
	ETR	Істотний вплив не очікується	Коригування дози необов'язкове.
Імуносупресанти			
Циклоспорин, сіролімус, такролімус	EFV, ETR, NVP	↓імуносупресанту є можливим	Може знадобитись підвищення дози імуносупресанту. Рекомендовано проводити ТМЛ щодо імуносупресанту. За потреби рекомендовано проконсультуватись зі спеціалістом.
Наркотики/лікування опіоїдної залежності			
Бупренорфін (під'язиковий/ ротовий)	EFV	↓AUC бупренорфіну на 50%;	Коригування дози не рекомендовано. Слід проводити моніторинг щодо абстинентного синдрому.

Назва/клас супутнього препарату	ННІЗТ [a]	Вплив на концентрації ННІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		↓AUC норбупренорфіну [b] на 71%	
	ETR	↓AUC бупренорфіну на 25%	Коригування дози необов’язкове.
	NVP	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов’язкове.
Бупренорфін (імплантат)	EFV, ETR, NVP	Н/Д	Якщо почато прийом ННІЗТ після встановлення імплантату бупренорфіну, рекомендовано проводити клінічний моніторинг.
Метадон	EFV	↓AUC метадону на 52%	Поширеним є абстинентний синдром; часто виникає потреба у збільшенні дози метадону.
	ETR	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов’язкове.
	NVP	↓AUC метадону на 37–51% ; NVP: істотний вплив відсутній	Поширеним є абстинентний синдром; часто виникає потреба у збільшенні дози метадону.
	RPV	↓AUC R-метадону [c] на 16%	Коригування дози необов’язкове, але слід проводити моніторинг щодо абстинентного синдрому.
Інгібітори PDE5			
Аванафіл	EFV, ETR, NVP, RPV	Н/Д	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Силденафіл	ETR	↓AUC силденафілу на 57%	Може знадобитись збільшення дози силденафілу з урахуванням клінічного ефекту.
	RPV	↔силденафілу	Коригування дози необов’язкове.
Тадалафіл	ETR	↓тадалафілу є можливим	Може знадобитись підвищення дози тадалафілу з урахуванням клінічного ефекту.
Варденафіл	ETR	↓варденафілу є можливим	Може знадобитись підвищення дози варденафілу з урахуванням клінічного ефекту.

Примітка. DLV не включено до цієї таблиці. Щодо його взаємодії *див.* виданий FDA аркуш-вкладку до упаковки DLV з інформацією про його застосування.

[a] Затверджена доза RPV – 25 мг 1 раз/добу. Більшість досліджень ФК-взаємодії проводилися з використанням RPV у дозі 75–150 мг.
[b] Норбупренорфін є активним метаболітом бупренорфіну.
[c] R-метадон є активною формою метадону.
Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.
Скорочення: MAC – комплекс *Mycobacterium avium*; OH-ітраконазол – активний метаболіт ітраконазолу; PCP – пневмонія *Pneumocystis jiroveci*.

Таблиця 19c. Взаємодія нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з іншими препаратами (зокрема антиретровірусними)

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Назва/клас супутнього препарату	НІЗТ	Вплив на концентрації НІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Не-АРВ противірусні засоби			
Адефовір	TDF	Н/Д	**Не рекомендовано одночасне застосування.** Сироваткові концентрації TDF та/або інших препаратів, що виводяться нирками, можуть підвищуватись.
Ганцикловір, валганцикловір	TDF	Н/Д	Сироваткові концентрації цих препаратів та TDF можуть підвищуватись. Слід проводити моніторинг щодо токсичних ефектів, пов'язаних з дозуванням.
	ZDV	Істотний вплив відсутній	Можливе підвищення гематологічної токсичності.
Ледіспасвір/ софосбувір	TAF	Істотний вплив відсутній	Жодного коригування доз.
	TDF	Ледіспасвір ↑AUC TDF на 40–98% при застосуванні TDF з RPV та EFV; додаткове ↑TDF при застосуванні TDF з ІП	Коригування дози необов'язкове. Слід проводити моніторинг щодо токсичності TDF. При одночасному застосуванні ледіспасвіру/софосбувіру з TDF та ІП/r, ATV/c або DRV/c безпечність підвищеної дії TDF не встановлено. Слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів для лікування ВГС або АРВ-препаратів для уникнення підвищеної токсичності TDF. Якщо одночасний прийом необхідний, слід проводити моніторинг щодо побічних реакцій, пов'язаних з TDF. **Одночасний прийом ледіспасвіру/софосбувіру з EVG/c/TDF/FTC не рекомендовано.**
Рибавірин	ddI	↑внутрішньо-клітинного ddI	**Протипоказано одночасне застосування.** Повідомлялось про виникнення печінкової недостатності із летальними наслідками та інші токсичні ефекти, пов'язані з ddI при його одночасному застосуванні.
	ZDV	Рибавірин інгібує фосфорилювання ZDV	Слід уникати одночасного прийому, якщо це можливо, або проводити ретельний моніторинг вірусологічної відповіді ВІЛ та можливої гематологічної токсичності.

Назва/клас супутнього препарату	НІЗТ	Вплив на концентрації НІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
ІПЛІ			
DTG	TAF	↔AUC TAF	Жодного коригування доз.
	TDF	↑AUC TDF на 12%, ↑C_{min} на 19%; ↔DTG	Жодного коригування доз.
RAL	TDF	↑AUC RAL на 49%	Жодного коригування доз.
Наркотики/лікування опіоїдної залежності			
Бупренорфін	3TC, ddI, TDF, TAF, ZDV	Істотний вплив відсутній	Жодного коригування доз.
Метадон	ABC	↑кліренсу метадону на 22%	Жодного коригування доз.
	d4T	↓AUC d4T на 23%	Жодного коригування доз.
	ZDV	↑AUC ZDV на 29–43%	Слід проводити моніторинг щодо побічних ефектів, пов’язаних із ZDV.
ННІЗТ			
RPV	ddI	↔RPV, ddI за умови прийому RPV через 2 години після ddI	Слід приймати RPV під час їди за 4 години до або через 2 години після ddI.
НІЗТ			
ddI	d4T	Істотна ФК-взаємодія відсутня	**Одночасний прийом не рекомендовано.** При застосуванні цієї комбінації спостерігались додаткові токсичні ефекти (периферична невропатія, лактацидоз, панкреатит).
	TDF	↑AUC та C_{max} ddI-EC на 48–60%	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Інші препарати			
Алопуринол	ddI	↑AUC ddI на 113%; у пацієнтів з нирковою патологією ↑AUC ddI на 312%	**Протипоказано.** Потенціал підвищення рівня токсичності, пов’язаного з ddI.
Атоваквон	ZDV	↑AUC ZDV на 31%	Слід проводити моніторинг щодо побічних ефектів, пов’язаних із ZDV.
Протисудомні препарати (карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн)	TAF	↓TAF є можливим	Слід розглянути можливість застосування альтернативного протисудомного засобу.
Протимікобактеріальні препарати (рифабутин, рифампін, рифапентин)	TAF	↓TAF є можливим	Одночасне застосування не рекомендовано.

Назва/клас супутнього препарату	НІЗТ	Вплив на концентрації НІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Галенові препарати (звіробій)	TAF	↓TAF є можливим	Одночасне застосування не рекомендовано.
ІІІ			
ATV, ATV/r, ATV/c	ddI	При застосуванні ddI-EC плюс ATV (під час їди): ↓AUC ddI на 34%; ↔ATV	Слід приймати ATV під час їди за 2 години до або через 1 годину після ddI.
	TAF	TAF (10 мг) з ATV/r: ↑AUC TAF на 91%	Жодного коригування доз (рекомендовано застосовувати TAF в дозі 25 мг).
	TDF	При застосуванні ATV (непосиленого): ↓AUC ATV на 25%, ↓C_{min} на 23–40% (C_{min} вищий при застосуванні RTV, ніж без RTV); AUC TDF на 24–37%	**Слід уникати одночасного застосування без RTV або COBI.** Рекомендовано застосовувати ATV (300 мг 1 раз/добу) плюс RTV (100 мг/добу) або COBI (150 мг/добу) при одночасному прийомі з TDF (300 мг/добу). При застосуванні TDF та антагоністу рецептора Н2 у пацієнтів, які раніше отримували АРТ, слід призначати ATV (400 мг/добу) плюс RTV (100 мг/добу) або COBI (150 мг/добу). Необхідно проводити моніторинг щодо токсичності, пов'язаної з TDF.
	ZDV	При застосуванні ATV (непосиленого): ↓C_{min} ZDV на 30%; ↔AUC	Клінічна значущість невідома.
DRV/c	TAF	TAF (25 мг) з DRV/c: ↔AUC TAF	Жодного коригування доз.
	TDF	Можливе ↑TDF	Необхідно проводити моніторинг щодо токсичності, пов'язаної з TDF.
DRV/r	TAF	TAF (10 мг) з DRV/r: ↔AUC TAF	Жодного коригування доз.
	TDF	↑AUC TDF на 22%, ↑C_{min} на 37%	Клінічна значущість невідома. Слід проводити моніторинг щодо токсичності TDF.
LPV/r	TAF	TAF (10 мг) з DRV/r: ↑AUC TAF на 47%	Жодного коригування доз.
	TDF	↓AUC LPV/r на 15%; ↑AUC TDF на 34%	Клінічна значущість невідома. Слід проводити моніторинг щодо токсичності TDF.
TPV/r	ABC	↓AUC ABC на 35–44%	Відповідні дози для цієї комбінації не встановлено.

Назва/клас супутнього препарату	НІЗТ	Вплив на концентрації НІЗТ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	ddI	↔AUC ddI-EC, ↓C_{min} на 34%; ↔TPV/r	Окремі дози з інтервалом мінімум 2 години.
	TAF	↓TAF є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	TDF	↔AUC TDF; ↓AUC TPV/r на 9–18%, ↓C_{min} га 12–21%	Коригування дози необов’язкове.
	ZDV	↓AUC ZDV на 35%; ↓AUC TPV/r на 31–43%	Відповідні дози для цієї комбінації не встановлено.

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Взаємодія інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази з іншими препаратами
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

У цій таблиці наведено інформацію про відому або прогнозовану ФК-взаємодію між ІПЛІ (DTG, EVG або RAL) та не-АРВ-препаратами. EVG зазвичай приймають або з COBI, або з RTV. У цій таблиці наведено взаємодію препаратів з продуктами EVG/c та взаємодію з EVG плюс ІП/r. Коли EVG призначають з ІП/r, необхідно звертатися до Таблиці 19a для отримання рекомендацій щодо ведення взаємодії супутніх препаратів та окремих ІП/r, які застосовуються з EVG.

Таблиця 19d. Взаємодія інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази з іншими препаратами

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Засоби для зниження кислотності			
Антациди, що містять Al, Mg, ±Ca (*див.* пункт «Інші препарати» цієї таблиці для рекомендацій щодо застосування з іншими продуктами, що містять полівалентні катіони (Fe, добавки Ca, мульти-вітаміни)	DTG	↓AUC DTG на 74% при прийомі одночасно з антацидом; ↓AUC DTG на 26% при прийомі за 2 години до антациду	Слід приймати DTG мінімум за 2 години до або мінімум через 6 годин після антацидів, що містять полівалентні катіони.
	EVG/c, EVG + ІП/r	↓AUC EVG на 40–50% при прийомі одночасно з антацидом; ↓AUC EVG на 15–20% при прийомі за 2 години до або після антациду; ↔ при 4-годинному інтервалі	Необхідно відокремлювати прийом EVG/c/TDF/FTC від прийому антациду інтервалом понад 2 години.
	RAL	Антацид гідроксиду Al-Mg: ↓C_{min} RAL на 54–63%; Антацид $CaCO_3$: ↓C_{min} RAL на 32%	**Не слід приймати одночасно RAL та антациди гідроксиду Al-Mg.** Рекомендовано застосовувати альтернативний засіб для зниження кислотності. При одночасному прийомі RAL та антацидів $CaCO_3$ відокремлювати дози необов'язково.
Антагоністи рецепторів H2	EVG/c	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	EVG + ІП/r	↔EVG	Коригування дози EVG необов'язкове. *Див.* Таблицю 19a щодо взаємодії з ІП/r.
ІПП	DTG	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	EVG + ІП/r	↔EVG	Коригування дози EVG необов'язкове. *Див.* Таблицю 19а щодо взаємодії з ІП/r.
	RAL	↑AUC RAL на 212%, ↑C_{min} на 46%	Істотний вплив відсутній.
Антикоагулянти та антитромбоцитарні засоби			
Апіксабан	EVG/c, EVG + ІП/r	↑апіксабану є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування.**
Дабігатран	EVG/c, EVG + ІП/r	↑дабігатрану є можливим	Коригування дози дабігатрану не потрібне, якщо CrCl>50 мл/хв. **Слід уникати одночасного застосування, якщо CrCl<50 мл/хв.**
Едоксабан	EVG/c, EVG + ІП/r	↑едоксабану є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування.**
Ривароксабан	EVG/c, EVG + ІП/r	↑ривароксабану є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування.**
Тикагрелор	EVG/c, EVG + ІП/r	↑тикагрелору є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування.**
Ворапаксар	EVG/c, EVG + ІП/r	↑ворапаксару є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування.**
Варфарин	EVG/c, EVG + ІП/r	Можливий вплив на рівень варфарину	Слід проводити моніторинг МНВ та відповідно коригувати дозу варфарину.
Протисудомні препарати			
Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн	DTG	↓DTG є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
	EVG/c	↑AUC карбамазепіну на 43%; ↓EVG AUC на 69%, ↓C_{min}>99%; ↓COBI є очікуваним	**Протипоказано одночасне застосування.**
	EVG + ІП/r	↓EVG	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
Етосуксимід	EVG/c, EVG + ІП/r	↑етосуксиміду є можливим	Необхідно проводити клінічний моніторинг щодо токсичних ефектів етосуксиміду.
Окскарбазепін	DTG, EVG/c, EVG + ІП/r	↓ІПЛІ є можливим	Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
Антидепресанти/транквілізатори/нейролептики (*див.* також «Седативні/снодійні засоби»)			
Бупропіон	EVG/c	↑ або ↓бупропіону є можливим	Рекомендовано титрувати дозу бупропіону відповідно до клінічної відповіді.
	EVG + ІП/r	↓бупропіону є можливим	

