

« 23 » մարտ 2023թ. No 1488 - Լ

ՄԱՐԴՈՒ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՎԻՐՈՒՍԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱԾ
ՎԱՐԱԿԻ ՀԱԿԱՌԵՏՐՈՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 2-րդ հոդվածի 1-ին մասի 30-րդ կետը, ղեկավարվելով Հայաստանի Հանրապետության վարչապետի 2018 թվականի հունիսի 11-ի թիվ 728-Լ որոշման հավելվածով հաստատված Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության կանոնադրության 18-րդ կետի 20-րդ ենթակետով՝

Հ Ր Ա Մ Ա Յ ՈՒ Մ Ե Մ՝

1. Հաստատել Մարդու իմունային անբավարարության վիրուսից առաջացած վարակի հակառետրովիրուսային բուժման կլինիկական ուղեցույցը՝ համաձայն Հավելվածի:
2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լիլիթ Բաբախանյանին՝ ապահովել սույն հրամանի տեղադրումն Առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:
3. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Առողջապահության նախարարի առաջին տեղակալ Լենա Նանուշյանին:
4. Սույն հրամանն ուժի մեջ է մտնում հրապարակմանը հաջորդող օրվանից:

ՊԱՐՏԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԿԱՏԱՐՈՂ

ԱՐՄԵՆ ՆԱԶԱՐՅԱՆ

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

ՄԱՐԴՈՒ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՎԻՐՈՒՍԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱԾ ՎԱՐԱԿԻ ՀԱԿԱՌԵՏՐՈՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

1. Ընդհանուր դրույթներ
2. ՀՌՎ դեղեր
3. ՀՌՎ բուժման մեկնարկ
4. ՀՌՎ բուժման առաջին շաբթի սխեմաներ
5. ՀՌՎ բուժման արդյունավետության գնահատում
6. ՀՌՎ բուժման երկրորդ և երրորդ շաբթի սխեմաներ
7. ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերի շտկումը հատուկ իրավիճակներում
8. ՀՌՎ դեղերից առաջացող կողմնակի երևույթներ
9. ՀՌՎ դեղերի կարևորագույն փոխազդեցությունները
10. ՀՌՎ բուժման ռեժիմի պահպանման կարևորությունը
11. Բուժման ռեժիմի պահպանման գնահատման մեթոդներ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱՀԿ	Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
ԱԼԱՏ	ալանին ամինոտրանսֆերազա
ԲԴԿ ՏԲ	բազմադեղակայուն տուբերկուլոզ
ԳԴԿ ՏԲ	գերդեղակայուն տուբերկուլոզ
ԴՆԹ	դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու
ԻԻ	ինտեգրազայի ինհիբիտոր
ԻՎԲՀ	իմունիտետի վերականգնման բորբոքային համախտանիշ

ԿՆՀ	կենտրոնական նյարդային համակարգ
ՀՌՎ	հակառետրովիրուսային
ՀՏՆԻ	հետադարձ տրանսկրիպտազայի նուկլեոզիդային ինհիբիտոր
ՀՏՈՆԻ	հետադարձ տրանսկրիպտազայի ոչ նուկլեոզիդային ինհիբիտոր
ՁԻԱՀ	ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշ
ՄԻԱՎ	մարդու իմունային անբավարարության վիրուս
ՊԻ	պրոտեազայի ինհիբիտոր
ՊԻ/ռ	ռիտոնավիրով ուժեղացված պրոտեազայի ինհիբիտոր

ՌՆԹ	ռիբոնուկլեինաթթու
ՎԾ	վիրուսային ծանրաբեռնվածություն
ՏԲ	տուբերկուլոզ
ՕՎ	օպորտունիստական վարակ
ՕՀ	օպորտունիստական հիվանդություն

ՀԱԿԱՌԵՏՐՈՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐԻ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ABC	աբակավիր
ՅՏԸ	լամիվուդին
AZT	զիդովուդին
TDF	տենոֆովիր դիզոպրոքսիլ ֆումարատ
TAF	տենոֆովիր աալաֆենամիդ
FTC	էմտրիցիտաբին
NVP	նևիրապին
EFV	իֆավիրենց
LPV/r	լոպինավիր/ռիտոնավիր
RTV	ռիտոնավիր
ATV/r	ատազանավիր/ռիտոնավիր
DRV/r	դարունավիր/ռիտոնավիր
RAL	ռալտեգրավիր

1. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԴՐՈՒՅԹՆԵՐ

1. ՄԻԱՎ վարակի բուժման հիմքը ՀՌՎ բուժումն է [1, 2]: ՀՌՎ բուժումն իրենից ներկայացնում է ազդեցության տարբեր մեխանիզմներ ունեցող երեք և ավելի ՀՌՎ դեղերի համակցման օգտագործումն օրգանիզմում ՄԻԱՎ-ի վերարտադրության ընկճման նպատակով, որը խորհուրդ է տրվում պացիենտին ընդունել ողջ կյանքի ընթացքում:

2. ՀՌՎ բուժման նպատակներն են՝

1) կլինիկական՝ ապրելիության բարձրացում և կյանքի որակի բարելավում [3, 4].

2) իմունաբանական՝ իմունիտետի պահպանում/վերականգնում՝ օպորտունիստական վարակների (ՕՎ) և ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշի (ՁԻԱՀ) հետ ասոցացված հիվանդությունների կանխարգելման համար.

3) վիրուսաբանական՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության (ՎԾ) առավելագույն նվազեցում հնարավորինս երկար ժամանակով՝ հիվանդության զարգացումը դանդաղեցնելու և դեղակայունության զարգացումը կանխելու կամ հետաձգելու նպատակով.

4) համաճարակաբանական՝ ՄԻԱՎ-ի փոխանցման վտանգի նվազեցում [5-7]:

2. ՀՌՎ ԴԵՂԵՐ

3. Ըստ ազդեցության մեխանիզմների՝ ՀՌՎ դեղերը բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1) Հետադարձ տրանսկրիպտազայի նուկլեոզիդային ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ՀՏՆԻ).

2) Հետադարձ տրանսկրիպտազայի ոչ նուկլեոզիդային ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ՀՏՈՆԻ).

3) Պրոտեազայի ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ՊԻ).

4) Ինտեգրազայի ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ԻԻ).

5) Ներթափանցման ինհիբիտորներ (այսուհետ՝ ՆԻ):

4. ՀՌՎ դեղերի մասին հիմնական տվյալները, դեղաչափերը ներկայացված են աղյուսակներ 1-ից 7-ում:

ՀՌՎ դեղերի մասին հիմնական տվյալներ

Դեղի անվանում	Հա- պա- վում	Դեղաձևում դեղի քանակը	Դեղաչափ	Ծանոթություն	Հիմնական կողմնակի ազդեցություններ	Դեղակայունության մուտացիաներ*
ՀՏՆԻ-ներ						
Աբակավիր	ABC	300մգ	Դեղահատ, 300մգ՝օրը 2 անգամ կամ 600մգ՝ օրը 1 անգամ	Անամնեզում գերզգայունության դեպքում կրկին չնշանակել	Գերզգայունության ոչեակցիա (ջերմություն, ցան, գրիպանման ախտանիշներ, մասնավորապես ստամոքսաղիքային համակարգի և թոքերի կողմից)	65R/N, 69Ins , 74V/I, 115F, 151M , 184V/I, TAM-1
Էմտրիցիտաբին	FTC	200մգ	Պատիճ, 200մգ՝ օրը 1 անգամ		Ինչպես լամիվուդինի դեպքում	65R, 184V/I
Լամիվուդին	3TC	300մգ 150մգ	Դեղահատ, 300մգ՝ օրը 1 անգամ կամ 150մգ՝ օրը 2 անգամ		Լուծ (հազվադեպ)	65R, 184V/I
Տենոֆովիր	TDF	300մգ	դեղահատ 300մգ՝ օրը 1 անգամ	Կիրառել զգուշությամբ երիկամային անբավարարության դեպքում (պակասեցնել	Երիկամային անբավարարություն Ոսկրային հյուսվածքի	65R/N, 69Ins , TAM-1 Ձգայուն՝ 74V, 184V/I

				դեղաչափը) Հեպատիտ Բ-ի սրացման դեպքում դադարեցնելըն դուռումը	խտության իջեցում Լակտացիդոզկամ ծանր հեպատոմեգալիա՝ հիպերստեատոզոլ Հեպատիտ Բ-ի սրացում	
Ազիդոթիմիդին Զիդովուդին	AZT ZDV	300մգ	Դեղահատ, 300մգ՝ օրը 2 անգամ	Ռիբավիրինի հետ չեն կիրառում 65R և 184V մուտացիաները բարձրացնում են զգայունությունը նկատմամբ դեղի	Սակավարյունություն ն, ստամոքսաղիքային խանգարումներ, գլխացավ, միոպաթիա, լակտացիդոզ, լիպոատրոֆիա/լիպոդիստրոֆիա	41L, TAM-1 և TAM-2, 69Ins, 151M. Զգայուն ` 65R, 70E, 74V, 184V/I
Կիվեքսա (աբակավիր+լամիվուդին)	KVX	600մգ աբակավիր, 300մգ լամիվուդին	1 դեղահատ՝ օրը 1 անգամ			
Տրովադա (տենոֆովիր+էմտրիցիտաբին)	TVD	300մգ տենոֆովիր, 200մգ էմտրիցիտաբին	1 դեղահատ՝ օրը 1 անգամ			
Կոմբիվիր	CBV	300մգ	1 դեղահատ՝	Զիդովուդինի ավելի		

(զիդովուդին+լամիվուդին)		զիդովուդին, 150մգ լամիվուդին	օրը 2 անգամ	բարձր դեղաչափերի դեպքում կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականությունը բարձր է		
Տրիզիվիր (զիդովուդին+լամիվուդին+աբակավիր)	TZV	300մգ զիդովուդին, 150մգ լամիվուդին, 300մգ աբակավիր	1 դեղահատ՝ օրը 2 անգամ	Չի կարելի ընդունել օրը 1 անգամ		
ՀՏՈՆԻ-ներ						
Իֆավիրենց	EFV	400-600մգ	Դեղահատ, 400-600մգ՝ օրը 1 անգամ	Բուժման սկզբում ընդունել երեկոյան	Գլխապտույտ, քնի խանգարումներ, հոգեկան խանգարումներ (դեպրեսիա, ինքնասպանության վտանգ), ցնցումներ, հեպատոտոքսիկոզություն, գերզգայունությանոտեակցիա, բնածին դեֆեկտների պոտենցիալ ռիսկ, գինեկոմաստիա	98G, 100I, 101E/P, 103N/S, 106A/M, 108I, 179 D/E/F, 181C/I/V, 188L/H/C, 190A/S/E, 225H, 227C, 230L, 238T

					տղամարդկանց մոտ	
Նևիրապին	NVP	200մգ	Դեղահատ, 200մգ՝ օրը 2 անգամ կամ 400մգ՝ օրը 1 անգամ	Առաջին 14 օրը 200մգ՝ օրը 1 անգամ, հետագայում 200մգ՝ օրը 2 անգամ կամ 400մգ՝ օրը 1 անգամ	Ցան, լյարդի ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում	98G, 100I, 101E/P, 103N/S, 106A/M, 108I, 179 D/E/F, 181C/I/V, 188L/H/C, 190A/S/E, 227L/C, 230L, 238T
Էտրավիրին (երկրորդ սերունդ)	ETR	100մգ	Դեղահատ, 200մգ՝ օրը 2 անգամ	Դեղահատերը ջրալույծ են, հարմար են դիսֆագիայով պացիենտների համար Պահպանում է արդյունավետությունը K103N մուտացիայի առկայության ժամանակ, հարմար է կիրառել ՀՌՎ բուժման պահեստային սխեմաներում այն պացիենտների համար, ովքեր նախկինում ստացել են իֆավիրենց կամ նևիրապին	Ցան	Էտրավիրինի նկատմամբ կայունության մուտացիաների կշռային դասակարգում (DUET հետազոտություն): Քաշ 3:181I/V:քաշ 2,5:101P, 100I,181C, 230L: քաշ 1,5:138՝, 106I, 190S,179F:քաշ 1:90I, 179D/T,101E/H,98G, 190A. քաշ 3:181I/V; քաշ 2,5: 101P, 100I, 181C, 230L; քաշ 1,5:138A, 106I, 190S, 179F; քաշ 1: 90I, 179D/T, 101E/H, 98G, 190A. Մուտացիաների կշռային գործակից 0-2

