

УДК 615.281:578.828

Антиретровирусные препараты

А.В. Кравченко¹, В.В. Рафальский²

¹ Федеральный научно-методический центр Минздрава России по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Антиретровирусные препараты на сегодняшний день являются основой терапии ВИЧ-инфекции. Тяжелый характер инфекции и необходимость пожизненного приема лекарственных средств обуславливают особую важность правильного подбора препаратов. Наличие большого числа антиретровирусных препаратов, регулярное появление новых препаратов и быстрое обновление информации о них предоставляют клиницистам широкие возможности в выборе терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, однако одновременно создают проблему выбо-

ра оптимального режима антиретровирусной терапии.

В предлагаемом обзоре литературы представлены сведения об имеющихся классах антиретровирусных препаратов, приведены характеристики их основных представителей, показания к применению, дозы, а также информация о лекарственных взаимодействиях и наиболее часто развивающихся нежелательных реакциях.

Ключевые слова: антиретровирусные препараты, ВИЧ-инфекция, СПИД.

Antiretroviral drugs

A.V. Kravtchenko¹, V.V. Rafalski²

¹ Federal Scientific Centre on the Prophylaxis and Control of AIDS of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Antiretroviral drugs today are the basis of HIV therapy. The severe and progressive nature of the disease and the need for lifelong therapy make the correct choice of drugs for HIV therapy of particular importance. A large number of antiretroviral drugs, regular entering of the market by new compounds and quick renovation of information provide clinicians with a wide spectrum of opportunities in the choice of therapy, however, at the same time, it can

make the selection of optimal antiretroviral drug regimen more difficult.

This review presents the data on available antiretroviral drug classes. The descriptions of particular drugs are given. Indications, dosage, drug interactions and the most common side-effects are listed.

Key words: antiretroviral drugs, HIV-infection, AIDS.

Контактный адрес:
Алексей Викторович Кравченко
Тел.: (095) 366-0518
Эл. почта: aidsrus@mail.ru

ВИЧ-инфекция представляет собой проблему исключительной социальной и экономической значимости. В первую очередь это связано с тем, что средняя продолжительность жизни человека, зараженного ВИЧ и не получавшего лечения, составляет 11 лет [1]. Заболевание является инфекцией с многолетним течением, которая пока неизбежно заканчивается гибелью зараженного лица. Эти факторы, а также широкая распространенность инфекции, как в мире, так и на территории Российской Федерации обуславливают необходимость постоянного обновления знаний врачей всех специальностей в области антиретровирусной терапии.

Первые упоминания о возможности терапии ВИЧ-инфекции зидовудином относятся к 1985 г., а уже в 1987 г. препарат был одобрен FDA для клинического применения. Таким образом, история антиретровирусной терапии насчитывает около 18 лет. За эти годы разработаны десятки антиретровирусных препаратов, многие из которых применяются в клинической практике. К 1994 г. было создано 4 новых ингибитора обратной транскриптазы. За период с 1995 по 1998 гг. произошел качественный скачок в области разработки антиретровирусных препаратов – появились два новых класса лекарственных средств: ингибиторы протеазы ВИЧ и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Наличие такого широкого арсенала препаратов, активных в отношении ВИЧ, определило возможность развития нового подхода в терапии ВИЧ-инфекции – *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРВТ), подразумевающей назначение, по крайней мере, 3 антиретровирусных препаратов.

Необходимо отметить, что создание противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ, является приоритетным и перспективным направлением биомедицинской науки. В настоящее время на различных этапах клинических испытаний нахо-

дится около 77 препаратов [2]. В марте 2003 года получил одобрение FDA и вышел на международный рынок энфувиртид, являющийся первым представителем нового класса антиретровирусных препаратов – так называемых ингибиторов слияния. Энфувиртид блокирует один из этапов проникновения ВИЧ в лимфоцит – слияние вирусной частицы с мембраной клетки [3].

Применение в течение последних 6 лет ВААРВТ позволило в значительной степени уменьшить частоту развития наиболее тяжелых вторичных инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, атипичный микобактериоз, пневмоцистная пневмония и др.), что привело к снижению смертности от СПИДа в 7–8 раз.

В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции в России применяют 3 класса *антиретровирусных препаратов* (АРВП):

I. *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НЗИОТ): зидовудин, ставудин, диданозин, зальцитабин, абакавир, ламивудин.*

I.1. *Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НТИОТ): фосфазад, тенофовир.*

II. *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ): невирапин, ифавиренц, делавердин.*

III. *Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП): саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир.*

Общие показания к применению АРВП

Показания к применению АРВП можно условно подразделить на 4 вида (в зависимости от поставленной задачи): собственно лечение ВИЧ-инфекции; профилактика перинатальной передачи ВИЧ; профилактика ВИЧ-инфекции у ребенка; профилактика парентерального инфицирования ВИЧ (табл. 1).

Таблица 1. **Общие показания к применению АРВП и рекомендуемые препараты для соответствующего назначения**

Показание к применению	АРВП
Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Зидовудин, фосфазад, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламивудин, абакавир, тенофовир, ифавиренц, невирапин, делавердин, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, ампренавир, лопинавир
Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции	Зидовудин, фосфазад, невирапин
Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного	Зидовудин, невирапин
Химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ	Зидовудин, фосфазад, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир, нелфинавир

Таблица 2. Характеристика НЗИОТ и НТИОТ

Показатель	Зидовудин (ZDV, AZT, Ретровир*)	Фосфазид (ФАЗТ, Никавир*)	Диданозин (ddI, Видекс*, Видекс ЕС*)	Зальцитабин (ddC, Хивид)
1	2	3	4	5
Форма выпуска	Капсулы по 0,1 г и 0,25 г. Раствор для инфузий 10 мг/мл, 20 мл. Р-р для приема внутрь 10 мг/мл, 20 мл	Табл. по 0,2 г и 0,4 г	Табл. раств. по 0,025 г, 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г Капс. замедл. высвоб. по 0,125 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г. Пор. д/сусп. д/приема внутрь по 0,1 г, 0,167 г, 0,375 г	Табл. по 0,375 мг; 0,75 мг
Дозирование	Терапия ВИЧ-инфекции Взрослые: 600 мг в сутки в 2–3 приема. Дети: 6 недель – 12 лет – 160 мг/м ² каждые 8 ч (480 мг/м ² в сутки). Профилактика перинатального ВИЧ-инфицирования Беременные, инфицированные ВИЧ: 100 мг 5 раз в сутки внутрь до начала родов; во время родов – 2 мг/кг в/в в течение первого часа, затем в/в 1 мг/кг/ч до пережатия пуповины. Новорожденные: 2 мг/кг каждые 6 ч в первые 12 ч после рождения и в течение первых 6 нед жизни	Терапия ВИЧ-инфекции Взрослые: 0,6–1,2 г/сут в 2 приема. Дети: 10–20 мг/кг/сут в 2 приема. Профилактика профессионального заражения ВИЧ Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч в течение 4 нед (начинать не позднее чем через 3 сут с момента возможного инфицирования)	Взрослые: при массе тела до 50 кг – 0,125 г (таблетки) и 0,167 г (порошок); 50–74 кг – 0,2 г и 0,25 г (соотв.); свыше 75 кг – 0,3 г и 0,375 г (соотв.) каждые 12 ч. Капс. – 1 раз в сутки при массе тела от 60 кг – 0,4 г; до 60 кг – 0,25 г. Дети: 120 мг/м ² каждые 12 ч	Взрослые и дети старше 12 лет: 0,75 мг каждые 8 ч или 1,125 мг каждые 12 ч
Биодоступность, %	60	20	30–40	85
Влияние пищи	Жирная пища может снижать скорость и объем всасывания	Неизвестно. Рекомендуется принимать препарат перед едой	Прием пищи уменьшает абсорбцию препарата на 55 %. Необходимо назначать за 30 мин до приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи
T _{1/2} , ч	1,1	2,5	1,6	1,2
Проникновение через ГЭБ (% сывороточной концентрации)	60	15–64	20	20
Метаболизм	Печеночный до неактивного метаболита	Печеночный	Печеночный	Печеночный
Элиминация	С мочой	С мочой	50% – с мочой	70% – с мочой

