Е.С. Базрова*¹, Г.Д. Каминский, Л.Ю. Ильченко^{1,2},
А. Матин³, И.Г. Никитин^{2,3}

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

² — Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

³ — Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

E.S. Bazrova*¹, G.D. Kaminskiy¹, L.Yu. Ilchenko^{1,2},
A. Matin³, I.G. Nikitin^{1,3}

¹ — Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases», Moscow, Russia

² — Federal State Autonomous Institution «Treatment and Rehabilitation Center» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ — Department of Hospital Therapy № 2 of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Drug Compatibility in Treatment of Chronic Infectious Diseases

Резюме

В статье рассматриваются вопросы особенностей фармакотерапии у коморбидных пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями и сопутствующей соматической патологией в условиях полипрагмазии, принципы метаболизма лекарственных препаратов, варианты нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия, возможностей эффективного комбинирования лекарственных средств. Цель: обосновать возможность и подчеркнуть актуальность дополнительного поиска и создания наиболее оптимальных комбинаций лекарственных средств в условиях длительной и массивной фармакотерапии, которые смогли бы, за счет выигрышного межлекарственного взаимодействия, оптимизации режима, способа введения препаратов и полиморбидности терапевтического эффекта, уменьшить фармакологическую нагрузку при сохранении эффективности лечения, повысить приверженность пациентов к лекарственной терапии.

Ключевые слова: лекарственная совместимость, межлекарственное взаимодействие, фармакотерапия, полипрагмазия, хронические инфекционные болезни, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, туберкулез, коморбидность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 04.06.2021 г.

Принята к публикации 16.09.2021 г.

Для цитирования: Базрова Е.С., Каминский Г.Д., Ильченко Л.Ю. и др. ЛЕКАРСТВЕННАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(5): 344-358. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-344-358

*Контакты: Елена Сергеевна Базрова, e-mail: telemed@list.ru

*Contacts: Elena S. Bazrova, e-mail: telemed@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>

Abstract

The article considers the features of pharmacotherapy of patients with chronic infectious diseases and co-morbidities in conditions of polypharmacy, the principles of drug metabolism, variants of adverse effects and drug-drug interactions, the possibilities of effective drug combinations. The purpose is to substantiate the possibility and emphasize the relevance of the additional search of the creation of the most optimal combinations of drugs for long-term and massive pharmacotherapy, that could be due to a beneficial drug-drug interaction, optimization of the regimen, route of drug administration and multitarget of the therapeutic effect, reduce the pharmacological load while maintaining the effectiveness of the treatment, increase patient adherence to drug therapy.

Key words: *drug compatibility, drug-drug interactions, pharmacotherapy, polypharmacy, chronic infectious diseases, HIV infection, anti-retroviral therapy, tuberculosis, comorbidity*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 04.06.2021

Accepted for publication on 16.09.2021

For citation: Bazrova E.S., Kaminskiy G.D., Ilchenko L.Yu. et al. Drug Compatibility in Treatment of Chronic Infectious Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 344-358. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-344-358

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, ЛС — лекарственное средство, НАДФ-Н — восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида фосфата, НЯ — нежелательное явление, НЛР — нежелательная лекарственная реакция, ТИ — терапевтический индекс, ФТ — фармакогенетическое тестирование, ХГВ — хронический гепатит В, ХГД — хронический гепатит D, ХГС — хронический гепатит С, NAT — N-acetyltransferase — N-ацетилтрансфераза

Введение

Со времен Гиппократ в медицине существует принцип: лечить не болезнь, а больного. Это значит, что лечение всегда требует индивидуального и комплексного подхода. В случае хронической патологии, наряду с немедикаментозными методами, режимными мероприятиями и хирургическим лечением, фармакотерапия занимает ведущее место. Очень редко пациенту назначается только один препарат. Как правило, терапия включает от 3 до 5-6 и более препаратов, положительно зарекомендовавших себя в клинической практике, благодаря их воздействию на разные патогенетические механизмы.

Особую значимость приобретает применение эффективных, переносимых и фармакологически совместимых комбинаций лекарственных препаратов.

В ряде случаев требуется оптимизация способов введения лекарственных средств, создающих или пролонгированный эффект препарата или обеспечивающих лучшую доставку к эпицентру патологического процесса. С точки зрения антимикробной резистентности особое значение имеет разработка фиксированных максимально эффективных комбинаций с потенцирующим эффектом. При этом эффективность в отношении инфекционного агента, по возможности, должна сочетаться с минимальным воздействием на макроорганизм.

Нежелательные явления лекарственных средств

При выявлении связи нежелательного явления (НЯ) с приемом лекарственного средства (ЛС), оно рассматривается в качестве нежелательной лекарственной

реакции (НЛР), то есть патологической реакции, возникающей при применении обычных доз препаратов. Достоверность связи НЯ с применением конкретного ЛС оценивается по сумме баллов, рассчитанных по шкале Naranjo [1].

НЛР классифицируются по типу, этиопатогенетическому принципу, тяжести клинического течения, клиническим исходам, частоте возникновения, степени достоверности, механизму возникновения (табл. 1).

Чрезвычайно значимым представляется создание паттернов лекарственных назначений при лечении туберкулеза, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и сопутствующей инфекционной и неинфекционной патологии, подразумевающей большую фармакологическую нагрузку. Особенностью хронической инфекционной патологии является длительность приема препаратов. Выгодно выделяется на этом фоне хронический гепатит С (ХГС) со средним сроком лечения 8-12 недель. В то же время, средний период интенсивной фазы лечения туберкулеза составляет 6 месяцев. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), лечится пожизненно, элиминирующие схемы пока не изобретены. Лечение хронического гепатита В (ХГВ) в большинстве случаев также пожизненное. Последние исследования препарата булевиртид, применяемого при лечении хронического гепатита D (ХГД) показали, что для подавления вирусного агента также необходим очень длительный, возможно, пожизненный прием препарата, вызывающий проблемы с переносимостью [6].

Идеальное ЛС должно иметь широкий «терапевтический коридор», максимальную эффективность, желательно субъективно ощущаемую пациентом; минимально влиять на образ жизни пациента и иметь

Таблица 1. Классификация нежелательных лекарственных реакций
Table 1. Classification of adverse drug reactions