							= լավագույն պատասխան, 2,5-3,5 = միջանկյալ պատասխան, ≥ 4 = պատասխանը համարժեք է պլացերոյի պատասխանին
Պրոտեազայի ինհիբիտորներ							
Ատազանավիր	ATV	Պատիճներ 300մգ, 150մգ, 200մգ, 300մգ	300մգ՝ օրը 1 անգամ + ռիտոնավիր 100մգ՝ օրը 1 անգամ կամ 400մգ առանց ռիտոնավիրի	Տենոֆովիրի հետ համատեղ կիրառման դեպքում դեղաչափի իջեցում 300/100մգ	Բիլոուբինի մակարդակի բարձրացում (անվտանգ է), նեֆրոլիթիազ, անհաս ծննդաբերության վտանգ, էլեկտրասրտագրի շեղումներ	24I, 33F, 46I/L, 47V, 48 V/M , 50L, 53L , 54V/L/M/T/A, 73S/T , 82A/F/T/S, 84V/A/C, 88D/S, 90M Զգայուն՝ 76V	
Դարունավիր (երկրորդ սերունդ)	DRV	75մգ 150մգ 300մգ 400մգ 600մգ	Նախկինում ՀՌ-վ բուժում չստացած- ներ կամ ՊԻ-ի նկատմամբ կայունության մոտացիաների բացակայություն. 800մգ՝ օրը 1 անգամ +	Կիրառվում է միայն ռիտոնավիրով ուժեղացված: Միանվագ ընդունում նախկինում ՀՌ-վ չստացողների մոտ, երկանգամյա ընդունում նախկինում ՀՌ-վ	Լուծ, հիպերտրիգլիցերիդե միա, հիպերխոլեստերինեմ իա, ցան, գերզգայունության ռեակցիա, հեպատոտոքսիկոյթյո ն	Կշռային դասակարգում՝ հիմնված կայունության գործակցի վրա: KY>4 = 50V ; KY 3-4 = 54M, 76V, 84V ; KY 2-3 = 32I, 33F, 47V, 74P ; KY<2 = 11I, 54L, 89V. Պարզաբանում՝ դարունավիրով բուժման	

			<p>ռիտոնավիր 100մգ՝ օրը 1 անգամ</p> <p>Նախկինում ՀՌ-Վ բուժում ստացածներ. դեղահատ 600մգ՝ օրը 2 անգամ՝ +</p> <p>ռիտոնավիր 100մգ՝ օրը 2 անգամ (ՊԻ-ի նկատմամբ կայունության մուտացիայի առկայություն)</p>	բուժում ստացած պացիենտների մոտ: ՊԻ-ի նկատմամբ մասնակի կայունության դեպքում՝ 900/100մգ		արդյունավետության իջեցում նշված մուտացիաներից երեքի կամ ավելիի առկայության դեպքում: Զգայուն՝ 50L
Լոպինավիր/ռիտոնավիր, ֆիքսված դեղաչափով համակցված դեղ	LPV/r	200մգ/50մգ	<p>2 դեղահատ (200/50մգ)՝ օրը 2 անգամ</p> <p>կամ</p> <p>4 դեղահատ (200/50մգ)՝ օրը 1 անգամ</p>		Լուծ, մեթերիզմ, դիսլիպիդեմիա, հեպատոտոքսիկոզյուն, անհաս ծննդաբերության ռիսկ, պանկրեատիտ	24I, 32I, 33F, 46I/L, 47V/A, 48 V/M, 50V, 54V/T/L,/A/M, 76V, 82A/F/T/S, 84V/A/C, 90M. Զգայուն՝ 50L
Ռիտոնավիր	RTV	100մգ	Միայն որպես ուժեղացուցիչ		Դիսլիպիդեմիա, լյարդի ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում, լուծ	Կարևոր չեն
Տիպրանավիր	TPV	250մգ	2 պատիճ, 250մգ՝ x	Դեղաչափերը	Դիսլիպիդեմիա	Տիպրանավիրի

(Երկրորդ սերունդ)			<p>՝ օրը 2 անգամ + ռիտոնավիրի 2 պատիճ, 100մգ՝ օրը 2 անգամ</p>	<p>Նախկինում <math>CD4</math> բուժում ստացած պացիենտների համար են</p> <p>Այլ ՊԻ-ների հետ չի կիրառվում</p> <p>Կիրառվում է միայն ռիտոնավիրի հետ</p>	<p>(արտահայտված), լյարդի ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում, լուծ</p>	<p>Նկատմամբ կայունության մուտացիաների կշռային դասակարգում (յուրաքանչյուր մուտացիայի քաշ)՝ մեծ մուտացիաներ՝ 47V (+6), 54A/M/V (+3), 58E (+5), 74P (+6), 82L/T (+5), 83D (+4);</p> <p>Ֆիրմա մուտացիաներ՝ 10V (+1), 36I (+2), 43T (+2), 46L (+1), 84V (+2).</p> <p>Բարձրացած պատասխան՝ 24I (-2), 50L/V (-4), 54L (-7), 76V (-2).</p> <p>Բացատրություն՝ միավոր ≤ 3 - զգայունություն, միավոր >3 և ≤ 10 - մասնակի կայունություն, միավոր >10 - մասնակի կայունություն, միավոր >10 կայունություն</p>
-------------------	--	--	---	---	---	---

Ներթափանցման ինհիբիտորներ (կոռեցեպտորների պաշարիչներ)						
Մարավիրոկ	MRV	150մգ 300մգ	Կախված միաժամանակ	Մարավիրոկը CCR5 կոռեցեպտորների	Սակավարյունություն, անքնություն,	CCR5 կոռեցեպտորների

			<p>ընդունվող դեղերից 150, 300 կամ 600մգ՝ օրը 2 անգամ</p> <p>CYP3A-ի հզոր ինհիբիտորների (բոլոր ՊԻ-ները՝ բացի տիպրանավիրից, դելավերդին, ազոլներ, կլարիթրոմիցին, նեֆազոդոն, տելիթրոմիցին) հետ համատեղ նշանակելիս 150մգ-ոց դեղահատ՝ օրը 2 անգամ</p> <p>CYP3A-ի ինդուկտորների հետ (իֆավիրենց, էտրավիրին, ռիֆամպիցին,</p>	<p>ընտրողական պաշարիչ է, այն ակտիվ չէ այն վիրուսների նկատմամբ, որոնք կապվում են CXCR4</p> <p>կոռեցեպտորների հետ Նշանակելուց առաջ անհրաժեշտ է ՄԻԱՎ-ի տրոպիզմի հետազոտություն, դեղը նշանակում են, եթե վարակն առաջացել է R5-տրոպային շտամներով</p>	<p>անոռեքսիա, դեպրեսիա, ցավ, օրոպայնում, մեթերիզմ, սրտխառնոց, փսխում, ցան, լյարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում:</p> <p>Ուժեղ հեպատոտոքսիկոթյուն (հազվադեպ)</p>	<p>պաշարիչներ պարունակող սխեմաների վիրուսաբանական անհաջողությունն ավելի հաճախ տեղի է ունենում X4-տրոպային շտամների առաջացման կամ նրանց վերարտադրման վերականգնման, այլ ոչ թե CCR5 կոռեցեպտորների պաշարիչների նկատմամբ կայունության զարգացման պատճառով: CCR5 կոռեցեպտորների ցածրամոլեկուլյար պաշարիչների նկատմամբ կայունություն չի կարող զարգանալ սովորական կայունության</p>
--	--	--	---	---	---	--

			<p>կարբամազեպին , ֆենոբարբիտալ, ֆենիթոին) նշանակելիս 300մգ 2 հաբ՝ օրը 2 անգամ</p>		<p>մուտացիաների ընտրության հետևանքով: Ավելի հավանական է, որ մուտացիաների ընտրությունը կհանգեցնի կառուցվածքային փոփոխությունների, որոնք թույլ կտան, որ գլիկոպրոտեին 120-ը հարմարվի CCR5 կոռեցեպտորի կոնֆորմացիային, որը կապված է պաշարիչի հետ: Նկարագրված մուտացիաների մեծամասնությունը վերաբերում էր արտաքին թաղանթի գլիկոպրոտեիդ 120-ի V3 հիպերվարիաբել շրջանին, բայց դրանց ազդեցությունը կախված է եղել այլ</p>
--	--	--	---	--	--

						հանգամանքներից:
Ինտեգրացիայի ինհիբիտորներ						
Ռալտեգրավիր	RAL	400մգ	Դեղահատ 400մգ՝ օրը 2 անգամ (զգուշորեն նշանակել լյարդի ծանր դիսֆունկցիայի ժամանակ)	Ընդունումը կապված չէ սննդի ընդունման հետ	Արտասովոր երազներ, տհաճություն, գլխացավ, գլխապտույտ, որովայնի փքվածություն, որովայնում, մեթերիզմ, սրտխառնոց, փսխում, լուծ, ցան, լյարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում, կմախքային մկանների նեկրոզ, միոպաթիա, միալգիա	Q148H/G7K/R7E, N155H, E157Q, E92Q, G140A/S, Y143C/H/R 92Q , 121Y , 138A/K, 140G/S , 143 R/C/H , 147G, 148H/R/K , 155H/S
Դոլուտեգրավիր	DTG	50մգ	Դեղահատ 50մգ՝ օրը 1 անգամ	Ընդունումը կապված չէ սննդի ընդունման հետ	Արտասովոր երազներ, անքնություն, գլխացավ, գլխապտույտ, սրտխառնոց,	Q148H/R/K , N155H, T66K, E92Q, E138KAT, G140SAC

					փսխում, լուծ, մեթերոիզմ, ցավ որովայնում, ցան, քոր, թուլություն, լյարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում: Բուժման առաջին շաբաթում կարող է դիտվել շիճուկային կրեատինինի խտության բարձրացում, որը պահպանվում է 48 շաբաթ, սակայն չունի կլինիկական նշանակություն, քանի որ կապված չէ կծիկային ֆիլտրացիայի արագության փոփոխության հետ
--	--	--	--	--	---

Աղբյուր՝ <http://hivdb.stanford.edu/pages/download/>, փոփոխություններով:

* Մուտացիաները, որոնք հաստատված են, կապված են ավելի բարձր ֆենոտիպային կայունության կամ բուժման հանդեպ ցածր վիրուսաբանական պատասխանի հետ՝ համաձայն կլինիկական տվյալների: Մնացած մուտացիաները լրացուցիչ ընտրվում են բուժման անհաջողության ժամանակ կամ օժանդակ դեր են կատարում: Հետադարձ տրանսկրիպտազան ունի թիմիդինային անալոզների նկատմամբ

Կայունության մուտացիաների 2 հավաքածու՝ TAM-1 (41L, 210W, 215Y) և TAM-2 (67N, 70R և 219E/Q): «Զգայուն» նշանակում է մուտացիաներ, որոնք բարձրացնում են դեղի հանդեպ զգայունությունը:

Միանվագ ընդունման ֆիքսված դեղաչափերով ՀՌ-Վ դեղերի կարծր դեղաձևերի պարզեցված դեղաչափերը չորս շաբաթականից մեծ երեխաների մոտ¹

Դեղ	Դեղաչափ (մգ)	Դեղահատերի քանակը օրը 1 անգամ՝ ըստ մարմնի քաշի					Դեղաչափ մեծահասակ պացիենտների համար	Դեղահատերի քանակը՝ ըստ մարմնի քաշի
		3-<6կգ	6-<10կգ	10-<14կգ	14-<20կգ	20-<25կգ		
EFV ²	200 մգ դեղահատ (բաժանվող)	-	-	1	1.5	1.5		2
ABC/3TC	60 մգ/30մգ դեղահատ (լուծվող)	2	3	4	5	6	600/300 մգ	1
	120մգ/60մգ դեղահատ (լուծվող)	1	1.5	2	2.5	3		
TAF/FTC ³	25մգ/200մգ դեղահատ	-	-	-	-	-	25մգ/200 մգ	1
ATV ⁴	100 մգ դեղապատիճ	-	-	2	2	2	300 մգ	1 ⁵
	200 մգ դեղապատիճ	-	-	1	1	1		
DRV ⁶	600 մգ դեղահատ	-	-	-	1	1	600 մգ	1
	150 մգ դեղահատ	-	-	-	4	4		
RTV ⁷	25մգ դեղահատ	-	-	-	4	4	100 մգ	1
	50մգ դեղահատ	-	-	-	2	2		
DTG ⁸	50մգ դեղահատ (թաղանթային ծածկույթով)	-	-	-	-	1	50 մգ	1
	5մգ դեղահատ (լուծվող)	1	3	4	5	6		
	10մգ դեղահատ	0.5	1.5	2	2.5	3		

