

# Клинические рекомендации МЗ РФ по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. Современные подходы к терапии ВИЧ- инфекции

Минаева Стелла Валерьевна

Главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции министерства здравоохранения Нижегородской области, к.м.н.

*Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции*

*15 февраля 2024*

*Нижний Новгород*

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

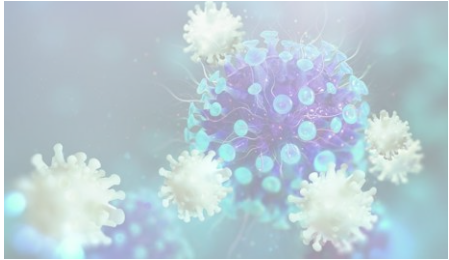
АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

### **Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.**

Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».

# Современное представление о ВИЧ инфекции



➤ С расширением доступа к эффективной профилактике, диагностике, лечению, в том числе и при оппортунистических инфекциях, **ВИЧ-инфекция стала управляемым хроническим заболеванием, позволяющим ЛЖВ вести долгую и здоровую жизнь**

- ВИЧ – инфекция превратилась в хроническое заболевание благодаря улучшенному скринингу и **доступу к эффективной антиретровирусной терапии (АРТ)** <sup>1,2,5</sup>
- Однако люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), имеют более низкое качество жизни, связанное со здоровьем, чем население в целом <sup>3,5</sup>
- В тех случаях, когда целевые показатели ЮНЭЙДС на 2020 год «90–90–90» были достигнуты, в качестве конечной цели лечения ВИЧ-инфекции был предложен четвертый пункт **«обеспечение хорошего качества жизни, связанного со здоровьем, у 90% тех, кто достиг вирусной супрессии»** <sup>4,5</sup>

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *Lancet*. 2013;**382**:1525–1533.

2. Trickey A, et al. *Lancet HIV*. 2017;**4**:e349–e356.

3. Miners A, et al. *Lancet HIV*. 2014;**1**:e32–40.

4. Lazarus, J. V. et al. *BMC Med*.**14**, 135 (2016).

5. Hémar V, Hessamfar M, Neau D, et al. *Sci Rep*. 2022 Apr 16;**12**(1):6364.



**По данным ВОЗ**

**По состоянию на конец 2022 г. :**

- **АРТ получали 29,8 млн человек из 39 млн человек с ВИЧ-инфекцией (т. е. 76% всех живущих с ВИЧ людей);**
- **из них почти три четверти (71%) жили с подавленной вирусной нагрузкой**

**В Нижегородской области на конец 2023 года:**

- **АРТ получали 16 639 человек из 19 553 живущих с ВИЧ (85,9%), или 93,3% из числа состоящих под наблюдением**
- **87,0% имели неопределяемую вирусную нагрузку**

# Меняются не только тенденции, меняется и профиль пациента

**В обозримом будущем: 40% ЛЖВ >60 лет: из них у 28% -≥ 3 сопутствующих заболеваний**

Сопутствующая патология у «возрастных» категорий ЛЖВ

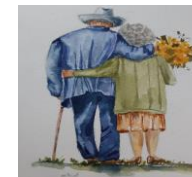
Страна	ЛЖВ, N (Возраст* в годах)	СД, %	Дислипидемия/ артериальная гипертензия, %	Болезни почек, %	ССЗ, %	Патология костной ткани, %	Бронхолегочные заболевания, %	Новообразования, %
Бразилия	451 (58)	14.9	26.7/НД	НД	НД	6.7	НД	3.1
США	2359 (71)	25.9	35.7/47.9	НД	20.9	20.3	31.3	НД
Португалия	401 (59)	13.5	60.8/39.7	8.0	НД	5.7	9.0	8.0
Франция	16,436 (56)	9.1	58.3/21.0	4.5	10.8	6.4	НД	12.3
Европа	3797 (50-60)	8.0	79.5/79.0	7.0	7.0	НД	НД	НД
	1837 (≥ 60)	17.0	84.0/84.0	23.0	15.5	НД	НД	НД
Италия	965 (65-74)	27.5	70.0/60.8	17.1	16.9	НД	6.6	НД
	293 (≥ 75)	31.2	74.6/71.8	26.0	29.2	НД	9.8	НД
Швейцария	2233 (50-64)	7.0	НД/69.8	НД	НД	НД	НД	НД

\*Возраст указан как средний для исследований из Бразилии, США, Португалии и Франции и как критерий включения для остальных исследований

\*\*ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания; СД-сахарный диабет; НД – нет данных

# Аналогичная ситуация наблюдается и в РФ

В последние годы в Российской Федерации ВИЧ – инфекция диагностируется в более старших возрастных группах



ВИЧ+ пациенты от 50 лет и старше:

2020 61 705 человек

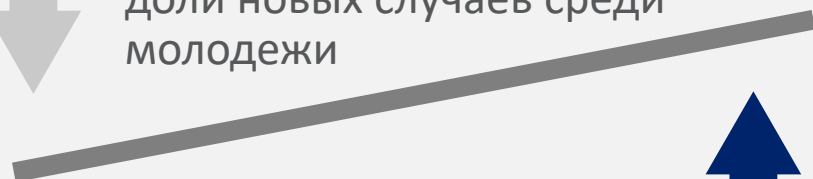
2019 56 315 человек



Основные тенденции последних 20-ти лет:



Снижение количества и доли новых случаев среди молодежи



Увеличение возраста на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции



86,7%

Инфицированных ВИЧ+ выявлено в возрасте 15-29 лет

2000

85,2%

Инфицированных ВИЧ выявлено в возрасте **старше 30 лет**

2020

89,0% - 2000

87,0% - 2023

\*Распределение ВИЧ-инфицированных в России по возрасту и полу на момент выявления, исключая детей с неустановленным диагнозом (совокупные данные)

# Особые группы пациентов

Возрастные и коморбидные пациенты



Увеличение бремени сопутствующих заболеваний, не связанных с ВИЧ:

(дислипидемия, ССЗ, артериальная гипертензия, метаболический синдром, нейрокогнитивные расстройства и др.)



Увеличение количества лекарственных препаратов, принимаемых пациентом (не включая АРТ)



- **Высокий риск развития межлекарственных взаимодействий и/или нежелательных явлений**
- **Использование дополнительных лекарственных препаратов для лечения нежелательных явлений**
- **Снижение приверженности к АРТ/ «усталость от таблеток»**

# Факторы, которые следует учитывать до начала АРТ

## Начальные характеристики, которые следует учитывать у всех ЛЖВ

Показатель вирусной нагрузки (HIV RNA)

Показатели CD4+

Ожидаемая приверженность

Сроки назначения АРТ после постановки диагноза\*

## Специфические факторы, связанные с режимом терапии

Барьер к резистентности

Потенциальные НЯ, лек. токсичность, включая риск развития коморбидных заболеваний

Известные/потенциальные лек. взаимодействия

Удобство приема

Стоимость

Доступность

## Наличие особых условий/ Факторов у ЛЖВ

Сопутствующая патология

Ко-инфекции:  
HBV, HCV, **туберкулез**

Беременность или подготовка к беременности

\* Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ



# Сравнение международных клинических рекомендаций

## Схемы первого ряда для взрослых по предпочтительности АРТ

	КР ФЗ РФ, 2020 <sup>1</sup>	WHO, 2021 <sup>2</sup>	EACS, 2023 <sup>3</sup>
Альтернативные схемы	DTG + ABC + 3TC EFV (400 мг) + TDF + 3TC	EFV (400 мг) + TDF + 3TC	TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c
Особые случаи	Схемы, в состав которых входят: TDF, ABC, ZDV, Ф-АЗТ, 3TC, FTC, Усиленные ритонавиром ИП (ATV, ATV+r, LPV/r, DRV+r), <b>RAL, RPV/TDF/FTC, ETR,</b> <b>EVG/C/FTC/TAF,</b> <b>BIC/FTC/TAF,</b> <b>DOR</b>	EFV (600 мг) + TDF+ 3TC (или FTC) EFV (600 мг) +AZT + 3TC <b>ИП/r + TDF + 3TC (или FTC)</b> <b>RAL +TDF + 3TC (or FTC)</b> <b>DTG + TAF + 3TC (or FTC)</b> <b>DTG + ABC + 3TC</b>	

# Характеристика особого случая

Применение препаратов, указанных в особых случаях, оправдано при следующих обстоятельствах



❖ **Нейрокогнитивные расстройства – до 80% больных;**



❖ **Недостаточная приверженность к АРТ – 30%;**



❖ **Пациенты с ССЗ, с нарушением липидного и углеводного обмена - не менее 30%**

❖ Беременность или возможность наступления беременности (имеются исключения);

❖ Повышенные уровни аминотрансфераз (АЛТ и/или АСТ выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза);

❖ Анемия, нейтропения при невозможности назначить TDF;

❖ CD4 <50 мкл;

❖ Повышенный риск остеопении;

❖ Почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (при наличии альтернативы TDF);

❖ Продолжение ранее начатой АРТ;

❖ Наличие гепатита В, метаболические расстройства, пожилой возраст (применение фиксированной комбинации доз RPV/TDF/FTC);

❖ Нарушение глотания (применение ETR);

❖ ВИЧ-2.