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Буспірон	EVG/c, EVG + ІП/r	↑буспірону є можливим	Слід починати застосування буспірону з низької дози. Може знадобитись зниження дози.
Флувоксамін	EVG/c, EVG + ІП/r	↑ або ↓EVG є можливим	Слід розглянути можливість застосування альтернативного антидепресанту або АРВ-препарату.
Кветіапін	EVG + ІП/r	↑кветіапіну є очікуваним	Застосування кветіапіну у пацієнтів, які приймають EVG/c, слід починати з найнижчого дозування та, за потреби, титрувати дозу. Слід проводити моніторинг щодо ефективності кветіапіну та побічних ефектів. При початку застосування EVG/c у пацієнтів, які приймають стабільну дозу кветіапіну, слід зменшити дозу кветіапіну до 1/6 від початкової дози, проводити ретельний моніторинг щодо ефективності кветіапіну та побічних ефектів.
SSRI (циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін)	EVG/c	↑SSRI є можливим	Слід починати з найнижчої дози SSRI та ретельно титрувати дозу з урахуванням антидепресантної відповіді.
	EVG + ІП/r	↑ або ↓SSRI є можливим	Слід титрувати дозу SSRI відповідно до клінічної відповіді.
	RAL	↔RAL; ↔циталопраму	Коригування дози необов’язкове.
ТСА (амітриптилін, дезипрамін, доксепін, іміпрамін, нортриптилін)	EVG/c	↑AUC дезипраміну на 65%	Слід починати з найнижчої дози ТСА та ретельно титрувати дозу.
	EVG + ІП/r	↑ТСА є очікуваним	Слід починати з найнижчої дози ТСА та ретельно титрувати дозу з урахуванням антидепресантної відповіді та/або рівнів препаратів.
Тразодон	EVG/c, EVG + ІП/r	↑тразодону є можливим	Слід починати з найнижчої дози тразодону та ретельно титрувати дозу
Протигрибкові препарати			
Ісавуконазол	EVG/c	↑ісавуконазолу є очікуваним; ↑EVG та COBI є можливим	При одночасному застосуванні слід розглянути можливість моніторингу концентрацій ісавуконазолу з визначенням вірусологічної відповіді.
	EVG + ІП/r	Можливі зміни щодо рівнів ісавуконазолу та EVG	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо ІП.
Ітраконазол	EVG/c	↑ітраконазолу є очікуваним; ↑EVG та COBI є можливим	Слід розглянути можливість моніторингу рівня ітраконазолу для спрямування коригування дози. Високі дози ітраконазолу (>200 мг/добу) не рекомендовано, крім випадків, коли доза зумовлена рівнями ітраконазолу.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	EVG + ІП/r	↑EVG є можливим	*Див.* Таблицю 19a для рекомендацій щодо ІП.
Посаконазол	EVG/c	↑EVG та COBI є можливим; ↑посаконазолу є можливим	При одночасному застосуванні необхідно проводити моніторинг концентрації посаконазолу.
	EVG + ІП/r	↑EVG є можливим	*Див.* Таблицю 19a для рекомендацій щодо ІП.
Вориконазол	EVG/c	↑вориконазолу є очікуваним; ↑EVG та COBI є можливим	Слід провести оцінку співвідношення «ризик/користь» для обґрунтування застосування вориконазолу. При прийомі слід розглянути можливість моніторингу рівня вориконазолу із відповідним коригуванням дози.
	EVG + ІП/r	Зміни щодо рівнів вориконазолу та EVG є можливими	*Див.* Таблицю 19a для рекомендацій щодо ІП.
Протимікобактеріальні препарати			
Кларитроміцин	EVG/c	↑кларитроміцину є можливим; ↑COBI є можливим	Якщо показник CrCl становить 50–60 мл/хв, необхідно зменшити дозу кларитроміцину на 50%. Якщо CrCl<50 мл/хв, застосування EVG/c не рекомендовано.
Рифабутин	DTG	Рифабутин (300 мг 1 раз/добу): ↔AUC DTG, ↓C_{min} на 30%	Коригування дози необов’язкове.
	EVG/c	Порівняно з монотерапією рифабутином (300 мг 1 раз/добу), рифабутин (150 мг через день) з EVG/c (1 раз/добу): ↔AUC рифабутину; ↑AUC 25-O-дезацетил-рифабутину на 625%; ↓AUC EVG на 21%, ↓C_{min} на 67%	**Слід уникати одночасного прийому.**
	EVG + ІП/r	↔EVG; ↔AUC рифабутину; ↑AUC 25-O-дезацетил-рифабутину на 951%	*Див.* Таблицю 19a для рекомендацій щодо дозування рифабутину при застосуванні з ІП.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	RAL	↑AUC RAL на 19%, ↓C_{min} на 20%	Коригування дози необов'язкове.
Рифампін	DTG	Порівняно з монотерапією DTG (50 мг 2 рази/добу), рифампін з DTG (50 мг 2 рази/добу): ↓AUC DTG на 54%, ↓C_{min} на 72%; порівняно з монотерапією DTG (50 мг 1 раз/добу), рифампін з DTG (50 мг 2 рази/добу): ↑AUC DTG на 33%, ↑C_{min} на 22%	Для пацієнтів без підозрюваної або задокументованої мутації ІПЛІ рекомендована доза DTG становить 50 мг 2 рази/добу (замість 50 мг 1 раз/добу). **Альтернативу рифампіну слід використовувати у пацієнтів з певними підозрюваними або задокументованими замінами, пов'язаними із резистентністю до ІПЛІ. Слід розглянути можливість застосування рифабутину.**
	EVG/c, EVG + ІП/r	Значне ↓EVG та COBI є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
	RAL	RAL (400 мг): ↓AUC RAL на 40%, ↓C_{min} 61%; порівняно з монотерапією RAL (400 мг 2 рази/добу), рифампін з RAL (800 мг 2 рази/добу): ↑AUC RAL на 27%, ↓C_{min} на 53%	RAL в дозі 800 мг 2 рази/добу. Слід проводити ретельний моніторинг вірусологічної відповіді або розглянути можливість застосування рифабутину як альтернативи.
Рифапентин	DTG	Значне ↓DTG є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
	EVG/c, EVG + ІП/r	Значне ↓EVG і COBI є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
	RAL	Рифапентин (600 мг 1 раз/добу): ↓C_{min} RAL 41%; Рифапентин (900 мг 1 раз/тиждень): ↑AUC RAL на 71%, ↓C_{min} на 12%	**Слід уникати одночасного прийому з рифапентином 1 раз/добу.** При застосуванні рифапентину 1 раз/тиждень рекомендовано стандартні дози.
Серцеві препарати			
Антиаритмічні препарати (аміодарон, бепридил, дигоксин, дисопірамід,	EVG/c	↑протиаритмічних препаратів є можливим; ↑C_{max} дигоксину на 41%, AUC без істотних змін	Протиаритмічні засоби слід застосовувати з обережністю. Рекомендовано, за можливості, проводити ТМЛ щодо протиаритмічних препаратів.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
дронедарон, флекаїнід, лідокаїн (для системного застосування), мексилітин, пропафенон, хінідин)	EVG + ІП/r	↑протиаритмічних препаратів є можливим	*Див.* Таблиці 18, 19а щодо застосування протиаритмічних засобів та ІП/r.
Босентан	EVG/c	↑босентану є можливим	У пацієнтів, що приймають EVG/c понад 10 днів, слід розпочати застосування босентану в дозі 62,5 мг 1 раз/добу або через день відповідно до індивідуальної переносності. У пацієнтів, що отримують босентан та потребують EVG/c/TDF/FTC, слід припинити застосування босентану ≥36 годин до початку прийому EVG/c. Мінімум через 10 днів після початку застосування EVG/c/TDF/FTC рекомендовано відновити прийом босентану в дозі 62,5 мг 1 раз/добу або через день відповідно до індивідуальної переносності.
	EVG + ІП/r	↑босентану є можливим	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дозування босентану при застосуванні з ІП/r.
Бета-блокатори (наприклад, метопролол, тимолол)	EVG/c, EVG + ІП/r	↑бета-блокаторів є можливим	Може знадобитись зменшення дози бета-блокатору; слід коригувати дозу з урахуванням клінічної відповіді. Слід розглянути можливість застосування бета-блокаторів, що не метаболізуються ферментами CYP450 (атенолол, лабеталол, надолол, соталол).
БКК	EVG/c, EVG + ІП/r	↑БКК є можливим	Слід застосовувати з обережністю. Необхідно проводити титрування дози БКК та моніторинг щодо ефективності і токсичності БКК. *Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дилтіазему плюс ATV/r та SQV/r.
Дофетилід	DTG	↑дофетиліду є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
Еплеренон	EVG/c, EVG + ІП/r	↑еплеренону є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Івабрадин	EVG/c, EVG + ІП/r	↑івабрадину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Кортикостероїди			
Дексаметазон (для системного застосування)	EVG/c	↓EVG та COBI є можливим	Слід з обережністю використовувати дексаметазон для системного застосування. Необхідно моніторити вірусологічну відповідь на АРТ. Слід розглянути можливість застосування іншого кортикостероїду.
	EVG + ІП/r	↓EVG є можливим	
Флутиказон (для інгаляцій/ інтраназальний)	EVG/c, EVG + ІП/r	↑флутиказону є можливим	Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга. Слід розглянути можливість застосування іншої терапії (наприклад, беклометазону), зокрема для довготривалого застосування.
Метилпреднізолон, преднізолон, тріамцинолон (місцеві ін'єкції, зокрема внутрішньосуглобові, епідуральні, внутрішньоорбітальні)	EVG/c, EVG + ІП/r	↑глюкокортикоїдів є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.** Одночасний прийом може призвести до надниркової недостатності та синдрому Кушинга.
ППІД щодо ВГС			
DCV	DTG	↔DCV	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c	↑DCV	Рекомендовано зменшити дозу DCV до 30 мг 1 раз/добу.
	EVG + ІП/r	↑DCV є очікуваним	Рекомендовано зменшити дозу DCV до 30 мг 1 раз/добу незалежно від того, який ІП/r застосовується (крім TPV/r). Слід уникати одночасного прийому EVG плюс TPV/r з DCV.
	RAL	Н/Д	Коригування дози необов'язкове.
Дасабувір + омбітасвір/ паритапревір/r	DTG	Н/Д	На сьогодні не існує рекомендацій щодо застосування.
	EVG + ІП/r, EVG/c	Н/Д	**Слід уникати одночасного прийому.**
	RAL	↑AUC RAL на 134%	Коригування дози необов'язкове.
Елбасвір/ гразопревір	DTG	↔елбасвіру; ↔гразопревіру; ↔DTG	Коригування дози необов'язкове.
	EVG + ІП/r		*Див.* Таблицю 19а для отримання рекомендацій щодо дозування.
	EVG/c	↑елбасвіру, гразопревіру є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	RAL	↔елбасвіру; ↔гразопревіру; ↔RAL з елбасвіром; ↑AUC RAL на 43% з гразопревіром	Коригування дози необов'язкове.
Ледиспавір/ софосбувір	EVG/c	↑TDF та ↑ледиспавіру є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому.**
	EVG/c	↔EVG/c/TAF/FTC є очікуваним	Коригування дози необов'язкове.
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	*Див.* Таблицю 19a для отримання рекомендацій щодо дозування ІП.
	DTG, RAL	↔DTG або RAL	Коригування дози необов'язкове.
Симепревір	DTG	↑DTG є очікуваним	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c	↑симепреві̆ру є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
	RAL	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
Софосбувір	Усі ІПЛІ	Істотний вплив не очікується	Коригування дози необов'язкове.
Галенові препарати			
Звіробій	DTG	↓DTG є можливим	**Слід уникати одночасного прийому.**
	EVG/c, EVG + ІП/r	↓EVG та COBI є можливим	**Слід уникати одночасного прийому.**
Гормональні контрацептиви			
Гормональні контрацептиви	RAL	Клінічно значущий вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
Норгестимат/ етинілестрадіол	DTG	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c	↑AUC, C_{max} та C_{min} ногрестимату більше ніж у 2 рази; ↓AUC етинілестрадіолу на 25%, ↓C_{min} на 44%	Вплив підвищеного рівня прогестину (норгестимату) повністю ще невідомий та може включати резистентність до інсуліну, дисліпідемію, акне та венозний тромбоз. Слід зважити ризики та переваги застосування препарату й розглянути можливість застосування альтернативного методу контрацепції.
	EVG + ІП/r	↔EVG	*Див.* Таблицю 19a щодо рекомендацій при застосуванні з ІП.
Інгібітори редуктази HMG-CoA			
Аторвастатин	EVG/c	↑аторвастатину є можливим	Рекомендовано повільно титрувати дозу статину та використовувати найменшу можливу дозу.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дозування при застосуванні з ІП.
Ловастатин	EVG/c, EVG + ІП/r	Значне ↑ловастатину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Пітавастатин, правастатин	EVG/c	Н/Д	Рекомендацій щодо дозування немає.
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дозування при застосуванні з ІП.
Росувастатин	EVG/c	↑AUC росувастатину на 38%, ↑C_{max} на 89%	Рекомендовано повільно титрувати дозу статину та використовувати найменшу можливу дозу.
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дозування при застосуванні з ІП.
Симвастатин	EVG/c, EVG + ІП/r	Значне ↑симвастатину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Імуносупресанти			
Циклоспорин, еверолімус, сиролімус, такролімус	EVG/c, EVG + ІП/r	↑імуносупресанту є можливим	Слід починати зі скоригованої дози імуносупресанту для врахування можливості підвищення концентрації та проводити моніторинг щодо токсичності. Рекомендовано ТМЛ щодо імуносупресанту. За потреби слід проконсультуватися зі спеціалістом.
Наркотики/лікування опіоїдної залежності			
Бупренорфін (під'язиковий/ ротовий/ імплантат)	EVG/c	↑AUC бупренорфіну на 35%, ↑C_{max} на 12%, ↑C_{min} на 66%; ↑AUC норбупренорфіну на 42%, ↑C_{max} на 24%, ↑C_{min} на 57%	Коригування дози необов'язкове. Рекомендовано клінічний моніторинг. При переході у застосуванні бупренорфіну з внутрішньом'язового до імплантату слід проводити моніторинг для отримання переконливих даних, що вплив бупренорфіну є адекватним та не надмірним.
	EVG + ІП/r	↔EVG є очікуваним	*Див.* Таблицю 19а для рекомендацій щодо дозування при застосуванні з ІП.
	RAL	Істотний вплив не спостерігався (під'язиковий) або не очікувався (імплантат)	Коригування дози необов'язкове.
Метадон	DTG	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
	EVG + ІП/r	↓метадону	Опіоїдний абстинентний синдром є малоймовірним, але може статися. У коригуванні дози метадону зазвичай немає потреби. Слід проводити

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
			моніторинг щодо опіоїдного абстинентного синдрому та підвищувати дозу метадону відповідно до клінічних показань.
	RAL	Істотний вплив відсутній	Коригування дози необов'язкове.
Нейролептики			
Перфеназин, рисперидон, тіоридазин	EVG/c	↑нейролептику є можливим	Рекомендовано починати застосування нейролептику у низьких дозах. Може знадобитись зниження дози нейролептику.
Інгібітори PDE5			
Аванафіл	EVG/c, EVG + ІП/r	Н/Д	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Силденафіл	EVG/c, EVG + ІП/r	↑силденафілу є очікуваним	При лікуванні еректильної дисфункції слід починати застосування силденафілу з 25 мг кожні 48 годин та проводити моніторинг щодо побічних ефектів внаслідок його застосування. **Для лікування ЛАГ – протипоказано.**
Тадалафіл	EVG/c, EVG + ІП/r	↑тадалафілу є очікуваним	При лікуванні еректильної дисфункції слід починати застосування тадалафілу з 5 мг, не перевищуючи одноразову дозу 10 мг кожні 72 години. Необхідно проводити моніторинг щодо побічних ефектів тадалафілу. При лікуванні ЛАГ у пацієнтів, які приймають EVG/c понад 7 днів, слід починати застосування тадалафілу в дозі 20 мг 1 раз/добу, підвищуючи до 40 мг 1 раз/добу відповідно до переносності. При лікуванні ЛАГ у пацієнтів, які приймають тадалафіл та потребують EVG/c, слід припинити прийом тадалафілу ≥24 години до початку застосування EVG/c. Через 7 днів після початку застосування EVG/c слід відновити прийом тадалафілу у дозі 20 мг 1 раз/добу, підвищуючи до 40 мг 1 раз/добу відповідно до переносності.
Варденафіл	EVG/c, EVG + ІП/r	↑варденафілу є очікуваним	Слід починати з варденафілу в дозі 2,5 мг кожні 72 години та проводити моніторинг щодо побічних ефектів варденафілу.
Седативні/снодійні засоби			
Клоназепам, клоразепат, діазепам, естазолам,	EVG/c, EVG + ІП/r	↑бензодіазепінів є можливим	Може знадобитись зниження дози бензодіазепіну. Рекомендовано починати з низької дози та проводити клінічний моніторинг.