	(լուծվող, բաժանվող)						
--	---------------------	--	--	--	--	--	--

- ¹ Չորս շաբաթականից փոքր փարիքի երեխաների համար ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերը տրված են աղյուսակ 4-ում: Այս փարիքային խմբում դեղաչափերը իջնում են՝ պայմանավորված օրգանիզմի դեղորայքի արտազատման և փոխանակման ցածր կարողություններով: Առնվազն չորս շաբաթական հասակի, սակայն 3 կգ-ից պակաս քաշ ունեցող երեխաների մոտ երիկամային և լյարդի արտազատման ուղիների կարողությունները ավելի քիչ մտահոգություն են առաջացնում, չնայած դեռ գոյություն ունի ՀՌՎ դեղերի ճշգրիտ դոզավորման անհստակություն վաղաժամ և փոքր քաշով ծնված երեխաների մոտ:
- ² Իֆավիրենցը խորհուրդ չի տրվում նշանակել 3 փարեկանից փոքր և 10կգ-ից պակաս քաշ ունեցող երեխաներին:
- ³ Մինչ այս վերանայման պահը ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը թույլատրել է թաղանթային ծածկույթով TAF-ի կիրառումը ոչ ուժեղացվող ռեժիմով ինչպիսին է DTG-ի հետ համակցումը վեց փարեկանից մեծ երեխաների մոտ: ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը նախնական թույլատրել է ֆիքսված դեղաչափերով համակցված TAF/FTC/DTG (TAF 25մգ, FTC 200մգ, DTG 50մգ) օրական միանված դեղաձևը, որը կիրառվում է ՄԻԱՎ-ով ապրող առնվազն 25 կգ քաշ ունեցող երեխաների և դեռահասների մոտ:
- ⁴ Արագանավիրը թույլ է տրված միայն 3 ամսական և բարձր փարիքի երեխաների մոտ: Մեկ դեղաչափով դեղապարիճը անհրաժեշտ է նշանակել 100մգ ռիպոնավիրի հետ՝ 10 կգ-ից ավել մարմնի քաշի դեպքում: Ցածր և միջին շահույթ ունեցող երկրներում արագանավիրի փոշին ունի սահմանափակ կիրառում, սակայն այն հնարավոր է կիրառել 3 ամսական հասակի երեխաների մոտ, իսկ 5-15 կգ քաշ ունեցող երեխաներին կարելի է նշանակել 200մգ արագանավիրի փոշի (4 փաթեթ՝ 50մգ յուրաքանչյուր փաթեթում) 80 մգ RTV-ի հեղուկ լուծույթի հետ (1 ml):
- ⁵ PRINCE-2 հետազոտությունների հիման վրա 25-30 կգ քաշ ունեցողների համար խորհուրդ է տրվում 300մգ արագանավիրը 100մգ ռիպոնավիրի հետ:
- ⁶ DRV-ը RTV-ի հետ համակցված դեղաձևով կարող է կիրառվել 3 փարեկանից մեծ երեխաների մոտ օրական մեկ անգամ, սակայն այն նշանակվում է, երբ պրոպրեազային ինհիբիտորները նախնական չեն օգտագործվել: Չնայած, որ 30-35 կգ քաշ ունեցողների համար հաստատված դեղաչափը 675 մգ-ն է, մեծահասակների մոտ նախնական հետազոտման արվածքները ենթադրում են, որ DRV-ի ավելի ցածր դեղաչափերը կարող են լինել արդյունավետ, և հետևաբար 600 մգ դեղաչափը տրամադրվում է 25-ից մինչև 35 կգ քաշ ունեցող խմբի վրա:
- ⁷ RTV-ը խորհուրդ է տրվում կիրառել միայն ATV-ի կամ DRV-ի հետ համակցված ձևով իբրև ուժեղացնող գործոն կամ կրկնակի ուժեղացնող LPV/r-ի հետ՝ տուբերկուլոզի բուժման նպատակով ռիֆամպիցինի հետ միաժամանակ նշանակման դեպքում (տես Աղյուսակ A1.5):
- ⁸ Մինչ այս վերանայման պահը ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը թույլատրել է 5 մգ լուծվող և նախնական թույլատրել է 10 մգ լուծվող և բաժանվող դեղահատերը բուժման փորձ չունեցող և ԻԻ չստացած բուժման փորձ ունեցող առնվազն 4 շաբաթական հասակի և 3 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ՝ հիմնված 1093 փորձերի IMPAACT և ODYSSEY հետազոտությունների վրա: ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը և Եվրոպական դեղերի գործակալությունը թույլատրել է DTG-ի 50 մգ թաղանթային ծածկույթով պարզեցված դեղահատերը 20 կգ և ավել քաշ ունեցող բոլոր երեխաների համար: DTG-ի լուծվող և DTG-ի թաղանթային ծածկույթով դեղահատերը կենսահամարժեք չեն, DTG-ի լուծվող 30 մգ դեղահատերը համարժեք են DTG-ի թաղանթային ծածկույթով 50 մգ դեղահատերին: DTG-ի թաղանթային ծածկույթով 50 մգ դեղահատերը նախընտրելի են 20 կգ քաշ ունեցող երեխաների համար (մինչև դեղահատ կուլ տալու կարողության զարգացումը): Անվտանգության մոնիթորինգը մնում է շար կարևոր՝ հաշվի առնելով այս դեղաչափի կիրառման սահմանափակ փորձարկումը: 30 կգ և ավել քաշ ունեցող ՄԻԱՎ-ով ապրող դեռահասների համար կարող են կիրառվել և համարվում են նախընտրելի ֆիքսված դեղաչափերով TDF-ի 300 մգ, 3TC-ի 300 մգ և DTG-ի 50 մգ համակցված դեղաձևերը:

Երկնվագ ընդունման ՀՌ-Վ դեղերի կարծր և հեղուկ դեղաձևերի պարզեցված դեղաչափերը չորս շաբաթականից մեծ երեխաների մոտ¹

Դեղ	Դեղաչափ (մգ կամ մլ)	Դեղահատերի քանակը առավոտյան և երեկոյան՝ ըստ մարմնի քաշի										Դեղաչափ մեծահասակների համար, մգ	Դեղահատերի քանակը՝ ըստ մարմնի քաշի	
		3-<6 կգ		6-<10 կգ		10-<14 կգ		14-19.9կգ		20-<20կգ			25-<35կգ	
		Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.		Առ.	Եր.
Կարծր ձևեր														
AZT	60մգ դ/հ (լուծվող)	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300մգ	1	1
ABC	60մգ դ/հ (լուծվող)	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300մգ	1	1
LPV/r²	100/25մգ դ/հ	-	-	-	-	2	1	2	2	2	2	-	3	3
	Պելետներ 40մգ/10մգ	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
	Գրանուլներ 40 մգ/10մգ, սաշե	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
DRV³	75 մգ դ/հ	-	-	-	-	-	-	5	5	5	5	400 մգ	1	1
RTV⁴	25մգ դ/հ	-	-	-	-	-	-	2	2	2	2	100 մգ	1	1
	50մգ դ/հ	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1		-	-
RAL⁵	25մգ ծամվող դ/հ	1	1	2	2	3	3	4	4	6	6	400մգ	1	1
	100մգ ծամվող դ/հ	-	-	-	-	-	-	1	1	1.5	1.5		-	-
Հեղուկ ձևեր														
AZT	10 մգ/մլ	6մլ	6մլ	9մլ	9մլ	12մլ	12մլ	-	-	-	-	-	-	-

ABC⁶	20 մգ/մլ	3մլ	3մլ	4մլ	4մլ	6մլ	6մլ	-	-	-	-	-	-	-
3TC	10 մգ/մլ	3մլ	3մլ	4մլ	4մլ	6մլ	6մլ	-	-	-	-	-	-	--
LPV/r²	80մգ/20 մգ/մլ	1մլ	1մլ	1.5մլ	1.5մլ	2մլ	2մլ	2.5մլ	2.5մլ	3մլ	3մլ	-	-	-
DRV³	100 մգ/մլ	-	-	-	-	2.5մլ	2.5մլ	3.5մլ	3.5մլ	-	-	-	-	-
RTV⁴	80 մգ/մլ	-	-	-	-	0,5մլ	0,5մլ	0,6մլ	0,6մլ	-	-	-	-	-
RAL⁵	10մգ/մլ գրանուլներ, 100 մգ սաշե	3մլ	3մլ	5մլ	5մլ	8մլ	8մլ	10մլ	10մլ	-	-	-	-	-

¹ ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերը չորս շաբաթականից փոքր երեխաների համար նայել աղյուսակ 4-ում: Այս փարիքային խմբում դեղաչափերի իջեցումը պայմանավորված է օրգանիզմի դեղորայքի արտազատման և փոխանակման ցածր կարողություններով: Առնվազն չորս շաբաթական փարիքի, սակայն 3 կգ պակաս քաշ ունեցող երեխաների մոտ երիկամային և յարրի արտազատման ուղիների կարողությունները ավելի քիչ մտահոգություն են առաջացնում, չնայած դեռ գոյություն ունի ՀՌՎ դեղերի ճշգրիտ դրազավորման անհստակություն վաղաժամ և փոքր քաշով ծնված երեխաների մոտ:

² LPV/-ի հեղուկ ձևերը տեղափոխման և պահպանման համար պահանջում են ցածր ջերմային պայմաններ: Դեղահատերը ջերմակայուն են, դեղն ընդունելիս անհրաժեշտ է կուլ տալ ամբողջովին, խորհուրդ չի տրվում այն լուծել, ծամել, կտրել կամ փշրել: Մեծահասակների համար LPV/r-ի 200/50մգ հաբերը կարելի է կիրառել 14- < 25 կգ քաշ ունեցող երեխաների համար (1 հաբ առավոտյան և 1 հաբ երեկոյան) և 25- < 35 կգ քաշ ունեցող երեխաների համար (2 հաբ առավոտյան և 1 հաբ երեկոյան): LPV/r-ի պելետները խորհուրդ չի տրվում կիրառել 3 ամսականից փոքր երեխաների մոտ: Լրացուցիչ մանրամասները LPV/r-ի պելետների նշանակման վերաբերյալ հասանելի են (17): Այս դեղաչափերի աղյուսակը համարժեք ընդունելի է նաև կարծր դեղաձևերի համար ինչպիսիք են LPV/r-ի գրանուլները, որոնք կարող են կիրառվել 2 շաբաթական հասակից: Եվ պելետների և գրանուլների օգտագործումը 14 կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաների մոտ չի խրախուսվում, քանի դեռ այս դեղաձևերի սպասարկումը սահմանափակ է, դրա փոխարեն նրանք կարող են ստանալ 100/25 մգ LPV/r-ի դեղահաբերը: Տեղեկավորությունը LPV/r-ի դեղաձևերի վերաբերյալ հասանելի է (18):

³ DRV-ը երեք փարեկանից մեծ երեխաների դեպքում խորհուրդ է տրվում նշանակել 0,5մլ 80մգ/մլ RTV-ի ներքին ընդունման սուսպենզիայի հետ, եթե երեխայի քաշը ցածր է 15 կգ-ից, կամ 50մգ RTV-ի (օգտագործելով 25մգ և 50 մգ կարծր դեղաձևերը) հետ, եթե երեխայի քաշը 15- < 30կգ է: RTV-ի 100մգ դեղահատերը կարող են կիրառվել իբրև ուժեղացնող, եթե նրա ավելի ցածր դեղաչափերը անհասանելի են՝ հիմնվելով նրա ենթադրյալ լավ ընդունելիության և տանելիության սահմանափակ փորձի վրա:

⁴ RTV-ը այս դեղաչափով խորհուրդ է տրվում կիրառել իբրև ուժեղացնող՝ ATV-ի կամ DRV-ի համակցման ձևով:

⁵ RAL-ի գրանուլները թույլատրված են ծննդյան օրվանից: Այս դեղաձևերի իրագործելիությունը և ընդունելիությունը լայն հեռավորված չեն և նրանց կիրառման վերաբերյալ սահմանափակ ռեսուրս ունեցող երկրներում առկա են մտավախություններ: Ելնելով գրանուլային դեղաձևերի