Классификация/ Classification	Нежелательные лекарственные реакции/ Adverse drug reactions
По типу [2] According to the type	Тип А — предсказуемые Type A — predictable Тип В — непредсказуемые Type B — unpredictable Тип С — при длительном применении (зависимость, синдром отмены) Type C — with long-term use (dependence, withdrawal syndrome) Тип D — отсроченные (канцерогенность, тератогенность и др.) Type D — delayed (carcinogenicity, teratogenicity, etc.)
По этиопатогенетическому принципу [3] According to the etiopathogenetic principle	Токсические реакции Toxic reactions Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС Effects due to the pharmacological features of drugs Истинные аллергические реакции True allergic reactions Псевдоаллергическая реакция Pseudoallergic reaction Идиосинкразия — генетически обусловленный извращенный фармакологический ответ на первое введение ЛС Idiosyncrasy — genetically determined perverted pharmacological response to the first taking of drugs Психогенные побочные реакции Psychogenic adverse reactions Ятрогенные побочные эффекты Iatrogenic adverse effects
По тяжести клинического течения [4] According to the severity of the clinical course	Легкие Light Средней тяжести Moderate severity Тяжелые (требующие отмены препаратов, дополнительного лечения и увеличения сроков госпитализации) Severe (requiring withdrawal of drugs, additional treatment, and increased hospitalization time)
По клиническим исходам [4] According to clinical outcomes	Серьезные (повлекшие смерть пациента, угрожающие жизни состояния, необходимость экстренной госпитализации или увеличение сроков госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 месяца и более, инвалидизация пациента) Serious (resulting in the death of the patient, life-threatening conditions, the need for emergency hospitalization or the increase of the time of hospitalization, the development of genetic disorders, developmental defects, malignant and benign formations, decrease in vital activity for a period of 3 months or more, disability of the patient) Несерьезные Not serious
По частоте возникновения [5] According to the frequency of occurrence	Очень частые — возникают более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС Very frequent — occur in more than 10% of patients taking drugs Частые — развиваются у 1-10% больных Frequent — develop in 1-10% of patients Менее частые — развиваются у 0,1-1% пациентов Less frequent-develop in 0.1-1% of patients Редкие — развиваются в 0,01-0,1% случаев Rare — develop in 0.01-0.1% of cases Очень редкие — развиваются в менее 0,01% случаев Very rare — develop in less than 0,01% of cases
По достоверности (шкала Naranjo) [1] According to the accuracy (Naranjo scale)	>9 — достоверная связь развития НЛР с приемом препарата >9 — definite connection of the development of adverse reaction with drug intake 5-8 — вероятная связь 5-8 — probable connection 1-4 — возможная связь 1-4 — possible connection

комфортный режим приема; не вызывать влияния на основные физиологические функции (аппетит, физическую активность, циркадные ритмы, половую функцию, набор и снижение массы тела, в том числе неравномерное — липодистрофия); иметь хороший профиль лекарственного взаимодействия, управляемый метаболизм, оптимальную скорость элиминации.

Метаболизм лекарственных средств

Метаболизм, вне зависимости от его механизма, имеет своей целью облегчение процесса элиминации ЛС. Основная цель метаболизма — инактивация ЛС, однако, некоторые метаболиты являются фармакологически активными, порой более активными, в ряде случаев более активными, чем исходное соединение. С точки зрения стабильной фармакокинетики выведение лекарства имеет столь же значимое значение, как и всасывание, высвобождение, транспортировка.

Пролекарство — это лекарственное вещество, обладающее слабой собственной фармакологической активностью или не обладающее ею вообще, но имеющее активные метаболиты, способные обеспечить более эффективную доставку активной субстанции.

Метаболизм ЛС может протекать путем окисления, восстановления, гидролиза, гидратации, конъюгации или изомеризации. Ферменты, участвующие в метаболизме, присутствуют во многих тканях, но преимущественно сосредоточены в печени.

Реакции метаболизма делятся на 2 типа, которые, как правило, выстраиваются в 2 последовательные фазы. Реакции фазы I являются несинтетическими и включают образование новых или модификацию имеющихся функциональных групп, либо расщепление молекулы (путем окисления, восстановления, гидролиза). Реакции фазы II включают конъюгацию с эндогенными веществами (например, глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином) и являются синтетическими. Метаболиты, образованные в результате синтетических реакций, имеют большее число ионизированных групп (полярность) и выводятся — почками (с мочой) и печенью (с желчью) — легче, чем метаболиты, образованные путем несинтетических реакций. Некоторые ЛС проходят реакции только одну из фаз (I или II).

Наиболее важной ферментативной системой фазы I метаболизма является система микросомального окисления, включающая цитохром (Cytochrome) P-450 — семейство микросомальных изоферментов, катализирующих окисление большинства ЛС. Источником необходимых для этого электронов служит НАДФ-Н-цитохром P450-редуктаза — флавопротеин, переносящий электроны с НАДФ-Н (восстановленной формой никотинамидадениндинуклеотида фосфата) на цитохром P450.

Изоферменты семейства цитохрома P450 представлены 17 семействами, наиболее распространенными изоформами которых являются CYP1A2, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, могут индуцироваться и ингибироваться многими лекарственными средствами и веществами, пищевыми компонентами, что объясняет механизм многих лекарственных взаимодействий, когда один из препаратов усиливает токсичность или снижает терапевтический эффект другого [7, 8].

Конъюгация делает большинство препаратов более растворимыми, что облегчает их выведение почками. Глюкуронирование — наиболее частая форма конъюгации и единственная синтетическая реакция, происходящая в системе микросомальных ферментов печени, поэтому изменяется с возрастом. Глюкурониды секретируются в желчь, а также выводятся с мочой.

В результате конъюгации с глутамином или глицином образуются продукты, легко выводимые с мочой и только в незначительном количестве секретируемые в желчь. Возможно также конъюгирование посредством ацетилирования и сульфонирования. Сульфатированные эфиры также полярны и легко экскретируются с мочой. Интенсивность этих процессов уже не зависит от возраста.

Чем больше концентрация ЛС, тем более активно его выведение. Однако процесс имеет предел насыщения в виде фиксированного почечного или печеночного клиренса, что может приводить к токсическому воздействию.

Скорость метаболизма ЛС варьирует в зависимости от генетических факторов, наличия сопутствующих заболеваний, возраста, лекарственных взаимодействий. Снижение скорости метаболизма повышает токсичность препаратов, ускорение — снижает их эффективность.

Влияние возраста на функциональную активность печени неоднозначно. Лекарственные вещества, метаболизируемые микросомальной ферментной системой, теряющей свою эффективность, у пожилых пациентов достигают более высоких концентраций и имеют длительный период полувыведения. У новорожденных, система микросомальных ферментов печени еще недоразвита, в результате чего метаболизм многих ЛС у них также затруднен. У новорожденных процесс образования глюкуронида происходит медленнее, что может служить причиной развития серьезных нежелательных эффектов, как, например, в случае применения хлорамфеникола [9].

Метаболизм ЛС может иметь существенные индивидуальные особенности, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих ферментные системы, что также должно учитываться при подборе терапии. Точечные мутации — однонуклеотидные полиморфизмы — весьма разнообразны. Они могут сказываться на особенностях фармакокинетики, фармакодинамики, вмешиваться в структуру генов, ответственных за кодировку ферментов как фазы I биотрансформации (изоферменты цитохрома P450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и фазы II биотрансформации (N-ацетил-трансфераза, тиопуриметилтрансфераза, эпиксид гидролаза).

Например, некоторые ЛС, как и другие экзогенные вещества, метаболизируются с помощью изоферментов ариламин-N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2. Активность каждого из них запрограммирована генетически и определяет скорость ацетилирования того или иного вещества, в зависимости от чего выделяют быстрые и медленные ацетиляторы. Ацетиляторный статус может очень сильно влиять на фармакокинетику препаратов.