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
флуразепам			Слід розглянути можливість застосування альтернативних бензодіазепінів, таких як лоразепам, оксазепам або темазепам.
Мідазолам, тріазолам	DTG	При застосуванні DTG (25 мг): ↔AUC мідазоламу	Коригування дози необов'язкове.
	EVG/c, EVG + ІП/r	↑мідазоламу є очікуваним; ↑тріазоламу є очікуваним	**Слід уникати одночасного прийому тріазоламу або перорального мідазоламу та EVG/c або EVG плюс ІП.** Парентеральний мідазолам можна застосовувати з обережністю у добре контрольованих умовах. Слід розглянути можливість зниження дози, особливо при застосуванні більше ніж однієї дози.
Суворексант	EVG/c, EVG + ІП/r	↑суворексанту є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Золпідем	EVG/c, EVG + ІП/r	↑золпідему є очікуваним	Слід починати застосування золпідему з низької дози. Може знадобитись зниження дози.
Інші препарати			
Колхіцин	EVG/c, EVG + ІП/r	↑колхіцину є очікуваним	**Слід уникати одночасного застосування у пацієнтів з печінковою або нирковою патологією.** Для лікування нападів подагри слід застосовувати колхіцин у дозі 0,6 мг одноразово, потім 0,3 мг через 1 годину. Не рекомендовано повторювати дозу протягом мінімум трьох днів. Для профілактики нападів подагри, за умови, що початкова доза колхіцину становила 0,6 мг 2 рази/добу, слід зменшити дозу колхіцину до 0,3 мг 1 раз/добу; якщо колхіцин застосовували у дозі 0,6 мг 1 раз/добу, слід зменшити дозу до 0,3 мг через день. Для лікування середземноморської лихоманки не слід перевищувати дозу колхіцину 0,6 мг 1 раз/добу або 0,3 мг 2 рази/добу.
Флібансерин	EVG/c, EVG + ІП/r	↑флібансерину є очікуваним	**Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.**
Метформін	DTG	DTG (50 мг 1 раз/добу) плюс метформін (500 мг 2 рази/добу): ↑AUC метформіну на 79%, ↑C_{max} на	Слід обмежити дозу метморфіну до 1000 мг/добу. При початку/припиненні застосування DTG у пацієнтів, які отримують метформін, може знадобитись

Назва/клас супутнього препарату	ІПЛІ	Вплив на концентрації ІПЛІ та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
		66%; DTG (50 мг 2 рази/добу) плюс метформін (500 мг 2 рази/добу): ↑AUC метформіну у 2,4 разу, ↑C_{max} у 2 рази	коригування дози метформіну для підтримання належного глікемічного контролю та/або мінімізації симптомів з боку ШКТ.
Добавки, що містять полівалентні катіони (Mg, Al, Fe, Ca, Zn, зокрема мультивітаміни з мінералами) (рекомендації щодо застосування з антацидами, що містять Al, Mg та Ca, *див.* у пункті «Засоби для зниження кислотності» цієї таблиці)	Усі ІПЛІ	↓ІПЛІ є можливим; ↔DTG, коли застосовується з добавкою Ca або Fe під час їди.	Якщо одночасне застосування є необхідним, слід призначати ІПЛІ мінімум за 2 години до або мінімум через 6 годин після добавок, що містять полівалентні катіони, включаючи (без обмеження такими) такі продукти: катіон-вмісні проносні засоби; добавки Fe, Ca або Mg; сукральфат. Слід проводити моніторинг щодо вірусологічної ефективності. DTG та добавки із вмістом Ca або Fe можна приймати під час їди. Багато пероральних полівітамінів також містять у різній кількості полівалентні катіони; ступінь і значущість хелації – невідомі.
Сальметерол	EVG/c, EVG + ІП/r	↑сальметеролу є можливим	**Слід уникати одночасного прийому** через можливе підвищення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, пов’язаних із застосуванням сальметеролу.

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Таблиця 19е. Взаємодія антагоністу CCR5 (маравірок)
з іншими препаратами (зокрема з антиретровірусними)
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Назва/клас супутнього препарату	Антагоніст CCR5	Вплив на концентрації антагоністу CCR5 та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Протисудомні засоби			
Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн	MVC	↓MVC є можливим	При використанні з потужним інгібітором CYP3A слід застосовувати MVC в дозі 600 мг 2 рази/добу або альтернативний протиепілептичний препарат.
Протигрибкові засоби			
Ісавуконазол	MVC	↑MVC є можливим	Слід розглянути можливість зменшення дози MVC до 150 мг 2 рази/добу.
Ітраконазол	MVC	↑MVC є можливим	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
Посаконазол	MVC	↑MVC є можливим	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
Вориконазол	MVC	↑MVC є можливим	Слід розглянути можливість зменшення дози MVC до 150 мг 2 рази/добу.
Протимікобактеріальні препарати			
Кларитроміцин	MVC	↑MVC є можливим	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
Рифабутин	MVC	↓MVC є можливим	При використанні з потужним індуктором або інгібітором CYP3A слід застосовувати MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу. При використанні з потужним інгібітором CYP3A слід застосовувати MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
Рифампін	MVC	↓AUC MVC на 64%	**Одночасний прийом не рекомендовано.** Якщо одночасний прийом є необхідним, слід застосовувати MVC в дозі 600 мг 2 рази/добу. При одночасному прийомі з потужним інгібітором CYP3A слід застосовувати MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу.
Рифапентин	MVC	↓MVC є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
ППІД щодо ВГС			
DCV	MVC	↔MVC є очікуваним; ↔DCV є очікуваним	Жодних коригувань дози для DCV. Рекомендовано застосування MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу
Дасабувір + омбітасвір/ паритапревір/ RTV	MVC	↑MVC є очікуваним	**Одночасний прийом не рекомендовано.**

Назва/клас супутнього препарату	Антагоніст CCR5	Вплив на концентрації антагоністу CCR5 та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
Елбасвір/ гразопревір	MVC	Н/Д	На сьогодні не існує рекомендацій щодо дозування.
Ледиспавір/ софосбувір	MVC	↔MVC є очікуваним	MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу.
Сімепревір	MVC	↔MVC є очікуваним	MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу.
Софосбувір	MVC	↔MVC є очікуваним	MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу.
Галенові препарати			
Звіробій	MVC	↓MVC є можливим	**Одночасний прийом не рекомендовано.**
Гормональні контрацептиви			
Гормональні контрацептиви	MVC	Істотний вплив на етинілестрадіол або левоноргестрел відсутній	Комбінація є безпечною для застосування.
ІПЛІ			
EVG/c	MVC	↑MVC є можливим	**Слід уникати одночасного прийому.**
EVG + ІП/r	MVC	Н/Д	Рекомендації щодо одночасного застосування MVC та ІП/r *див.* у пункті «ІП».
RAL	MVC	↓AUC MVC на 21%; ↓AUC RAL на 37%	Стандартне дозування.
ННІЗТ			
EFV	MVC	↓AUC MVC на 45%	MVC в дозі 600 мг 2 рази/добу.
ETR	MVC	↓AUC MVC на 53%	MVC в дозі 600 мг 2 рази/добу (за відсутності потужного інгібітору CYP3A).
NVP	MVC	↔AUC MVC	Без ІП ВІЛ: MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу. З ІП ВІЛ (крім TPV/r): MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
ІП			
ATV, ATV/r, ATV/c	MVC	При застосуванні ATV (непосиленого): ↑AUC MVC на 257%; при застосуванні ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: ↑AUC MVC на 388%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
DRV/r або DRV/c	MVC	При застосуванні DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↑AUC MVC на 305%; при застосуванні DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та ETR: ↑AUC MVC на 210%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.

Назва/клас супутнього препарату	Антагоніст CCR5	Вплив на концентрації антагоністу CCR5 та/або супутнього препарату	Рекомендації щодо дозування та клінічні коментарі
FPV, FPV/r	MVC	При застосуванні FPV (700 мг) + RTV (100 мг) та MVC (300 мг) 2 рази/добу: ↑AUC MVC на 149%, ↑C_{min} на 374%; при застосуванні FPV (1400 мг) + RTV (200 мг) та MVC (300 мг) 1 раз/добу: ↑AUC MVC на 126%, ↑C_{min} на 80%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
LPV/r	MVC	↑AUC MVC на 295%; при застосуванні LPV/r та EFV: ↑AUC MVC на 153%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
RTV	MVC	При застосуванні RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↑AUC MVC на 161%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
SQV/r	MVC	При застосуванні SQV (1000 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↑AUC MVC на 877%; при застосуванні SQV (1000 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та EFV: ↑AUC MVC на 400%	MVC в дозі 150 мг 2 рази/добу.
TPV/r	MVC	При застосуванні TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу: ↔AUC MVC	MVC в дозі 300 мг 2 рази/добу.

Примітка. FPV є проліками APV.

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Таблиця 20а. Взаємодія ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з інгібіторами протеази [a]

(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

ІП		ННІЗТ			
		EFV	**ETR**	**NVP**	**RPV [a]**
ATV (непо-силений)	ФК-дані	EFV: без істотних змін; ↓AUC ATV на 74%	↑AUC ETR на 50%, ↑C_{min} на 58%; ↓AUC ATV на 17%, ↓C_{min} на 47%	↓ATV є можливим	↑RPV є можливим
	Доза	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	**Стандартні дози**
ATV/c	ФК-дані	↓ATV; ↓COBI	↓ATV; ↓COBI	↓COBI	↑RPV є можливим; ↔ATV є очікуваним
	Доза	Стандартна доза EFV; пацієнти, які раніше не отримували АРТ: ATV (400 мг) + COBI (150 мг) 1 раз/добу; **слід уникати одночасного прийому у пацієнтів, які раніше отримували АРТ**	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	**Стандартні дози**
ATV/r	ФК-дані	ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: концентрації ATV подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні з непосиленим ATV без EFV	ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: • ↑AUC ETR та C_{min} на ~30% (обидва); • ↔AUC ATV, ↓C_{min} на 18%	ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: • ↓AUC ATV на 42%, ↓C_{min} на 72%; • ↑AUC NVP на 25%	↑RPV є можливим
	Доза	Стандартна доза EFV; у пацієнтів, що раніше не отримували АРТ: ATV (400 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу; **слід уникати одночасного прийому у пацієнтів, які раніше отримували АРТ**	Стандартна доза ETR; ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу.	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
DRV/c	ФК-дані	↓DRV є можливим; ↓COBI є можливим	Вплив на DRV невідомий; ↓COBI є можливим	Вплив на DRV невідомий; ↓COBI є можливим	↔DRV є очікуваним; ↑RPV є можливим
	Доза	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
DRV/r	ФК-дані	DRV (300 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↑AUC EFV на 21%; • ↓AUC DRV на 13%, ↓C_{min} на 31%	ETR (100 мг) 2 рази/добу з DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↓AUC ETR на 37%, ↓C_{min} на 49%; • DRV: без істотних змін	DRV (400 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↑AUC NVP на 27%, ↑C_{min} на 47%; • ↑AUC DRV на 24% [b]	RPV (150 мг) 1 раз/добу з DRV (800 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: • ↑AUC RPV на 130%, ↑C_{min} на 178%; • DRV: без істотних змін

ІП		ННІЗТ			
		EFV	**ETR**	**NVP**	**RPV [a]**
	Доза	Клінічна значущість невідома. Слід застосовувати стандартні дози та проводити ретельний моніторинг пацієнта. Слід розглянути можливість моніторингу рівнів препарату.	Стандартні дози. Безпечність та ефективність цієї комбінації попри ↓ETR було встановлено в клінічному випробуванні.	Стандартні дози	Стандартні дози
FPV, FPV/r	ФК-дані	FPV (1400 мг) + RTV (200 мг) 1 раз/добу: ↓C_{min} APV на 36%	FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↑AUC APV на 69%, ↑C_{min} на 77%	FPV (непосилений) (1400 мг) 2 рази/добу: • ↑AUC NVP на 29%; • ↓AUC APV на 33%; FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↑C_{min} NVP на 22%	FPV (непосилений) або FPV/r: ↑RPV є можливим
	Доза	FPV (1400 мг) + RTV (300 мг) 1 раз/добу або FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу; стандартна доза EFV	**Слід уникати одночасного прийому з FPV та FPV/r**	FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу; стандартна доза NVP	Стандартні дози
LPV/r	ФК-дані	Таблетки LPV/r (500/125 мг) [c] 2 рази/добу: концентрація LPV подібна до тієї, що спостерігається при застосуванні з LPV/r (400/100 мг) 2 рази/добу без EFV	Таблетки LPV/r: • ↓AUC ETR на 35% (зіставно зі зниженням при застосуванні з DRV/r); • ↓AUC LPV на 13%	Капсули LPV/r: ↓AUC LPV на 27%, ↓C_{min} на 51%	RPV (150 мг) 1 раз/добу з капсулами LPV/r: • ↑AUC RPV на 52%, ↑C_{min} на 74%; • LPV без істотних змін
	Доза	Таблетки LPV/r (500/125 мг) [c] 2 рази/добу; LPV/r пероральний розчин (533/133 мг) 2 рази/добу; стандартна доза EFV	Стандартні дози	Таблетки LPV/r (500/125 мг) [c] 2 рази/добу; пероральний розчин LPV/r (533/133 мг) 2 рази/добу; стандартна доза NVP	Стандартні дози
SQV (застосовувати тільки з RTV)	ФК-дані	SQV (1200 мг) 3 рази/добу: • ↓AUC EFV на 12%; • ↓AUC SQV на 62%	SQV (1000 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↓AUC ETR на 33%, ↓C_{min} на 29%; • ↔AUC SQV; ↓ETR подібні до таких при застосуванні DRV/r	SQV (600 мг) 3 рази/добу: • NVP без істотних змін; • ↓AUC SQV на 24%	↑RPV є можливим
	Доза	SQV (1000 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу	SQV (1000 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу	Дозу для SQV/r не встановлено	Стандартні дози
TPV (застосовувати тільки з RTV)	ФК-дані	TPV (500 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • EFV без істотних змін; • ↓AUC TPV на 31%, ↓C_{min} на 42%; TPV (750 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу:	TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу: • ↓AUC ETR на 76%, ↓C_{min} на 82%; • ↑AUC TPV на 18%, ↑C_{min} на 24%	TPV (250 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу або TPV (750 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • NVP: без істотних змін; • TPV: дані відсутні	↑RPV є можливим

ІП		ННІЗТ			
		EFV	**ETR**	**NVP**	**RPV [a]**
		• EFV: без істотних змін; • TPV: без істотних змін			
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози	Стандартні дози

Примітка. DLV, IDV та NFV **не включено** до цієї таблиці. Щодо взаємодії DLV, IDV та NFV *див.* видані FDA аркуші-вкладки до упаковок цих препаратів з інформацією про їх застосування.

[a] Затверджена доза RPV – 25 мг 1 раз/добу. Більшість досліджень ФК-взаємодії проводили із застосуванням RPV в дозі 75–150 мг.
[b] На основі порівняння даних досліджень.
[c] Рекомендовано застосовувати комбінацію: дві таблетки LPV/r (200/50 мг) + одна таблетка LPV/r (100/25 мг) для отримання сукупної дози LPV/r (500/125 мг).