կիրառման հետ անաջատր խնդիրներից¹ Մանկաբուժական հակառեպրովիրոսային աշխարհային խումբը առաջարկել է իբրև լուծվող կիրառել 25 մգ ծամվող դեղահատերը 4 շաբաթական հասակից մեծ և առնվազն 3 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ: Այն լայնորեն հիմնվում է դեղահատերի և գրանուլների միջև կենսահամարժեքության և լուծելիության in vitro տվյալների վրա և այս տարիքային խմբին համապատասխան այլընտրանքային դեղաձևերի սահմանափակ հասանելիության վրա: Այնուամենայնիվ Հարավային Աֆրիկայում կատարված իրագործելիության և ընդունելիության գնահատման արդյունքները ցույց են տվել, որ RAL-ի գրանուլների կիրառումը գյուղական վայրերում հնարավոր է, հարկապես եթե այն աջակցվում է համապատասխան ուսուցմամբ և խորհրդատվությամբ:

⁶ Չնայած որ ABC-ի դեղաչափը զգալի բարձր է նորածնային դեղաչափերից, սակայն այն մշակվել է այնպես, որ համապատասխանի վերը նշված կարծր դեղաձևերի դեղաչափերին:

Աղյուսակ 4

Մինչև 4 շաբաթական երեխաների մոտ հեղուկ դեղաձևերի դոզավորման ռեժիմները երկնվազ ընդունման համար¹

Դեղ	Ազդող նյութի պարունակություն հեղուկ լուծույթում (մգ/մլ)		2-<3կգ		3-<4կգ		4-<5կգ	
			Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.
AZT	10մգ/մլ		1մլ	1մլ	1.5մլ	1.5մլ	2մլ	2մլ
ABC	20մգ/մլ		0.4մլ	0.4մլ	0.5մլ	0.5մլ	0.6մլ	0.6մլ
NVP	10մգ/մլ		1.5մլ	1.5մլ	2մլ	2մլ	3մլ	3մլ
3TC	10մգ/մլ		0.5մլ	0.5մլ	0.8մլ	0.8մլ	1մլ	1մլ
LPV/r ²	80մգ/20մգ/մլ		0.6մլ	0.6մլ	0.8մլ	0.8մլ	1մլ	1մլ
	Գրանուլներ 40մգ/10մգ սաշե		-	-	2	2	2	2
RAL	10մգ/մլ (գրանուլներ ներքին ընդունման սուսպենզիայի ձևով. 100մգ սաշե) ³	< 1 շաբաթ	0.4մլ (օրը 1 անգամ) ³		0.5մլ (օրը 1 անգամ) ³		0.7մլ (օրը 1 անգամ) ³	
		> 1 շաբաթ	0.8մլ	0.8մլ	1մլ	1մլ	1.5մլ	1.5մլ

¹ Երբ բուժումը սկսվում է և պահպանվում է մինչև չորս շաբաթական հասակը, ապա բոլոր ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերը, բացառությամբ RAL-ի (դեղաչափի փոփոխություն 1-ին շաբաթից հետո) խորհուրդ է տրվում նշանակել հիմնվելով քաշի վրա (քաշի ավելացումը սահմանափակ է կյանքի առաջին չորս շաբաթների ընթացքում)¹ կարճ ժամանակահատվածում դեղաչափի փոփոխությունից խուսափելու և սխալների հավանականությունը նվազագույնի հասցնելու համար: Վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ ֆարմակոկինետիկ տվյալները հասանելի են միայն AZT-ի վերաբերյալ, NVP-ի, RAL-ի և 3TC-ի համապատասխան դեղաչափերի վերաբերյալ վաղաժամ ծնված և ցածր քաշ ունեցող երեխաների մոտ առկա են սահմանափակ տվյալներ և զգալի անորոշություն: Ի լրումն, LPV/r-ի լուծույթը խորհուրդ չի

տրվում Կալ վաղաժամ ծնված նորածիններին, քանի դեռ նրանք չեն հասել 42 շաբաթական գեստացիոն Կարիքին՝ կողմնակի ազդեցությունների վրանգի պարճառով: Այս ուղեցույցը կթարմացվի, երբ ընթացիկ փորճարկումներից LPV/r-ի կարճր դեղաճների վերաբերյալ ավելի շար պայացույցներ սրացվեն:

² ՉօԿրագորճել LPV/r-ի լուճույթը 2 շաբաթականից փորքր երեխաների մոԿ: LPV/r-ի պելեդները խորհուրդ չի տրվում կիրառել երեք ամսականից փորքր երեխաների մոԿ: LPV/r-ի պելեդների նշանակման վերաբերյալ լրացուցիչ մանրամասներ հասանելի են (17): Այս դեղաչափերի առաջարկությունները մշակվել են ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչույթյան ներկայիս հաստատման հիման վրա (խրախուսվում է LPV/r-ի գրանուլների օԿրագորճումը երկու շաբաթական հասակից)՝ նորածինների մոԿ LPV/r-ի գրանուլների օԿրագորճման վերաբերյալ կլինիկական տվյալների բացակայույթյան պարճառով և հաշվի առնելով գոյույթուն ունեցող էական անորոշույթունը, հարկապես 2-3 կգ քաշ ունեցող նորածինների համար: Եթե այլ դեղաճներ չկան, ապա երկու շաբաթական հասակից մեճ երեխաների համար, ովքեր ունեն 2-3 կգ քաշ, կարելի է օԿրագորճել մեկ սաշե օրը երկու անգամ՝ գերդրգավորումից պոտենցիալ թունավորման ռիսկը նվազագույնի հասցնելու համար:

³ RAL-ի գրանուլները ներքին ընդունման համար անհրաճեշար է օԿրագորճել առնվազն 2 կգ քաշ ունեցող նորածինների մոԿ և կիրառվեն օրական մեկ անգամ կյանքի առաջին շաբաթվա ընթացքում և օրական երկու անգամ առաջին շաբաթից հետո (20):

Աղուսակ 5

ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերի կարգավորումը ռիֆամպիցին պարունակող հակատուբերկուլոզային բուճում ստացող երեխաների մոտ¹

Դեղ	Դեղաչափ երեխաների համար (մգ կամ մլ)	Դեղահատերի քանակը առավոտյան և երեկոյան՝ ըստ մարմնի քաշի										Դեղաչափ մեճահասակների համար	Դեղահատերի քանակը՝ ըստ մարմնի քաշի	
		3-<6կգ		6-<10կգ		10-<14կգ		14-<20կգ		20-<25կգ			25-<35կգ	
		առ	եր	առ	եր	առ	եր	առ	եր	առ	եր		առ	եր
DTG ²	5մգ դեղահատ (լուճվող)	1	1	3	3	4	4	5	5	6	6	50մգ դեղահատ (թաղանթալին ճաճկույթով)	1	1
	10 մգ դեղահատ (բաճանվող, լուճվող)	0.5	0.5	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3			
	50մգ դեղահատ	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1			

	(թաղանթային ծածկույթով)													
RAL	10մգ/մլ (գրանուլներ ներքին ընդունման սուսպենզիայի ձևով.100մգ սաշե)	6մլ	6մլ	10մլ	10մլ	16մլ	16մլ	20մլ	20մլ	-	-	400 մգ	2	2
	25մգ ծամվող դեղահատ	2	2	4	4	6	6	8	8	-	-			
	100մգ ծամվող դեղահատ	-	-	-	-	-	-	2	2	3	3			
LPV/r³ (RTV-ի հեղ)	80/20մգ/մլ ներքին ընդունման համար լուծույթ ⁴	1 մլ	1 մլ	1.5մլ	1.5մլ	2մլ	2մլ	2.5մլ	2.5մլ	3մլ	3մլ	-	-	-
	40մգ/10մգ պելետ ⁵	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
	Գրանուլներ 40մգ/10մգ սաշե	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
	100մգ/25մգ դեղահատ	-	-	-	-	2	1	2	2	2	2	100մգ/25մգ	3	3
RTV⁶	100մգ դեղահատ	-	-	-	-	1	1	1	2	1	2	100մգ	2	2
	50մգ դեղահատ	-	-	-	-	2	2	3	3	3	3			
	25մգ դեղահատ	-	-	-	-	4	4	6	6	6	6			
	80մգ/մլ ներքին ընդունման համար լուծույթ	0.8 մլ	0.8 մլ	1.2 մլ	1.2 մլ	1.5մլ	1.5մլ	2մլ	2մլ	2.3մլ	2.3մլ	--	-	-
	100մգ/փաթեթ փոշի	-	-	1	1	1	1	1	2	2	1	2	-	-

¹ ՀՌՎ դեղերի կարգավորված դեղաչափերը անհրաժեշտ է շարունակել ևս երկու շաբաթ ռիֆամպիցինով բուժման ավարտից հետո, քանի որ ռիֆամպիցինից առաջացած ֆերմենտային ազդեցությունը դանդաղորեն է մարում դեղի ընդունման դադարեցնելուց հետո:

² ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը խորհուրդ է տալիս նշանակել DTG-ի քաշի վրա հիմնված դեղաչափը օրը երկու անգամ, եթե այն ընդունվում է ռիֆամպիցինի հետ՝ հիմնվելով մեծահասակների մոտ դեղ-դեղ փոխազդեցության ընդունված մոտեցման տվյալների էքստրապոլացիայի վրա: Անմիջական ֆարմակոկինետիկ տվյալները հաստատում են DTG-ի կիրառումը օրը երկու անգամ ավելի քան 25 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ (21): Մանկաբուժական հակառեպրոտիրուսային աշխատանքային խումբը ընդգծում է, որ անհրաժեշտ է շարունակել հավաքագրել հաստատող ապացույցներ ցածր քաշ ունեցող շերտերի համար, սակայն հաստատում է DTG-ի դեղաչափի անհապաղ ընդունումը օրը երկու անգամ ռիֆամպիցին ստացող բոլոր երեխաների համար (առնվազն չորս շաբաթական տարիք և առնվազն 3 կգ քաշ ունեցող):

³ LPV/r -ի դեղահատերը ջերմակայուն են, դեղն ընդունելիս խորհուրդ է տրվում կուլ տալ ամբողջովին, խորհուրդ չի տրվում այն լուծել, ծամել, կտրել կամ փշրել: Մեծահասակների համար Լոպինավիր/ռիպոնավիրի 200/50մգ հաբերը կարելի է կիրառել 14- < 25 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ (1 հաբ առավոտյան և 1 հաբ երեկոյան) և 25- < 35 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ (2 հաբ առավոտյան և 1 հաբ երեկոյան):

⁴ LPV/r -ի հեղուկ ձևերը տեղափոխման և պահպանման համար պահանջում են ցածր ջերմային պայմաններ:

⁵ LPV/r-ի պելետները խորհուրդ չի տրվում կիրառել 3 ամսականից փոքր երեխաների մոտ: LPV/r-ի պելետների նշանակման վերաբերյալ լրացուցիչ մանրամասները հասանելի են (17): Այս դեղաչափերի աղյուսակը համարժեք ընդունելի է նաև կարծր դեղաձևերի համար ինչպիսիք են LPV/r-ի գրանուլները, որոնք ԱՄՆ-ի սննդամթերքի և դեղերի վարչությունը թույլ է տալիս կիրառվել 2 շաբաթական հասակից:

⁶ Գերխթանման համար առաջարկվող RTV դեղաչափը՝ LPV-ին մգ-ով համարժեք դեղաչափ ստանալու համար, հավասար է կամ մոտենում է 1:1-ին հարաբերակցության: Դեղաչափի նշանակման այս մոտեցումը առաջարկվել է մի ուսումնասիրությամբ, որն հետազոտել է այս մոտեցումը LPV/r ստացող փոքր երեխաների մոտ (22): RTV-ի ներքին ընդունման լուծույթի դեղաչափը հիմնված է դեղաչափի այն փորձարկման վրա, որն աջակցում է գերխթանման օգտագործմանը:

Աղյուսակ 6

Ակնկալվող, մշակման փուլում գտնվող դեղաձևերի պարզեցված դեղաչափերը

Դեղ	Դեղաչափ երեխաների համար (մգ կամ մլ)	Դեղահատերի քանակը առավոտյան և երեկոյան՝ ըստ մարմնի քաշի					
		3- < 6կգ	6- < 10կգ	10- < 14կգ	14- < 20կգ	20- < 25կգ	25- < 35կգ