# Ингибиторы протеазы (ИП) в первой линии АРТ: их роль в настоящем

---

## Условия при которых могут быть рассмотрены бустированные ИП<sup>1</sup>

- При начале АРТ до получения данных по резистентности
- При высоком риске неудовлетворительной приверженности к терапии

## Проблемы, связанные с применением бустированных ИП

- Межлекарственные взаимодействия<sup>2,3</sup>
- Гастроинтестинальные нарушения<sup>2,3</sup>
- **Гиперлипидемия<sup>3</sup>**
- **Риск ССЗ, связанный с применением некоторых бустированных ИП<sup>4</sup>**

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

1. DHHS. [clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines](https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines). January 2022 .

2. ATV PI. 3. DRV/COBI/FTC/TAF PI. 4. Worm. J Infect Dis. 2010;201:318.

## Практические аспекты выбора среди ИИ, рекомендованных в схемах терапии первого ряда

ИИ	Характеристики для рассмотрения
Ралтегравир	<ul style="list-style-type: none"><li>Доступен только как отдельный агент, кратность приема 2 раза в сутки;</li><li><b>Рекомендован в качестве предпочтительной стартовой схемы АРТ у детей от 2 до 12 лет;</b></li><li>Требуется увеличение дозы RAL в два раза при применении совместно с рифампицином!</li></ul>
Долутегравир	<ul style="list-style-type: none"><li>Доступен, как отдельный агент и в комбинации с другими препаратами АРТ в одной таблетке;</li><li>Более высокий риск дефекта нервной трубки, если применяется в период зачатия (EACS, 2021);</li><li>Повышает уровень метформина!</li><li>Требуется увеличение дозы DTG до двух раз в день при применении совместно с рифампицином!</li></ul>
Биктегравир	<ul style="list-style-type: none"><li>Доступен только в виде комбинации одной таблетки с FTC/TAF;</li><li>Ограниченные данные по безопасности во время беременности!;</li><li><b>Нельзя применять совместно с рифампицином!</b></li></ul>

**НЯ для всех ИИ: Расстройства сна, головная боль, увеличение массы тела, наблюдаются в редких случаях и не требуют отмены**

# Практические аспекты выбора среди ННИОТ в особых случаях

## Проблемы, связанные с применением эфавиренза и рилпивирин:

- Низкий барьер к резистентности вирусологической неудачи с EFV, RPV
- Психоневрологические НЯ на EFV
- Высокий уровень вирусологических неудач у пациентов на RPV с HIV-1 РНК >100,000 копий/мл и количестве CD4+ <200 кл./мм<sup>3</sup>
- Высокий уровень межлекарственных взаимодействий для препаратов: EFV, RPV

## Возможная роль ННИОТ 2-го поколения<sup>1</sup>

- Пациенты с НЯ на фоне применения ИИ;
- Если у пациента выявлено увеличение массы тела при применении ИИ

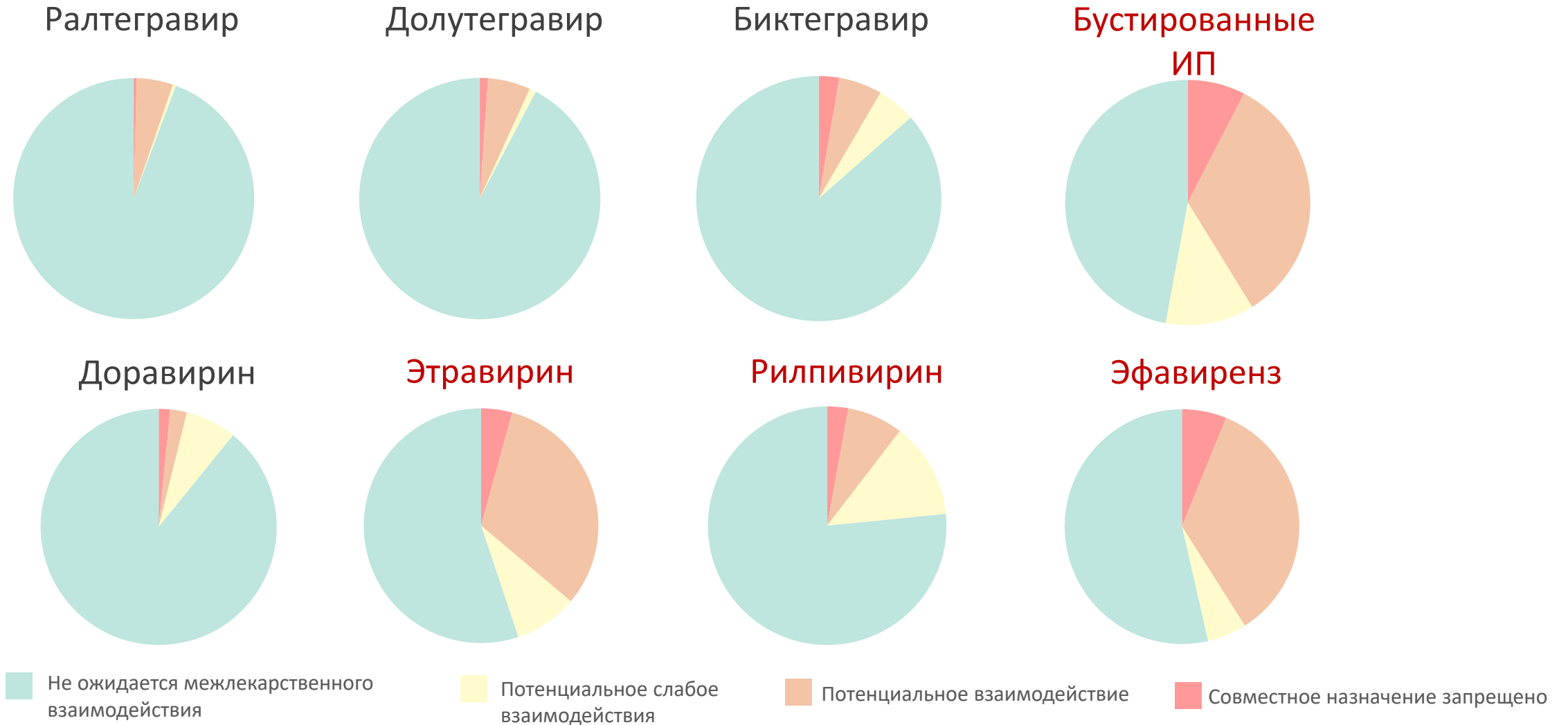
\***Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ второго поколения** обладают лучшим профилем резистентности и меньшим риском межлекарственных взаимодействий в отличие от более ранних ННИОТ (эфавиренз и рилпивирин), что является существенным фактором для коморбидного пациента