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Таблиця 20b. Взаємодія між інгібіторами перенесення ланцюга інтегрази та ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази або інгібіторами протеази

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

АРВ-препарати за класом		ІПЛІ			
		DTG	**EVG/c**	**EVG (при застосуванні з ІП/r)**	**RAL**
ННІЗТ					
EFV	ФК-дані	Із DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 57%, ↓C_{min} на 75%	↑ або ↓EVG, COBI, EFV є можливим	↓EVG є очікуваним	↓AUC RAL на 36%
	Доза	У пацієнтів без резистентності до ІПЛІ: DTG (50 мг) 2 рази/добу; у пацієнтів з певною резистентністю до ІПЛІ [a] або клінічною підозрою на резистентність до ІПЛІ слід розглянути можливість застосування альтернативної комбінації	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
ETR	ФК-дані	ETR (200 мг) 2 рази/добу + DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 71%, ↓C_{min} на 88%; ETR (200 мг) 2 рази/добу з DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 25%, ↓C_{min} на 37%; ETR (200 мг) 2 рази/добу з LPV (400 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↑AUC DTG 11%, ↑C_{min} на 28%	↑ або ↓EVG, COBI, ETR є можливим	Значна взаємодія між EVG/r та ETR відсутня	↓C_{min} ETR на 17%; ↓C_{min} RAL на 34%
	Доза	**Слід уникати одночасного прийому ETR та DTG без паралельного прийому ATV/r, DRV/r або LPV/r;** у пацієнтів без резистентності до ІПЛІ: DTG (50 мг) 1 раз/добу з ETR (паралельно з ATV/r, DRV/r або LPV/r). у пацієнтів з явною резистентністю до ІПЛІ [a] або клінічною підозрою на резистентність до ІПЛІ: DTG (50 мг) 2 рази/добу з ETR (паралельно з ATV/r, DRV/r або LPV/r)	**Слід уникати одночасного прийому**	Можливе одночасне застосування EVG з ETR + ATV/r, DRV/r або LPV/r; EVG: стандартна доза залежить від супутнього ІП (*див.* нижче)	Стандартні дози
NVP	ФК-дані	Із DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 19%, ↓C_{min} на 34%	↑ або ↓EVG, COBI, NVP є можливим	↓EVG є можливим	Н/Д

АРВ-препарати за класом		ІПЛІ			
		DTG	**EVG/c**	**EVG (при застосуванні з ІП/r)**	**RAL**
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
RPV	ФК-дані	Із DTG (50 мг) 1 раз/добу: • ↔AUC DTG, ↑C_{min} на 22%; • ↔AUC RPV, ↑C_{min} на 21%	↑ або ↓EVG, COBI, RPV є можливим	↑RPV є очікуваним	↔RPV ↑C_{min} RAL на 27%
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG: стандартна доза залежить від супутнього ІП (*див.* нижче); RPV: стандартна доза	Стандартні дози
ІП					
ATV/c	ФК-дані	Н/Д	ATV/c + EVG/c: Н/Д	Н/Д	Н/Д
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
ATV, ATV/r	ФК-дані	ATV (непосилений) + DTG (30 мг) 1 раз/добу: ↑AUC DTG на 91%, ↑C_{min} на 180%; ATV (300 мг) + RTV (100 мг) + DTG (30 мг) 1 раз/добу: ↑AUC DTG на 62%, ↑C_{min} на 121%	↑ або ↓EVG, COBI, ATV є можливим	EVG (85 мг) при застосуванні з ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: • ↔AUC EVG, ↑C_{min} на 38%; • ↔AUC та C_{min} ATV	З ATV (непосиленим): ↑AUC RAL на 72%; з ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу: ↑AUC RAL на 41%
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG (85 мг) 1 раз/добу; ATV (300 мг) + RTV (100 мг) 1 раз/добу	Стандартні дози.
DRV/c	ФК-дані	Н/Д	DRV/c + EVG/c: ↓EVG є можливим	Н/Д	Н/Д
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	**Слід уникати одночасного прийому**	Стандартні дози
DRV/r	ФК-дані	DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу з DTG (30 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 22%, ↓C_{min} на 38%	↑ або ↓EVG, COBI, DRV є можливим	EVG (125 мг) 1 раз/добу з DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↔AUC та C_{min} EVG; • ↔AUC та C_{min} DRV	З DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: ↓AUC RAL на 29%, ↑C_{min} на 38%
	Доза	Стандартні дози; DRV/r 1 або 2 рази/добу	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG (150 мг) 1 раз/добу; DRV (600 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу	Стандартні дози
FPV, FPV/r	ФК-дані	При застосуванні FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 35%, ↓C_{min} на 49%	↑ або ↓EVG, COBI, FPV є можливим	Значна взаємодія з FPV та EVG відсутня	FPV: істотний вплив відсутній
	Доза	У пацієнтів без резистентності до ІПЛІ: DTG (50 мг) 2 рази/добу;	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG (150 мг) 1 раз/добу; FPV (700 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу	Стандартні дози

АРВ-препарати за класом		ІПЛІ			
		DTG	**EVG/c**	**EVG (при застосуванні з ІП/r)**	**RAL**
		У пацієнтів з явною резистентністю до ІПЛІ [а] або клінічною підозрою на резистентність до ІПЛІ слід розглянути можливість застосування альтернативної комбінації			
LPV/r	ФК-дані	При застосуванні LPV (400 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу та DTG (30 мг) 1 раз/добу: DTG: істотний вплив відсутній	↑ або ↓EVG, COBI, LPV є можливим; RTV та COBI мають схожий вплив на CYP3A	EVG (125 мг) 1 раз/добу з LPV (400 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу: • ↑AUC EVG на 75%, ↑C_{min} на 138%; • ↔AUC та C_{min} LPV	↓RAL; ↔LPV/r.
	Доза	Стандартні дози: LPV/r 1 або 2 рази/добу	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG (85 мг) 1 раз/добу; LPV (400 мг) + RTV (100 мг) 2 рази/добу	Стандартні дози
SQV/r	ФК-дані	Н/Д	↑ або ↓EVG, COBI, SQV є можливим; RTV та COBI мають схожий вплив на CYP3A	Н/Д	Н/Д
	Доза	Стандартні дози	**Слід уникати одночасного прийому**	Відсутні рекомендації щодо дозування	Стандартні дози
TPV/r	ФК-дані	При застосуванні TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу та DTG (50 мг) 1 раз/добу: ↓AUC DTG на 59%, ↓C_{min} на 76%	↑ або ↓EVG, COBI, TPV є можливим; RTV та COBI мають схожий вплив на CYP3A	EVG (200 мг) 1 раз/добу з TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу: • ↔AUC та C_{min} EVG; • ↔AUC та C_{min} TPV	При застосуванні TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу: ↓AUC RAL на 24%
	Доза	У пацієнтів без резистентності до ІПЛІ: DTG (50 мг) 2 рази/добу; у пацієнтів з явною резистентністю до ІПЛІ [а] або клінічною підозрою на резистентність до ІПЛІ слід розглянути можливість застосування альтернативної комбінації	**Слід уникати одночасного прийому**	EVG (150 мг) 1 раз/добу; TPV (500 мг) + RTV (200 мг) 2 рази/добу	**Стандартні дози**

[а] За отриманням детальної інформації *див.* виданий FDA аркуш-вкладку до упаковки DTG.

Умовні позначення:
↑ – підвищення рівня;
↓ – зниження рівня;
↔ – без змін.

Коментар робочої групи МОЗ України

Інші відомості щодо взаємодії препаратів, більш докладні дані щодо ФК-взаємодії та зміни дозування можна знайти на сайті на www.hiv-druginteractions.org (Університет Ліверпуля).

Профілактика вторинної передачі ВІЛ

(Останнє оновлення – 27 березня 2012 р.; останній перегляд – 27 березня 2012 р.)

Незважаючи на значний прогрес у профілактиці та лікуванні ВІЛ-інфекції у США, рівень появи нових випадків інфікування залишився стабільним *(1–2)*. Хоча більш ранні профілактичні втручання були переважно поведінковими, нещодавно отримані дані свідчать про потужний вплив АРТ щодо передачі ВІЛ. Найбільш ефективною стратегією контролю за поширенням ВІЛ буде, ймовірно, поєднання поведінкових, біологічних та фармакологічних втручань *(3)*.

Профілактичне консультування

Консультування та супутні поведінкові втручання для ЛЖВ можуть знизити рівень ризикованої поведінки, пов'язаної з вторинною передачею ВІЛ. Кожна зустріч з пацієнтом надає лікарю можливості повторно наголосити на необхідності профілактики ВІЛ, але за даними багатьох досліджень, профілактичним консультуванням у клінічній практиці часто нехтують *(4–5)*. Хоча здійснення ефективних профілактичних втручань в умовах перевантаженості клініки може бути проблематичним, лікарям слід усвідомлювати, що пацієнти часто очікують від них інформації щодо профілактики ВІЛ. На сьогодні доступні численні підходи до профілактичного консультування, включаючи офіційні рекомендації Центрів з контролю та профілактики захворювань США щодо включення профілактики ВІЛ у роботу медичних закладів. Було доведено ефективність таких втручань для зміни ризикованої статевої поведінки *(6–8)* та здатності підтримувати самостійну зміну поведінки невдовзі після встановлення діагнозу *(9)*.

Кампанія Центрів з контролю та профілактики захворювань США «Профілактика – це лікування» (http://www.actagainstaids.org/provider/pic/index.html) допомагає надавачам послуг (та членам мультидисциплінарної команди з лікування) інтегрувати прості методи профілактики передачі вірусу ВІЛ-інфікованими пацієнтами у рутинний догляд. Ці профілактичні втручання розроблено для зниження ризику вторинної передачі ВІЛ через статеві контакти. Втручання загалом розроблено для впровадження на рівні громади або групи, але деякі з них можна адаптувати та використовувати у лікарняних закладах силами мультидисциплінарної команди з лікування.

Необхідність скринінгу на ризиковану поведінку

Візит до закладу первинної допомоги надає можливість провести скринінг пацієнтів на поточну поведінку щодо споживання наркотиків та статевих контактів, високоризиковану щодо передачі ВІЛ. Рутинний скринінг, симптоматичне тестування та лікування ІПСШ, як рекомендовано Центрами з контролю та профілактики захворювань США *(10)*, залишаються суттєвим доповненням до профілактичного консультування. Наявність виразок на статевих органах може сприяти передачі ВІЛ, а ІПСШ можуть підвищувати вірусне навантаження ВІЛ у плазмі крові та генітальних виділеннях *(7, 11–13)*. Вони також є об'єктивним доказом незахищених статевих контактів, що є підставою для профілактичного консультування.

Коментар робочої групи МОЗ України

> У настанові EACS (2017 р.) рекомендовано: «Для всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які живуть статевим життям, скринінг на ІПСШ повинен проводитися при встановленні діагнозу ВІЛ, надалі – щорічно або в разі появи ознак ІПСШ. Діагностика повинна проводитися відповідно до місцевих або національних рекомендацій. ВІЛ-інфікованих осіб слід обстежувати на такі ІПСШ: хламідіоз, гонорею, ВГВ та ВГС, вірус папіломи людини, вірус герпесу 2-го типу, сифіліс».

Роль споживання наркотиків та алкоголю у підвищенні рівня ризикованої поведінки та передачі ВІЛ було переконливо підтверджено серед багатьох груп населення *(14–18)*; отже, ефективне консультування людей, що вживають наркотики ін'єкційним та неін'єкційним

шляхом, є надзвичайно важливим для запобігання передачі ВІЛ. Важливо визначити, який наркотик(и) споживає пацієнт, адже відповідно до типу наркотику можуть змінюватися поширеність ВІЛ, ризик передачі, ризикована поведінка, показники передачі та можливість фармакологічного втручання *(19–21)*. Стратегії зниження ризику для ЛВНІ, на додаток до використання презервативів, включають програми обміну голок та шприців та вказівки щодо очищення ін'єкційного інструментарію. Також існують докази ефективності втручань, спрямованих на зниження ризикованої поведінки при споживанні ін'єкційних наркотиків. Втручання включають як поведінкові стратегії (*14–15, 22)*, так і опіоїдну замісну терапію метадоном чи бупренорфіном *(23, 24)*. Для людей, що вживають кокаїн та метамфетаміни, на сьогодні не виявлено успішних фармакологічних втручань; для споживачів цих типів наркотиків найкращий ефект демонструють поведінкові та когнітивні інтервенції *(25–27)*. З огляду на значущий вплив споживання кокаїну та метамфетаміну на ризиковану статеву поведінку, важливо посилювати стратегії зниження ризикованої статевої поведінки *(14–18, 28)*.

Коментар робочої групи МОЗ України

> У настанові EACS (2017 р.) визначено: «Використання жіночого або чоловічого презервативу є ефективним засобом для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують або не отримують лікування.
>
> Проведення ПКП рекомендовано в усіх випадках незахищеного анального або вагінального сексу, коли в одного партнера визначається вірусне навантаження ВІЛ, а другий партнер є серонегативним. Починати необхідно якомога раніше, не пізніше ніж через 72 години після статевого контакту».

Антиретровірусна терапія як профілактика

АРТ може відігравати важливу роль у профілактиці передачі ВІЛ. Найнижчі рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові пов'язувалися зі зменшенням концентрації вірусу в генітальних виділеннях *(29–32)*. Обсерваційні дослідження продемонстрували зв'язок між низьким рівнем ВІЛ РНК у сироватці крові або генітальних виділеннях та зниженням частоти передачі ВІЛ у серодискордантних гетеросексуальних парах *(29, 33–34)*. Екологічні дослідження спільнот з відносно високою концентрацією ЧСЧ та ЛВНІ вказують на те, що підвищення рівня впровадження АРТ пов'язано зі зниженням вірусного навантаження у спільноті та зниженням кількості виникнення нових випадків встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції *(35–37)*. Ці дані свідчать, що при вірусному навантажені в особи менше 400 копій/мл ризик передачі ВІЛ є низьким *(35, 38)*, але величина порогового значення, після якого передача вірусу унеможливлюється, невідома. Крім того, припускається, що для ефективної профілактики передачі ВІЛ:

1) АРТ здатна стабільно протягом тривалого часу пригнічувати віремію;
2) рівень дотримання ефективної схеми АРТ є високим;
3) немає супутніх ІПСШ.

Важливо, що виявлення РНК ВІЛ-1 у генітальних виділеннях було відзначено в осіб з контрольованим рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові; також існують дані щодо різниці в концентраціях більшості АРВ-препаратів у плазмі крові та тканинах статевих органів *(30, 39)*. Повідомлялося про щонайменше один випадок передачі ВІЛ від пацієнта з пригніченим вірусним навантаженням моногамному неінфікованому статевому партнерові *(40)*.

У випробуванні HPTN 052 серед ВІЛ-дискордантних пар ВІЛ-інфікованих партнерів, які не отримували АРТ та мали кількість клітин CD4 від 350 до 550 клітин/мм^3, було рандомізовано для початку або відкладення АРТ. У цьому дослідженні серед осіб, в яких було розпочато АРТ, рівень передачі ВІЛ неінфікованим партнерам знизився на 96% *(3)*. Майже всі учасники перебували у гетеросексуальних стосунках, усі одержували консультування щодо зниження ризиків, абсолютна кількість випадків передачі ВІЛ була

низькою: 1 випадок серед осіб, що почали терапію, та 27 – серед осіб, що відклали її. Упродовж дослідження показник вірусологічної невдачі не перевищував 5%, що значно нижче, ніж загалом в осіб, які знаходяться на АРТ. Цей низький показник вірусологічної невдачі свідчить про високі рівні дотримання режиму АРТ у дослідженні, чому може сприяти частота контрольних візитів (візити до лікувального закладу були щомісячні) та наявність в учасників почуття обов'язку захистити своїх неінфікованих партнерів. Отже, слід з обережністю тлумачити те, якою мірою АРТ для ВІЛ-інфікованого партнера захищає серонегативних партнерів в умовах, де дотримання режиму, а отже, і показник стійкого пригнічення вірусного навантаження може бути нижчим. Крім того, щодо ВІЛ-інфікованих ЧСЧ та ЛВНІ дані біологічних та обсерваційних досліджень вказують на те, що пригнічувальна АРТ повинна також захищати від передачі ВІЛ, але фактичний ступінь захисту не було визначено.

Рівень ризикованої щодо ВІЛ поведінки може підвищуватися одночасно з доступністю потужної комбінованої АРТ, у деяких випадках майже подвоюючись порівняно з періодом до появи високоефективної терапії *(9)*. Метааналіз показав, що поширеність незахищених статевих контактів підвищилася у ВІЛ-інфікованих осіб, які вважали, що отримання АРТ або пригнічення вірусного навантаження захищає їх від передачі ВІЛ *(41)*. Зміни ставлення щодо ризикованої поведінки у бік менш безпечних статевих контактів з моменту появи високоефективної АРТ посилюють роль профілактичного консультування щодо ВІЛ за ініціативи надавача послуг. З поширенням визнання того, що ефективне лікування знижує ризик передачі ВІЛ, надзвичайно важливо, щоб лікарі допомагали пацієнтам зрозуміти, що стійке вірусне навантаження нижче рівня визначення кардинально знижує рівень ВІЛ у генітальних виділеннях та крові, але не гарантує його абсолютної відсутності, а отже, неможливості передати ВІЛ іншим *(41, 42)*.

Максимальне пригнічення віремії залежить не тільки від потужності застосованої АРВ-схеми, але й від дотримання пацієнтом режиму призначеної терапії. Неналежне дотримання режиму лікування може призвести до віремії, яка не тільки завдає шкоди пацієнту, але й підвищує ймовірність передачі ним вірусу (зокрема резистентних штамів) через статеві контакти або спільне користування голками. Скринінг та лікування поведінкових станів, що можуть вплинути на дотримання режиму (депресія, споживання алкоголю та наркотиків), покращують загальний стан здоров'я та знижують ризик вторинної передачі.