		առ	եր	առ	եր	առ	եր	առ	եր	առ	եր	առ	եր
ABC/3TC/LPV/r	30մգ/15մգ/ 40մգ/10մգ գրանուլներ	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	
DRV/r	120 մգ/20մգ դեղահատ	-	-	-	-	2	2	3	3	3	3	4	4
ABC/3TC/DTG¹	60 մգ/30մգ/ 5մգ լուծվող դեղահատ	-		3		4		5		6		-	

¹ Այս դեղաչափի ձևը նույնականացվել է PADO4 խմբի (28) կողմից իբրև համապատասխան դեղաչափի տրամադրելու ամենահավանական ձևերից մեկը՝ լավագույն կերպով հասանելի տեղեկատվության հիման վրա:

Աղյուսակ 7

Տարիքի վրա հիմնված ՀՌՎ դեղերի պարզեցված դեղաչափերը երկարատև և ընդլայնված պոստնատալ կանխարգելման համար¹

Դեղ	Դեղաչափ	0-6 շաբաթ		6-12 շաբաթ		12 շաբաթ-6 ամիս		6-9 ամիս		9-24 ամիս	
		Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.	Առ.	Եր.
NVP²	50մգ լուծվող, բաժանվող դեղահատ	0.5	-	0.5	-	0.5	-	0.5	-	1	-
NVP	10 մգ/մլ	1.5մլ	-	2մլ	-	2մլ	-	3մլ	-	4մլ	-
AZT	10 մգ/մլ	1.5մլ	1.5մլ	6մլ	6մլ	-	-	-	-	-	-

¹ Հատուկ իրավիճակներում՝ երբ առկա է NVP-ի և/կամ AZT-ի պաշարների պակաս, կարող են կիրառվել այլընտրանքային ՀՌՎ դեղեր. RAL-ը՝ բուժիչ դեղաչափով, 3TC-ն կամ LPV/r-ը՝ հիմնվելով PROMISE հետազոտության հավաքված ապացույցների վրա նշանակվում են հետևյալ կերպ՝ 2-ից <4 կգ քաշ ունեցող նորածինների մոտ 3TC-ն նշանակվում է 7.5 մգ օրական 1 անգամ, 4-ից<8 կգ քաշ ունեցող երեխաների մոտ 25 մգ օրը 1 անգամ և 50 մգ օրը 1 անգամ՝ 8կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաների մոտ: LPV/r-ը նշանակվում է օրական երկու անգամ կյանքի առաջին շաբաթից հետո՝ համաձայն հետևյալ դեղաչափային սխեմային՝ 40/10մգ օրական մեկ անգամ 2-ից <4 կգ քաշ ունեցող նորածինների մոտ և 80/20 մգ օրական մեկ անգամ 4 կգ-ից ավելի քաշ ունեցող երեխաների մոտ:

² Այս պարզեցված դեղաչափերը մշակվել են ԱՀԿ-ի ընդհանուր գործիքի միջոցով, որը հիմնված էր նախկինում հաստատված NVP-ի կանխարգելիչ թիրախների վրա:

3. ՀՌՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԵԿՆԱՐԿ

5. Նախքան ՀՌՎ բուժումը սկսելը CD4+ լիմֆոցիտների քանակի իմացությունը հնարավորություն է տալիս գնահատելու իմունային անբավարարության խորությունը՝ որքան այն ցածր է, այնքան բարձր է ՕՀ-ների զարգացման վտանգը: ՕՀ-ների մեծամասնությունն առաջանում է ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների մոտ, երբ CD4+ լիմֆոցիտների քանակն իջնում է 200բջիջ/մլ-ից, սակայն որոշ ՕՀ-ներ (տուբերկուլոզ, կրկնվող բակտերիալ վարակներ, Կապոշիի սարկոմա և որոշ լիմֆոմաներ) ոչ հազվադեպ հանդիպում են նաև CD4+ լիմֆոցիտների ավելի բարձր քանակի դեպքում: CD4+ լիմֆոցիտների քանակի ելքային մակարդակը, որը որոշվել է պացիենտի մոտ ՕՀ-ների բացակայության պահին, վճռորոշ ցուցանիշ է հիվանդության կանխատեսման և ՀՌՎ բուժմանը օրգանիզմի իմունաբանական պատասխանը գնահատելու համար [8]:

6. Խորհրդատվությունը ՄԻԱՎ վարակով պացիենտի վարման կարևոր բաղկացուցիչն է: Նախքան ՀՌՎ բուժումն սկսելը անհրաժեշտ է պացիենտի հետ մանրամասն քննարկել ՀՌՎ բուժում սկսելու ցանկությունն ու պատրաստակամությունը, տրամադրել խորհրդատվություն հետևյալ հարցերի շուրջ՝

1) դեղերի ընդունման կարգի պահպանման անհրաժեշտությունը.

2) ՀՌՎ դեղերի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները.

3) դեղերի փոխազդեցությունները.

4) բուժօգնության տրամադրման կարգը, ներառյալ պացիենտի պարտականությունները:

7. Պացիենտն ինքն է որոշում հրաժարվել, թե ընդունել ՀՌՎ բուժումը: Եթե պացիենտը հրաժարվում է ՀՌՎ բուժումից, խորհուրդ է տրվում հաջորդ այցերի ժամանակ բուժման անցկացումն առաջարկել նորից [9]:

8. ԱՀԿ-ն խորհուրդ է տալիս ՀՌՎ բուժման արագ մեկնարկ ՄԻԱՎ վարակ ախտորոշման օրվանից 7 օրվա ընթացքում: Արագ մեկնարկի ժամանակ հատկապես առաջնահերթ ՀՌՎ բուժում պետք է առաջարկվի ախտորոշման հաստատման օրը, հատկապես առաջնահերթ են ՄԻԱՎ-ի խորացած փուլերում գտնվող պացիենտները, եթե պացիենտը պատրաստ է, ՀՌՎ բուժում պետք է առաջարկել հենց ախտորոշում ստանալու օրը [10]:

9. Տուբերկուլոզի ժամանակ՝ բացառությամբ տուբերկուլոզային մենինգիտի, ՀՌՎ բուժումը անհրաժեշտ է սկսել հակատուբերկուլոզային բուժման մեկնարկից 2 շաբաթվա ընթացքում անկախ CD4+ լիմֆոցիտների քանակից, ինչպես մեծահասակների և դեռահասների (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ), այնպես էլ երեխաների և նորածինների շրջանում՝ (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ): Տուբերկուլոզային մենինգիտի ժամանակ ՀՌՎ բուժումը խորհուրդ է տրվում հետաձգել 4 շաբաթ և սկսել 8 շաբաթվա ընթացքում: Կորտիկոստերոիդները անհրաժեշտ է դիտարկել որպես օժանդակ բուժում տուբերկուլոզային մենինգիտի ժամանակ [10]:

10. Կրիպտոկոկային մենինգիտով պացիենտների մոտ ՀՌՎ բուժումն անհրաժեշտ է սկսել հակասնկային բուժման մեկնարկից 4-6 շաբաթ անց, քանի որ ՀՌՎ բուժման վաղ մեկնարկը բարձրացնում է մահացության վտանգը (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ մեծահասակների համար և ապացույցների շատ ցածր որակ երեխաների և դեռահասների համար): Դա ենթադրաբար պայմանավորված է իմունիտետի վերականգնման բորբոքային համախտանիշի զարգացմամբ: Ստերոիդների օգտագործումը խորհուրդ չի տրվում: ԱՀԿ-ն խստորեն խորհուրդ է տալիս հետաձգել ՀՌՎ բուժման մեկնարկը չորս շաբաթով՝ ամֆոտերիցինի B-ի վրա հիմնված սխեմայից հետո կամ 4-6 շաբաթով՝ ֆլուկոնազոլ և ֆլուցիտոզինի վրա հիմնված սխեմայից հետո (հաշվի է առնվում այն, որ ֆլուկոնազոլով բուժման դեպքում ողնուղեղային հեղուկից կրիպտոկոկի մաքրման համար անհրաժեշտ է ավելի երկար ժամանակ համեմատ ամֆոտերիցինի B-ով բուժման հետ [10]:

11. Մինչ ՀՌՎ բուժում սկսելը խորհուրդ չի տրվում անցկացնել կրիպտոկոկոզի առաջնային հակասնկային կանխարգելում կրիպտոկոկային հակաձնի վերաբերյալ հետազոտության բացասական պատասխանի կամ դրա վերաբերյալ տվյալների բացակայության դեպքում CD4+ լիմֆոցիտների 100 բջիջ/մկլ-ից ցածր քանակով պացիենտների մոտ [9]:

12. Դիսեմինացված հիստոպլազմոզի ժամանակ ՀՌՎ բուժումն անհրաժեշտ է սկսել հնարավորինս շուտ, եթե ապացուցված չէ կամ չի ենթադրվում ԿՆՀ-ի ներգրավվածություն (պայմանական առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ) [10]:

13. ՀՌՎ բուժումը զգալիորեն նվազեցնում է ընդհանուր մահացությունը, սակայն մահացությունն ամենաբարձրն է ՀՌՎ բուժում սկսելու առաջին երեք ամիսներին ՄԻԱՎ վարակի խորացած փուլերում և/կամ ծանր օպորտունիստական համակցված հիվանդությունների, խիստ ցածր հեմոգլոբինի, ցածր մարմնի զանգվածի ինդեքսի կամ ծանր թերսնուցման ժամանակ [10]:

14. ՀՌՎ բուժումը խորհուրդ է տրվում սկսել ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների շրջանում անկախ կլինիկական փուլից և իմունային անբավարարության աստիճանից.

- 1) մեծահասակներ (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ).
- 2) հղի և կրծքով կերակրող կանայք (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ).
- 3) դեռահասներ (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ).
- 4) ՄԻԱՎ-ով ապրող երախաներ մինչև 1-ից մինչև 10 տարեկան (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ).
- 5) կյանքի առաջին տարում ախտորոշված երեխաներ (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [10]:

15. ՀՌՎ բուժման առաջին շաբթի սխեմաներում, որպես նախընտրելի սխեմա, խորհուրդ է տրվում զուգակցել 2 ՀՏՆԻ դոլուտեգրավիրով՝ մեծահասակներ և դեռահասներ (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ), երեխաներ և նորածիններ՝ DTG-ի համար տարիքային և քաշային հաստատված դեղաչափերի առկայության դեպքում (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ): Որպես այլընտրանքային սխեմա ՀՌՎ բուժման առաջին շաբթում, խորհուրդ է տրվում զուգակցել 2 ՀՏՆԻ իֆավիրենց 400մգ-ով մեծահասակների և դեռահասների համար (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ): RAL-ի հիմքով ՀՌՎ բուժման սխեման խորհուրդ է տրվում, որպես առաջին շաբթի նախընտրելի սխեմա, նորածիններին (պայմանական առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ): Կարելի է դոլուտեգրավիրը փոխարինել ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ով կամ ռալտեգրավիրով: Այն պոպուլյացիաներում, որտեղ DTG-ը հասանելի չէ կամ չի կարող օգտագործվել կողմնակի երևույթների պատճառով, և ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ առաջնային դեղակայունության

մակարդակը $\geq 10\%$, ուժեղացված ՊԻ-ները խորհուրդ է տրվում օգտագործել առաջին շարքի ՀՌՎ բուժման սխեմաներում [10]:

16.2 ՀՏՆԻ-ով սխեմայի նուկլեոզիդային հենքը կարելի է տարբեր ձևերով կազմել [8]: 2021թ. հուլիսից ԱՄՆ-ի սննդի ու դեղերի ադմինիստրացիան և Եվրոպական դեղերի գործակալությունը հաստատել են DTG-ի օգտագործումը չորս շաբաթից բարձր և առնվազն 3 կգ քաշ ունեցող նորածինների և երեխաների համար [10]:

17. EFV-ի վրա հիմնված ՀՌՎ սխեմաներով բուժում նշանակվում է, եթե EFV-ի նկատմամբ առաջնային դեղակայունության մակարդակը 10%-ից բարձր չէ: EFV-ի նշանակումից խորհուրդ է տրվում խուսափել նաև այն մարդկանց, ովքեր վերսկսում են առաջին շարքի ՀՌՎ բուժում (նախկինում եղել է ՀՌՎ բուժման փորձ)՝ անկախ առաջնային դեղակայունության մակարդակի ազգային տարածվածությունից: Հետազոտությունները (ապացույցների միջին որակ) ցույց են տվել, որ DTG-ի կիրառման ժամանակ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունն ավելի լավ է իջնում սկզբնական բարձր ՎԾ ունեցողների մոտ (>100000 պատճեն/մլ) և առկա է գլխապտույտների, բուժման հետ կապված անբարենպաստ վիճակների, դեպրեսիայի ցածր վտանգ (3/4 աստիճան): Այնուամենայնիվ, ավելացել է քաշի ավելացման վտանգը (ապացույցների միջին որակ) և քնի խանգարումները (ապացույցների ցածր որակ): DTG և EFV պարունակող ՀՌՎ բուժման սխեմաները համեմատելի էին մահացության, ինքնասպանության գաղափարների և նյարդային համակարգի ու հոգեկան առողջության վրա ունեցած ազդեցությամբ [10]:

18. Բեղմնավոր տարիքի կանանց շրջանում DTG պարունակող ՀՌՎ բուժման սխեմաներից օգուտները գերազանցում են վտանգներին [10]:

19. DTG-ի դեղաչափը ավելացվում է՝ 50 մգ-ից օրական երկու անգամ, երբ այն տրվում է ռիֆամպիցինի հետ միասին, և այդ դեղաչափը խորհուրդ է տրվում շարունակել ևս երկու շաբաթ՝ ռիֆամպիցինի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո: Այդ լրացուցիչ դեղահաբի տանելիությունը լավ է, իսկ ՎԾ-ի իջեցման և CD4+ բջիջների վերականգնման տեսանկյունից ազդեցությունը համարժեք է EFV-ին [10]:

20. Ռիֆաբուտինը և ռիֆապենտինը կարող են կիրառվել DTG-ի հետ ստանդարտ դեղաչափերով: Շաբաթական մեկ անգամ ռիֆապենտին-իզոնիազիդը կարող է տրվել

տուբերկուլոզի կանխարգելման համար ՄԻԱՎ վարակով պացիենտներին, ովքեր ընդունում են DTG-ի վրա հիմնված ՀՌՎ բուժում առանց DTG-ի դեղաչափը փոխելու [10]:

4. ՀՌՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՌԱՋԻՆ ՇԱՐՔԻ ՍԽԵՄԱՆԵՐ

21. DTG-ը ՀՏՆԻ-ների հիմքով խորհուրդ է տրվում ՀՌՎ բուժում սկսող ՄԻԱՎ վարակով մեծահասակ և դեռահաս պացիենտներին՝ որպես առաջին շարքի նախընտրելի սխեմա (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [381]: Նախընտրելի է TDF+3TC+DTG ֆիքսված դեղաչափերով համակցումը (TLD): TLD-ն կիրառելի է 30կգ ավել քաշ ունեցող դեռահասների համար: Կանանց անհրաժեշտ է տեղեկացնել հղիության ելքի վրա TLD-ի հնարավոր ազդեցությունների և հակաբեղմնավորիչ հասանելի միջոցների մասին [10]: **Ցածր դեղաչափով EFV (EFV₄₀₀) ՀՏՆԻ-ների հիմքով խորհուրդ է տրվում բուժում սկսող ՄԻԱՎ վարակով մեծահասակ և դեռահաս պացիենտներին՝ որպես առաջին շարքի այլընտրանքային սխեմա՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ EFV-ի և NVP-ի նկատմամբ ՄԻԱՎ-ի առաջնային դեղակայունության մակարդակը գերազանցում է 10%-ը (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [11]:**

22. ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի և այլընտրանքային սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 8-ում:

Աղյուսակ 8

ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի և այլընտրանքային սխեմաները [10]

Խումբ	Առաջին շարքի նախընտրելի սխեմաներ	Առաջին շարքի այլընտրանքային սխեմաներ	Հատուկ իրավիճակներ
Մեծահասակներ և դեռահասներ	TDF+3TC (կամ FTC)+DTG ¹	TDF+3TC+EFV400 ²	TDF+3TC (կամ FTC)+EFV600 ² AZT+3TC+ EFV600 ² TDF+3TC (կամ FTC)+PI/r ² TDF+3TC (կամ FTC)+RAL

			TAF ³ +3TC (կամ FTC)+DTG ABC+3TC+ DTG ¹
Երեխաներ	ABC+3TC+ DTG ⁴	ABC+3TC+LPV/r TAF+3TC (կամ FTC)+DTG ⁶	ABC+3TC+EFV (կամ NVP) AZT+3TC+EFV ⁷ (կամ NVP) AZT+3TC+LPV/r (կամ RAL)
Նորածիններ	AZT (կամ ABC) +3TC+RAL ⁸	AZT+3TC+NVP	AZT+3TC+LPV/r ⁹

¹Վերարտադրողական փորձի կանանց և դեռահաս աղջիկներին նախքան DTG նշանակելը առաջարկվում է արդյունավետ հակաբեղմնավորում: Հետևողականորեն հակաբեղմնավորում չկիրառող կամ հղիանալ ցանկացող կանանց DTG նշանակվում է, եթե կինը լիարժեքորեն տեղեկացված է նյարդային խողովակի զարգացման արատների հնարավոր վտանգի մասին (բեղմնավորման ժամանակ և մինչև առաջին եռամսյակի ավարտը): Եթե կինը հղիության մասին իմանում է առաջին եռամսյակից հետո, DTG-ով բուժում նշանակվում է կամ շարունակվում է հղիության ողջ ընթացքում:

² EFV-ի վրա հիմնված ՀՌՎ սխեմաներով բուժում նշանակվում է, եթե EFV-ի նկատմամբ առաջնային դեղակայունության մակարդակը 10%-ից բարձր չէ: Նախընտրելի է DTG-ը, իսկ եթե այն հասանելի չէ, նշանակվում են ուժեղացված ՊԻ-ներ:

³ TAF-ը (տենոֆովիր ալաֆենամիդ) կարող է դիտարկվել հաստատված օտրետոպրոզոլ և/կամ երիկամների ֆունկցիայի խանգարում ունեցող պացիենտների համար:

⁴ Օգտագործվում է DTG-ի համար փորձային և քաշային հաստատված դեղաչափերի առկայության դեպքում՝ սկսած 4 շաբաթականից և 3 կգ-ից:

⁵ RAL-ը կիրառվում է որպես այլընտրանքային դեղ, եթե LPV/r-ի համապատասխան դեղաձևերն անհասանելի են:

⁶ Օգտագործվում է TAF-ի համար փորձային և քաշային հաստատված դեղաչափերի առկայության դեպքում:

⁷ EFV կիրառելի չէ 3 փարեկանից փոքր երեխաների համար:

⁸ ՀՌՎ բուժումը RAL-ով սկսած նորածիններին հնարավորության դեպքում հնարավորինս արագ անհրաժեշտ է փոխադրել DTG-ի: Այս ուղեցույցը տրամադրում է նորածինների համար ABC-ի դեղաչափի նոր մոտեցում: Այնուամենայնիվ, ABC օշարակի սահմանափակ

հասանելիության պարճառով AZT օշարակը մնում է արդյունավետ փարբերակ կյանքի առաջին չորս շաբաթվա ընթացքում 3TC-ի հետ համատեղ կիրառման համար:

⁹ LPV/r-ի օշարակը կամ գրանուլները կարելի է օգտագործել երեխայի 2 շաբաթը լրանալուց հետո:

23. Մեծահասակների և դեռահասների ՀՌ-Վ բուժման առաջին շաբթի սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 9-ում:

Աղյուսակ 9

Մեծահասակների և դեռահասների ՀՌ-Վ բուժման առաջին շաբթի սխեմաներ

Նախընտրելի սխեմա	TDF+3TC (կամ FTC)+DTG ¹
Այլընտրանքային սխեմա	TDF+3TC+EFV400 ²
Հատուկ իրավիճակներ	TDF+3TC (կամ FTC)+EFV600 ² AZT+3TC+ EFV600 ² TDF+3TC (կամ FTC)+PI/r ² TDF+3TC (կամ FTC)+RAL TAF ³ +3TC (կամ FTC)+DTG ABC+3TC+ DTG ¹

¹ Վերարտադրողական փարիքի կանանց և դեռահաս աղջիկներին, նախքան DTG նշանակելը, խորհուրդ է տրվում առաջարկել արդյունավետ հակաբեղմնավորում: Հետևողականորեն հակաբեղմնավորում չկիրառող կամ հղիանալ ցանկացող կանանց DTG նշանակվում է, եթե կինը լիարժեքորեն տեղեկացված է նյարդային խողովակի զարգացման արտադրի հնարավոր վրանգի բարձրացման մասին (բեղմնավորման ժամանակ և մինչև առաջին եռամսյակի ավարտը): Եթե կինը հղիության մասին իմանում է առաջին եռամսյակից հետո, DTG-ով բուժում նշանակվում է կամ շարունակվում է հղիության ողջ ընթացքում:

² EFV-ի վրա հիմնված ՀՌ-Վ սխեմաներով բուժում նշանակում են, եթե EFV-ի նկատմամբ առաջնային դեղակայունության մակարդակը 10%-ից բարձր չէ: Նախընտրելի է DTG-ը, իսկ եթե այն անհասանելի է, նշանակվում են ուժեղացված ՊԻ-ներ:

³ TAF-ը (տենոֆովիր ալաֆենամիդ) կարող է դիտարկվել հաստատված օստեոպորոզով և/կամ երիկամների ֆունկցիայի խանգարում ունեցող պացիենտների համար:

Անցում ՀՌՎ դեղերի օպտիմալ սխեմաների արդեն ՀՌՎ ստացող երեխաների մոտ [10]

Ընթացիկ սխեմա	Քաշ	Անցում օպտիմալ բուժման սխեմայի	Նկատառումներ
AZT+3TC+NVP AZT+3TC+EFV	<30 կգ	ABC+3TC+DTG	3 կգ-ից բարձր, 4 շաբաթից մեծ
ABC+3TC+NVP ABC+3TC+EFV ABC+3TC+LPV/r AZT+3TC+LPV/r	>30 կգ	TLD	-

24. Երբ RAL գրանույները օգտագործվում են ՄԻԱՎ-ով ախտորոշված նորածինների բուժումը սկսելու համար, պետք է նկատի ունենալ, որ RAL-ի դեղաչափը փոխվի կյանքի առաջին շաբաթից հետո, այնուհետև նորից չորս շաբաթ հետո, երբ անցում կատարվի DTG 10 մգ-ի: RAL-ի վրա հիմնված բուժում ստացող երեխաների համար վիրուսային ծանրաբեռնվածության որոշումն իրականացվում է նախքան DTG-ին անցնելը [10]:

Մոտեցում ՀՌՎ-ի շտկման, երբ տուբերկուլոզի բուժման մեջ առկա է ռիֆամպիցին [10]

	ՀՌՎ բուժման սխեմա	Ինչ անել, երբ սկսվում է ՏԲ-ի բուժումը
Նորածիններ	RAL-ի վրա հիմնված	Դեղաչափի շտկում
	NVP-ի վրա հիմնված	NVP-ը փոխել կամ DTG-ի, կամ LPV/r-ի դեղաչափերի շտկումով
Երեխաներ	DTG-ի վրա հիմնված	Դեղաչափի շտկում

	LPV/r-ի վրա հիմնված	Անցում DTG-ի (նախընտրելի), եթե հնարավոր է, եթե ոչ՝ դեղաչափի շտկում
	RAL-ի վրա հիմնված	Անցում DTG-ի (նախընտրելի), եթե հնարավոր է, եթե ոչ՝ դեղաչափի շտկում
	TAF պարունակող	TAF-ը փոխարինել ABC-ով կամ TDF-ով
	ATV/r-ի վրա հիմնված	ATV/r-ը փոխարինել DTG-ով, եթե DTG նախկինում չի ստացել, եթե ստացել է՝ փոխարինել LPV/r-ով
	DRV/r-ի վրա հիմնված	DRV/r-ը փոխարինել DTG-ով, եթե DTG նախկինում չի ստացել, եթե ստացել է՝ փոխարինել LPV/r-ով

25. ՀՏԽ-ների ընտրությունը կատարվում է հետևյալ սկզբունքներով՝

1) ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաների նուկլեոզիդային հիմքը կազմում է 2 ՀՏԽ-ների համակցումը: Դրանցից մեկը պետք է լինի լամիվուդինը կամ էմտրիցիտաբինը, որոնք ունեն համանման արդյունավետություն և չունեն կլինիկորեն նշանակալի կողմնակի ազդեցություններ [12-14]: Սրանց նկատմամբ կայունությունն արագ է զարգանում, եթե ՀՌՎ բուժումը ՄԻԱՎ-ի վերարտադրությունը ճնշում է ոչ լիարժեք:

2) երկրորդ ՀՏԽ-ն պետք է լինի ստորև թվարկված 3 դեղերից որևէ մեկը, որոնք բոլորն էլ օժտված են նմանատիպ հակավիրուսային ակտիվությամբ, դրանց հանդեպ դեղակայունությունը դանդաղ է զարգանում, եթե ՀՌՎ բուժման արդյունքում ՄԻԱՎ-ի վերարտադրությունը ճնշվում է ոչ լիարժեք: Այս դեղերի կողմնակի ազդեցությունները տարբեր են՝

ա. Տենոֆովիրի տանելիությունը զիդովուդինից լավ է [15, 16]: Հիմնական կողմնակի ազդեցությունը երիկամների սուր ախտահարումն է (պրոքսիմալ խողովակների ֆունկցիայի խանգարում, որը հայտնի է որպես Ֆանկոնիի համախտանիշ), որը շատ

հազվադեպ է հանդիպում (0,5-1%) և կարող է զարգանալ հենց բուժման սկզբում: Երիկամների ախտահարմանը նպաստող գործոններ են 50-ից բարձր տարիքը, մարմնի փոքր զանգվածը (<50կգ) հատկապես կանանց մոտ, չբուժված զարկերակային հիպերտենզիան և շաքարային դիաբետը: Այն պացիենտներին, որոնց մոտ կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը ցածր է 50մլ/րոպեից, չսկսել բուժումը տենոֆովիրով [12]: Բացի այդ՝ տենոֆովիրը կարող է խախտել ոսկրերի հանքայնացումը [17], ինչի պատճառով երեխաների մոտ անհրաժեշտ է կատարել աճի մանրակրկիտ մոնիթորինգ: TAF-ը (տենոֆովիր ալաֆենամիդ) TDF-ի (տենոֆովիր դիգուպրոքսիլ ֆումարատ) համեմատ ունի ավելի քիչ անցանկալի ռեակցիաներ [12],

բ. Աբակավիրի հակավիրուսային ակտիվությունը բարձր ՎԾ-ով պացիենտների մոտ տենոֆովիրի համեմատ ավելի ցածր է [18, 19]: Տանելիությունն ավելի լավ է զիդովուդինի համեմատ [20]: Սակայն HLAB*5701 ավելի կրողների մոտ աբակավիրն առաջացնում է գերզգայունության ռեակցիա, որը սովորաբար դիտվում է բուժումն սկսելուց հետո առաջին 6 շաբաթների ընթացքում [21, 22]: Այդ պատճառով աբակավիր նշանակելուց առաջ խորհուրդ է տրվում կատարել գենետիկ հետազոտություն. HLAB*5701 հայտնաբերելիս աբակավիր չեն նշանակում: Անհրաժեշտ է զգուշավորությամբ նշանակել աբակավիրն այլ դեղերի հետ, որոնք ունեն համանման կողմնակի ազդեցություններ (օրինակ՝ տրիմեթոպրիմ/սուլֆամետոքսազոլ): Դրանից բացի՝ աբակավիրը մեծահասակների մոտ կարող է առաջացնել սրտամկանի ինֆարկտ [23],

գ. Զիդովուդինը կարող է առաջացնել սրտխառնոց, սակավարյունություն, նեյտրոպենիա բուժումն սկսելու առաջին շաբաթների ընթացքում: Բուժումն սկսելուց առաջ անպայման որոշել հեմոգլոբինի մակարդակը: Տարիների ընթացքում զիդովուդինի օգտագործումը կարող է հանգեցնել լիպոդիստրոֆիայի [24-34]:

26. Ոչ թիմիդինային անալոգները նախընտրելի են թիմիդինի անալոգներից: Նախընտրելիության հերթականությունն այսպիսին է՝ տենոֆովիր>աբակավիր>զիդովուդին [8]:

27. Տենոֆովիրի և աբակավիրի առավելությունը լավ տանելիությունն է և կայունության բարձր շեմը: Աբակավիրի օգտագործումը հետագայում տալիս է ՀՏՆԻ-ների ընտրության ավելի մեծ հնարավորություն ՊԻ-ների հետ համակցումների համար

բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում, եթե առաջին շարքի սխեման կորցնում է իր արդյունավետությունը: Երկու դեղն էլ օգտագործում են օրը մեկ անգամ (ի տարբերություն թիմիդինի անալոգների, որոնք պահանջում են երկանգամյա ընդունում) [8]: Առաջին շարքի սխեմաներում այլ ՀՏԽ-ներ և այլ համակցումներ խորհուրդ չի տրվում կիրառել (օրինակ՝ լամիվուդինի և էմտրիցիտաբինի համակցումը):

28. Երրորդ դեղի ընտրությունը կատարվում է՝ ելնելով հետևյալ սկզբունքներից.

1) ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաներում 2 ՀՏԽ-ներին կարելի է ավելացնել երկու դասի դեղեր՝ ԻԻ, ՀՏՈՆԻ, իսկ հատուկ իրավիճակներում նաև ՊԻ.

2) Դոլուտեգրավիրը խորհուրդ է տրվում կիրառել ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի սխեմայում: Դոլուտեգրավիրի համակցումը 2 ՀՏԽ-ների հետ, իֆավիրենցի համեմատ, առավել արդյունավետորեն է ճնշում ՎԾ-ն, և ավելի արագ է վերականգնում CD4+ բջիջների քանակը: Դոլուտեգրավիրն ունի նաև ՎԾ-ի ճնշման ավելի բարձր արդյունավետություն ինտեգրազայի մյուս ինհիբիտորների համեմատ: Իֆավիրենցի համեմատ դոլուտեգրավիրն ունի նաև այնպիսի առավելություններ, ինչպիսին են դեղային փոխազդեցությունների ցածր վտանգը և ՀՌՎ դեղերի նկատմամբ դեղակայունության զարգացման բարձր գենետիկ պատենշը [35, 36]: Ի տարբերություն իֆավիրենցի՝ դոլուտեգրավիրը նաև ակտիվ է ՄԻԱՎ 2 վարակի դեպքում [384, 385]: Վերարտադրողական տարիքի կանանց և դեռահաս աղջիկներին դոլուտեգրավիր նշանակելիս պետք է նկատի ունենալ պտղի նյարդային խողովակի արատների զարգացման վտանգը [37, 38]: Դոլուտեգրավիր օգտագործած կանանց մոտ նյարդային խողովակի արատով ծնունդների վտանգը կազմել է 10:1000, մինչդեռ այլ ՀՌՎ դեղեր ստացածների մոտ այն եղել է 1:1000: Պոտենցիալ վտանգավոր կարող է լինել դոլուտեգրավիրի կիրառումը բեղմնավորման ժամանակ, հղիության ավելի ուշ շրջանում (բեղմնավորումից 6-8 շաբաթ հետո) դոլուտեգրավիր կիրառելիս նորածինների մոտ նյարդային խողովակի արատներ չեն արձանագրվել: Դոլուտեգրավիր ստացողների շրջանում հղիության անբարենպաստ ելքերի (մեռելածնություն, ինքնաբեր վիժումներ, վաղաժամ ծննդաբերություններ) հաճախականությունը համեմատելի կամ ավելի ցածր է, քան հղիության ընթացքում առանց դոլուտեգրավիրի ՀՌՎ սխեմաներ ստացողներինը [39]: Նորածնային մահացության ցուցանիշը էականորեն չի տարբերվում հղիության

ընթացքում դոլուտեգրավիրի և իֆավիրենցի հիմքով ՀՌՎ բուժում ստացող կանանց մոտ [39]: Դոլուտեգրավիրի կրծքի կաթ ներթափանցելու ունակությունը շատ մեծ է, ինչը բերում է նորածնի արյան պլազմայում նրա բարձր կոնցետրացիայի [40]: Այսպիսով, DTG-ը նախընտրելի է ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաներում ՄԻԱՎ վարակով բոլոր պացիենտների համար ներառյալ մեծահասակները, հղիները, վերարտադրողական տարիքի կանայք և դեռահաս աղջիկները, ՄԻԱՎ/տուբերկուլոզ համակցված վարակով պացիենտները [11]: Թեև դեղերի փոխազդեցության վտանգը ցածր է, բայց DTG-ը չի կարող կիրառվել որոշ հակացնցումային դեղերի (օրինակ՝ ֆենիտոին և ֆենոբարբիտալ) և կատիոն պարունակող անտացիդների (օրինակ՝ կալցիում և մագնեզիում) հետ: Լուծողականները և պոլիվիտամինները հանգեցնում են DTG-ի դեղաչափի սուբթերապևտիկ իջեցման, և եթե հնարավոր չէ խուսափել նման դեղերից, անհրաժեշտ է DTG նշանակել պոլիվալենտ կատիոն պարունակող դեղերի ընդունումից 2 ժամ առաջ կամ 6 ժամ հետո [41]:

3) Իֆավիրենցն ունի բարձր հակավիրուսային ակտիվություն: **EFV₄₀₀-ի վիրուսաբանական ազդեցությունը հավասարազոր է EFV₆₀₀-ին, բայց գերազանցում է դրան CD4+ լիմֆոցիտների քանակի վերականգնման առումով (ապացույցների միջին որակ)** [9]: EFV₄₀₀-ը խորհուրդ է տրվում որպես այլընտրանքային դեղ, EFV₆₀₀-ը նշանակվում է հատուկ իրավիճակներում: EFV-ի 2 դեղաչափով էլ կան ֆիքսված դեղաչափերով համակցված դեղահատեր: EFV₄₀₀-ի տանելիությունն ավելի լավ է EFV₆₀₀-ի համեմատ, կողմնակի երևույթներն ավելի քիչ են հանդիպում, ինչով պայմանավորված ՀՌՎ բուժման դադարի վտանգը լինում է ցածր: Կողմնակի ազդեցությունը ԿՆՀ-ի վրա առաջանում է շատ պացիենտների մոտ և դրսևորվում է բուժման հենց սկզբում, իսկ ժամանակի հետ ինտենսիվությունն իջնում է: Խորհուրդ է տրվում իֆավիրենցն ընդունել քնից առաջ: Դեղը չեն նշանակում անամնեզում ծանր հոգեկան հիվանդություններ ունեցող պացիենտներին, քանի որ այն կարող է հանգեցնել հիվանդության կրկնության: Իֆավիրենցի կիրառումը հղիության առաջին եռամսյակում չի բարձրացնում բնածին արատների զարգացման վտանգը, ինչը հաստատում է հղիների համար դրա պիտանիությունը [42-44]: EFV₄₀₀-ն անվտանգ է հղիների համար ինչպես և EFV₆₀₀-ը: EFV₆₀₀-ը հղիների համար ավելի անվտանգ է քան LPV/r-ը կամ NVP-ը: Ընդհանրապես

հղիության ժամանակ դեղերի խտությունն արյան մեջ ընկնում է, սակայն դրա հետ մեկտեղ EFV₄₀₀-ի խտությունն արյան մեջ մնում է թերապևտիկ դիսպոզիցիայի և հետևաբար չի բերում արդյունավետության իջեցման [45]: Իֆավիրենցի դեղային փոխադրեցությունների սպեկտրը թույլ է տալիս այն կիրառել միաժամանակ հակատուբերկուլոզային դեղերի հետ: EFV₄₀₀-ը կարելի է նշանակել ռիֆամպիցինով հակատուբերկուլոզային բուժում ստացող պացիենտներին, քանի որ դրա տանելիությունը լավ է և դեղի խտությունը արյան մեջ մնում է այն մակարդակի վրա, որն ապահովում է արդյունավետությունը [46]: Իֆավիրենցը զգալիորեն իջեցնում է մեթադոնի կոնցենտրացիան արյան մեջ՝ հանգեցնելով զրկանքի համախտանիշի. համատեղ կիրառման դեպքում պահանջվում է մեթադոնի դեղաչափի բարձրացում, և հակառակը, իֆավիրենցի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո մեթադոնի կոնցենտրացիան բարձրանում է այնքան արագ, որ կարող է զարգանալ կյանքին վտանգ սպառնացող վիճակ: ՀՏՈՆԻ-ներ հակացուցված են, եթե հիվանդության հարուցիչը ՄԻԱՎ 2-ն է, քանի որ այն ունի բնական կայունություն այդ դասի դեղերի հանդեպ [47]: Խորհուրդ չի տրվում EFV նշանակել ՄԻԱՎ-ի բարձր դեղակայունության պայմաններում: Եթե ՀՌՎ բուժման արդյունքում ՄԻԱՎ-ի վերարտադրությունը ոչ լիովին է ճնշվում, ՀՏՈՆԻ-ների (իֆավիրենցի և նևիրապինի) հանդեպ արագ զարգանում է կայունություն [48]: Քանի որ դեղերն ունեն կայունության միանման պրոֆիլ, դրանց հանդեպ զարգանում է լրիվ խաչաձև կայունություն.