Ставудин (d4T, Зерит*)	Ламивудин (ЗТС, Эпивир*)	Абакавир (АВС, Зиаген*)	Тенофовир (TNV, Вирид*)
6	7	8	9
Капс. по 15 мг; 20 мг; 30 мг; 40 мг	Табл. по 0,15 г. Р-р д/приема внутрь 5 мг/мл и 10 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 0,3 г. Сусп. д/приема внутри 20 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 300 мг тено- фовира дизопроксила фумарата, что эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила
Взрослые и подростки: при массе тела от 60 кг – 20 мг каждые 12 ч; до 60 кг – 15 мг каждые 12 ч. Дети: при массе тела от 30 кг – 15 мг каждые 12 ч; до 30 кг – 1 мг/кг каждые 12 ч	Взрослые: 0,15 г каждые 12 ч Дети до 1 мес – 2 мг/кг каждые 12 ч; 1 мес – 12 лет – 4 мг/кг каждые 12 ч (не более 0,3 г/сут)	Взрослые и подростки старше 16 лет: 0,3 г каждые 12 ч Дети 3 мес – 16 лет: 8 мг/кг каждые 12 ч (не более 0,6 г/сут)	300 мг 1 раз в день во время еды
86	86	83	25
Биодоступность не зависит от приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи	При приеме жирной пищи биодоступность увеличивается на 15%
1,0	3–6	1,5	Нет данных
30–40	10	30	Нет данных
Печеночный 50% – с мочой	Частично (30%) в печени 70% – с мочой	Печеночный 80% – с мочой	Печеночный 80% – с мочой

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
Противопоказания	Абсолютные: аллергия, лейкопения (нейтрофилы $<0,75 \times 10^9/\text{л}$); анемия (гемоглобин < 70 г/л). Относительные: угнетение кроветворения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты, печеночная недостаточность	Абсолютные: аллергия Относительные: беременность, кормление грудью, выраженная тошнота/рвота, гемоглобин <50 г/л, повышение АЛТ/АСТ или креатинина >5 раз, нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<25 \times 10^9/\text{л}$	Абсолютные: аллергия, кормление грудью. Относительные: панкреатит (активный и в анамнезе), сердечная недостаточность, цирроз печени, периферические отеки и/или застойные явления в малом круге кровообращения, гипернатриемия, артериальная гипертензия, алкоголизм, гипертриглицеридемия, почечная и/или печеночная недостаточность, подагрический артрит, периферическая полинейропатия, фенилкетонурия, беременность	Абсолютные: аллергия, беременность, кормление грудью, возраст до 12 лет. Относительные: панкреатит, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, язва пищевода, печеночная и/или почечная недостаточность, периферическая нейропатия, алкоголизм, CD4 $<50/\text{мкл}$
Нежелательные реакции	Угнетение костного мозга: анемия, нейтропения. Тошнота, головная боль, нарушения сна, астения	Тошнота, рвота, головная боль, бессонница, слабость, анемия	Панкреатит, периферическая нейропатия, тошнота, диарея	Периферическая нейропатия, стоматит
Лекарственные взаимодействия	Не рекомендуется назначать с фосфазидом и ставудином из-за конкуренции за тимидинкиназу. Сочетание с парацетамолом увеличивает риск нейтропении. Препараты, обладающие нефротоксическим действием и подавляющие функцию костного мозга (амфотерицин В, ганцикловир, винкристин, винбластин), увеличивают риск токсического действия зидовудина. Не сочетать с рибавирином из-за ослабления активности	Не описаны	Алкоголь, азатиоприн, эстрогены, фуросемид, метилдопа, нитрофурантоин, сульфаниламиды, сулиндак, тетрациклин и тиазидные диуретики повышают риск развития панкреатита. Хлорамфеникол, цисплатин, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, препараты лития, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин, зальцитабин и зидовудин повышают риск развития периферической полинейропатии. Кетоконазол, итраконазол, фторхинолоны и тетрациклины должны приниматься за 2 ч до или через 2 ч после приема диданозина	Не назначать с ламивудином из-за конкуренции за цитидинкиназу. Хлорамфеникол, цисплатин, диданозин, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, препараты лития, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин и зидовудин повышают риск периферической полинейропатии. Алкоголь, азатиоприн, эстрогены, фуросемид, метилдопа, нитрофурантоин, сульфаниламиды, сулиндак, тетрациклин, тиазидные диуретики и вальпроевая кислота повышают риск панкреатита. Антациды, содержащие алюминий и магний, метоклопрамид уменьшают всасывание зальцитабина в ЖКТ на 25%. При сочетании с аминоклизидами, амфотерицином В, фоскарнетом или циметидином увеличивается риск развития НР

6	7	8	9
<p>Абсолютные: аллергия, периферическая нейропатия, кормление грудью, возраст до 3 мес, печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность. Относительные: алкоголизм (активный или в анамнезе), беременность</p>	<p>Абсолютные: аллергия Относительные: беременность, кормление грудью</p>	<p>Абсолютные: Аллергия, возраст до 3 мес. Относительные: беременность, кормление грудью, патология печени</p>	<p>Абсолютные: аллергия</p>
<p>Периферическая нейропатия</p>	<p>Не выявлены (хорошая переносимость)</p>	<p>Гиперчувствительность (2-5%), лихорадка, тошнота, рвота, анорексия, кашель, одышка, кореподобная сыпь</p>	<p>Тошнота, рвота, диарея, редко приводящие к отмене терапии</p>
<p>При сочетании с хлорамфениколом, цисплатином, диданозином, этамбутолом, этионамидом, гидралазином, изониазидом, препаратами лития, метронидазолом, нитрофурантоином, фенитоином, винкристином и зальцитабином повышается риск развития периферической полинейропатии. Не сочетать с зидовудином из-за конкуренции за тимидинкиназу. Усиление антиретровирусного эффекта при сочетании с диданозином и зальцитабином.</p>	<p>Повышает концентрацию зидовудина в крови. Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в крови на 44%. Диданозин, зальцитабин, пентамидин, сульфаниламиды и этанол повышают риск развития панкреатита. Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии</p>	<p>Алкоголь увеличивает уровень абакавира в крови на 41%. Аддитивное действие в комбинации с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином</p>	<p>Практически не влияет на систему цитохрома P450. Возможно повышение концентрации тенофовира при назначении препаратов, выводящихся путем тубулярной секреции (цидофовир, ацикловир, ганцикловир, валацикловир)</p>

Примечание. * – торговое названия препарата

Таблица 3. Известные и вероятные проявления митохондриальной токсичности НЗИОТ ([11] с дополнениями)