Коментар робочої групи МОЗ України

Опубліковані в настанові IAS (2016 р.) нові результати дослідження PARTNER, що вивчало рівень контагіозності ВІЛ-інфікованих осіб, які знаходяться на АРТ, вселяють упевненість у тому, що особи з невизначальним вірусним навантаженням не є джерелом ВІЛ-інфекції для своїх статевих партнерів і ризик інфікування може прямувати до нуля.

Дослідження проводилось серед серодискордантних пар (пар, в яких один з партнерів ВІЛ-інфікований) з метою вивчення ефективності стратегії «АРТ з метою профілактики». За результатами, опублікованими у 2014 р., відзначено відсутність випадків зараження ВІЛ-інфекцією серед пар, що практикують незахищений секс, за умови, що у ВІЛ-інфікованого партнера встановлено невизначальне вірусне навантаження.

Останні дані було отримано при спостереженні за 888 парами, 38% з яких були гомосексуальними парами. Середня тривалість періоду спостереження за кожною парою склала 1,6 року. За період спостереження було зареєстровано 11 нових випадків ВІЛ-інфекції, хоча генотипування показало, що в кожному з цих випадків штам вірусу відрізнявся від штаму постійного ВІЛ-інфікованого партнера, тобто припускається, що інфікування походило від невідомого (випадкового) партнера.

Достовірність статистичного аналізу означає, що дослідники поки не готові стверджувати про повну відсутність ризику зараження при досягненні ВІЛ-інфікованим партнером невизначального вірусного навантаження, попри високу ймовірність можливості цього факту; разом з тим, відсутність випадків зараження ВІЛ-інфекцією серед як гетеросексуальних, так і гомосексуальних пар, є чудовим результатом.

Дослідження триватиме протягом ще одного року, при цьому очікується, що остаточні результати буде опубліковано у 2018 р.

Наказ МОЗ України від 22.12.2015 №887 встановлює, що АРТ рекомендовано всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам з метою зниження ризику прогресування захворювання та профілактики передачі ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів (тестування та лікування), відповідно до нової глобальної та регіональної стратегії ЮНЕЙДС Fast-Track та узагальненої настанови ВООЗ (2015 р.).

Висновки

Постійне та ефективне застосування АРТ, що сприяє сталому пригніченню вірусного навантаження, разом із постійним використанням презервативів, більш безпечними практиками споживання наркотиків та статевих контактів, а також виявлення та лікування ІПСШ, – це найголовніші інструменти профілактики передачі ВІЛ через кров та статевим шляхом. З огляду на ці важливі міркування, візити до лікаря дають життєво важливу можливість посилити інформування щодо профілактики ВІЛ, обговорити ризиковану поведінку щодо статевих контактів та споживання наркотиків, діагностувати та лікувати випадкові ІПСШ, повторно повідомляти про важливість дотримання режиму та сприяти відкритій комунікації між лікарем і пацієнтом.

Література

1. Prejean J, Song R, Hernandez A et al. Estimated HIV incidence in the United States, 2006–2009. *PLoS One*, 2011, 6(8): e17502.
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2009. Published February 2011. http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/ Accessed December 7, 2011
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493–505.
4. Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37(Suppl 2): S130–S132.
5. Morin SF, Koester KA, Steward WT et al. Missed opportunities: prevention with HIV-infected patients in clinical care settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36(4): 960–966.
6. Metsch LR, McCoy CB, Miles CC, Wohler B. Prevention myths and HIV risk reduction by active drug users. *AIDS Educ Prev*, 2004, 16(2): 150–159.
7. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD001230.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evolution of HIV/AIDS prevention programs – United States, 1981–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 55(21): 597–603.
9. Gorbach PM, Drumright LN, Daar ES, Little SJ. Transmission behaviors of recently HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 42(1): 80–85.
10. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR–12): 1–110.
11. Tanton C, Weiss HA, Le Goff J et al. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17480.
12. Wright TC, Jr., Subbarao S, Ellerbrock TV et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(3): 279–285.
13. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA*, 1998, 280(1): 61–66.
14. Celentano DD, Latimore AD, Mehta SH. Variations in sexual risks in drug users: emerging themes in a behavioral context. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2008, 5(4): 212–218.
15. Mitchell MM, Latimer WW. Unprotected casual sex and perceived risk of contracting HIV among drug users in Baltimore, Maryland: evaluating the influence of non-injection versus injection drug user status. *AIDS Care*, 2009, 21(2): 221–230.
16. Colfax G, Coates TJ, Husnik MJ et al. Longitudinal patterns of methamphetamine, popper (amyl nitrite), and cocaine use and high-risk sexual behavior among a cohort of san francisco men who have sex with men. *J Urban*

Health, 2005, 82(1 Suppl 1): i62–i70.

17. Mimiaga MJ, Reisner SL, Fontaine YM et al. Walking the line: stimulant use during sex and HIV risk behavior among Black urban MSM. *Drug Alcohol Depend*, 2010, 110(1–2): 30–37.
18. Ostrow DG, Plankey MW, Cox C et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(3): 349–355.
19. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW. Who's getting the message? Intervention response rates among women who inject drugs and/or smoke crack cocaine. *Prev Med*, 2003, 37(2): 119–128.
20. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW, Kidder D. HIV risk reduction among African-American women who inject drugs: a randomized controlled trial. *AIDS Behav*, 2003, 7(1): 73–86.
21. Strathdee SA, Sherman SG. The role of sexual transmission of HIV infection among injection and non-injection drug users. *J Urban Health*, 2003, 80(4 Suppl 3): iii7–iii14.
22. Copenhaver MM, Johnson BT, Lee IC, Harman JJ, Carey MP. Behavioral HIV risk reduction among people who inject drugs: meta-analytic evidence of efficacy. *J Subst Abuse Treat*, 2006, 31(2): 163–171.
23. Hartel DM, Schoenbaum EE. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep*, 1998, 113(Suppl 1): 107–115.
24. Metzger DS, Navaline H, Woody GE. Drug abuse treatment as AIDS prevention. *Public Health Rep*, 1998, 113(Suppl 1): 97–106.
25. Crawford ND, Vlahov D. Progress in HIV reduction and prevention among injection and noninjection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(Suppl 2): S84–S87.
26. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E et al. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 96(3): 222–232.
27. Heinzerling KG, Swanson AN, Kim S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2010, 109(1–3): 20–29.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Methamphetamine Use and Risk for HIV/AIDS. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept. of Health and Human Services. Last Modified: May 3, 2007.
29. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*, 2011, 3(77): 77ra29.
30. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(15): 2050–2054.
31. Graham SM, Holte SE, Peshu NM et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*, 2007, 21(4): 501–507.
32. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 2000, 14(2): 117–121.
33. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR et al. Determinants of Per-Coital-Act HIV-1 Infectivity Among African HIV-1-Serodiscordant Couples. *J Infect Dis*, 2012, 205(3): 358–365.
34. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342(13): 921–929.
35. Das M, Chu PL, Santos GM et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11068.
36. Montaner JS, Lima VD, Barrios R et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet*, 2010, 376(9740): 532–539.
37. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18(1): 81–88.
38. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23(11): 1397–1404.
39. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS*, 2010, 24(16): 2489–2497.
40. Sturmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther*, 13(5): 729–732.

41. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA*, 2004, 292(2): 224–236.

42. Rice E, Batterham P, Rotheram-Borus MJ. Unprotected sex among youth living with HIV before and after the advent of highly active antiretroviral therapy. *Perspect Sex Reprod Health*, 2006, 38(3): 162–167.

Висновок

(Останнє оновлення – 28 січня 2016 р.; останній перегляд – 28 січня 2016 р.)

Комісія ретельно перевірила результати клінічних випробувань терапії ВІЛ-інфекції та вирішила, які зміни слід внести у відповідні рекомендації щодо лікування на основі результатів досліджень. Лікування ВІЛ-інфекції – складна сфера, що швидко розвивається. Де можливо, рекомендації Комісії ґрунтувалися на найкращих доказах проспективних досліджень з визначеними клінічними результатами. За відсутності таких доказів Комісія намагалася давати рекомендації, виходячи з раціональних варіантів лікування ВІЛ-інфекції.

Лікування ВІЛ-інфекції вимагає партнерства та відкритої комунікації. Настанова є лише відправною точкою для прийняття рішень щодо лікування, в яких беруть участь інформовані надавачі медичних послуг та пацієнти. Хоча рекомендації можуть визначити деякі параметри високоякісного лікування, вони не можуть замінити раціональну клінічну оцінку.

У міру проведення та звітування подальших досліджень ці рекомендації будуть оновлені. Комісія очікує, що буде досягнуто прогресу у вдосконаленні схем та стратегій АРТ. Комісія сподівається, що ці рекомендації будуть корисними, та бере на себе зобов’язання постійно їх переглядати та вдосконалювати.

Додаток. Таблиці характеристик препаратів

Додаток, Таблиця 1. Характеристики нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
Абакавір (ABC) *Зиаген* Примітка: доступний у формі таблеток. Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням).	*Зиаген:* • таблетка 300 мг; • пероральний розчин 20 мг/мл.	*Зиаген:* • 300 мг 2 рази/добу; • 600 мг 1 раз/добу. Приймати незалежно від їжі.	Метаболізується за допомогою алкоголь-дегідрогенази та глюкуронілтрансферази. Виведення метаболітів з сечею: 82%. Коригування дози ABC рекомендовано пацієнтам з печінковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	1,5 години/ 12–26 годин.	РГЧ: пацієнти з позитивним результатом тестування на HLA-B*5701 зазнають найвищого ризику. Скринінг на HLA слід проводити до початку прийому ABC. Для пацієнтів з РГЧ в анамнезі повторний початок прийому препарату не рекомендовано. Симптоми РГЧ можуть включати лихоманку, висипання, нудоту, блювання, діарею, біль у животі, дискомфорт, втому або симптоми респіраторних захворювань, таких як біль у горлі, кашель чи задишка. Деякі когортні дослідження вказують на підвищений ризик ІМ при нещодавньому або поточному прийомі ABC, але такий ризик не підтверджується іншими дослідженнями.
(ABC/ZDV/3TC) *Тризивір* Примітка: є доступним.	*Тризивір:* • таблетка (ABC 300 мг + ZDV 300 мг + 3TC 150 мг).	*Тризивір:* • 1 таблетка 2 рази/добу.			
(ABC/3TC) *Епзиком*	*Епзиком:* • таблетка (ABC 600 мг + 3TC 300 мг).	*Епзиком:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
(ABC/3TC/DTG) *Тріумек*	*Тріумек:* • таблетка (ABC 600 мг + 3TC 300 мг + DTG 50 мг).	*Тріумек:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
Диданозин (ddI) *Відекс* *Відекс ЕС*	*Відекс:* • пероральний розчин 10 мг/мл. *Відекс ЕС:* • капсули 125, 200, 250 та 400 мг.	Маса тіла ≥60 кг: • 400 мг 1 раз/добу. З TDF: • 250 мг 1 раз/добу. Маса тіла <60 кг: • 250 мг 1 раз/добу. З TDF: • 200 мг 1 раз/добу. Приймати за 1/2 години до або через 2 години після їди. Примітка: найкраще дозування для перорального розчину – 2 рази/добу (загальна добова доза ділиться на 2 дози).	Виведення з сечею: 50%. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	1,5 години/ >20 годин.	Панкреатит. Периферична нейропатія. Зміни сітківки, неврит зорового нерву. Лактацидоз зі стеатозом печінки та/без панкреатиту (рідко, але потенційно небезпечна для життя токсичність). Нудота, блювання. Можливий зв’язок з нецирозною портальною гіпертензією; в деяких випадках у пацієнтів з’являлося варикозне розширення вен стравоходу. В одному когортному дослідженні відзначено підвищений ризик ІМ під час нещодавнього або поточного прийому ddI, але такий ризик не підтверджується іншими дослідженнями. Резистентність до інсуліну/цукровий діабет.
Емтрицитабін (FTC) *Емтрива*	*Емтрива:* • тверда желатинова капсула 200 мг;	*Емтрива:* • капсула 200 мг 1 раз/добу;	Виведення з сечею: 86%.	10 годин/ >20 годин.	Мінімальна токсичність. Гіперпігментація/