Общеизвестно влияние генотипа на развитие НЯ при применении противотуберкулезного препарата изониазид. Так, у лиц с медленным фенотипом ацетилирования даже при использовании средних терапевтических суточных доз наблюдается большое число побочных реакций в виде периферических невритов [10], а у быстрых ацетиляторов, с другой стороны, отмечен низкий ответ на терапию изониазидом. Большинство результатов показали, что лица с медленным фенотипом ацетилирования имеют большую склонность к гепатотоксичности при приеме этого препарата [11].

Фармакогенетическое тестирование

Фармакогенетическое тестирование (ФТ) помогает выявить конкретные генетические особенности индивидуальной эффективности лекарственного средства и в идеале должно предшествовать любому фармакологическому воздействию. Арсенал исследуемых генов постоянно увеличивается. Отмечается высокая потребность в разработке алгоритмов и клинических рекомендаций по данному вопросу [12].

ФТ особенно важно при необходимости проведения терапии оральными антикоагулянтами (варфарином, аценокумаролом, фенилином); при длительном приеме антипсихотических средств, вориконазола, абакавира, гормональных контрацептивов, азатиоприна, иринокана; для исследования гепато- и нейротоксичности противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, рифампицин) [13]. Неэффективность клопидогрела может стать критической при лечении острой ишемии миокарда, а применение антикоагулянтов почти в 30% случаев становится причиной кровотечения. ФТ показывает, что в достаточно большом проценте случаев чувствительность к варфарину и клопидогрелу сильно отличается от общей популяции: в частности, в исследуемой когорте 22% пациентов резистентны к клопидогрелу и 21% — высокочувствительны к варфарину. Персонализация дозирования варфарина с использованием специального алгоритма на основе ФТ сокращает частоту кровотечений в 4,5 раза [14]. ФТ в отношении препарата клопидогрел имеет особую важность в плане лечения постковидного синдрома.

Важную информацию в рамках поставленных задач можно получить с помощью динамического контроля концентрации препаратов в крови и исследования концентрации в других биологических субстратах. Работы в этом направлении имеют чрезвычайно высокую ценность [15-17]. Исследование концентрации препарата

в крови методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии является неотъемлемой частью оценки индивидуальной переносимости ЛС.

Наряду с ФТ перспективными направлениями персонализированной медицины являются фармако-транскриптомные тесты и секвенирование (определение первичной последовательности нуклеотидов) инфекционного агента [18].

Дозы лекарственных средств

Классическая терапевтическая школа предполагает возможность варьирования доз лекарственных средств в зависимости от выраженности клинической картины, локализации процесса (например, при локальной инфекции, сепсисе, менингите), дозировки ЛС могут меняться с учетом функции почек и печени.

При массовых терапевтических воздействиях (программа лечения ВИЧ-инфекции и элиминации гепатита С) решающее значение имеет фиксированные комбинации доз (ФКД). Фиксированные комбинации эффективны и при неинфекционной патологии: комбинированные обезболивающие средства, препараты для лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета, бронхиальной астмы, сокращающие количество таблетированных форм в 2-3 раза.

Востребованность таких препаратов обусловлена снижением кратности приема, уменьшением совокупных эффективных дозировок и повышением приверженности. Применение комбинированных препаратов демонстрирует и большую клиническую эффективность по сравнению с раздельным приемом препаратов, что подтверждено результатами клинических исследований [19].

Доза, кратность введения, а также терапевтический индекс (ТИ) определяются на основании зависимости «доза-эффект». ТИ — это отношение максимальной дозы лекарственного средства, не проявляющей токсичности, к дозе, дающей нужный эффект. Он позволяет оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата. При наличии потенцирующего эффекта в комбинации ЛС становится возможным использовать препарат в меньших дозировках, что увеличивает их ТИ.

При лечении инфекционных болезней (ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, других инфекционных заболеваний) препараты не применяются в субтерапевтических концентрациях. Это связано с потенциальной способностью возбудителя к изменчивости, а именно выработкой мутаций устойчивости к ЛС. В этих условиях снижение концентрации ЛС ниже определенного уровня опасно.

Концентрация ЛС в различных средах также представляет интерес. К примеру, проникновение компонентов антиретровирусной терапии (АРТ) в различные среды всегда анализируется по динамике клинических проявлений ВИЧ-инфекции, изучается возможность влияния на резервуары вируса в различных тканях.

Полиморфизм клиники, приоритет поражения тех или иных мишеней (лимфоузлы, центральная нервная система, внутренние органы) также требуют изучения, в том числе, с позиций доступности для лекарственного воздействия. Так, например, есть предположение, что степень выраженности ВИЧ-ассоциированной лимфоаденопатии, ее отклик на противовирусное лечение связаны с вариабельностью проникновения компонентов АРТ в ткани лимфоузлов, что сказывается на общей эффективности лечения.

Генетические особенности фармакокинетики лекарственного метаболизма могут влиять на дозирование препарата. Так, дозировка изониазида подбирается в зависимости от уровня ацетилирования [20].

В связи с возрастными особенностями фармакокинетики также изменяются дозировки некоторых препаратов [21].

Микробная транслокация с развитием системного воспаления [22], синдром избыточного бактериального роста, энтеропатии, нарушения микробиоты, приводящие к воспалительным изменениям стенки кишечника [23], специфическое поражение кишечника МАС-инфекцией могут приводить к значительному снижению концентрации препаратов в крови за счет нарушения процессов диффузии и активного транспорта в кишечнике [24-26]. В то же время лекарственные препараты сами могут влиять на микробиоту кишечника, изменяя всасываемость препаратов и замыкая порочный круг [27].

Если во фтизиатрической практике переход от интенсивного режима к фазе продолжения применяется довольно давно, то в лечении ВИЧ-инфекции фазы лечения — это новое направление. Переход от тройных режимов к двойным, особенно с исключением из схемы препарата тенофовир, обеспечивает полную безопасность при сохранении эффективности (Каминский Г.Д. и др., 2020). Но в то же время ко-инфекция вируса гепатита В не дает возможность использовать схемы лечения без тенофовира.

Межлекарственные взаимодействия

Спектр взаимодействий препаратов весьма широк, определяется как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими механизмами, которые могут приводить к синергизму, быть нейтральными или, наоборот, приводить к взаимному подавлению. Нельзя исключить возникновение дополнительных побочных явлений разной степени выраженности вплоть до несовместимых с жизнью. Лекарственной несовместимости уделяется максимальное внимание при изучении препарата перед выходом его в клиническую практику.

Существует немало примеров успешно используемых комбинаций, зарекомендовавших себя как эффективные, в рамках сложившихся лечебных схем: к ним относится АРТ, противотуберкулезная терапия (ПТТ), комбинированная антигипертензивная

терапия, сочетания средств в анестезиологии, которые неоспоримо доказали свое преимущество перед монотерапией.