ННИОТ второго поколения имеют более высокий генетический барьер из-за своей гибкой конфигурации молекулы, благодаря которой они могут адаптироваться к мутациям внутри ННИОТ-связывающего кармана. Они сохраняют активность против большинства единичных точечных мутаций

ННИОТ второго поколения имеют более длительный период полураспада, меньшее количество лекарственных взаимодействий и более благоприятные профили НЯ, что позволяет пациентам принимать их в течение длительного времени и соблюдать необходимый режим их приема

# Оптимизация выбора АРТ с учетом риска межлекарственных взаимодействий

**У современных ИИ и ННИОТ 2-го поколения профиль межлекарственных взаимодействий существенно лучше**



## Потенциальный пул пациентов для схемы терапии TDF/3TC/DOR



Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного или углеводного обмена

Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами

Пациенты с предполагаемой недостаточной приверженностью; упрощение схемы

ВИЧ-инфицированные женщины

Пациенты с МЛВ, в.т.ч. получающие лечение ХГС

Пациенты с ХГВ

*Пациенты с увеличением ИМТ в.т.ч. при приеме ИИ*

*МЛВ – множественные лекарственные взаимодействия*

*ИМТ – индекс массы тела*



# ССЗ с большей вероятностью развиваются у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией

---

- Частота диагностики СН у ЛЖВ на 66% выше, чем у неинфицированных людей<sup>1</sup>
- Риск развития сердечной недостаточности > чем в 2 раза выше у пациентов с ВН  $\geq 100\ 000$  копий/мл и CD4  $< 200$  клеток/мм<sup>3</sup><sup>2</sup>
- Риск развития ишемического инсульта у ЛЖВ повышен на 30 % в сравнении с неинфицированными<sup>3</sup>