Орган, ткань	Препарат	Частота, %	Клинические проявления	Дополнительные исследования	Усиление токсичности	Меры борьбы
Скелетные мышцы	Зидовудин	17	Миалгии, мышечная слабость	↑ ККФ	Кортикостероиды	Отмена препарата
Сердечная мышца	Зидовудин	Редко	Дилатационная кардиомиопатия	Эхо-КГ		Отмена препарата
Костный мозг	Зидовудин	5–10	Анемия, нейтропения	Общий анализ крови		Отмена, назначение Г-КСФ, эритропоэтина
Периферические нервы	Зальцитабин = ставудин > диданозин > ламивудин	10–30	Периферическая нейропатия с парестезиями, снижение рефлексов	Биопсия	Изониазид	Отмена препарата. Назначение трициклических антидепрессантов
Печень	Любой НЗИОТ, кроме ламивудина и абакавира	<1	Гепатомегалия, асцит, периферические отеки, энцефалопатия	↑ АЛТ, АСТ, лактоацидоз, ↓ бикарбонатов	Азолы, рифампицин, ННИОТ, ИП	Отмена препарата. Назначение рибофлавина
Поджелудочная железа	Диданозин > ламивудин = зальцитабин	1–6	Боль в животе	↑ Амилазы	Алкоголь, пентамидин	Отмена препарата
Подкожная жировая клетчатка	Ставудин, реже другие НЗИОТ	50	Периферическая липоатрофия	Лактоацидоз?		Замена препарата

Нежелательные реакции (НР), наблюдающиеся при применении АРВП

С началом широкого применения АРВП был выявлен ряд нежелательных реакций, характерных как для отдельных классов, так и для всей группы препаратов. Были описаны молочнокислый ацидоз в сочетании с гепатомегалией и стеатозом печени на фоне приема НЗИОТ, гипергликемия/сахарный диабет – на фоне приема ИП, учащение эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией и перераспределение жира с изменениями или без изменений липидного спектра крови и др. В данном разделе обзора рассматриваются нежелательные реакции, в той или иной мере характерные для всех классов АРВП.

Гепатотоксичность. Развитие лактоацидоза со стеатозом печени описано для представителей практически всех классов АРВП: НЗИОТ (ставудин, диданозин, зидовудин), ИП (ритонавир) и ННИОТ (невирапин) [4–6]. Кроме того, было замечено увеличение частоты развития поражений печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ + вирус гепатита С (ВГС) или ВИЧ + вирус гепатита В (ВГВ), хотя остается неясным, являются ли эти со-

стояния нежелательной реакцией со стороны АРВП или проявлением феномена «восстановления функции иммунной системы» и, как следствие, повышения активности цитотоксических лимфоцитов в отношении инфицированных гепатоцитов [7–9].

Гепатотоксичность большинства ИП развивается в 3–4 раза чаще у пациентов с ВГС- или ВГВ-инфекцией, однако тяжелые токсические реакции встречаются редко. Среди всех АРВП наибольшей гепатотоксичностью обладают невирапин и ритонавир при их применении в высоких дозах [10].

Реакции гиперчувствительности. Частота возникновения реакций гиперчувствительности (РГ) у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, приблизительно в 100 раз выше, чем в популяции в целом. При этом РГ могут развиваться в ответ на применение представителя любого класса АРВП, но более типичны для ННИОТ (невирапин, делавердин, ифавиренц), абакавира (НЗИОТ) и ампренавира (ИП) [11]. РГ обычно проявляются в виде эритематозных, макулопапулезных зудящих высыпаний, имеющих тенденцию к слиянию; их появлению нередко пред-

шествует повышение температуры тела. Элементы обычно локализуются на туловище или конечностях и возникают спустя 1–3 нед от начала терапии. При наличии аналогичных реакций в анамнезе время развития РГ может сокращаться [12].

Редко встречаются такие клинические проявления, как миалгии, мышечная слабость, язвенные поражения слизистых. Еще реже (<5%) возникают синдром Стивенса – Джонсона (<0,5%), токсический эпидермолиз, безжелтушный гепатит, острый интерстициальный нефрит, острый интерстициальный пневмонит. Приблизительно в 50% случаев РГ на АРВП проходят самостоятельно, даже при продолжении приема препарата. Терапия АРВП должна быть прекращена в случаях, когда поражение распространяется на слизистые, появляется кожная сыпь в виде пузырей и везикул, наблюдается эксфолиация, повышается активность трансаминаз печени в 5 раз и более, лихорадка >39°C, выраженный кожный зуд. В качестве симптоматической терапии используются антипиретики и противозудные препараты по показаниям. Кортикостероиды не предотвращают развитие РГ [13].

Повторное назначение АРВП, ранее вызвавшего реакцию, допустимо для группы ННИОТ в условиях стационара, если предшествующая реакция не была тяжелой. Повторное применение абакавира категорически противопоказано в связи с возможностью развития летального исхода.

I. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НЗИОТ) ВИЧ

Первым НЗИОТ, обладающим реальным эффектом в терапии и профилактике ВИЧ-инфекции, стал зидовудин (азидотимидин, АЗТ, AZT). Препарат представляет собой производное пиримидинового нуклеозида тимидина. С 1987 г. компания GlaxoWellcome (сейчас GlaxoSmithKline) производит на основе субстанции зидовудина лекарственный препарат Ретровир (Retrovir). Зидовудин находился вне конкуренции на рынке вплоть до 1991 года, когда фирмы Hoffmann-La Roche и Bristol-Myers Squibb выпустили свои НЗИОТ: зальцитабин, диданозин, ставудин и ламивудин. Необходимость расширения арсенала НЗИОТ была обусловлена быстрым появлением у пациентов штаммов ВИЧ, резистентных к тому или иному НЗИОТ, в результате чего при продолжении монотерапии этими препаратами противовирусная эффективность резко снижается.

Данный класс антиретровирусных препаратов представляют следующие препараты:

- аналоги тимидина - зидовудин, ставудин;
- аналог аденина – диданозин;

- аналоги цитидина – зальцитабин, ламивудин;
- аналог гуанина – абакавир.

I.1. Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НТИОТ) ВИЧ

Возможным решением проблемы токсичности зидовудина и других НЗИОТ является применение 5'-монофосфатов нуклеозидов (нуклеотидов). Предпосылкой появления данной группы препаратов явился тот факт, что фосфорилирование модифицированных нуклеозидов клеточными ферментами до соответствующих 5'-трифосфатов осуществляется значительно труднее, чем природных, что требует создания высокой концентрации нуклеозидного субстрата в клетке. Лимитирующей стадией в процессе превращения нуклеозида в соответствующий 5'-трифосфат является введение первого фосфатного остатка. Поэтому применение лекарственных средств, представляющих собой монофосфаты нуклеозидов, является достаточно перспективным. В настоящее время имеются два таких препарата: аналог тимидина – фосфазид и аналог аденина – тенофовир.

Характеристика отдельных представителей НЗИОТ и НТИОТ приведена в табл. 2.

Общий механизм действия НЗИОТ и НТИОТ ВИЧ

В основе структуры всех НЗИОТ лежит один из аналогов природных нуклеозидов (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов лекарственных средств данной группы блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются до трифосфатов, которые и являются активным веществом. Фосфазид и тенофовир являются монофосфатами соответствующих нуклеозидов. Способность препаратов данной группы ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека. НЗИОТ и НТИОТ проявляют активность в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируя ранние стадии жизненного цикла вируса [14].

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность НЗИОТ и НТИОТ против ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а также ламивудина и тенофовира против вируса гепатита В. Кроме того, НЗИОТ активны в отношении ретровирусов и HTLV-1.