Возможные положительные стороны сочетания препаратов разнонаправленного воздействия остаются в тени. Так, практически нет информации в литературе, подтвержденной клиническими исследованиями, о взаимной эффективности препаратов АРТ и ПТТ, фармакотерапии оппортунистических инфекций и сопутствующей соматической патологии. Оценка лекарственных сочетаний в обязательном порядке подразумевает лишь оценку несовместимости, для чего используются общедоступные базы, такие как ливерпульские сайты www.hiv-druginteractions.org [28], www.hep-druginteractions.org [29]. Совместимость и потенцирование остается в тени. Данная когорта пациентов подвергается одному из самых массивных и продолжительных фармакологических воздействий, перечень листа назначений которых иногда достигает 10 наименований и более, сочетание которых традиционно не оценивается с положительных позиций.

Вероятность наличия выигрышных комбинаций существует. Одно лекарственное средство может иметь несколько полезных мишеней. Так, например, нуклеотидные и нуклеозидные аналоги (тенофовир) оказывают влияние на репликацию как ВИЧ, так и вируса гепатита В. Дапаглифлозин, применяемый для лечения сахарного диабета, показал свою эффективность в снижении летальности при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса в отсутствии диабета [30], за счет мочегонного и гипотензивного действий.

Необходимо учесть и сопоставить все доступные анализу фармакокинетические и фармакодинамические факторы: пути метаболизирования препаратов, принадлежность к группам с особенностями метаболизирования препаратов, специфику транспорта, проницаемости в субстраты и распределение, способ и скорость выведения, в том числе с учетом сопутствующей патологии, изменяющей скорость элиминации, собственно механизм действия.

Сегодня нередко ВИЧ-инфекцию и гепатиты лечат врачи-интернисты, а с учетом универсальной доступности лечения и необходимости всеобщего охвата, завтра врач-интернист станет основным врачом в этой сфере.

В лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией уделяется внимание сопутствующим нарушениям, сокращающим продолжительность жизни данной когорты вследствие дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма костной ткани, индуцированного вирусом и лекарствами, а также иммунокомплексного поражения почек, тромбоцитопении, энцефалопатии, имеющих смешанный сложный генез.

Благодаря активным мерам по выявлению и лечению ВИЧ-инфекции продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, прогрессивно увеличивается, а при условии высокой приверженности к терапии приближается к таковой в общей популяции.

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами
Table 2. Drug interactions between anti-TB and antiretroviral drugs

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV	RTV	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/c/ F/TDF	RAL	ABC	FTC и 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Рифампицин Rifampicin	–↓72%	–↓57%	–↓75%	–↓	–	–↓82%	H↓26%	–↓	–↓58%	–↓80%	C↓q	C↓54% ^r	–↓	–↓	C↓40%	+↔	+↔	C↓p	+↓12%	C↓47%
Рифапентин Rifapentine	–↓	–↓	C↓	C↓	C	–↓	H↓	–↓	C↓	–↓	C↓q	C↓s	–↓	–↓	C↓	+↔	+↔	C↓p	+↔	+↔
Рифабутин Rifabutin	C↑	C↑↑50%	C↑	C↓	C	C↓50% ^l	C↓38%	C↓37%	H↑17%	C↓42% ^m	Cn	+↔	C↑↓	C↑↓	+↓19%	+↔	+↔	C↓p	+↔	+↔
Изониазид Isoniazid	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Пиразинамид Pyrazinamid	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Этамбутол Ethambutol	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Стрептомицин Streptomycin	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔
Амикацин Amikacin	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔
Канамицин Kanamycin	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔	+↔	+↔	+↔	C↔a	+↔
Капреомицин	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	H↑c	H↑↑b	C↑↑a,d	+↔	+↔	H↑↑e	H↑↑b	C↑↑a	+↔
Офлоксацин Ofloxacin	C♥	+	C♥	–♥	+	+	+	+	+	H♥	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Левифлоксацин Levofloxacin	C♥	+	C♥	–♥	+	+	+	+	+	C♥	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Моксифлоксацин Moxifloxacin	C↓♥	C↓	C↓♥	–♥	C	+↔	C↓	C↓	+↔	C↔♥	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Бедаквилин Bedaquilin	C↑♥	C↑	C↑62%♥	–♥	C	+↔	C↓18%	C↓	+↓3%	H↔♥	+↔	+↔	C↑	C↑	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Циклосерин Cycloserine	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
Этионамид Etionamid	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔
ПАСК PAS	+↔	+↔	+↔	+	+	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	+↔	H↑	H↑↑i	H↑↑j	+↔	H↓	H↑↑k	H↑↑i	H↑↑	+↔
Линезолид Linezolid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Меропенем Meropenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV	RTV	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c/ F/TAF	EVG/c/ F/TDF	RAL	ABC	FTC и 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Имипенем + циластатин Imipinem + sulastatin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амоксициллин + клавулановая кислота Amoxicillin + clavulanic acid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения:

Сила и значимость межлекарственных взаимодействий:
The power and significance of drug–drug interactions:

+ Клинически значимых взаимодействий не ожидается
No clinically significant interactions are expected

– Комбинация препаратов не рекомендуется
The combination of drugs is not recommended

Н Потенциальное взаимодействие низкой интенсивности: комбинация препаратов возможна, необходим мониторинг, однако коррекция доз, вероятно, не потребуется.
Potential low-intensity interaction: the combination of drugs is possible, monitoring is necessary, but dose correction is probably not required.

С Потенциальное взаимодействие: комбинация препаратов возможна, однако необходима коррекция дозы или постоянный мониторинг эффективности и безопасности
Potential interaction: the combination of drugs is possible; however, the dose correction or constant monitoring of efficiency and safety is necessary

Комментарии:
Comments:

↑ Возможно усиление действия ПТП
The enhancing of the effect of anti-TB drugs is possible

↓ Возможно ослабление действия ПТП
The weakening of the effect of anti-TB drugs is possible

↔ Значимого влияния на действие препарата не ожидается
No significant influence on the drug effect is expected

% Приведенные в таблице цифры выражают повышение или снижение AUC, наблюдавшееся при исследованиях межлекарственных взаимодействий.
The figures shown in the table express the increase or decrease in AUC observed in studies of drug–drug interactions.

а Комбинации препаратов следует избегать в связи с повышенным риском нефротоксичности. Если совместное назначение препаратов неизбежно, необходим тщательный мониторинг функции почек.
Drug combinations should be avoided due to the increased risk of nephrotoxicity. If co-prescription of drugs is unavoidable, careful monitoring of kidney function is necessary.

б Совместное назначение препаратов может повысить концентрацию капреомицина и эмтрицитабина. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription of drugs may increase the concentration of capreomycin and emtricitabine. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.