1. I-Kindi SG, ElAmm C, Ginwalla M, Mehanna E, Zacharias M, Benatti R, et al. *Int J Cardiol.* 2016;218:43–6.

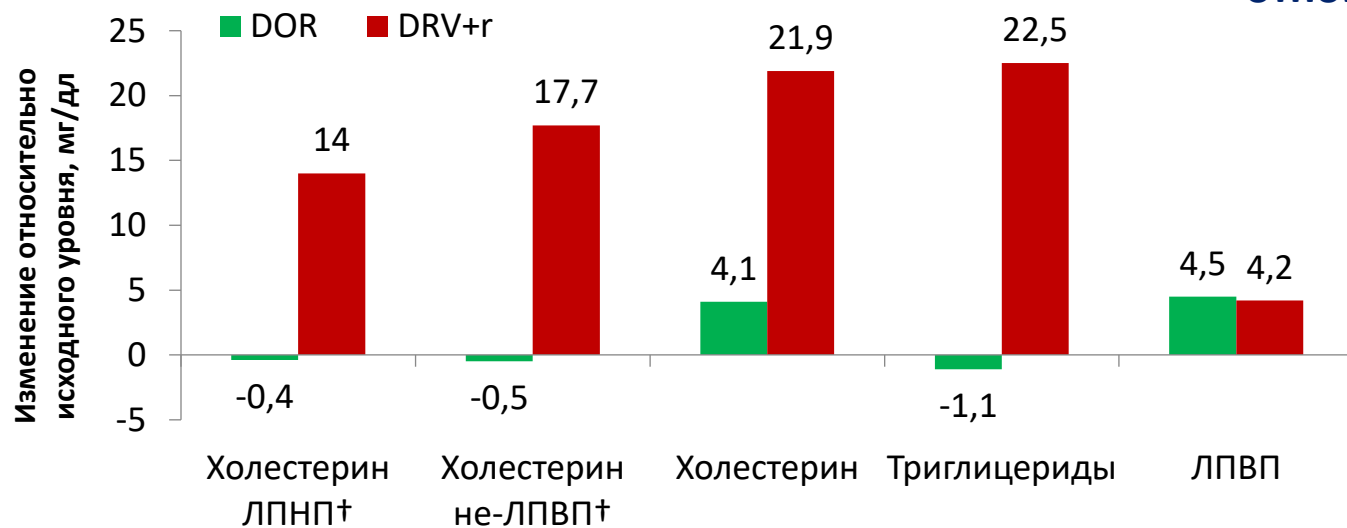
2. Steverson AB, Pawlowski AE, Schneider D., et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(16):1746–58.

3. So-Armah K, Freiberg MS. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018 Jun;15(3):233-244.

# По результатам исследования DRIVE-FORWARD

## Оценка безопасности и эффективности доравирина по сравнению с дарунавиром/ритонавиром у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее АРТ

### Показатели липидов натощак (неделя 96)



✓ Более благоприятный липидный профиль в отношении ХС-ЛПНП и ХС-не-ЛПВП

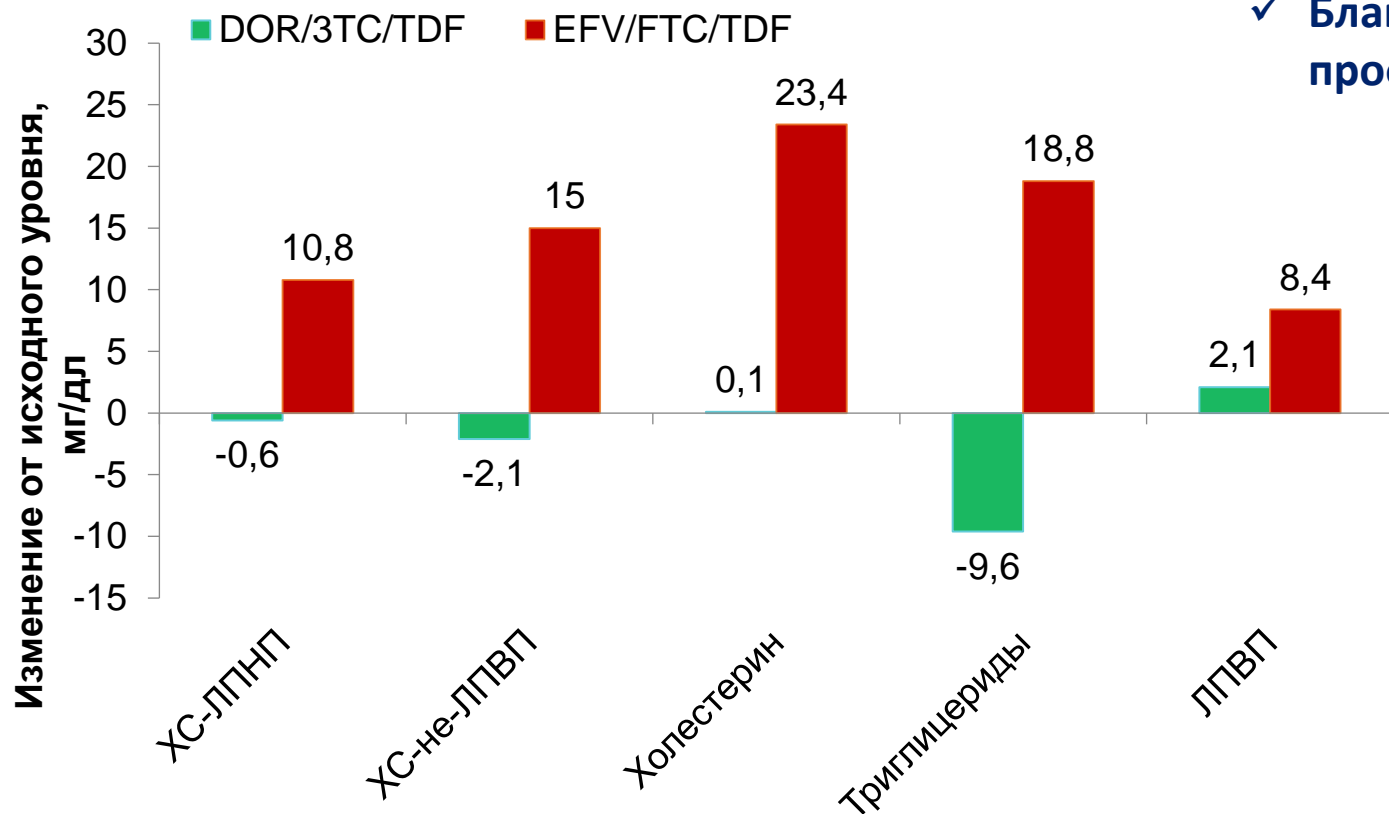
- **Сравнимая эффективность** на 48 и 96 неделе, в том числе в подгруппах пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой и низким числом CD4+ клеток
- **Низкий уровень резистентности** - только у 2 из 383 (0,5%) пациентов на доравирине развилась резистентность за 96 недель
- Отмена терапии из-за НЯ наблюдалась реже в группе доравирин (2%), чем в группе DRV/r (3%) к 96 неделе