Таблица 4. Характеристика ННИОТ

Показатель	Невирапин (NVP, Вирамун*)	Делавердин** (DLV, Рескриптор*)	Ифавиренц, (EFV, Сустива*)
Форма выпуска	Табл. по 0,2 г Сусп. д/приема внутрь 10 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 0,1 г и 0,2 г	Капс. по 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г, и 0,6 г
Дозирование	Терапия ВИЧ-инфекции: взрослые по 0,2 г/сут в течение 14 дней, далее по 0,2 г каждые 12 ч; дети 2 мес–8 лет: – по 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед, далее 7 мг/кг каждые 12 ч; старше 8 лет: – по 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед, далее по 4 мг/кг каждые 12 ч. Профилактика перина- тального инфицирования: однократно 0,2 г матери во время родов, а затем по 2 мг/кг новорожденному в течение 3 сут после рождения	Взрослые: по 0,4 г 3 раза в сутки	Взрослые: по 0,6 г 1 раз в сутки Дети старше 3 лет при массе тела 13–15 кг – 0,2 г/сут; 15–20 кг – 0,25 г/сут; 20–25 кг – 0,3 г/сут; 25–32 кг – 0,35 г/сут; 32–40 кг – 0,4 г/сут
Биодоступность, %	>90	85	42
Влияние пищи	Не влияет на биодоступность	Не влияет на биодоступность	Жирная пища повышает всасывание на 50%
T _{1/2} , ч	25–30	5,8	40–52
Проникновение через ГЭБ (% сывороточной концентрации)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Метаболизм	Печеночный (цитохром P450)	Печеночный (цитохром P450)	Печеночный (цитохром P450)
Элиминация	80% – с мочой, 10% – с фекалиями	51% – с мочой, 44% – с фекалиями	14–34% – с мочой, 16–61% – с фекалиями
Противопоказания	Абсолютные: гиперчувствительность Относительные: острый вирусный гепатит, хронический вирусный гепатит (АЛТ > 5 верхних гранц нормы)	Абсолютные: гиперчувствительность Относительные: нарушение функции печени	Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, период лактации. Относительные: печеночная и/или почечная недо- статочность, активный вирусный гепатит, алкоголизм, наркомания, энцефалопатия, детский возраст (до 3 лет), масса тела менее 13 кг.
Нежелательные реакции	У 15–30% сыпь, требующая отмены препарата в 7% случаев, редко синдром Стивенса –Джонсона, гепатит	У 10–15% сыпь, требу- ющая отмены препарата в 4% случаев, редко синдром Стивенса – Джонсона, повышение уровня трансаминаз	У 5–10% сыпь, требующая отмены препарата в 1,7% случаев, редко синдром Стивенса–Джонсона; ЦНС: головокружение, нарушение речи, сомноленция, нарушения сна, оглушенность, амнезия, тревож- ность, галлюцинации, нарушения внимания – 40–50%. Отмена препарата из-за токсических эффектов на ЦНС в 2,6% случаев

Примечание. * – торговое название препарата; ** – в России не зарегистрирован.

Типичные для НЗИОТ и НТИОТ нежелательные реакции

Митохондриальная токсичность (табл. 3)

Ингибирование митохондриальной ДНК-полимеразы приводит к подавлению продукции митохондриальных ферментов, отвечающих за синтез АТФ. К проявлениям митохондриальной токсичности относят миопатию (зидовудин), нейропатию (ставудин, диданозин, зальцитабин), стеатоз печени и лактоацидоз (диданозин, ставудин, зидовудин), а также, вероятно, периферическую липодистрофию, которую могут вызывать все НЗИОТ (в большей степени ставудин), и панкреатит (диданозин) [15].

Лактоацидоз, стеатоз печени

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом печени при использовании НЗИОТ развиваются относительно редко (1,3 случая на 1000 пациентов, получающих терапию НЗИОТ), однако они сопровождаются высоким уровнем летальности [16]. В типичных случаях пациента беспокоят повышенная утомляемость, тошнота, рвота, боли в животе, снижение массы тела, одышка. При биохимическом исследовании крови обнаруживается повышение уровня лактата с/без метаболического ацидоза, креатинфосфокиназы (КФК), АЛТ и/или ЛДГ, отрицательный анионный промежуток, снижение уровня бикарбонатов. Компьютерная томография или биопсия, как правило, подтверждают стеатоз печени [17]. Начальные симптомы лактоацидоза варьируемы и могут включать неспецифические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), часто без значительного повышения в крови активности печеночных ферментов, иногда одышку. Летальные исходы отмечались несмотря на интенсивную терапию, в ряде случаев лактоацидоз купировался самопроизвольно после отмены НЗИОТ. Любой препарат из класса НЗИОТ может вызвать развитие лактоацидоза, но наиболее часто данная реакция отмечается при применении ставудина и диданозина [18].

Наиболее важным лечебным мероприятием при развитии нежелательных реакций является отмена НЗИОТ. Безопасность замены препарата из группы НЗИОТ, вызвавшего реакцию, на другие препараты данной группы требует дальнейшего изучения. По предварительным данным, возможна замена диданозина и ставудина на ламивудин или абакавир. Как правило, лактоацидоз разрешается медленно – в течение 3–6 мес. Существуют отдельные сообщения об эффективности рибофлавина, тиамин, ви-

тамина С, L-карнитина, однако целесообразность применения данных препаратов окончательно не установлена [19, 20].

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия – достаточно частая нежелательная реакция при терапии НЗИОТ. Наиболее часто она возникает при приеме зальцитабина – у 17–36%, реже диданозина – у 5–15% и ставудина – у 5–24% [1, 21]. Как правило, периферическая нейропатия развивается через 2–6 мес от начала терапии и проявляется как дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная нейропатия, сопровождающаяся парестезиями, онемением или чувством жжения. Локализуется преимущественно в области нижних конечностей [22]. Развитие ее требует уменьшения суточной дозы препарата или отмены терапии НЗИОТ, что не всегда приводит к разрешению симптомов. Лечение заключается в первую очередь в купировании болевого синдрома, для чего используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), трициклические антидепрессанты, нейролептики, местные анестетики (крем с лидокаином), опиоиды, акупунктуру [23].

Гематотоксичность

Гематотоксичность является одной из самых частых нежелательных реакций при применении НЗИОТ, ее появление более характерно для зидовудина. Клинически проявляется в дозозависимом угнетении функции костного мозга и, как следствие, развитии анемии или нейтропении. Частота развития гематотоксичности колеблется в зависимости от стадии заболевания и дозы зидовудина: анемия – в 1–29%, нейтропения – в 2–47% случаев [24]. Анемия, как правило, возникает на 2–4-й неделе, а нейтропения на 6–8-й неделе от начала терапии [1]. Факторами риска развития анемии являются снижение количества CD4 клеток, предшествующая анемия, нейтропения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты. При развитии выраженной анемии или нейтропении зидовудин отменяют. При невозможности отмены зидовудина назначают гемопоэтические факторы роста (эритропоэтин, ГМ-КСФ).

Панкреатит

Панкреатит развивается в 1–7% случаев при терапии диданозином. По некоторым данным, частота его может достигать 23% при длительном назначении препарата. Риск развития коррелирует с дозой препарата и стадией заболевания, а также увеличивается при наличии в анамнезе панкреатита.