- с Риск проявления нефротоксичности аминогликозидов зависит от дозы и длительности приема. Интенсивность мониторинга функции почек и необходимость коррекции дозы антиретровирусных препаратов определяется клинической ситуацией.
The risk of nephrotoxicity of aminoglycosides depends on the dose and duration of administration. The intensity of monitoring of kidney function and the need for dose correction of antiretroviral drugs is determined by the clinical situation.
- е Совместное назначение может привести к повышению концентрации капреомицина и эмтрицитабина или ламивудина. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription may increase concentrations of capreomycin, emtricitabine or lamivudine. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.
- ж Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК, эмтрицитабина и тенофовира в крови.
Co-prescription may increase concentrations of PAS, emtricitabine and tenofovir in the blood.
- з В инструкции к доравирину рекомендуется повышение дозы данного препарата до 100 мг 2/сут при совместном назначении с рифабутином. Следует продолжать прием доравирин в дозе 100 мг 2 р/д в течение, как минимум, 2 недель после отмены рифабутина в связи с продолжающейся индукцией цитохрома P450.
In the instructions for DOR, it is recommended to increase the dose of this drug to 100 mg 2 times a day when it is assigned together with rifabutin. DOR 100 mg twice a day should be continued for at least 2 weeks after discontinuation of rifabutin due to ongoing induction of cytochrome P450.
- и При отсутствии ингибитора протеазы в схеме лечения нет необходимости в коррекции дозы MVC. В комбинации с ингибиторами протеазы (кроме TPV/r, FPV/r) необходимо назначать MVC в дозе 150 мг 2 р/д.
Without protease inhibitors in the treatment regimen, there is no need to correct the dose of MVC. In combination with protease inhibitors (except TPV/r, FPV/r), it is necessary to prescribe MVC at a dose of 150 mg 2 times a day.
- к Необходимо назначить MVC в дозе 600 мг 2 р/д.
It is necessary to prescribe MVC at a dose of 600 mg 2 times a day.
- л Учитывая результаты изучения взаимодействия дolutегравира с рифабутином и рифампицином, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы дolutегравира до 50 мг 2 р/д при совместном назначении с рифапентином.
Taking into account the results of studying the interaction of dolutеграvir with rifabutin and rifampicin, it is necessary to consider the possibility of increasing the dose of dolutеграvir to 50 mg 2 times a day when it is prescribed with rifapentine.
- д Совместное назначение может привести к повышению концентрации капреомицина и тенофовира. Интенсивность мониторинга функции почек определяется клинической ситуацией.
Co-prescription may increase concentrations of capreomycin, emtricitabine, and tenofovir. The intensity of monitoring of kidney function is determined by the clinical situation.
- е Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК и эмтрицитабина в крови.
Co-prescription may increase the concentration of PAS and emtricitabine in the blood.
- ж Совместное назначение может привести к повышению концентрации ПАСК и эмтрицитабина или ламивудина в крови.
Co-prescription may increase concentration of PAS and emtricitabine or lamivudine in the blood.
- з Доза рилпирина должна быть повышена до 50 мг 1 р/д при применении препарата совместно с рифабутином. После отмены рифабутина доза рилпирина должна быть снижена до 25 мг, но не ранее, чем через 2 недели (в связи с продолжающейся индукцией цитохрома P450).
The dose of rilpivirin should be increased to 50 mg 1 time a day when using the drug in combination with rifabutin. After discontinuation of rifabutin, the dose of rilpivirin should be reduced to 25 mg, but not earlier than 2 weeks later (due to the ongoing induction of cytochrome P450).
- и При совместном назначении ожидается ослабление действия тенофовира алафенамида; значимого влияния на действие эмтрицитабина не ожидается
Co-prescription may decrease the effect of tenofovir alafenamide; no significant influence on emtricitabine effect is expected.
- к Пациентам, не принимавшим ранее ингибиторы интегразы, необходимо назначить дolutеграvir в дозе 50 мг 2 р/д. В случаях доказанной или предполагаемой по клиническим данным резистентности к ингибитору интегразы следует, по возможности, искать альтернативу применению рифампицина.
Patients who have not previously taken integrase inhibitors should be prescribed dolutеграvir at a dose of 50 mg 2 times a day. In cases of proven or suspected by clinical data resistance to integrase inhibitors, an alternative to the use of rifampicin should be sought, if possible.

Примечания: ATV — атазанавир, DRV — дарунавир, LPV — лопинавир, SQV — саквинавир, RTV, /r — ритонавир, DOR — доравирин, NVP — невирапин, RPV — рилпирина, MVC — маравирок, DTG — дolutеграvir, EVG — элвитеграvir, /c — кобиксат, RAL — ралтеграvir, ABC — абакавир, F, FTC — эмтрицитабин, 3TC — ламивудин, TAF — тенофовир алафенамида, TDF — тенофовир-DF, ZDV — зидовудин, ПАСК — аминосалициловая кислота, ART — антиретровирусная терапия, ИППИ — противовирусные препараты, AUC — площадь под кривой концентрации препарата в крови, ЭКГ — электрокардиограмма
Note: ATV — atazanavir, DRV — darunavir, LPV — lopinavir, SQV — saquinavir, RTV, /r — ritonavir, DOR — doravirine, NVP — nevirapine, RPV — rilpivirine, MVC — maraviroc, DTG — dolutеграvir, EVG — elvitegravi, /c — cobicistat, RAL — raltegravi, ABC — abacavir, F, FTC — emtricitabine, 3TC — lamivudine, TAF — tenofovir alafenamide, TDF — tenofovir, ZDV — zidovudine, PAS — para-aminosalicylic acid, ART — antiretroviral therapy, anti-TB drugs — anti-tuberculosis drugs, AUC — area under the blood concentration curve, ECG — electrocardiogram

Таблица 3. Наиболее часто используемые фармакологические препараты в лечении больных хронической инфекционной патологией
Table 3. The most commonly used drugs in the treatment of patients with chronic infectious diseases