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)	• пероральний розчин 10 мг/мл.	• пероральний розчин 240 мг (24 мл) 1 раз/добу. Приймати незалежно від їжі.	Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).		знебарвлення шкіри. Може виникнути важке загострення гепатиту у коінфікованих ВГВ пацієнтів, які припинили прийом FTC.
(FTC/EFV/TDF) *Атрипла*	*Атрипла:* • таблетка (FTC 200 мг + EFV 600 мг + TDF 300 мг).	*Атрипла:* • 1 таблетка незадовго до сну або перед сном. Приймати на порожній шлунок для зменшення побічних ефектів.			
(FTC/RPV/TDF) *Комплера*	*Комплера:* • таблетка (FTC 200 мг + RPV 25 мг + TDF 300 мг).	*Комплера:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			
(FTC/TAF) *Дескові*	*Дескові:* • таблетка (FTC 200 мг + TAF 25 мг).	*Дескові:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
(FTC/EVG/c/TAF) *Генвойя*	*Генвойя:* • таблетка (FTC 200 мг + EVG 150 мг + COBI 150 мг + TAF 10 мг).	*Генвойя:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) ***Торгова назва***	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування [a]**	**Виведення**	**Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний**	**Побічні ефекти [b]**
(FTC/RPV/TAF) *Одефсі*	*Одефсі:* • таблетка (FTC 200 мг + RPV 25 мг + TAF 25 мг).	*Одефсі:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			
(FTC/EVG/c/TDF) *Стрибілд*	*Стрибілд:* • таблетка (FTC 200 мг + EVG 150 мг + COBI 150 мг + TDF 300 мг).	*Стрибілд:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			
(FTC/TDF) *Трувада*	*Трувада:* • таблетка (FTC 200 мг + TDF 300 мг).	*Трувада:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
Ламівудин (3TC) *Епівір* Примітка: є доступним. Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)	*Епівір:* • таблетки 150 мг та 300 мг; • пероральний розчин 10 мг/мл.	*Епівір:* • 150 мг 2 рази/добу; • 300 мг 1 раз/добу. Приймати незалежно від їди.	Виведення з сечею: 70%. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	5–7 годин/ 18–22 години.	Мінімальна токсичність. Може виникнути важке загострення гепатиту у коінфікованих ВГВ пацієнтів, які припинили прийом 3TC.
(3TC/ZDV) *Комбівір*	*Комбівір:*	*Комбівір:*			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
Примітка: є доступним.	• таблетка (3TC 150 мг + ZDV 300 мг).	• 1 таблетка 2 рази/добу.			
(3TC/ABC) *Епзиком*	*Епзиком:* • таблетка (3TC 300 мг + ABC 600 мг).	*Епзиком:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
(3TC/ZDV/ABC) *Тризивір* Примітка: є доступним.	*Тризивір:* • таблетка (3TC 150 мг + ZDV 300 мг + ABC 300 мг).	*Тризивір:* • 1 таблетка 2 рази/добу.			
(3TC/ABC/DTG) *Тріумек*	*Тріумек:* • таблетка (3TC 300 мг + ABC 600 мг + DTG 50 мг)	*Тріумек:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
Ставудин (d4T) *Зерит* Примітка: є доступним.	*Зерит:* • капсули 15, 20, 30 та 40 мг; • пероральний розчин 1 мг/мл.	Маса тіла ≥60 кг: • 40 мг 2 рази/добу. Маса тіла <60 кг: • 30 мг 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди. Примітка: ВООЗ рекомендує дозування 30 мг 2 рази/добу незалежно від індексу маси тіла.	Виведення з сечею: 50%. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	1 година/ 7,5 години	Периферична нейропатія. Ліпоатрофія. Панкреатит. Лактацидоз/значне збільшення печінки з гепатостеатозом (рідка, але потенційно небезпечна для життя токсичність). Гіперліпідемія. Резистентність до інсуліну/цукровий діабет.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
					Швидко прогресуюча висхідна нервово-м'язова слабкість (рідко).
Тенофовіру алафенамід (TAF) Доступний лише як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)	*Див.* нижче комбіновані препарати з фіксованим дозуванням.	*Див.* нижче комбіновані препарати з фіксованим дозуванням.	Метаболізується за допомогою А-катепсину, субстрату P-gp. Не рекомендовано для пацієнтів з CrCl <30 мл/хв (*див.* Додаток, Таблицю 7).	0,5 години/ 150–180 годин	Ниркова недостатність, синдром Фанконі, проксимальна ринотубулопатія; менш імовірно, ніж при застосуванні TDF. Остеомаляція, зниження МЩКТ; менший вплив, ніж при застосуванні **TDF**. Може виникнути важке загострення гепатиту у коінфікованих ВГВ пацієнтів, які припинили прийом **TAF**. Діарея, нудота, головний біль.
(TAF/FTC) *Дескові*	*Дескові:* • таблетка (FTC 200 мг + TAF 25 мг).	*Дескові:* • 1 таблетка 1 раз/добу.			
(TAF/EVG/c/FTC) *Генвойя*	*Генвойя:* • таблетка (TAF 10 мг + EVG 150 мг + COBI 150 мг + FTC 200 мг).	*Генвойя:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			
(TAF/RPV/FTC) *Одефсі*	*Одефсі:* • таблетка (TAF 25 мг + RPV 25 мг + FTC 200 мг).	*Одефсі:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди.			
Тенофовіру дизопроксил фумарат	*Віреад:* • таблетки 150, 200, 250 та 300 мг;	*Віреад:* • 300 мг 1 раз/добу;	Виведення з сечею – це основний шлях виведення.	17 годин/ >60 годин	Ниркова недостатність, синдром Фанконі, проксимальна ринотубулопатія.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) ***Торгова назва***	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування [a]**	**Виведення**	**Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний**	**Побічні ефекти [b]**
(TDF) *Віреад* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням).	• пероральний порошок 40 мг/г.	• мірна ложка на рівні 7,5 1 раз/добу (мірна ложка видається з кожним рецептом; один рівень містить 1 г перорального порошку). Приймати незалежно від їди. Змішувати пероральний порошок з 60–120 г м'якої їжі, яка не потребує жування (наприклад, яблучне пюре, йогурт). **Не змішувати цей пероральний порошок з рідиною.**	Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).		Остеомаляція, зниження МЩКТ. Може виникнути важке загострення гепатиту у коінфікованих ВГВ пацієнтів, які припинили прийом **TDF.** Астенія, головний біль, діарея, нудота, блювання та метеоризм.
(TDF/EFV/FTC) *Атрипла*	*Атрипла:* • таблетка (TDF 300 мг + EFV 600 мг + FTC 200 мг).	*Атрипла:* • 1 таблетка незадовго до сну або перед сном. Приймати на порожній шлунок для зменшення побічних			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний	Побічні ефекти [b]
		ефектів.			
(TDF/RPV/FTC) *Комплера*	*Комплера:* • таблетка (TDF 300 мг + RPV 25 мг + FTC 200 мг).	*Комплера:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди.			
(TDF/EVG/c/FTC) *Стрибілд*	*Стрибілд:* • таблетка (TDF 300 мг + EVG 150 мг + COBI 150 мг + FTC 200 мг).	*Стрибілд:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди.			
(TDF/FTC) *Трувада*	*Трувада:* • таблетка (TDF 300 мг + FTC 200 мг).	*Трувада:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати незалежно від їди.			
Зидовудин (ZDV) *Ретровір* Примітка: є доступним. Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою	*Ретровір:* • капсула 100 мг; • таблетка 300 мг (доступна лише як генерик); • внутрішньовенний розчин 10 мг/мл; • пероральний розчин 10 мг/мл.	*Ретровір:* • 300 мг 2 рази/добу; • 200 мг 3 рази/добу. Приймати незалежно від їди.	Метаболізується до GAZT. Виведення з сечею у вигляді GAZT. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	1,1 години/ 7 годин	Пригнічення кісткового мозку: макроцитарна анемія або нейтропенія. Нудота, блювання, головний біль, безсоння, астенія. Пігментація нігтів. Лактацидоз/значне збільшення печінки з гепатостеатозом (рідка, але потенційно небезпечна для життя токсичність).

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) ***Торгова назва***	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування [a]**	**Виведення**	**Період напів-виведення у сироватці крові/ внутрішньо-клітинний**	**Побічні ефекти [b]**
та скороченням).					
(ZDV/3TC) *Комбівір* Примітка: є доступним.	*Комбівір:* • таблетка (ZDV 300 мг + 3TC 150 мг).	*Комбівір:* • 1 таблетка 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди.			Гіперліпідемія. Резистентність до інсуліну/цукровий діабет. Ліпоатрофія. Міопатія.
(ZDV/3TC/ABC) *Тризивір* Примітка: є доступним.	*Тризивір:* • таблетка (ZDV 300 мг + 3TC 150 мг + ABC 300 мг).	*Тризивір:* • 1 таблетка 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди.			

[a] Для коригування дози при нирковій або печінковій недостатності *див.* Додаток, Таблицю 7.
[b] *Див.* також Таблицю 14.

Скорочення: GAZT – азидотимідин глюкуронід.

Додаток, Таблиця 2. Характеристики ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
Ефавіренц (EFV) *Сустива* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)	*Сустива:* • капсула 50 та 200 мг; • таблетка 600 мг.	*Сустива:* • 600 мг 1 раз/добу, ввечері або перед сном. Приймати на порожній шлунок для зменшення побічних ефектів.	Метаболізується за допомогою CYP2B6 (переважно), CYP3A4 та CYP2A6. Змішаний індуктор/інгібітор CYP3A4 (більше індуктор, ніж інгібітор). Інгібітори CYP2C9 та CYP2C19; індуктор CYP2B6.	40–55 годин	Висипання [c]. Нейропсихіатричні симптоми [d]. Підвищення рівня трансамінази. Гіперліпідемія. Повідомлялось про хибнопозитивні результати аналізів скринінгу на деякі каннабіноїди та бензодіазепін. Тератогенний у нелюдиноподібних приматів та потенційно тератогенний у першому триместрі вагітності у жінок.
(EFV/TDF/FTC) *Атрипла*	*Атрипла:* • таблетка (EFV 600 мг + TDF 300 мг + FTC 200 мг).	*Атрипла:* • 1 таблетка 1 раз/добу, ввечері або перед сном.			
Етравірин (ETR) *Інтеленс*	• Таблетки 25, 100 та 200 мг.	• 200 мг 2 рази/добу. Приймати після їди.	CYP3A4, CYP2C9, та субстрат CYP2C19. Індуктор CYP3A4; інгібітори CYP2C9 та CYP2C19.	41 година.	Висипання, зокрема SJS [c]. Повідомлялося про випадки РГЧ, з висипанням, структурними змінами, а також іноді з дисфункцією органів (зокрема печінковою недостатністю). Нудота.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Виведення	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
Невірапін (NVP) *Вірамун або вірамун XR* Доступний у формі таблеток 200 мг та пероральної суспензії.	• Таблетка 200 мг; • таблетка 400 мг XR; • пероральна суспензія 50 мг/5 мл.	• 200 мг 1 раз/добу протягом 14 днів (вступний курс); • потім по 200 мг 2 рази/добу або 400 мг (таблетка вірамун XR) 1 раз/добу. Приймати незалежно від їди. Якщо терапію припинено на >7 днів, слід повторити вступний курс. Якщо у пацієнта розвивається висипання від легкого до помірного без системних симптомів, слід продовжувати вступний курс до зникнення висипань, але не довше ніж 28 днів загалом.	Субстрат CYP450, індуктор CYP3A4 та CYP2B6; на 80% виділяється з сечею (глюкуронідовані метаболіти, <5% у незмінному вигляді); 10% з калом.	25–30 годин	Висипання, зокрема SJS [c]. Повідомлялося про випадки симптоматичного гепатиту, включаючи некроз печінки зі смертельним наслідком: • висипання проявляється приблизно в 50% випадків; • виявляється значно частіше у жінок, які раніше не отримували АРТ, з кількістю клітин CD4>250 клітин/мм^3 (до початку прийому NVP), та у чоловіків, які не отримували АРТ, з кількістю клітин CD4>400 клітин/мм^3 (до початку прийому NVP). Терапію NVP не слід починати в таких пацієнтів, крім випадків, коли користь очевидно переважає ризик.
Рилпівірин (RPV) *Едурант* Також доступний як компонент	*Едурант:* • таблетка 25 мг.	*Едурант:* • 25 мг 1 раз/добу. Приймати під час їди.	Субстрат CYP3A4.	50 годин	Висипання [c]. Депресія, безсоння, головний біль. Гепатотоксичність.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) ***Торгова назва***	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування [a]**	**Виведення**	**Період напів-виведення у сироватці крові**	**Побічні ефекти [b]**
комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)					
(RPV/TDF/FTC) *Комплера*	*Комплера:* • таблетка (RPV 25 мг + TDF 300 мг + FTC 200 мг).	*Комплера:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди.			
(RPV/TAF/FTC) *Одефсі*	*Одефсі:* • таблетка (RPV 25 мг + TAF 25 мг + FTC 200 мг).	*Одефсі:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди.			

Примітка. DLV не включено до цієї таблиці. *Див.* виданий FDA аркуш-вкладку до упаковки DLV з відповідною інформацією.

[a] Для коригування дози при нирковій або печінковій недостатності *див.* Додаток, Таблицю 7.
[b] *Див.* також Таблицю 14.
[c] Повідомлялося про рідкісні випадки SJS при застосуванні з більшістю ННІЗТ; найвища частотність висипання спостерігалася при застосуванні з NVP.
[d] Побічні ефекти можуть включати запаморочення, сонливість, безсоння, порушення сну, депресію, суїцидальність (самогубство, спроби самогубства або суїцидальні думки), збентеження, порушення мислення, порушення концентрації, амнезію, збудження, деперсоналізацію, галюцинації та ейфорію. Близько 50% пацієнтів, які приймають EFV, можуть відчувати якісь із цих симптомів. Симптоми звичайно спонтанно зникають через 2–4 тижні, але може знадобитися припинення прийому EFV у невеликого відсотка пацієнтів.

Додаток, Таблиця 3. Характеристики інгібіторів протеази
(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) ***Торгова назва***	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування [a]**	**Шлях виведення/ метаболізму**	**Період напів-виведення у сироватці крові**	**Зберігання**	**Побічні ефекти [b]**
Атазанавір (ATV) *Реватаз* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням.	*Реватаз:* • капсули 100, 150, 200 та 300 мг; • окремий пакетик з пероральним порошком 50 мг.	У пацієнтів, які не отримували АРТ: • ATV 300 мг + RTV 100 мг 1 раз/добу; • ATV 400 мг 1 раз/добу. Із TDF або у пацієнтів, які отримували АРТ: • ATV 300 мг + RTV 100 мг 1 раз/добу. З EFV у пацієнтів, які не отримували АРТ: • ATV 400 мг + RTV 100 мг 1 раз/добу. Приймати під час їди. Для рекомендацій щодо дозування з антагоністами Н2 та ІПП *див.* Таблицю 19a.	Інгібітор та субстрат CYP3A4; слабкий інгібітор CYP2C8; інгібітор UGT1A1. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	7 годин.	Кімнатна температура (до 25° C або 77° F).	Непряма гіпербілірубінемія. Пролонгація інтервалу *P–R*: повідомлялося про першу стадію симптоматичної АВ-блокади. Слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з вже наявними порушеннями провідності або з супутніми препаратами, які можуть зумовити пролонгацію *P–R*. Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Жовчнокам’яна хвороба. Нирковокам’яна хвороба. Ниркова недостатність. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові.
(ATV/c) *Евотаз*	*Евотаз:* • таблетка (ATV 300 мг + COBI 150 мг).	*Евотаз:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди. З TDF: • **не рекомендовано** для пацієнтів з базовим рівнем CrCl<70 мл/хв	ATV: як вказано вище. COBI: субстрат CYP3A, CYP2D6 (мінорний); інгібітор CYP3A.			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
		(*див.* Додаток, Таблицю 7 щодо формули для розрахунку CrCl).				Гіперліпідемія (особливо при посиленні RTV). Шкірне висипання. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (з COBI).
Дарунавір (DRV) *Презиста* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням).	• Таблетки 75, 150, 600 та 800 мг; • пероральна суспензія 100 мг/мл.	У пацієнтів, які отримували або не отримували АТР, без мутацій DRV: • DRV 800 мг + RTV 100 мг 1 раз/добу. У пацієнтів, які отримували АРТ, з однією або більше DRV-резистентними мутаціями: • DRV 600 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу. Непосилений DRV **не рекомендовано.** Приймати під час їди.	Інгібітор та субстрат CYP3A4. Індуктор CYP2C9.	15 годин (при комбінації з RTV).	Кімнатна температура (до 25° C або 77° F).	Шкірне висипання (10%): DRV має сульфаніламідний компонент; повідомлялося про SJS, токсикоепідермальний некроліз, гостре генералізоване екзантематозне пустульозне висипання, а також мультиморфну еритему. Гепатотоксичність. Діарея, нудота. Головний біль. Гіперліпідемія. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. Гіперглікемія.
(DRV/c) *Презкобікс*	*Презкобікс:* • таблетка (DRV 800 мг + COBI 150 мг).	*Презкобікс:* • 1 таблетка 1 раз/добу. Приймати під час їди. **Не рекомендовано** для пацієнтів з однією або більше DRV-резистентними мутаціями.	DRV: як вказано вище. COBI: субстрат CYP3A, CYP2D6 (мінорний); інгібітор CYP3A.			