Таблица 5. Лекарственные взаимодействия при назначении ННИОТ

Показатель	Невирапин (NVP)	Делавердин (DLV)	Ифавиренц (EFV)
Противогрибковые	Концентрация кетоконазола ↓ на 63%, NVP ↑ на 15–30%. Не рекомендуется применять в комбинации	Не изучены	Не изучены
Рифампицин	Концентрация NVP ↓ на 37%. Назначать совместно только в крайних случаях	Концентрация DLV ↓ на 96%. Одновременное назначение противопоказано	Концентрация EFV ↓ на 25%. Не требуется коррекция дозы
Рифабутин	Концентрация NVP ↓ на 16%. Коррекция дозы не требуется	Концентрация DLV ↓ на 80%, рифабутин – на 100%. Одновременное назначение противопоказано	Концентрация EFV не изменяется, рифабутин ↓ на 35%. Доза рифабутин увеличивается до 450 мг/сут или 600 мг 2–3 раза в неделю. Доза EFV стандартная.
Кларитромицин	Концентрация NVP ↑ на 26%, кларитромицин ↓ на 30%. Коррекция дозы не требуется	Концентрация DLV ↑ на 44%, кларитромицин ↑ на 100%. Коррекция дозы необходима при почечной недостаточности	Концентрация кларитромицина ↓ на 39%. Одновременное назначение не рекомендуется
Пероральные контрацептивы	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 20%. Необходимо использование альтернативного метода контрацепции	Нет данных	Концентрация этинилэстрадиола ↑ на 37%. Необходимо использование альтернативного метода контрацепции
Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Не изучены	Не изучены, однако высокий риск значительного ↓ концентрации DLV. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации антиконвульсантов	Не изучены. Применять с осторожностью. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации антиконвульсантов
Метадон	Концентрация NVP не изменяется, метадона ↓ на 60%. Необходим подбор дозы метадона	Нет данных	Снижает концентрацию метадона. Требуется коррекция его дозы
Статины		Одновременное назначение симвастатина или ловастатина противопоказано	
Антигистаминные		Одновременное назначение астемизола или тербинафина противопоказано	Одновременное назначение астемизола или тербинафина противопоказано
Психотропные		Одновременное назначение мидазолама или триазолама противопоказано	Одновременное назначение мидазолама или триазолама противопоказано
Другие		Возможно ↑ концентрации дапсона, варфарина, хинидина. Не превышать дозу sildenafil 25 мг / 48 часов. Одновременное назначение цизаприда, дигидроэрготамин, эрготамин или зверобоя противопоказано	Необходим мониторинг концентрации варфарина Одновременное назначение цизаприда, дигидроэрготамин, эрготамин или зверобоя противопоказано

Панкреатит обычно развивается спустя 3-5 мес от начала терапии. Клиническая картина включает болевой синдром, тошноту, рвоту, лихорадку. При развитии панкреатита диданозин отменяют и назначают традиционно применяемую в таких случаях терапию [25–27].

Лекарственные взаимодействия

Для НЗИОТ и НТИОТ в меньшей степени, чем для других групп АРВП, характерны лекарственные взаимодействия [1].

Комбинированные препараты НЗИОТ

Один из подходов к расширению возможностей антиретровирусной терапии заключается в разработке комбинированных препаратов на основе уже существующих. Примерами таких решений являются лекарственные средства, содержащие зидовудин и ламивудин (**Комбивир**) или зидовудин, ламивудин и абакавир (**Тризивир**). Такой подход позволяет существенно повысить комплаентность пациентов к проводимой терапии.

Ламивудин/зидовудин (комбивир, GSK)

Показания: лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1.

Фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, нежелательные реакции: см. зидовудин и ламивудин.

Противопоказания: абсолютные – гиперчувствительность, нейтропения менее 750 в 1 мкл, анемия (уровень гемоглобина в крови менее 75 г/л), возраст до 12 лет, кормление грудью; относительные – гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, ожирение, наличие у пациента факторов риска, предрасполагающих к поражению печени.

Предостережения: при почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин), печеночной недостаточности, уровне гемоглобина в крови <90 г/л, нейтропении <1000 в 1 мкл необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина или назначать монотерапию ламивудином и зидовудином.

Форма выпуска: таблетки, содержащие 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

Дозирование: препарат назначается внутрь независимо от приема пищи. При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется принимать ламивудин и зидовудин в виде монопрепаратов. Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 табл. 2 раза в день.

Абакавир/зидовудин/ламивудин (Тризивир, GSK)

Показания: лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1.

Фармакокинетика, лекарственные взаимодей-

ствия, нежелательные реакции см. абакавир, зидовудин и ламивудин.

Противопоказания: абсолютные – гиперчувствительность, нейтропения менее 750 в 1 мкл, анемия (гемоглобин менее 75 г/л), возраст до 12 лет, кормление грудью; относительные – гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, ожирение, наличие факторов риска, предрасполагающих к поражению печени.

Форма выпуска: таблетки, содержащие 300 мг абакавира, 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

Дозирование: взрослым и детям старше 12 лет по одной таблетке, независимо от приема пищи каждые 12 ч. Лекарственная форма для детей не разработана.

II. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ

Механизм действия

Препараты данной группы блокируют активный центр фермента и нарушают построение вирусной РНК. Активны против остро инфицированных клеток и ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса [28].

Характеристика отдельных препаратов представлена в табл. 4.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность ННИОТ против ВИЧ-1. В отношении ВИЧ-2 не активны [28].

Показания:

- комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин, ифавиренц);
- профилактика вертикальной передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин);
- химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ (ифавиренц).

Нежелательные реакции, типичные для ННИОТ

Нейротоксичность

Нарушения со стороны ЦНС являются одними из наиболее частых нежелательных реакций при применении ННИОТ, наиболее типичны они для ифавиренца. Клинические проявления включают сонливость, головокружение, нарушение концентрации внимания, оглушенность, возбуждение, деперсонализацию, галлюцинации, нарушения сна, депрессию, эйфорию. При проведении клинических испытаний у 52% пациентов отмечался хотя бы

Таблица 6. Характеристика ИП

Показатель	Индинавир (IDV, Криксиван*)	Ритонавир (RTV, Норвир*)	Саквинавир	
			(INV, Инвираза*)	(FTV, Фортоваза*)
1	2	3	4	5
Форма выпуска	Капс. по 400 мг	Капс. по 100 мг. Раствор для приема внутрь 80 мг/мл	Капс. тверд. по 200 мг	Капс. мягк. по 200 мг
Дозирование	По 800 мг 3 раза в сутки	Взрослые: по 600 мг 2 раза в сутки. Для лучшей переносимости – начальная доза 300 мг 2 раза в сутки, затем ежедневно дозу увеличивают на 100 мг до достижения стандартной дозы. Дети старше 2 лет: по 400 мг/м ² 2 раза в сутки. При плохой переносимости – 250 мг/м ² , с увеличением дозы каждые 2–3 дня на 50 мг/м ² , пока не будет достигнута стандартная доза	По 600 мг 3 раза в сутки	По 1200 мг 3 раза в сутки
Биодоступность, %	65	94	4	30
Влияние пищи	Снижает биодоступность на 77%	Повышает биодоступность ритонавира в капсулах на 15%, снижает пиковую концентрацию, при приеме препарата в виде раствора – на 23%	Прием вместе с жирной пищей существенно повышает биодоступность препарата. Подобное влияние пищи продолжается в течение 2 ч после еды	Нет данных
T _{1/2} , ч	1,5–2	3–5		1–2
Проникновение через ГЭБ	<1%	Низкое		<1%
Метаболизм	Печеночный	Печеночный	Печеночный	
Элиминация	С мочой	86% – с фекалиями, 14% – с мочой	96% – с фекалиями	
Противопоказания	Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, лактация, детский возраст. Относительные: почечнокаменная болезнь, сопровождающаяся приступами почечной колики	Абсолютные: гиперчувствительность. Относительные: беременность, период лактации	Абсолютные: гиперчувствительность, одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда; печеночная недостаточность. Относительные: детский возраст (до 13 лет – инвираза, до 16 лет – фортоваза), пожилой возраст (старше 60 лет), беременность, период лактации, почечная недостаточность	
Нежелательные реакции	Тошнота, рвота, диарея (10–15%), нефролитиаз или нефротоксичность (10–20%), головная боль, окрашивание полей зрения в голубой цвет, тромбоцитопения, гепатит, астения, головокружение, высыпания на коже, металлический вкус во рту, алопеция, сухость кожи	Тошнота, рвота, диарея (20–40%), нарушения вкуса (10%), повышение уровня триглицеридов (60%) и печеночных трансаминаз (10–15%), повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Астения, гепатит, дисульфирамподобные реакции	Тошнота, рвота, диарея (10–20%). Головная боль, повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея (20–30%). Головная боль, повышение уровня трансаминаз, гипогликемия у пациентов с диабетом