$P < 0.0001$  для DOR vs DRV+r

ЛПНП и ЛВПВ - липопротеины низкой плотности и высокой плотности

# По результатам исследования DRIVE-AHEAD: сравнение фиксированной комбинации DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF

## Изменение липидов натошак (неделя 96)



✓ Благоприятное влияние на липидный профиль комбинации DOR/3TC/TDF

- Не меньшая эффективность, чем в комбинации EFV/FTC/TDF, независимо от исходного уровня вирусной нагрузки
- Низкая частота развития резистентности: только у 1,6% пациентов выработалась резистентность к какому-либо из препаратов АРТ за 96 недель
- Отмена терапии из-за НЯ наблюдалась реже в группе DOR/3TC/TDF (3%), чем в группе EFV/FTC/TDF (7%)

ЛПНП и ЛВПВ - липопротеины низкой плотности и высокой плотности

# Практические аспекты межлекарственного взаимодействия между АРТ и препаратами для лечения ССЗ, ИБС, аритмий

Препараты АРТ <sup>1,2</sup>	β-блокаторы	Блокаторы кальциевых каналов	Амиодарон	Дигоксин	Антиаритмические препараты	Пероральные анти коагулянты	Варфарин
BIC	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено
DTG	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Совместное назначение запрещено	Совместное назначение запрещено	Не ожидается межлекарственного взаимодействия
EVG/COBI	Потенциальное слабое взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено	Совместное назначение запрещено	Потенциальное взаимодействие
RAL	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия
ATV*	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено	Совместное назначение запрещено	Потенциальное взаимодействие
DRV*	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное слабое взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Совместное назначение запрещено	Совместное назначение запрещено	Потенциальное взаимодействие
DOR	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия
EFV	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное слабое взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие
RPV	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное слабое взаимодействие
TAF	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Не ожидается межлекарственного взаимодействия	Потенциальное взаимодействие	Потенциальное взаимодействие	Не ожидается межлекарственного взаимодействия