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
		З TDF: • **не рекомендовано** для пацієнтів з базовим рівнем CrCl<70 мл/хв (*див.* Додаток, Таблицю 7 щодо формули для розрахунку CrCl).				Неправильне засвоєння жирів. Підвищення рівня креатиніну у сироватці крові (з COBI).
Фосампренавір (FPV) *Лексіва* (проліки APV)	• Таблетка 700 мг; • пероральна суспензія 50 мг/мл.	У пацієнтів, які не отримували АРТ: • FPV 1400 мг 2 рази/добу; • FPV 1400 мг + RTV 100–200 мг 1 раз/добу; • FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу. У пацієнтів, які приймали ІП **(дозування для прийому 1 раз/добу не рекомендовано)**: • FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу. З EFV: • FPV 700 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу; • FPV 1400 мг + RTV 300 мг 1 раз/добу.	APV є субстратом, інгібітором та індуктором CYP3A4. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	7,7 години (APV)	Кімнатна температура (до 25° C або 77° F).	Шкірне висипання (12–19%): FPV має сульфаніламідний компонент. Діарея, нудота, блювання. Головний біль. Гіпірліпідемія. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією. Нирковокам’яна хвороба.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
		При застосуванні таблеток: • без RTV (таблетки) приймати незалежно від їди; • з RTV (таблетки) приймати під час їди. При застосуванні пероральної суспензії: • приймати окремо від їжі.				
Індинавір (IDV) *Криксиван*	• Капсули 100, 200 та 400 мг.	• 800 мг кожні 8 годин. Приймати за 1 годину до або через 2 години після їди; можна приймати зі знежиреним молоком або продуктами з низьким вмістом жирів. З RTV: • IDV 800 мг + RTV 100–200 мг 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди.	Інгібітор та субстрат CYP3A4. Рекомендовано коригування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю (*див.* Додаток, Таблицю 7).	1,5–2 години.	Кімнатна температура (до 15–30° C або 59–86° F). Зберігати в сухому місці.	Нирковокам’яна хвороба. Непереносність з боку ШКТ, нудота. Гепатит. Непряма гіпербілірубінемія. Гіперліпідемія. Головний біль, астенія, нечіткий зір, запаморочення, висипання, металевий присмак, тромбоцитопенія, алопеція, а також гемолітична анемія.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
						Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією.
Лопінавір/ ритонавір (LPV/r) *Калетра*	• таблетки LPV 200 мг + RTV 50 мг; • таблетки LPV 100 мг + RTV 25 мг; • пероральний розчин (кожні 5 мл містять LPV 400 мг + RTV 100 мг). Пероральний розчин містить 42% спирту.	• LPV 400 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу; • LPV 800 мг + RTV 200 мг 1 раз/добу. Дозування для прийому 1 раз/добу не рекомендовано для пацієнтів з ≥3 мутаціями, пов'язаними з LPV, вагітних жінок або пацієнтів, які отримують EFV, NVP, FPV, NFV, карбамазепін, фенітоїн або фенобарбітал. З EFV або NVP (для пацієнтів, які отримували чи не отримували ІП): • таблетки LPV/r (500/125 мг) 2 рази/добу (рекомендовано застосовувати	Інгібітор та субстрат CYP3A4.	5–6 годин.	Пероральна таблетка є стабільною при кімнатній температурі. Пероральний розчин є стабільним при температурі 2–8° C (36–46° F) до дати, вказаної на етикетці, але не більше ніж 2 місяці за умови зберігання при кімнатній температурі (до 25° C або 77° F).	Непереносність з боку ШКТ, діарея. Панкреатит. Астенія. Гіперліпідемія (особливо гіпертригліцеридемія). Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. Гіперглікемія. Резистентність до інсуліну/цукровий діабет. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
		комбінацію: 2 таблетки LPV/r (200/50 мг) + 1 таблетка LPV/r (100/25 мг) для отримання загальної дози LPV/r 500/125 мг); • пероральний розчин LPV/r (533/133 мг) 2 рази/добу. При застосуванні таблеток: • незалежно від прийому їжі. При застосуванні перорального розчину: • приймати під час їди.				Пролонгація інтервалу *P–R*. Повідомлялось про пролонгацію інтервалу *Q–T* та двонаправлену тахікардію; проте причинно-наслідковий зв’язок не можна встановити.
Нелфінавір (NFV) *Віracept*	• Таблетки 250 та 625 мг; • пероральний порошок 50 мг/г.	• 1250 мг 2 рази/добу; • 750 мг 3 рази/добу. Рекомендовано розчиняти таблетки у невеликій кількості води, добре розмішати та приймати одразу. Приймати під час їди.	CYP2C19 та субстрат CYP3A4, метаболізований до активного метаболіту M8; інгібітор CYP3A4.	3,5–5 годин.	Кімнатна температура (15–30° C або 59–86° F).	Діарея. Гіперліпідемія. Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
Ритонавір (RTV) *Норвір* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (*див.* лопінавір/ ритонавір).	• Таблетка 100 мг; • капсула 100 мг м'якого гелю; • пероральний розчин 80 мг/мл. Пероральний розчин містить 43% спирту.	Як ФК-посилювач (бустер) інших ІП: • 100–400 мг/добу в одній або двох окремих дозах (щодо конкретних рекомендацій з дозування *див.* інші ІП). При застосуванні таблеток: • приймати під час їди. При застосуванні капсул або перорального розчину: • для покращення переносності приймати під час їди, якщо це можливо.	Субстрат CYP3A4 >CYP2D6; потужний інгібітор CYP3A4, CYP2D6; індуктор CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, а також CYP2C19 та UGT1A1.	3–5 годин.	Таблетки не потребують зберігання в холодильнику. Капсули слід зберігати в холодильнику. Капсули можна залишати при кімнатній температурі (до 25° C або 77° F) не більше 30 днів. **Пероральний розчин не можна зберігати в холодильнику.**	Непереносність з боку ШКТ, нудота, блювання, діарея. Парестезія (навколо рота та в кінцівках). Гіперліпідемія (особливо гіпертригліцеридемія). Гепатит. Астенія. Зміна смакових відчуттів. Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією.
Саквінавір (SQV) *Інвіраз*	• Таблетка 500 мг; • капсула 200 мг.	• SQV 1000 мг + RTV 100 мг 2 рази/добу. Непосилений SQV **не рекомендовано.** Приймати під час їди або через 2 години після їди.	Субстрат CYP3A4	1–2 години.	Кімнатна температура (15–30° C або 59–86° F).	Непереносність з боку ШКТ, нудота, блювання, діарея. Головний біль. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. Гіперліпідемія.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
						Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією. Пролонгація інтервалу *P–R*. Повідомлялось про пролонгацію інтервалу *Q–T* та двонаправлену тахікардію. Пацієнтам, у яких інтервал *Q–T* до початку застосування SQV був >450 мс, не слід призначати SQV.
Типранавір (TPV) *Аптівус*	• Капсула 250 мг; • пероральний розчин 100 мг/мл.	• TPV 500 мг + RTV 200 мг 2 рази/добу. Непосилений TPV **не рекомендовано**. З таблетками RTV: • приймати під час їди. З капсулами або розчином RTV: • приймати незалежно від їди.	Індуктор та субстрат CYP3A4. Інгібітор CYP2D6; CYP3A4, індуктор CYP1A2 та CYP2C19. Сумарний ефект досягається при комбінуванні з RTV (CYP3A4, інгібітор CYP2D6).	6 годин після одноразової дози TPV/r.	Капсули слід зберігати в холодильнику. Капсули можна зберігати при кімнатній температурі (25° C або77° F) не більше 60 днів. **Пероральний розчин не**	Гепатотоксичність: повідомлялося про клінічний гепатит (зокрема про печінкову декомпенсацію та пов’язані з гепатитом летальні наслідки); слід проводити ретельний моніторинг пацієнтів, особливо із вже наявними захворюваннями печінки. Шкірне висипання (3–

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
					можна зберігати в холодильнику або заморожувати. Його слід використати протягом 60 днів після відкриття флакону.	21%): TPV має сульфаніламідний компонент; слід обережно застосовувати у пацієнтів з виявленою алергією до сульфаніламідів. Повідомлялося про рідкісні випадки внутрішньочерепного крововиливу з/без летального наслідку. Ризики включають ураження головного мозку, травми голови, нещодавнє нейрохірургічне втручання, коагулопатію, гіпертонію, алкоголізм та прийом антикоагулянтів або протитромбоцитарних препаратів (зокрема вітаміну Е). Гіперліпідемія. Гіперглікемія. Неправильне засвоєння жирів. Можливе підвищення

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Зберігання	Побічні ефекти [b]
						частотності кровотеч у пацієнтів з гемофілією.

[a] Для коригування дози при печінковій недостатності *див.* Додаток, Таблицю 7.
[b] *Див.* також Таблицю 14.

Додаток, Таблиця 4. Характеристики інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази
(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
Долутегравір (DTG) *Тивікай* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням)	• Таблетка 50 мг.	Пацієнти, які отримували та не отримували АРТ; пацієнти, які не отримували ІПЛІ: • 50 мг 1 раз/добу. Пацієнти, які отримували та не отримували АРТ; пацієнти, які не отримували ІПЛІ; при одночасному прийомі з EFV, FPV/r, TPV/r або рифампіном: • 50 мг 2 рази/добу. Пацієнти які отримували ІПЛІ та мають певні мутації ІПЛІ (*див.* етикетку продукту) або клінічно прогнозовану резистентність до ІПЛІ: • 50 мг 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди.	Опосередковане глюкуронування UGT1A1. Незначний вплив CYP3A4.	~14 годин.	Повідомлялося про випадки РГЧ, включаючи висипання, системні симптоми та дисфункцію органів (зокрема ураження печінки). Безсоння. Головний біль. Депресія та суїцидальні думки (рідко; зазвичай у пацієнтів із вже наявними психіатричними станами).

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
(DTG/ABC/3TC) *Тріумек*	*Тріумек:* • таблетка (DTG 50 мг + ABC 600 мг + 3TC 300 мг).	*Тріумек:* • 1 таблетка на добу незалежно від їди.			
Елвітегравір (EVG) *Вітекта* Також доступний як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (за торговою назвою та скороченням).	• Таблетки 85 та 150 мг.	З ATV/r 1 раз/добу або з LPV/r 2 рази/добу: • 85 мг 1 раз/добу під час їди. З DRV/r, FPV/r або TPV/r 2 рази/добу: • 150 мг 1 раз/добу під час їді. Непосилений EVG **не рекомендовано**.	CYP3A, субстрат UGT1A1/3.	~9 годин.	Нудота. Діарея. Депресія та суїцидальні думки (рідко; зазвичай у пацієнтів із вже наявними психіатричними станами).
(EVG/c/FTC/TAF) *Генвойя*	*Генвойя:* • таблетка (EVG 150 мг + COBI 150 мг + FTC 200 мг + TAF 10 мг).	*Генвойя:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди. **Не рекомендовано** для пацієнтів з CrCl<30 мл/хв (щодо формули для розрахунку CrCl *див.* Додаток, Таблицю 7). **Не рекомендовано для застосування з іншими АРВ-препаратами.**	EVG: як описано вище. COBI: CYP3A, CYP2D6 (мінорний); інгібітор CYP3A.	~13 годин.	

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
EVG/c/FTC/TDF *Стрибілд*	*Стрибілд:* • таблетка (EVG 150 мг + COBI 150 мг + FTC 200 мг + TDF 300 мг).	*Стрибілд:* • 1 таблетка 1 раз/добу під час їди. **Не рекомендовано** для пацієнтів з CrCl <70 мл/хв (*див.* Додаток B, Таблицю 7 щодо формули для розрахунку CrCl). **Не рекомендовано для застосування з іншими АРВ-препаратами**			
Ралтегравір (RAL) *Ісентрес*	• Таблетка 400 мг; • жувальні таблетки 25 та 100 мг; • разовий пакетик 100 мг для пероральної суспензії.	• 400 мг 2 рази/добу. З рифампіном: • 800 мг 2 рази/добу. Приймати незалежно від їди.	Опосередковане глюкуронування UGT1A1.	~9 годин.	Висипання, зокрема SJS, РГЧ та токсикоепідермальний некроліз. Нудота. Головний біль. Діарея. Гіпертермія. Підвищення рівня КФК, м’язова слабкість, а також гострий некроз м’язів. Безсоння. Депресія та суїцидальні думки (рідко; зазвичай у пацієнтів із

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
					вже наявними психіатричними станами).

[a] Для коригування дози при печінковій недостатності *див.* Додаток, Таблицю 7.
[b] *Див.* також Таблицю 14.

Додаток, Таблиця 5. Характеристики інгібітору злиття
(Останнє оновлення – 8 квітня 2015 р.; останній перегляд – 8 квітня 2015 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	**Лікарська форма**	**Рекомендації щодо дозування**	**Період напів-виведення у сироватці крові**	**Виведення**	**Зберігання**	**Побічні ефекти [a]**
Енфувіртид (T-20) *Фузеон*	• Ампули ліофілізованого порошку для ін'єкційного застосування. Кожна ампула містить108 мг T-20; відновлюється з 1,1 мл стерильної води для ін'єкцій для отримання приблизно 90 мг/1 мл.	• 90 мг (1 мл) підшкірно 2 рази/добу.	3,8 години.	Очікується проходження катаболізму до амінокислот, які складають його, з наступною переробкою амінокислот у тілі.	Зберігати при кімнатній температурі (до 25° C або 77° F). Відновлений розчин зберігати в холодильнику при 2–8° C (36–46° F); використати протягом 24 годин.	Місцеві реакції на місці ін'єкції (наприклад, біль, еритема, затвердіння, вузлики та кисти, зуд, синці) майже у 100% пацієнтів. Підвищення частоти виникнення бактеріальної пневмонії. РГЧ (<1% пацієнтів): симптоми можуть включати висипання, жар, нудоту, блювання, лихоманку, озноб, гіпотонію або підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові. Не рекомендовано повторне призначення препарату.

[a] *Див.* також Таблицю 14.

Додаток, Таблиця 6. Характеристики антагоністу CCR5
(Останнє оновлення – 27 березня 2012 р.; останній перегляд – 27 березня 2012 р.)

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Лікарська форма	Рекомендації щодо дозування [a]	Шлях виведення/ метаболізму	Період напів-виведення у сироватці крові	Побічні ефекти [b]
Маравірок (MVC) *Селзентри*	• Таблетки 150 та 300 мг.	• **150 мг 2 рази/добу** при застосуванні з препаратами, які є потужними інгібіторами CYP3A (з індукторами CYP3A або без них), включаючи ІП (крім TPV/r); • **300 мг 2 рази/добу** при застосуванні з НІЗТ, Т-20, TPV/r, NVP, RAL та іншими препаратами, які не є потужними інгібіторами або індукторами CYP3A; • **600 мг 2 рази/добу** при застосуванні з препаратами, препаратами, які є індукторами CYP3A, зокрема з EFV, ETR тощо (без інгібітору CYP3A). Приймати незалежно від їди.	Субстрат CYP3A4.	14–18 годин.	Біль у животі. Кашель. Запаморочення. Скелетно-м’язові симптоми. Гіпертермія. Висипання. Інфекції верхніх дихальних шляхів. Гепатотоксичність, виникненню якої можуть передувати сильне висипання або інші симптоми системних алергічних реакцій. Ортостатистична гіпотонія, особливо у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю.

[a] Для коригування дози при печінковій недостатності *див.* Додаток, Таблицю 7.
[b] *Див.* також Таблицю 14.

Додаток, Таблиця 7. Рекомендації щодо дозування антиретровірусних препаратів у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю

(Останнє оновлення – 14 липня 2016 р.; останній перегляд – 14 липня 2016 р.)

Див. довідковий розділ у кінці цієї таблиці щодо формули розрахунку CrCl та критеріїв класифікації Чайлда–П'ю.