Нелфинавир (NFV, Вирасепт*)	Ампренавир (APV, Агенераза*)	Лопинавир/Ритонавир (LPV/RTV, Калетра*)
6	7	8
Табл. по 250 мг Пор. д/сусп. для приема внутри 50 мг/г	Капс. по 50 мг и 150 мг Раствор для приема внутрь 15 мг/мл	Капс. по 133 мг лопинавира + 33 мг ритонавира Раствор для приема внутрь 80 мг лопинавира + 20 мг ритонавира
Взрослые и дети старше 13 лет: по 750 мг 3 раза в сутки. Дети до 13 лет включительно: по 20–30 мг/кг 3 раза в сутки. Детям, которые не могут глотать таблетки, можно назначать в виде порошка для приема внутрь	Взрослые, подростки старше 13 лет и пациенты с массой тела > 50 кг: разовая доза – 1200 мг (капсулы) или 1400 мг (раствор) 2 раза в сутки. Дети 4–12 лет и пациенты с массой тела < 50 кг: капсулы – 20 мг/кг 2 раза в сутки или 15 мг/кг 3 раза в сутки, раствор – 22,5 мг/кг 2 раза в сутки или 17 мг/кг 3 раза в сутки	По 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в сутки
78	90	Нет данных
Повышает биодоступность в 2–3 раза	Прием пищи с повышенным содержанием жира снижает концентрацию на 21%	Повышает биодоступность на 23–48%
3,5–5	7–10	5–6
<1%	<1%	Нет данных
Печеночный	Печеночный	Печеночный
87% – с фекалиями, 13% – с мочой	75% – с фекалиям, 15% – с мочой	83% – с фекалиями, 13% – с мочой
Абсолютные: гиперчувствительность. Относительные: беременность, период лактации	Абсолютные: гиперчувствительность, возраст до 4 лет, одновременный прием цизаприда, астемизола, рифампицина, бепридила, дигидроэрготамина, эрготамина, мидазолама и триазолама. Относительные: нарушение функции печени и/или почек, беременность, период лактации	Абсолютные: гиперчувствительность, одновременный прием цизаприда, астемизола, рифампи- цина, бепридила, дигидроэрготамина, эрготамина, мидазолама и триазолама. Относительные: беременность, период лактации.
Диарея (10–30%). Повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея (10–30%), сыпь (20–25%), синдром Стивенса – Джонсона (1%), парестезии (10–30%). Повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея, астения, гепатит, дисульфирамподобные реакции

Примечание. * – торговое название препарата.

Таблица 7. Лекарственные взаимодействия ИП

Препараты	Индинавир (IDV)	Ритонавир (RTV)
1	2	3
Кетоконазол	Концентрация IDV ↑ на 68% Доза IDV не должна превышать 600 мг 3 раза в день	Концентрация кетоконазола ↑ в 3 раза Доза RTV не должна превышать 200 мг/день
Рифампицин	Концентрация IDV ↓ на 89% Применение противопоказано	Концентрация RTV ↓ на 35%. Нет данных о необходимости корректировать дозирование
Рифабутин	Концентрация IDV ↓ на 32%, а рифа- бутина в 2 раза. Дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг через день или 2–3 раза в неделю. Доза IDV 1000 мг 3 раза в день	Концентрация рифабутина ↑ в 4 раза. Дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг через день или 2–3 раза в неделю. Доза RTV стандартная
Кларитромицин	Концентрация кларитромицина ↑ на 53%. Не требуется коррекция дозы	Концентрация кларитромицина ↓ на 77%. Коррекция дозы необходима при почечной недостаточности
Пероральные контрацептивы	Концентрация норэтиндрона ↑ на 26%, этинилэстрадиола ↑ на 24%. Не требуется коррекция дозы	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 40%. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции
Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентрации IDV. Необходимо использовать альтернативные АРВП или комбинацию RTV + IDV	Нет данных Назначать с осторожностью
Метадон	Концентрация метадона не изменяется	Концентрация метадона ↓ на 37% Может потребоваться повышение дозы
Антиаритмические препараты	–	Нельзя назначать RTV с амиодароном, энкаинидом, флекаинидом, пропафено- ном, хинидином
Статины	Нельзя назначать IDV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать RTV с симвастатином или ловастатином
Блокаторы кальциевых каналов	Нельзя назначать IDV с бепридилем	Нельзя назначать RTV с бепридилем
Антигистаминные препараты	Нельзя назначать IDV с астемизолом или тербинафином	Нельзя назначать RTV с астемизолом или тербинафином
Психотропные препараты	Нельзя назначать IDV с мидозоломом и триазоломом	Нельзя назначать RTV с мидозоломом, триазоломом, клозапином, пимезидом
Другие	Нельзя назначать IDV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Грейпфрутовый сок ↓ концентрацию IDV на 26%. Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов	Нельзя назначать RTV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Концентрация дезипрамина ↑ на 145%, необходимо снижать его дозу. Концентрация теофиллина ↓ на 47%, необходим мониторинг концентрации теофиллина. Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов

Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)	Ампренавир (APV)
4	5	6
Концентрация SQV ↑ на 30%. Доза не корректируется	Доза не корректируется	Концентрация APV ↑ на 31% , кетоконазола на 44%. Доза не корректируется
Концентрация SQV ↓ на 84% Применение противопоказано Возможно применение при комбинации RTV + SQV, в этом случае доза рифампицина на 600 мг/день или стандартная 2–3 раза в неделю	Концентрация NFV ↓ на 82%. Применение противопоказано	Концентрация APV ↓ на 82%. Применение противопоказано
Концентрация SQV ↓ на 40% Изменение дозы не требуется, кроме случаев применение SQV + RTV, в этом случае доза рифабутина 150 мг 3 раза в неделю	Концентрация NFV ↓ на 32%, рифабутина ↑ в 2 раза. Дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг/день или по 300 мг 2–3 раза в неделю. Дозу NFV необходимо повысить до 1000 мг 2 раза в день	Концентрация APV ↓ на 15%, рифабутина ↑ на 193%. Доза APV не корректируется, доза рифабутина уменьшается до 150 мг в день или по 300 мг 3 раза в неделю
Концентрация кларитромицина ↑ на 45%, SQV ↑ на 177%. Не требуется коррекция дозы	Нет данных	Концентрация APV ↑ на 18%. Не требуется коррекция дозы
Нет данных	Концентрация норэтиндрона ↓ на 18%, этинилэстрадиола ↓ на 47%. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции	Взаимодействие возможно. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции
Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентрации SQV	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентра- ции NFV	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ concentra- ции APV. Необходим мониторинг концентрации противосудорожных препаратов
Нет данных	NFV может достоверно ↓ концентрацию метадона Необходим мониторинг концентрации метадона	Нет данных
–	–	–
Нельзя назначать SQV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать NFV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать APV с симва- статином или ловастатином
Нельзя назначать SQV с бепридиллом	Нельзя назначать NFV с бепридиллом	Нельзя назначать APV с бепридиллом
Нельзя назначать SQV с атемизолом или тербинафином	Нельзя назначать NFV с атемизолом или тербинафином	Нельзя назначать APV с атемизолом или тербинафином
Нельзя назначать SQV с мидозоламом и триазоламом	Нельзя назначать NFV с мидозоламом и триазоламом	Нельзя назначать APV с мидозоламом и триазоламом
Нельзя назначать SQV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Грейпфрутовый сок ↑ концентрацию SQV. Дексаметазон ↑ концентрацию SQV	Нельзя назначать NFV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов	Нельзя назначать APV с дигидро- эрготамином, эрготамином, зверобоем Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов

один из перечисленных симптомов, однако только у 2,6% пациентов нейротоксические реакции являются серьезными и требуют отмены препарата. Нежелательные реакции со стороны ЦНС наиболее выражены на 2–4-й неделе терапии, а в дальнейшем их интенсивность значительно уменьшается. Для купирования нарушений со стороны ЦНС используют седативные препараты [11].

Кожные реакции

Появление высыпаний – относительно частая форма нежелательных реакций при применении ННИОТ. Их частота составляет 15–20% при назначении невирапина и делавердина и 8–10% при назначении ифавиренца. Как правило, высыпания возникают на 1–3-й неделе терапии. Экзантема является причиной отмены препарата в 7% случаев при использовании невирапина и в 2% случаев при терапии ифавиренцем. Наибольшее клиническое значение имеет развитие синдрома Стивенса – Джонсона, который может заканчиваться летальным исходом.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия, характерные для ННИОТ, приведены в табл. 5.

III. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ

Ингибиторы протеазы (протеиназы) ВИЧ относятся к новому поколению лекарственных препаратов. Первые сообщения об успешном применении этих соединений появились в середине 90-х годов. Широкое использование данного класса препаратов позволило внедрить в клинику новую концепцию АРВП – высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРВТ). С использования ИП в составе комбинированной терапии было отмечено существенное улучшение клинических, вирусологических и иммунологических эффектов АРВП.

Механизм действия

Протеаза ВИЧ – фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипептидов вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Ингибиторы протеазы ВИЧ блокируют активный центр фермента и нарушают формирование белков вирусного капсида. Препараты нарушают репликацию ВИЧ, в том числе и штаммов, резистентных к ингибиторам обратной транскриптазы. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, не способные к инфицированию новых клеток [29].

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность ИП против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Характеристика отдельных препаратов ИП представлена в табл. 6.

Показания:

- комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2;
- химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ.

Нежелательные реакции, типичные для ингибиторов протеазы ВИЧ

Липодистрофия, гиперлипидемия, резистентность к инсулину являются одними из самых частых нежелательных реакций при применении ИП. Эти НР могут развиваться как самостоятельно, так и в различных комбинациях. Для некоторых из них этиологическая роль ИП окончательно не установлена. Несколько реже имеют место поражения ЦНС, кровотечения, аваскулярные некрозы [30].

Липодистрофия. Изменения в распределении подкожной жировой клетчатки часто носят в литературе название «синдром липодистрофии» или «синдром перераспределения жировой клетчатки». Этот синдром возникает у 13–84% пациентов, получающих ИП [31]. Клинически он проявляется отложением жира преимущественно в области туловища, особенно верхней части спины и в области шеи, увеличением объема грудной клетки («центральное ожирение») и уменьшением отложения жира на ягодицах, конечностях, заострением черт лица, проявлением венозного рисунка на конечностях, развитием липоматоза [32, 33]. У некоторых пациентов наблюдается распределение жировой ткани по кушингоидному типу, несмотря на отсутствие изменений функции надпочечников. Пока остается неясным, являются ли эти клинические проявления результатом воздействия одного этиологического фактора или проявлением совместного влияния ряда причин. Так, подобные проявления были зафиксированы у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих ИП [33]. Некоторые исследователи предполагают, что жировая атрофия обусловлена приемом НЗИОТ, в частности ставудина, диданозина или зидовудина, а накопление жира вызывают ИП [34].

Гиперлипидемия. Изменения содержания триглицеридов и/или холестерина могут возникать независимо от клинических проявлений перераспределения жировой ткани. В клинических исследованиях способность вызывать гиперлипидемию выяв-

лена для всех препаратов группы ИП, в большей степени она характерна для ритонавира. Предполагается, что повышение уровня триглицеридов и холестерина может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда. В ряде публикаций описаны те или иные проявления ИБС, которые авторы связывают с приемом ИП [35, 36]. Тем не менее широкие исследования пока не выявили достоверной связи между приемом ИП и частотой возникновения инфаркта миокарда или другими проявлениями ИБС [37]. Некоторые исследователи рекомендуют при назначении ИП мониторировать уровень холестерина и триглицеридов каждые 3–4 месяца. Кроме того, важным моментом является оценка независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (наследственный анамнез, перенесенные заболевания, курение, особенности питания, избыточная масса тела). По-видимому, целесообразно придерживаться тактики, которая рекомендуется в целом для всех пациентов с дислипидемией: коррекция диеты и (или) назначение соответствующей лекарственной терапии при уровне триглицеридов $>7,5$ – $10,0$ г/л и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $>1,3$ г/л у пациентов с факторами риска и $>1,6$ г/л у пациентов без них. Однако эффективность коррекции диеты и назначения лекарственной терапии у пациентов, получающих ИП, остается неясной [30, 38, 39].

Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе. Существуют наблюдения, описывающие снижение толерантности к глюкозе, развитие гипергликемии, сахарного диабета, диабетического кетоацидоза, декомпенсации существующего сахарного диабета у пациентов, получающих ИП [40, 41]. Как правило, эти нежелательные реакции возникают в среднем через 63 (от 2 до 390) дня от начала приема ИП. Нередко гипергликемия исчезает после отмены препарата, однако обратимость описанных реакций окончательно не изучена в связи с ограниченным количеством наблюдений. Назначение пероральных противодиабетических препаратов или инсулина позволяет продолжить применение ИП у ряда пациентов. При назначении препаратов данной группы врачу следует принимать во внимание наличие существующего диабета или возможность развития этого состояния у пациента. Пациент должен быть проинструктирован о возможности развития симптомов диабета (полидипсия, полифагия, полиурия) при назначении ИП. Во время лечения рекомендуется проводить контроль уровня глюкозы крови натощак с интервалом в 3–4 мес.

Кровотечения у пациентов с гемофилией. В ряде публикаций сообщается о повышении частоты эпи-

зодов спонтанных кровотечений у пациентов, больных гемофилией А и В, получающих ИП. Наиболее часто отмечались кровоизлияния в суставы и мягкие ткани, однако имели место и более серьезные эпизоды - кровоизлияния в мозг и желудочно-кишечные кровотечения [30].