Группа АТХ- классификации ЛС / ATC-Classification System of Drugs	Подгруппа/ Subgroup	Примеры препаратов/ Examples of drugs
Пищеварительный тракт и обмен веществ/ Digestive tract and metabolism	Ингибиторы протонного насоса/ Proton pump inhibitors	Омепразол, рабепразол/Omeprazole, rabeprazole
	Противорвотные средства/ Antiemetics	Ондансетрон/Ondansetron
	Стимуляторы моторики/ Motility stimulants	Метоклопрамид, тримебутин/ Metoclopramide, trimebutine
	Гастропротекторы/ Gastroprotectors	Препараты висмута (Bismuth preparations)
	Гепатопротекторы/ Hepatoprotectors	Адеметионин, УДКХ, фосфолипиды, препараты расторопши/ Ademetionine, UDKH, phospholipids, milk thistle preparations
	Нераторпротекторы/ Ferments/ Enzymes	Панкреатин/Pancreatin
	Слабительные/Laxatives	Лактулоза, натрия пикосульфат/Lactulose, sodium picosulfate
	Ветрогонные/Carminative	Симетикон/Simethicone
	Спазмолитики/Antispasmodics	Дротаверин, мебеверин/Drotaverine, mebeverin
	Стимуляторы гемопоэза/ Stimulants of hematopoiesis	Препараты железа, эритропоэтин/ Iron preparations, erythropoietin
Кроветворение и кровь/ Hematopoiesis and blood	Гемостатические препараты/ Hemostatic drugs	Эптримболат/Eltrombopag
	Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина/ ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blockers	Эналаприл, периндоприл, лозартан, амлодипин/ Enalapril, perindopril, losartan, amlodipine
	Антагонисты кальция/ Calcium channel blockers	Амлодипин/Amlodipin
	Бета-блокаторы/Beta-blockers	Бисопролол, метопролол/Bisoprolol, metoprolol
	Гиполипидемические средства/ Hypolipidemic drug/ Диуретики/ Diuretics	Аторвастатин, фенофибрат/Atorvastatin, fenofibrate Фуросемид, торасемид, индапамид/ Furosemid, torasemide, indapamid
	Системные кортикостероиды/ Systemic corticosteroids	Дексаметазон, преднизолон/ Dexamethasone, prednisone
	Пенициллины/ Penicillins	Амоксициллин/клавуланат/ Amoxicillin/clavulanate
	Макролиды/Macrolides	Кларитромицин, азитромицин/Clarithromycin, Azithromycin
	Аминогликозиды/Aminoglycosides	Амикацин/Amikacin
	Цефалоспорины/Cephalosporins	Цефтриаксон/Ceftriaxone
Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы/ Antineoplastic and immunomodulating agents	Фторхинолоны/Fluoroquinolones	Левеофлоксацин, моксифлоксацин/Levofloxacin, Moxifloxacin
	Сульфаниламиды/Sulfonamides	Сульфаметоксазол + Триметоприм/Sulfamethoxazole + Trimethoprim
	Антимикотики/Antimycotics	Флуконазол, вориконазол/Fluconazole, voriconazole
	Противоопухолевые антибиотики/ Antineoplastic antibiotics	Доксорубицин/Doxorubicin
	Колонистимулирующие факторы/ Colony-stimulating factors	Филграстим/Filgrastim
	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)/ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)	Диклофенак, ибупрофен, кетопрофен/ Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen
	Противоподагрические препараты/ Antigout Agents	Аллопуринол, фебуксостат/Алlopurinol, febusostat
	Анальгетики/Analgesics	Трамадол, парацетамол, ацетилсалициловая кислота/ Tramadol, paracetamol, acetylsalicylic acid
	Противосудорожные препараты/ Anticonvulsants	Карбамазепин, габапентин/Carbamazepine, gabapentin
	Бензодиазепины/Benzodiazepines	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин/ Bromodihydrochlorphenylbenzodiazepine
Нервная система/ Nervous system	Антидепрессанты/Antidepressant	Амитриптилин, эсциталопрам, сертралин/ Amitriptiline, escitalopram, sertraline
	Муколитики/Mucolytics	Амброксол, ацетилцистеин/Ambroxol, acetylcysteine
	Противокашлевые средства/ Antitussives	Бутамират/Butamirat
	Антигистаминные/ Antihistamines	Хлоропирамин, цетиризин, Лоратадин/Дезлоратадин/ Chloropyramine, cetirizine, Loratadine / Desloratadine
	Дыхательная система/ Respiratory system	

Примечание: *АТХ-классификация ЛС — анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств
Note: *ATC-classification of drugs — anatomical-therapeutic-chemical classification of drugs

Таблица 4. Взаимодействие АРТ-препаратов с гипотензивными средствами
Table 4. Interactions between ARVT and hypotensive therapy

АГП/ AHD	иАПФ/ ACE inhibitors	БРА/ Angiotensin II receptor blockers					БКК/ Calcium channel blockers					Диуретики/ Diuretics							β-блокаторы/ β-blockers				Агонисты I ₁ -рецеп- торов/ I ₁ receptor agonists		Другие/ Other		
		Лозартан	Ирбесартан	Темисартан	Валсартан	Азилсартан	Нифедипин	Амлодипин	Дилтиазем	Лерканидин	Верапамил	Фуросемид	Торасемид	Индапамид	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Спиронолактон	Атенолол	Бисопролол	Метопролол	Небиволол	Моксонидин	Рилменидин	Доказозин	Сакубитрил	Алискирен	
АРТ/ ARVT	Каптоприл Рамиприл Эналаприл Периндоприл	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3TC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ABC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		TDF	-	-	-	-	-	-	-	-	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		TAF	-	-	-	-	-	-	-	-	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		FTC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		NVP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EFV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ETV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
		RPV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DOR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ИП PI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□	
		ATV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□	
		LPV/r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□	
		DRV/r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		FPV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RTV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□		
ИИ II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		DTG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		EVG/c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□	
ИРП PRI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		BIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MVC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Условные обозначения:			
↑	Повышение концентрации АГП	ИП	Ингибиторы протеазы
□	Значительное повышение концентрации АГП, несовместимость	ATV	Атазанавир
↓	Повышение концентрации АГП	LPV/r	Лопинавир/ритонавир
E	Повышение концентрации AP	RTV/r	Ритонавир
↑E, ↓E	Одновременное изменение концентрации АГП и АРТ.	SQV-inv	Саквинавир
АГП	Антигипертензивные препараты	FPV	Фосампренавир
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	DRV	Дарунавир
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	ИИ	Ингибиторы интегразы
ИРП	Ингибиторы рецепторов проникновения	RAL	Ралтегравир
NVP	Невирапин	DTG	Долутегравир
EFV	Эфавиренз	EVG/c	Элвитегравир/кобицистат
ETV	Этравирин	BIC	Биктегравир
RPV	Рилпивирин	MVC	Маравирок
		ENF	Энфувиртид
Symbols:			
↑	Increased concentration of AHD (antihypertensive drug)	ИП (PI)	Protease inhibitors
□	Significant increase in concentration AHD, incompatibility	ATV	Atazanavir
↓	Increase in concentration AHD	LPV/r	Lopinavir / ritonavir
E	Increase in concentration ARVT	RTV	Ritonavir
↑E, ↓E	Simultaneous concentration change AHD and ARVT	SQV-inv	Saquinavir
АГП (AHD)	Antihypertensive drug	FPV	Fosamprenavir
НИОТ(NRTI)	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	DRV	Darunavir
ННИОТ (NNRTI)	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	II	Integrase inhibitors
ИРП (PRI)	Penetration receptor inhibitors	RAL	Raltegravir
NVP	Nevirapine	DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz	EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
ETV	Etravirine	BIC	Bictegravir
RPV	Rilpivirine	MVC	Maraviroc
		ENF	Enfuvirtide

В связи с этим средний возраст данной когорты увеличивается, и доля пожилых пациентов, получающих АРТ, становится все больше. Соответственно, растет распространенность сопутствующих хронических заболеваний, метаболических нарушений, а также становятся актуальными вопросы лекарственной терапии в геронтологической практике, что усложняет выбор схемы лечения [31, 32]. Особенности фармакокинетики (всасывания, распределения, метаболизма, выведения) у пациентов пожилого и старческого возраста в 2-3 раза увеличивает частоту нежелательных лекарственных реакций и диктует необходимость более тщательного контроля переносимости лечения.

Геронтологическим проблемам, значимости и распространенности метаболических нарушений в когорте ВИЧ-инфицированных, а именно дислипидемии, липодистрофии, нарушениям минерального обмена, инсулинорезистентности, уделяют пристальное внимание [31-33].

Особенности патоморфологии печени полиэтиологического характера у коморбидных больных предъявляет повышенные требования к выбору препаратов [34,35]. Несмотря на то, что своевременная и рациональная АРТ показала свою гепатологическую безопасность и даже некоторый антифибротический эффект на фоне сопутствующих вирусных гепатитов [36], такой коморбидный фон заметно учащает случаи токсических и лекарственных гепатитов и при лечении туберкулеза, особенно генерализованных лекарственных-устойчивых форм.