Не ожидается межлекарственного взаимодействия

Потенциальное слабое взаимодействие

Потенциальное взаимодействие

Совместное назначение запрещено

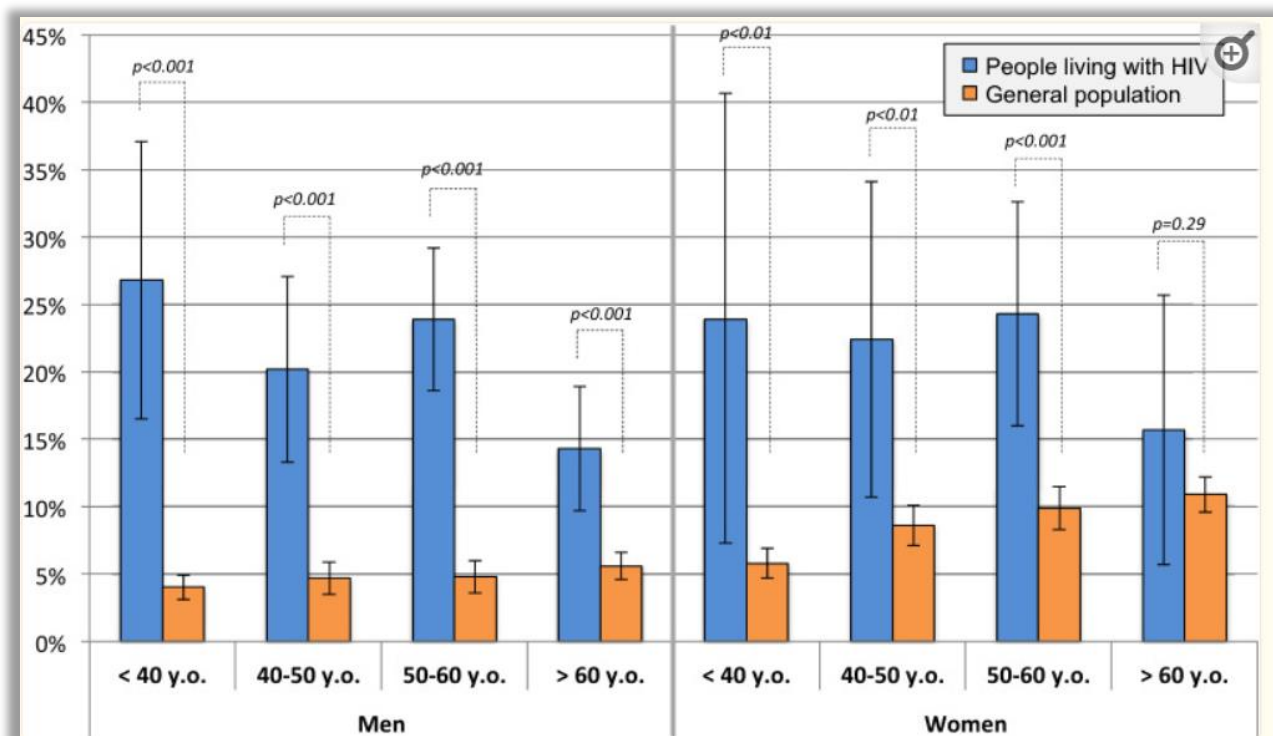
\* Бустированный ИП

# Нейрокогнитивные расстройства у ЛЖВ

- Люди с ВИЧ испытывают депрессию, по крайней мере, в два раза чаще, чем население в целом <sup>1</sup>



- Депрессивное расстройство ухудшает качество жизни у ЛЖВ; влияет на приверженность к АРТ, препятствуя вирусному контролю и восстановлению иммунитета, и связана с когнитивными нарушениями и смертностью от всех причин<sup>2</sup>

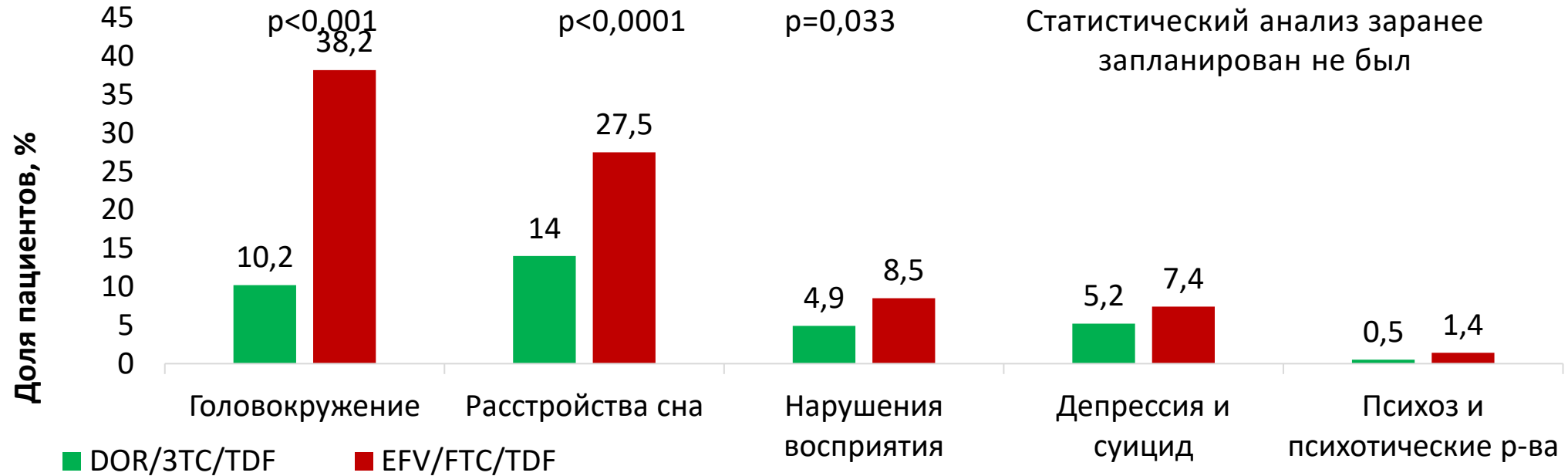


Распространенность депрессивного расстройства по PHQ8 среди ЛЖВ (исследование QuAliv-DD 2018–2020 гг., n = 903) и населения в целом (исследование EHIS-ESPS 2014–2015 гг., n = 12 817) в разбивке по возрасту и полу

1. Mudra Rakshasa-Loots A. Brain Commun. 2023 Aug 25;5(5):fcad231.  
2. Hémar V, Hessamfar M, Neau D, et al. Sci Rep. 2022 Apr 16;12(1):6364.