Аваскулярные некрозы. Аваскулярные некрозы относят к поздним нежелательным реакциям высокоагрессивной антиретровирусной терапии. К настоящему моменту описано 67 случаев развития остеонекроза у ВИЧ-инфицированных лиц [42]. Предполагаемая частота развития данной реакции составляет 0,3–1,3%. Наиболее типичная локализация – головка плечевой кости. К факторам риска относят злоупотребление алкоголем, гиперлипидемию, терапию глюкокортикоидами [43].

Нежелательные реакции со стороны мочевыводящей системы. К наиболее тяжелым нежелательным реакциям при применении ИП относятся поражения органов мочевыводящей системы – нефролитиаз и нефропатии. Нефролитиаз развивается при применении индинавира и практически не встречается при использовании других АРВП. Нефролитиаз обусловлен плохой растворимостью индинавира при физиологических значениях рН мочи, что объясняет его способность кристаллизоваться в различных отделах мочевыводящей системы [44]. Частота развития нефролитиаза при назначении индинавира в стандартной терапевтической дозировке составляет около 4%, однако при длительном применении может увеличиваться до 22% [34, 45]. Как правило, признаки нефролитиаза развиваются через 5–7 мес от начала терапии, однако описаны случаи возникновения этого синдрома и в первые недели терапии [46]. Клиника нефролитиаза, вызванного приемом индинавира, сходна с симптомами мочекаменной болезни (боли по ходу мочеточника, гематурия). Лечение в остром периоде заключается в приостановке приема индинавира, внутривенном введении жидкости, назначении анальгетиков. В большинстве случаев возможно продолжение терапии индинавиром. Фактором, предотвращающим формирование камней, является употребление достаточного количества жидкости ($>1,5$ л в день), не содержащей кофеина и алкоголя [11].

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия наряду с нежелательными реакциями являются факторами, существенно осложняющими применение ИП (табл. 7).

Заключение

Антиретровирусные препараты являются основой этиотропной терапии ВИЧ-инфекции. Главный принцип лечения больных ВИЧ-инфекцией заключается в пожизненном применении препаратов данной группы. Доступность большого числа АРВП и быстрое обновление информации предоставляют клиницистам широкие возможности в выборе терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, однако и создают проблему выбора оптимальной антиретровирусной терапии. Существенный прогресс в терапии ВИЧ-инфекции начался с момента внедрения в клиническую практику ингибиторов протеаз, что привело к реальному контролю над

развитием заболевания, снижению вирусной нагрузки, увеличению количества CD4 лимфоцитов и даже обратному развитию симптомов СПИДа. Отличительной чертой всех антиретровирусных препаратов является относительно высокая частота и разнообразие нежелательных реакций. Кроме того, необходимо учитывать возможный спектр лекарственных взаимодействий АРВП с препаратами, применяемыми для терапии оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний. Поэтому одной из важнейших проблем является постоянное повышение уровня образования врачей и своевременное информирование специалистов, участвующих в лечении ВИЧ-инфицированных лиц, обо всех аспектах антиретровирусной терапии.

Литература

- Bartlett J.G. Medical Management of HIV Infection. Baltimore, MD, John Hopkins University, 2003.
- http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- FDA notifications. FDA approves Fuzeon, the first fusion inhibitor. *Aids Alert* 2003; 18(6): 78-9.
- Markowitz M., Conant M., Hurley A., et al. A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease, to treat HIV infection. *J Infect Dis* 1998; 177:1533-40.
- Arribas J., Ibanez C., Ruiz-Antoran B., et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998 12:1722-4.
- Brau N., Leaf H.L., Wiczorek R.L., Margolis D.M. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997 349:924-5.
- Vento S., Garofano T., Renzini C., et al. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998;12:116-7.
- John M., Flexman J., French M.A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-93.
- Zylberberg H., Pialoux G., Carnot F., et al. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1255-8.
- Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
- Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.
- Coopman M.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1670-4.
- Montaner J., Gigliotti M., Cahn P., et al. The effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine. Proceedings of the 13th World AIDS Conference, July, 2000; Durban, South Africa. Abstract WePpB1378.
- Henry K., Daar E.S. Antiretroviral rounds. The when, why and how of switching. *AIDS Clin Care* 2003; 15: 58-9.
- Claessens Y.E., Chiche J.D., Mira J.P., Cariou A. Bench-to-bedside review: severe lactic acidosis in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Crit Care* 2003; 7:226-32.
- Brahams D. Deaths in US fialuridine trial. *Lancet* 1994; 343:1494-5.
- Miller K.D., Cameron M., Wood L.V., et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000;133:192-6
- Ogedegbe A.E., Thomas D.L., Diehl A.M. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 329-37.
- Fouty B., Frerman F., Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet* 1998; 352: 291-2.
- Luzzati R., Del Bravo P., Di Perri G., Luzzani A., Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 1999; 353: 901-2.
- Simpson D.M., Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J AIDS* 1995; 9:153.
- Miller R.G. Neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. *West J Med* 1994; 160: 447.
- Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931.
- Retrovir (zidovudine) product monograph [package insert]. Research Triangle Park, NC, Glaxo Wellcome, 1998.
- Maxson C.J., Greenfield S.M., Turner J.L. Acute pancre-

- atitis as a common complication of 2,3-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 708.
26. Videx (didanosine) product monograph [package insert]. Princeton, NJ, Bristol-Myers Squibb, October, 1999.
 27. Grasela T.H., Walawander C.A., Beltangady M., et al. Analysis of potential risk factors associated with the development of pancreatitis in phase I patients with AIDS or AIDS-related complex receiving didanosine. *J Infect Dis* 1994; 169:1250.
 28. Pedersen O.S., Pedersen E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antivir Chem Chemother* 1999; 10:285-314.
 29. Molla A., Granneman G.R., Sun E., Kempf D.J. Recent developments in HIV protease inhibitor therapy. *Antiviral Res* 1998; 39: 1-23.
 30. Gallet B., Pulik M., Genet P., et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1958-9.
 31. Safrin S., Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *J AIDS* 1999; 13: 2493-505.
 32. Miller K.D., Jones E., Yanovski J.A., et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
 33. Lo J.C., Mulligan K., Tai V.W., Algren H., Schambelan M. «Buffalo hump» in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 867-70.
 34. Brodie S.B., Keller M.J., Ewenstein B.M., et al. Variation in incidence of indinavir-associated nephrolithiasis among HIV-positive patients. *J AIDS* 1998; 12: 2433.
 35. Gurgo A.M., Massino Ferri F., Iulianella R., et al. Acute myocardial infarct in HIV-positive patients in treatment with protease inhibitors. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 11):1236-9.
 36. Barthelemy O., Escaut L., Vayre F., et al. Acute coronary syndromes in patients treated with HIV protease inhibitors. *Presse Med* 2002; 31: 343-8.
 37. Klein D., Hurley L.B., Quesenberry C.P. Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J AIDS* 2002; 30: 471-7.
 38. Dube M.P., Sprecher D., Henry W.K., et al. Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.
 39. Henry K., Melroe H., Huebsch J., et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
 40. Visnegarwala F., Krause K.L., Musher D.M. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:947.
 41. Eastone J.A., Decker C.F. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997; 127:948.
 42. Monier P., McKown K., Bronze M.S. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1488-92.
 43. Tebas P., Powderly W.G., Claxton S., et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *J AIDS* 2000; 14(4): F63-7.
 44. Stenzel M.S., Carpenter C.C.J. The management of the clinical complications of antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin of North Am* 2000; 14: 4.
 45. Daudon M., Estapa L., Viard J.P., et al: Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:1294.
 46. Gentle D.L., Stoller M.L., Jarrett T.W., et al. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology* 1997; 50:508.