<table>
<tr><th>Міжнародна непатентована назва (Скорочення)
Торгова назва</th><th>Звичайна добова доза [a]</th><th colspan="3">Дозування при нирковій недостатності [b]</th><th>Дозування при печінковій патології</th></tr>
<tr><td colspan="6">НІЗТ
Стрибілд не рекомендовано призначати пацієнтам з CrCl<70 мл/хв. У пацієнтів з CrCl<50 мл/хв не рекомендовано такі комбіновані препарати з фіксованим дозуванням: атрипла, комбівір, комплера, епзиком, стрибілд, тріумек або тризивір. Не рекомендовано застосовувати труваду в пацієнтів з CrCl<30 мл/хв.</td></tr>
<tr><td>Абакавір
(ABC)
Зиаген</td><td>• 300 мг перорально 2 рази/добу</td><td colspan="3">Коригування дози необов'язкове.</td><td>Клас А (за Чайлдом–П'ю):
• 200 мг перорально 2 рази/добу (пероральний розчин).
Клас В або С (за Чайлдом–П'ю):
• протипоказано.</td></tr>
<tr><td>Диданозин
(ddI)
Відекс EC</td><td>Маса тіла ≥60 кг:
• 400 мг перорально 1 раз/добу.
Маса тіла <60 кг:
• 250 мг перорально 1 раз/добу.</td><td colspan="3">Доза (1 раз/добу)
CrCl (мл/хв) | ≥60 кг | <60 кг
30–59 | 200 мг | 125 мг
10–29 | 125 мг | 125 мг
<10, ГД [c], ХАПД | 125 мг | пероральний розчин 75 мг</td><td>Коригування дози необов'язкове.</td></tr>
<tr><td>Диданозин
(ddI)
Відекс
(пероральний розчин)</td><td>Маса тіла ≥60 кг:
• 200 мг перорально 2 рази/добу;
• 400 мг 1 раз/добу.
Маса тіла <60 кг:
• 250 мг перорально 1 раз/добу;
• 125 мг перорально 2 рази/добу.</td><td colspan="3">Доза (1 раз/добу)
CrCl (мл/хв) | ≥60 кг | <60 кг
30–59 | 200 мг | 150 мг
10–29 | 150 мг | 100 мг
<10, ГД [c], ХАПД | 100 мг | 75 мг</td><td>Коригування дози необов'язкове.</td></tr>
<tr><td>Емтрицитабін
(FTC)
Емтрива</td><td>• Пероральна капсула 200 мг 1 раз/добу;
• пероральний розчин 240 мг (24 мл) 1 раз/добу.</td><td colspan="3">Доза
CrCl (мл/хв) | Капсула | Розчин
30–49 | 200 мг кожні 48 годин | 120 мг кожні 24 години
15–29 | 200 мг кожні 72 години | 80 мг кожні 24 години
<15 або на ГД [c] | 200 мг кожні 96 годин | 60 мг кожні 24 години</td><td>Рекомендацій щодо дозування немає.</td></tr>
<tr><td>Ламівудин
(3TC)
Епівір</td><td>• 300 мг перорально 1 раз/добу;
• 150 мг перорально 2 рази/добу.</td><td colspan="3">CrCl (мл/хв) | Доза
30–49 | 150 мг кожні 24 години
15–29 | одноразово 150 мг, потім 100 мг кожні 24 години
5–14 | одноразово 150 мг, потім 50 мг кожні 24 години
<5 або на ГД [c] | одноразово 50 мг, потім 25 мг кожні 24 години</td><td>Коригування дози необов'язкове.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Міжнародна непатентована назва (Скорочення)
Торгова назва</th><th>Звичайна добова доза [a]</th><th colspan="3">Дозування при нирковій недостатності [b]</th><th>Дозування при печінковій патології</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ставудин
(d4T)
Зерит</td><td rowspan="3">Маса тіла ≥60 кг:
• 40 мг перорально 2 рази/добу.
Маса тіла <60 кг:
• 30 мг перорально 2 рази/добу.</td><td colspan="3">Доза</td><td rowspan="3">Рекомендацій щодо дозування немає.</td></tr>
<tr><td>CrCl (мл/хв)</td><td>≥60 кг</td><td><60 кг</td></tr>
<tr><td>26–50</td><td>20 мг кожні 12 годин</td><td>15 мг кожні 12 годин</td></tr>
<tr><td></td><td>10–25 або на ГД [c]</td><td>20 мг кожні 24 години</td><td>15 мг кожні 24 години</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Тенофовіру алафенамід/ емтрицитабін
(TAF/FTC)
Дескові</td><td rowspan="2">TAF доступний лише як компонент комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (таких як дескові, генвойя та одефсі).
• TAF 10 мг/добу перорально з EVG/c (генвойя);
• TAF 25 мг/добу перорально в інших комбінованих препаратах з фіксованим дозуванням.</td><td>CrCl (мл/хв)</td><td colspan="2">Доза</td><td rowspan="2">Клас А або В (за Чайлдом–П’ю):
• коригування дози необов’язкове.
Клас С (за Чайлдом–П’ю):
• рекомендацій щодо дозування немає.</td></tr>
<tr><td><30 або на ГД [c]</td><td colspan="2">Не рекомендовано</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Тенофовіру дизопроксил фумарат
(TDF)
Віреад</td><td rowspan="4">• 300 мг перорально 1 раз/добу.</td><td>CrCl (мл/хв)</td><td colspan="2">Доза</td><td rowspan="4">Коригування дози необов’язкове.</td></tr>
<tr><td>30–49</td><td colspan="2">300 мг кожні 48 годин</td></tr>
<tr><td>10–29</td><td colspan="2">300 мг двічі на тиждень (кожні 72–96 годин)</td></tr>
<tr><td><10 та не на ГД</td><td colspan="2">Нема рекомендацій</td></tr>
<tr><td></td><td>На ГД [c]</td><td colspan="2">300 мг кожні 7 днів</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Тенофовіру дизопроксил фумарат/ емтрицитабін
(TDF/FTC)
Трувада</td><td rowspan="3">• 1 таблетка перорально 1 раз/добу.</td><td>CrCl (мл/хв)</td><td colspan="2">Доза</td><td rowspan="3">Рекомендацій щодо дозування немає.</td></tr>
<tr><td>30–49</td><td colspan="2">1 таблетка кожні 48 годин</td></tr>
<tr><td><30 або на ГД</td><td colspan="2">Не рекомендовано</td></tr>
<tr><td>Зидовудин
(AZT, ZDV)
Ретровір</td><td>• 300 мг перорально 2 рази/добу.</td><td>CrCl (мл/хв)</td><td colspan="2">Доза</td><td>Рекомендацій щодо дозування немає.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td><15 або на ГД [c]</td><td colspan="2">100 мг 3 рази/добу або 300 мг 1 раз/добу</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">ННІЗТ</td></tr>
<tr><td>Делавірдин
(DLV)
Рескриптор</td><td>• 400 мг перорально 3 рази/добу.</td><td colspan="3">Коригування дози необов’язкове.</td><td>Рекомендацій щодо дозування немає; слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з печінковою патологією.</td></tr>
<tr><td>Ефавіренц
(EFV)
Сустива</td><td>• 600 мг перорально 1 раз/добу, ввечері або перед сном.</td><td colspan="3">Коригування дози необов’язкове.</td><td rowspan="2">Рекомендацій щодо дозування немає; слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з печінковою патологією.</td></tr>
<tr><td>Ефавіренц/ тенофовіру дизопроксил фумарат/ емтрицитабін
(EFV/TDF/FTC)
Атрипла</td><td>• 1 таблетка перорально 1 раз/добу.</td><td colspan="3">Не рекомендовано застосовувати для пацієнтів з рівнем CrCl<50 мл/хв. Замість цього слід використовувати індивідуальні комбіновані препарати з фіксованим дозуванням та коригувати дози TDF та FTC відповідно до рівня CrCl.</td></tr>
</table>

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Звичайна добова доза [a]	Дозування при нирковій недостатності [b]	Дозування при печінковій патології
Етравірин (ETR) *Інтеленс*	• 200 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Клас A або B (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас C (за Чайлдом–П'ю): • рекомендацій щодо дозування немає.
Невірапін (NVP) *Вірамун* або *Вірамун XR*	• 200 мг перорально 2 рази/добу; • 400 мг перорально 1 раз/добу (при застосуванні *вірамуну XR*)	Пацієнти на ГД: • дані обмежені; нема рекомендацій щодо дозування.	Клас A (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас B або C (за Чайлдом–П'ю): • протипоказано.
Рилпівірин (RPV) *Едурант*	• 25 мг перорально 1 раз/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Клас A або B (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас C (за Чайлдом–П'ю): • рекомендацій щодо дозування немає.
Рилпівірин/ тенофовіру алафенамід/ емтрицитабін (RPV/TAF/FTC) *Одефсі*	• 1 таблетка перорально 1 раз/добу.	Не рекомендовано для застосування у пацієнтів з **CrCl<30 мл/хв**.	Клас A або B (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас C (за Чайлдом–П'ю): • рекомендацій щодо дозування немає.
Рилпівірин/ тенофовіру дизопроксил фумарат/ емтрицитабін (RPV/TDF/FTC) *Комплера*	• 1 таблетка перорально 1 раз/добу.	Не рекомендовано для застосування у пацієнтів з **CrCl<50 мл/хв**. Замість цього слід використовувати індивідуальні комбіновані препарати з фіксованим дозуванням та коригувати дози TDF та FTC відповідно до рівня CrCl.	Клас A або B (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас C (за Чайлдом–П'ю): • рекомендацій щодо дозування немає.
ІП			
Атазанавір (ATV) *Реатаз*	• 400 мг перорально 1 раз/добу; • ATV 300 мг + RTV 100 мг перорально 1 раз/добу.	У пацієнтів з дисфункцією нирок, які не знаходяться на ГД, коригування дози не потрібне. Пацієнти на ГД, які не отримували АРТ: • ATV 300 мг + RTV 100 мг 1 раз/добу. Пацієнти на ГД, які отримували АРТ: • ATV або ATV/r не рекомендовано.	Клас B (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас C (за Чайлдом–П'ю): • не рекомендовано. Посилення RTV **не рекомендовано** у пацієнтів з патологіями печінки.
Атазанавір/ кобіцистат (ATV/c) *Евотаз*	• 1 таблетка перорально 1 раз/добу.	Якщо застосовується з TDF: • не рекомендовано у пацієнтів з рівнем CrCl<70 мл/хв.	Не рекомендовано у пацієнтів з патологіями печінки.
Дарунавір (DRV) *Презиста*	У пацієнтів без мутацій резистентності до DRV, які отримували та не отримували АРТ: • DRV 800 мг + RTV 100 мг перорально 1 раз/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Легка/помірна патологія печінки: • коригування дози не потрібно. Важка патологія печінки: • не рекомендовано.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Звичайна добова доза [a]	Дозування при нирковій недостатності [b]	Дозування при печінковій патології
	У пацієнтів, які отримували АРТ та мають як мінімум одну мутацію резистентності до DRV: • DRV 600 мг + RTV 100 мг перорально 2 рази/добу		
Дарунавір/ кобіцистат (DRV/c) *Презокобікс*	• 1 таблетка перорально 1 раз/добу (рекомендовано тільки для пацієнтів без мутацій резистентності).	При застосуванні з TDF: • не рекомендовано для застосування у пацієнтів з CrCl<70 мл/хв.	Клас А або В (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас С (за Чайлдом–П'ю): • не рекомендовано.
Фосампренавір (FPV) *Лексива*	• 1400 мг перорально 2 рази/добу; • FPV 1400 мг + RTV 100–200 мг перорально 1 раз/добу; • FPV 700 мг + RTV 100 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	**Тільки для пацієнтів, які не приймали ІП** 5–9 балів за Чайлдом–П'ю: • 700 мг перорально 2 рази/добу; 10–15 балів за Чайлдом–П'ю: • 350 мг перорально 2 рази/добу. **Для пацієнтів, які приймали або не приймали ІП** 5–6 балів за Чайлдом–П'ю: • 700 мг перорально 2 рази/добу + RTV 100 мг 1 раз/добу; 7–9 балів за Чайлдом–П'ю: • 450 мг перорально 2 рази/добу + RTV 100 мг 1 раз/добу; 10–15 балів за Чайлдом–П'ю: • 300 мг перорально 2 рази/добу + RTV 100 мг 1 раз/добу.
Індинавір (IDV) *Криксиван*	• 800 мг перорально кожні 8 годин.	Коригування дози необов'язкове.	Легка/помірна печінкова недостатність, викликана цирозом: • 600 мг кожні 8 годин.
Лопінавір/ ритонавір (LPV/r) *Калетра*	• LPV 400 мг + RTV 100 мг перорально 2 рази/добу; • LPV 800 мг + RTV 200 мг перорально 1 раз/добу.	Слід уникати дозування препарату для прийому 1 раз/добу у пацієнтів на ГД.	Рекомендацій щодо дозування немає; слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з патологією печінки.
Нелфінавір (NFV) *Вірасепт*	• 1250 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Легка патологія печінки: • коригування дози не потрібно. Помірна/важка патологія печінки: • не слід застосовувати.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Звичайна добова доза [a]	Дозування при нирковій недостатності [b]	Дозування при печінковій патології
Ритонавір (RTV) *Норвір*	Як посилювач ІП: • 100–400 мг/добу.	Коригування дози необов'язкове.	*Див.* рекомендації щодо основних ІП.
Саквінавір (SQV) *Інвіраза*	• SQV 1000 мг + RTV 100 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Легка/помірна патологія печінки: • слід застосовувати з обережністю. Важка патологія печінки: • протипоказано.
Типранавір (TPV) *Аптивус*	• TPV 500 мг + RTV 200 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Клас А (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас В або С (за Чайлдом–П'ю): • протипоказано.
ІПЛП			
Долутегравір (DTG) *Тивікей*	• 50 мг 1 раз/добу; • 50 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Клас А або В (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас С (за Чайлдом–П'ю): • не рекомендовано.
Елвітегравір (EVG) *Вітекта*	• 85 мг або 150 мг [a] 1 раз/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Клас А або В (за Чайлдом–П'ю): • коригування дози не потрібно. Клас С (за Чайлдом–П'ю): • не рекомендовано.
Елвітегравір/ кобіцистат/ тенофовіру алафенамід/ емтрицитабін (EVG/c/TAF/FTC) *Генвойя*	• 1 таблетка 1 раз/добу.	Не рекомендовано для застосування у пацієнтів з **CrCl<30 мл/хв**.	Легка/помірна печінкова недостатність: • коригування дози необов'язкове. Важка печінкова недостатність: • не рекомендовано.
Елвітегравір/ кобіцистат/ тенофовіру дизопроксил фумарат/ емтрицитабін (EVG/c/TDF/FTC) *Стрибілд*	• 1 таблетка 1 раз/добу.	**Не слід починати застосування** EVG/c/TDF/FTC у пацієнтів з CrCl<70 мл/хв. Слід припинити прийом EVG/c/TDF/FTC, якщо рівень CrCl знижується до <50 мл/хв під час терапії.	Легка/помірна печінкова недостатність: • коригування дози необов'язкове. Важка печінкова недостатність: • не рекомендовано.
Ралтегравір (RAL) *Ісентресс*	• 400 мг перорально 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Легка/помірна печінкова недостатність: • коригування дози необов'язкове. Важка печінкова недостатність: • рекомендацій щодо дозування немає.
Інгібітор злиття			
Енфувіртид (T-20) *Фузеон*	• 90 мг підшкірно 2 рази/добу.	Коригування дози необов'язкове.	Коригування дози необов'язкове.

Міжнародна непатентована назва (Скорочення) *Торгова назва*	Звичайна добова доза [a]	Дозування при нирковій недостатності [b]	Дозування при печінковій патології
Антагоніст CCR5			
Маравірок (MVC) *Селзентрі*	Рекомендована доза варіює залежно від супутніх препаратів та потенційної взаємодії між ними (*див.* Додаток, Таблицю 6 для детальної інформації щодо дозування).	**У пацієнтів з CrCl<30 мл/хв або на ГД** Без потужних інгібіторів або індукторів CYP3A: • 300 мг 2 рази/добу; зниження дози до 150 мг перорально 2 рази/добу у випадку виникнення постуральної артеріальної гіпертензії. З потужними інгібіторами або індукторами CYP3A: • не рекомендовано.	Рекомендацій щодо дозування немає. Концентрації, ймовірно, збільшуватимуться у пацієнтів з патологією печінки.

[a] Щодо додаткової інформації про дозування *див.* Додаток, Таблиці 1–6.
[b] Зокрема з ХАПД та ГД.
[c] У дні діалізу слід приймати дозу після процедури ГД.

Скорочення: ГД – гемодіаліз; ХАПД – хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз.

Розрахунок кліренсу креатиніну	
Чоловіки: $\frac{(140 - \text{вік у роках}) \times (\text{маса тіла в кг})}{72 \times (\text{SCr})}$	Жінки: $\frac{(140 - \text{вік у роках}) \times (\text{маса тіла в кг}) \times (0{,}85)}{72 \times (\text{SCr})}$

Шкала Чайлда–П'ю			
Компонент	**Кількість балів**		
	1	**2**	**3**
Енцефалопатія [a]	Нема	Стадія 1–2	Стадія 3–4
Асцити	Нема	Слабкі або регульовані діуретиками	Помірні або стійкі до діуретиків
Альбумін	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Загальний білірубін	<2 мг/дл (<34 μмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 μмоль/л)	>3 мг/дл (>50 μмоль/л)
Модифікований загальний білірубін [b]	<4 мг/дл	4–7 мг/дл	>7 мг/дл
Протромбіновий час (секунди пролонгації)	<4	4–6	>6
МНВ	<1,7	1,7–2,3	>2,3

[a] Стадії енцефалопатії:

стадія 1: легка дезорієнтація, тривожність, неспокій, слабке тремтіння, сповільнена координація.

стадія 2: сонливість, дезорієнтація, неритмічний тремор.

стадія 3: напівнепритомний стан, але з можливістю пробудження, виразна втрата орієнтації, нерозбірлива мова, нетримання, гіпервентиляція.

стадія 4: кома, децеребраційна поза, млявість.

[b] Модифікований загальний білірубін застосовується до пацієнтів із синдромом Жильбера або до пацієнтів, які приймають IDV або ATV.

Класифікація за Чайлдом–П'ю	Загальна шкала за Чайлдом–П'ю [a]
Клас A	5–6 балів
Клас B	7–9 балів
Клас C	>9 балів

[a] Сума балів за кожним компонентом шкали Чайлда–П'ю.