# По результатам исследования DRIVE-AHEAD: сравнение фиксированной комбинации DOR/ЗТС/TDF vs EFV/FTC/TDF

## Нейропсихические нежелательные явления (безопасность к 96 неделе)



- Психоневрологическая переносимость была лучше, чем на EFV/FTC/TDF, с меньшим процентом НЯ со стороны ЦНС, такими как головокружения, нарушения и расстройства сна, нарушения сознания

# Практические аспекты межлекарственного взаимодействия между АРТ и антидепрессантами

Антидепрессанты		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	FTR	MVC	BIC	CAB n/o	CAB/ RPV	DTG	EVG/c	RAL	TAF	TDF	
НССА	миртазапин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
СИОЗС	циталопрам	↑ a,b	↑ a,b	↑	↑	↑ a,b	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
	эсциталопрам	↑ a,b	↑ a,b	↑	↑	↑ a,b	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
	флуоксетин	↑	↑	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	флувоксамин	↑	↑	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	пароксетин	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔
	сертралин	↑	↓	↑	↓49%	↓a	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↑9%	↔
	вортиоксетин	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔
СИОЗСН	десвенлафаксин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	дулоксетин	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	милнаципран	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	венлафаксин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	D	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
ТЦА	амитриптилин	↑	↑	↑	↑	↑ a,b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	кломипрамин	↑ a,b	↑ a,b	↑b	↑b	↑ a,b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑b	↔	↔	↔	
	дезипрамин	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
	доксепин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	имипрамин	↑ a,b	↑ a,b	↑b	↑b	↑ a,b	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑b	↔	↔	↔	
	нортриптилин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
	тримипрамин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
Te-ЦА	мапротилин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
	миансерин	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔a	↔a	↔	↔	↔	↔a	↔	↑	↔	↔	↔	
Другие	агомелатин	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	бупропион	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	
	неfazодон	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	E	↔	E	↔	↑	↔	↔	↔	
	фенелзин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ребоксетин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	зверобой	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	Dd	De	Dd	D	Dd	↔
	транилципромин	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	
	тразодон	↑ a,b	↑ a,b	↑	↑	↑ a,b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔

## Пациенты с предполагаемой недостаточной приверженностью к терапии



- Комбинации фиксированных доз предназначены для упрощения приема лекарств и с целью потенциально улучшить комплаенс

- **Назначение фиксированных комбинаций доз снижает риск несоблюдения терапии на 24-26%**
- **Когортное исследование «comract»:**  
Режим терапии с приёмом одной таблетки позволяет достичь уровня РНК-ВИЧ1 <50 копий/мл у 96% больных, в то время как режим терапии с приёмом нескольких таблеток позволяет достичь аналогичных показателей лишь у 78-88% больных



# Практические аспекты межлекарственного взаимодействия между АРТ и препаратами для лечения вирусных гепатитов

Viral hepatitis drugs		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	FTR	MVC	LEN	BIC	CAB/ RPV	DTG	EVG/c	RAL	TAF	TDF
HCV DAAs	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔ ↑	↔	↔	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↓7% ↓14%
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397%	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	↑	E	↔	E	↔	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	E29%
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ <sup>a</sup>	↑8% ↑113% <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑34% ↑39% <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>	↑4% ↓8%	↓6% ↓34% <sup>a</sup>	↔	↔	↑10% ↑8% <sup>a</sup>	↑	E	↔	↑7% ↓13%	↔	↔	↑36% ↑78% <sup>a</sup>	↓5% ↓9% D~20%	E32%	E <sup>a</sup>
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔ <sup>a</sup>	↑22% ↑142% <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>	↓28% ↓16% <sup>a</sup>	↓29% ↑2% <sup>a</sup>	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	↑	E	↔	↔	↔	↓8% ↓9%	↑ <sup>a</sup>	↑24% ↓2%	↔	E <sup>a</sup>
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑ <sup>a</sup>	↓28% ↓5% ↑143% <sup>b</sup>	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↑	E	↔	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↔	↑22% ↑16% ↑171% <sup>a</sup>	↔	E	E <sup>a</sup>
HDV	Bulevirtide	↑	↑	↑	↑	↑	E	↑	↑	↔	E	↔	E	↔	↔	E	↔	↑	↔	↔	↔

# Выводы:

- ННИОТ второго поколения имеют более высокий генетический барьер по сравнению с ННИОТ первого поколения
- Применение режимов в одной таблетке позволяет повысить приверженность пациентов к терапии
- Пациенты, получающие режим в одной таблетке, с большей вероятностью достигают неопределяемой вирусной нагрузки через 6 месяцев терапии
- Полный режим в одной таблетке позволяет увеличить время до вирусологической неудачи и снизить риск развития мутаций лекарственной резистентности