Количество лекарственных средств, принимаемых постоянно, в совокупности с НЯ, психологически угнетают пациентов, неблагоприятно сказываясь на приверженности. Тот факт, что пациент уже принимает большое количество ЛС, еще больше снижает готовность принимать сопутствующую сахароснижающую, гипотензивную терапию, гипуркемическую, гиполипидемическую терапию.

Пациенты инфекционного и фтизиатрического профилей, заинтересованные в своем здоровье, комплаентны и дисциплинированы в отношении соблюдения режима лечения: вопросу приверженности у таких больных уделяется особое внимание, и значимость ее для прогноза понимают большинство из них.

Очень актуально стоит вопрос субъективной оценки пациентом эффективности препарата, что мотивирует его к лечению и повышает приверженность. При сочетании инфекционной патологии, туберкулеза и соматических хронических заболеваний встает вопрос о минимизации лекарственного воздействия. Количество принимаемых лекарственных форм, помимо их эффективности, стоимости, кратности приема, является одним из важнейших факторов приверженности, что делает очень перспективным и целесообразным создание комбинированных препаратов.

Рациональная комбинация ЛС, должна быть подтверждена клинически.

Такие комбинации могут быть составлены с учетом различных доступных оценке критериев: фармакоки-

нетических факторов — положительного влияния на биодоступность компонентов, взаимного изменение метаболизма, элиминации, позволяющего снизить дозировки компонентов; фармакодинамических выгод — взаимопотенцирования за счет воздействия на разные звенья патологического процесса, терапевтической ценности для лечения сопутствующих заболеваний, взаимного нивелирования побочных эффектов с повышением ТИ компонентов и, наконец, оптимизации режим приема.

Как правило, при выборе схем лечения врачи-инфекционисты ориентируются на сводные таблицы взаимодействия лекарственных препаратов. При тщательном рассмотрении механизма взаимодействия можно выделить разные их варианты. Так, на примере взаимодействия препаратов АРТ и противотуберкулезных ЛС выделены комбинации, при которых возрастает концентрация того или иного препарата, снижается, возникают дополнительные побочные эффекты в виде усиления кардио- или нефротоксичности (Табл. 2). Это необходимо учитывать при подборе лечения.

При лечении больных ВИЧ-инфекцией, осложненной вторичными заболеваниями, туберкулезом, гепатитами, к этиотропной терапии необходимо добавлять широкий спектр соматотропных фармакологических средств (Табл. 3).

Рассмотрим клиническую ситуацию. Пациент принимает для лечения ВИЧ-инфекции схему первого ряда эфавиренз, тенофовир, ламивудин. Одновременно для лечения гипертонической болезни (эссенциальная артериальная гипертензия) получает в виде фиксированной комбинации амлодипин, индапамид и периндоприл. Пациент стал предъявлять жалобы на усталость, снижение настроения, бессонницу, что мешает ему водить автомобиль, который он только что приобрел. С целью исключения возможных нежелательных явлений эфавиренза в отношении ЦНС и «терапии поощрения» после длительного, в течение нескольких лет приема трех таблеток пациенту назначается ФКД элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин /тенфовир алафенамид. По мнению врача, такое назначение исключит долгосрочную остеооренальную токсичность тенофовира (замена на тенофовир алафенамид) и усилит эффективность подавления вируса: индекс подавления репликации вируса у эмтрицитабина больше, чем у ламивудина. Правильно ли поступает врач? Нет. В связи с тем, что амлодипин метаболизируется CYP3A4, назначение препарата с бустером кобицистат увеличит концентрацию амлодипина в 2 раза. Индапамид метаболизируется цитохромом P450, и бустер кобицистат также потенциально увеличивает концентрацию индапамида. Это может привести к критической гипотензии и ухудшению состояния больного. В данной клинической ситуации необходимо рассмотреть либо альтернативный препарат для лечения ВИЧ-инфекции, либо откорректировать терапию артериальной гипертензии с достижением абсолютной фармакологической совместимости. Также возможно изменение обеих лекарственных схем.

Применение этих препаратов продиктовано необходимостью лечения основных заболеваний, их осложнений, потребностью коррекции НЯ этиотропных схем лечения, необходимостью применения симптоматического лечения. Наличие и усугубление сопутствующей соматической патологии требует привлечения специалистов различного профиля: терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, невролога, офтальмолога, уролога, от которых также требуется знание особенностей взаимодействия профильных препаратов с базовой терапией.

В качестве примера представлено взаимодействие антигипертензивных и антиретровирусных препаратов (табл. 4). Обращает на себя внимание, что только четыре препарата АРТ лишены лекарственного взаимодействия с антигипертензивными препаратами. Остальные комбинации требуют внимания в связи с взаимовлиянием на уровень концентрации. При этом два антигипертензивных препарата — лерканидипин и алискирен — требуют особого внимания, вплоть до избегания этих комбинаций, в связи с очень значимым повышением их концентраций. Остальные же должны контролироваться клиницистом в процессе подбора дозировки с точки зрения выраженности клинического эффекта и НЯ. При этом, если антиретровирусные препараты могут влиять на концентрации антигипертензивных препаратов в обоих направлениях, то наиболее употребимые антигипертензивные препараты оказывают меньшее влияние, в некоторых случаях только повышая концентрацию антиретровирусных.

У клиницистов накопился ценный эмпирический опыт совместного применения препаратов, объективизировав который с помощью информативных исследовательских инструментов, клинических и обсервационных исследований, можно предложить более широкое внедрение.

Таким образом, исследование лекарственных комбинаций с точки зрения благоприятного их сочетания является «ростовой точкой медицины» и важным объектом исследовательского интереса, а имеющиеся инструменты позволяют получить объективную картину, удовлетворяющую концепции доказательной медицины.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Базрова Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>): создание плана, структуры статьи, написание статьи, систематизация данных обзора, редактирование текста

Каминский Г.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6920>): создание плана, структуры статьи, систематизация данных обзора, редактирование текста

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Матин А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>): поиск литературных источников

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): систематизация данных обзора, редактирование текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Bazrova E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-1456>): creating the plan, writing the article, systematization of review, editing the paper

Kaminskiy G.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6920>): creating the plan, systematization of review editing the paper

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing the paper, design and approval of the final version of the article

Matin A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>): searching for literature

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): systematization of review, editing the paper

Список литературы / References:

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1981; 30(2): 239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
2. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. *Textbook of adverse drug reactions*, ed. Davies D.M. New York. Oxford University Press. 1991; 18–45.
3. Edwards I.R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7; 356(9237): 1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
4. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Session 4. Assessing and Managing Medicine Safety Trainer's Guide. WHO [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1#:~:text=Adverse%20drug%20reaction%20\(ADR\)%E2%80%94,the%20modification%20of%20physiological%20function.%E2%80%9D](https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1#:~:text=Adverse%20drug%20reaction%20(ADR)%E2%80%94,the%20modification%20of%20physiological%20function.%E2%80%9D) (date of application: 26.05.2021).
5. Definitions, WHO [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf (date of application: 26.05.2021).
6. Caviglia G.P, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. *Clin.Microbiol Infect.* 2020; 26(7): 824-827. doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.031
7. Кирилук А.А., Петрище Т.Л. Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017; 1: 51-64. Kiriljuk A.A., Petrishche T.L. Features of the influence of food products and their components on the pharmacological activity of drugs. *Current problems of health care and medical statistics.* 2017; 1: 51-64. [In Russian].
8. Дурнев А.Д. Пище-лекарственные взаимодействия: генотоксикологические аспекты. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 2: 4-9. Durnev A.D. Food-drug interactions: genotoxicological aspects. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2016; 2: 4-9. [In Russian].
9. Lietman PS. Chloramphenicol and the neonate--1979 view. *Clin. Perinatol.* 1979; 6(1): 151-162.
10. Snider, D.E.Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980; 61(4): 191-196. doi:10.1016/0041-3879(80)90038-0

11. Сатырова Т.В. Ацетилированный статус: современный взгляд на проблему. Проблемы здоровья и экологии. 2009. 4(22): 31-36. Satyrova T.V. The acetylated status: present-day point of view on the subject. Health and ecology issues. 2009. 4(22): 31-36. [In Russian].
12. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. Фармакогенетическое тестирование — новая медицинская технология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; 1(75): 51-58. Sychev D.A., Kukes V.G., Tashenova A.I. Pharmacogenetic Testing: A New Medical Technology. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2010; 1(75): 51-58. [In Russian].
13. Sychev D., Antonov I., Ignatev I., et al. Advantages of pharmacogenetic approach (polimorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation. J Basic Clin.Pharmacol 2009; 105: 73-74.
14. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3(2): 59-66. Sychev D.A., Antonov I.M., Zagrebina S.V., et al. Algorithms for dosing warfarin based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity of optimizing pharmacotherapy. Rational pharmacother. Card. 2007; 3(2): 59-66. [In Russian].
15. Wu L., Ye Z., Liu H., et al. Rapid and highly sensitive quantification of the anti-tuberculosis agents isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, rifampicin and rifabutin in human plasma by UPLC-MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2020; 180: 113076. doi: 10.1016/j.jpba.2019.11307
16. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. Drugs. 2002; 62(15): 2169-2183. doi: 10.2165/00003495-200262150-0000
17. Meloni M., Corti N., Müller D., et al. Cure of tuberculosis despite serum concentrations of antituberculosis drugs below published reference ranges. Swiss Med Wkly. 2015; 145:w14223. doi: 10.4414/smw.2015.14223
18. Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, et al. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. Curr.Opin HIV AIDS. 2017; 12(2):182-189. doi: 10.1097/COH.0000000000000344
19. Lai J.M.L., Yang S.L., Avoi R. Treating More with Less: Effectiveness and Event Outcomes of Antituberculosis Fixed-dose Combination Drug versus Separate-drug Formulation (Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide) for Pulmonary Tuberculosis Patients in Real-world Clinical Practice. J Glob.Infect.Dis. 2019; 11(1): 2-6. doi: 10.4103/jgid.jgid_50_18
20. Mukherjee A., Lodha R., Kabra SK. Pharmacokinetics of First-Line Anti-Tubercular Drugs. Indian J Pediatr. 2019; 86(5): 468-478. doi: 10.1007/s12098-019-02911-w
21. Ших Е.В., Исмагилов А.Д., Сизова Ж.М., и др. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017; 7(1): 47-54. Shikh E.V., Ismagilov A.D., Sizova Zh.M., et al. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2017; 7(1):47-54. [In Russian].
22. Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Королевская Л.Б., и др. Системное воспаление и повреждение кишечного барьера при эффективном лечении ВИЧ-инфекции. Клиническая медицина. 2016; 94(1): 47-51. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-47-51 Shmagel' N.G., Shmagel' Konstantin V., Korolevskaya L.B., et al. Systemic inflammation and compromised intestinal barrier during successful treatment of HIV infection. Clinical medicine. 2016; 94(1): 47-51. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-47-51 [In Russian].
23. Bandera A., De Benedetto I., Bozzi G, et al. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. Curr.Opin HIV AIDS. 2018; 13(1): 73-80. doi: 10.1097/COH.0000000000000429
24. Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К. Особенности всасывания некоторых лекарственных средств у больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Биомедицина. 2006; 5: 29-30. Condratenko S.N., Starodubtsev A.K. Features of the absorption of certain drugs in patients with various diseases of the gastrointestinal tract. Journal Biomed. 2006; 5: 29-30. [In Russian].
25. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., и др. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. Тихоокеанский Мед. Журн. 2019; 3(77): 24-28. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.24-28 Khasanova G.M., Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I., et al. Defeat of the gastrointestinal tract in hiv infection. Pacific Medical Journal. 2019; (3): 24-28. https://doi.org/10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.24-28 [In Russian].
26. Iacob S., Iacob D.G. Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. Front.Microbiol. 2019; 10: 1676. doi: 10.3389/fmicb.2019.01676
27. Pinto-Cardoso S., Klatt N.R., Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. Curr.Opin HIV AIDS. 2018 Jan; 13(1): 53-60. doi: 10.1097/COH.0000000000000428
28. The Liverpool HIV-Drug Interactions website by the University of Liverpool. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (date of application: 26.05.2021).
29. The Liverpool Drug Interactions website by the University of Liverpool. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.hep-druginteractions.org/checker> (date of application: 26.05.2021).
30. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. NEJM. 2019; 381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
31. Guaraldi G., Milic J., Mussini C. et al. Aging with HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2019; 16(6):475-481. doi: 10.1007/s11904-019-00464-3
32. McGettrick P., Barco E.A., Mallon P.W.G. Ageing with HIV. Healthcare (Basel). 2018; 6(1):17. doi: 10.3390/healthcare6010017
33. Lundgren J.D., Battegay M., Behrens G., et al. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV Med. 2008; 9(2):72-81. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00534.x
34. Матиевская Н.В., Прокопчик Н.И., Цыркунов В.М. Патоморфологические особенности поражения печени при коинфекции туберкулез/ВИЧ. Журнал ГрГМУ. 2012; 1(37): 66-69. Matiyevskaya N.V., Prokopchik N.I., Tsyrukunov V.M. Pathomorphological features of liver injury in tuberculosis/HIV coinfection. Journal of the Grodno Stste Medical University. 2012; 1(37): 66-69. [In Russian].
35. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. РМЖ. 2009; 1:1 Baikova I.E., Nikitin I.G. Drug liver damage. Russian Medical Journal. 2009; 1: 1 [In Russian].
36. Ситдииков И.И., Москалева А.В., Власова Т.И. Гепатотоксические эффекты антиретровирусной терапии — миф или реальность. Вестник СМУС74. 2017; 419:50-55. Sitdikov I.I., Moskaleva A.V., Vlasova T.I. Hepatotoxic effects of antiretroviral therapy — myth or reality. Vestnik SMUS74. 2017; 419: 50-55. [In Russian].