4) Նևիրապինն ունի իֆավիրենցին և ռիտոնավիրով ուժեղացված ատազանավիրին համանման հակավիրուսային ակտիվություն [49-52]: Սակայն այն կարող է առաջացնել ծանր ցան և հեպատիտ, որոնք զարգանում են բուժումն սկսելու առաջին 6 շաբաթների ընթացքում [53-57]: Լավ տանելիության ապահովման նպատակով առաջին 2 շաբաթը դեղը նշանակում են կես դեղաչափով: Բուժումն սկսելուց հետո որոշում են ԱԼԱՏ-ի ակտիվությունը (դա հատկապես կարևոր է լյարդի ֆունկցիայի խանգարմամբ պացիենտների համար). եթե այն ավելի քան 5 անգամ գերազանցում է նորմայի վերին սահմանը, նևիրապինի օգտագործումը դադարեցնում են: Դեղը չի կարելի օգտագործել ռիֆամպիցինի հետ միաժամանակ, բացի այդ՝ այն ազդում է մեթադոնի մետաբոլիզմի վրա, որի դեղաչափերը խորհուրդ է տրվում շտկել [8]:

Նևիրապինը միակ ՀՏՈՆԻ-ն է, որը կարելի է կիրառել 3 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ: Երեխաների մոտ նևիրապինի հեպատոտոքսիկ ազդեցություն հազվադեպ է դիտվում, իսկ հաճախ դիտվող ցանը պայմանավորված է իֆավիրենցով: Ավելի մեծ տարիքի երեխաների համար իֆավիրենցը և նևիրապինը կիրառվում են ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի հատուկ իրավիճակների սխեմաներում:

5) ՊԻ-ներ՝ ուժեղացված ռիտոնավիրով: Խորհուրդ է տրվում ակտիվ ՊԻ-ները համակցել ցածր դեղաչափով ռիտոնավիրի հետ, որը հիմնականում բարձրացնում է դրանց խտությունը շիճուկում [58-60]: Ատազանավիր/ռիտոնավիրը և լոպինավիր/ռիտոնավիրը կարելի է ընդունել օրը 1 անգամ [61, 62]: Ատազանավիր/ռիտոնավիրը կարող է առաջացնել դեղնուկ և նեֆրոլիթիազ [61-65], լոպինավիր/ռիտոնավիրը՝ սրտխառնոց և լուծ, դարունավիր/ռիտոնավիրը՝ ցան: ՊԻ-ները նաև մեծացնում են սիրտ-անոթային հիվանդությունների զարգացման վտանգը [66]: Դրանք փոխազդում են որոշ հիվանդությունների բուժման համար կիրառվող դեղերի հետ: ՊԻ-ների հանդեպ կայունությունը դանդաղ է զարգանում: ՊԻ-ները կիրառվում են ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի հատուկ իրավիճակների սխեմաներում:

29. AZT+3TC+ABC սխեման, որպես ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմա, նշանակվում է մինչև 3 տարեկան ՄԻԱՎ/տուբերկուլոզ համակցված վարակով երեխաներին: Իր հակավիրուսային ակտիվությամբ զիջում է նախընտրելի սխեմաներին հատկապես բարձր ՎԾ ունեցող պացիենտների մոտ [67, 68]:

30. Երեխաների ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 12-ում [10]:

Աղյուսակ 12

Երեխաների ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաներ

ՀՌՎ բուժման սխեմա	Նորածիններ	Երեխաներ
Նախընտրելի սխեմա	AZT (կամ ABC ³) +3TC+RAL ¹	ABC+3TC+ DTG ²
Այլընտրանքային սխեմա	AZT+3TC+NVP	ABC+3TC+LPV/r TAF ⁴ +3TC (կամ FTC)+DTG ⁶
Հատուկ իրավիճակներ	AZT+3TC+LPV/r ⁵	ABC+3TC+EFV (կամ NVP) AZT+3TC+EFV ⁶ (կամ NVP)

- ¹ ՀՌՎ բուժումը RAL-ով սկսած նորածիններին հնարավորության դեպքում հնարավորինս արագ փոխադրել DTG-ի:
- ² Օգտագործվում է DTG-ի համար փարիքային և քաշային հաստատված դեղաչափերի առկայության դեպքում՝ սկսած 4 շաբաթականից և 3 կգ-ից:
- ³ Այս ուղեցույցը տրամադրում է նորածինների համար ABC-ի դեղաչափի նոր ուղեցույց: Այնուամենայնիվ, ABC օշարակի սահմանափակ հասանելիության պատճառով AZT օշարակը մնում է արդյունավետ փարբերակ կյանքի առաջին չորս շաբաթվա ընթացքում 3TC-ի հետ համատեղ կիրառման համար:
- ⁴ Կիրառվում է TAF-ի համար փարիքային և քաշային հաստատված դեղաչափերի առկայության դեպքում:
- ⁵ LPV/r-ի օշարակը կամ գրանուլները կարելի է նշանակել երեխայի 2 շաբաթը լրանալուց հետո (անհաս, ժամկետից 1 ամիս կամ ավելի վաղ ծնված երեխաներին՝ ծննդաբերության օրացուցային ժամկետը լրանալու օրվանից 14 օր հետո):
- ⁶ EFV-ը կարելի է նշանակել 3 փարեկանից բարձր փարիք և 10 կգ-ից ավել մարմնի քաշ ունեցող երեխաներին:

31. DTG-ը երկու ՀՏՆԻ-ների հետ խորհուրդ է տրվում, որպես առաջին շարքի նախընտրելի սխեմա, ՀՌՎ բուժում սկսող ՄԻԱՎ վարակով երեխաներին՝ տարիքին և քաշին համապատասխան դեղաչափով DTG-ի առկայության դեպքում (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [11]:

32. RAL-ի հիմքով ՀՌՎ բուժման սխեման խորհուրդ է տրվում որպես առաջին շարքի նախընտրելի սխեմա նորածիններին (պայմանական առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ) [11]:

33. Անհաս (ժամկետից 1 ամիս կամ ավելի շուտ ծնված) երեխաներին և մինչև 14 օրական հասուն երեխաներին ՀՌՎ բուժում նշանակելիս խորհուրդ է տրվում օգտագործել ռալտեգրավիրի կամ նիրապինի հիմքով սխեմաներ AZT+3TC-ի հետ:

34. DTG նշանակվում է 4 շաբաթականից բարձր և 3 կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաներին, 20 կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաներին նշանակվում է մեծահասակների համար նախատեսված 50 մգ դեղահատերը [11]: Տարիքին և քաշին համապատասխան դեղաչափով DTG-ի բացակայության դեպքում որպես ինտեգրազայի արդյունավետ

ինհիբիտոր խորհուրդ է տրվում ռալտեգրավիր, որը կարելի է կիրառել ծնված օրից սկսած:

35. Ռալտեգրավիրն արդյունավետորեն և արագ իջեցնում է բարձր ՎԾ-ն մինչև 1 տարեկան երեխաների մոտ [69] և անվտանգ ու լավ տանելիություն ունեցող դեղ է վարակման բարձր վտանգ ունեցող նորածինների և երեխաների համար [70]: Ռալտեգրավիրն ունի դեղակայունության զարգացման ավելի ցածր գենետիկական պատնեշ ինտեգրազայի այլ ինհիբիտորների համեմատ [36, 71]: Ռալտեգրավիրը խորհուրդ է տրվում նորածիններին և այլընտրանքային դեղ է 20 կգ-ից պակաս քաշ ունեցող երեխաների համար, եթե LPV/r-ի համապատասխան դեղաձևերն անհասանելի են: Խորհուրդ է տրվում ռալտեգրավիրով բուժումն սկսած նորածինների մոտ ռալտեգրավիրով սխեման պահել 3 ամսից ոչ ավել, երբ հնարավոր կլինի անցնել LPV/r-ի պինդ դեղաձևերի՝ ինտեգրազայի ինհիբիտորների նկատմամբ դեղակայունության զարգացման հավանականությունը նվազեցնելու նպատակով:

36. Երեխաների բուժման սխեմաներում նախընտրելի են ՀՏՆԻ-ների ներքոնշյալ համակցումներն ըստ հերթականության՝

- 1) ABC+3TC.
- 2) AZT+3TC:

37. Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ աբակավիրը և զիդովուդինը համեմատելի են իրենց կլինիկական բնութագրերով, իմունաբանական և վիրուսաբանական պատասխանի առանձնահատկություններով, անվտանգությամբ և տանելիությամբ [72]: Սակայն առաջին շարքում ՀՏՆԻ-ի ընտրությունն ազդում է երկրորդ շարքի ՀՌՎ բուժման սխեմաների ընտրության վրա: Զիդովուդինի նկատմամբ կայունությունը հանգեցնում է թիմիդինային անալոգների նկատմամբ մուտացիաների կուտակման, ինչն ուղեկցվում է զգայունության իջեցմամբ աբակավիրի, տենոֆովիրի նկատմամբ, որոնք պետք է օգտագործվեն հետագա սխեմաներում: Ուստի ABC+3TC պետք է լինի նախընտրելի տարբերակ ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաներում այս տարիքային խմբում [9]:

38. 30կգ-ից ավելի քաշով երեխաների համար ՀՌՎ բուժման սխեմաներում ՀՏՆԻ-ների համակցումը նման է մեծահասակների համար կիրառվող համակցումներին:

39. Ծանր սակավարյունությամբ (հեմոգլոբինը <75գ/լ) կամ ծանր նեյտրոպենիայով (նեյտրոֆիլների թիվը <500բջիջ/մկլ) երեխաների համար 2 ՀՏԽ-ներից նախընտրելի հիմք է լամիվուդին+աբակավիր համակցումը (զիդովուդին խորհուրդ չի տրվում) [73]:

40. Մեծահասակների և դեռահասների շրջանում TDF+3TC+DTG սխեմայի կիրառման մոտեցումները, նաև ՀՌՎ բուժման օպտիմալ սխեմաները կայուն վիճակով երեխաների համար ներկայացված են աղյուսակ 13-ում:

Աղյուսակ 13

Մեծահասակների և դեռահասների շրջանում TDF + 3TC + DTG սխեմայի կիրառման մոտեցումները

Խմբեր	Նախընտրելի մոտեցում	Մեկնաբանություններ
ՀՌՎ բուժում սկսողներ		
Մեծահասակներ և դեռահասներ ¹	Սկսել TDF + 3TC + DTG սխեմայով	<ul style="list-style-type: none"> • Հաշվի առնել պտղի մոտ նյարդային խողովակի արատների առաջացման վտանգը • Կանայք, որոնք չեն ընդունում կամ խախտումներով են ընդունում հակաբեղմնավորիչները, կամ ցանկանում են հղիանալ, գիտակցված ընտրություն կատարելուց հետո կարող են ստանալ DTG կամ EFV պարունակող սխեմայով բուժում՝ տեղեկացված լինելով յուրաքանչյուր դեպքում վտանգների և առավելությունների մասին
Հղիներ և կրծքով կերակրող կանայք ²	Սկսել TDF + 3TC + DTG սխեմայով	<ul style="list-style-type: none"> • Հաշվի առնել հղիանալու հավանականությունը կրծքով կերակրման ընթացքում

ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներ	Սկսել TDF + 3TC + DTG սխեմայով, պահանջվում է DTG-ի դեղաչափի ճշգրտում	<ul style="list-style-type: none"> DTG-ի 50 մգ կրկնակի դեղաչափի ռիֆամպիցինով բուժման դեպքում
DTG ներառող առաջին շարքի սխեմաներով ՀՌՎ բուժում ստացողներ		
Կլինիկական կամ իմունաբանական անհաջողությամբ կամ չճնշված ՎԾ-ով պացիենտներ	Անցնել AZT + 3TC + DTG կամ ՊԻ/n ³ սխեմայի	<ul style="list-style-type: none"> Ապացուցված չի DTG-ի արդյունավետությունը ոչ ակտիվ ՀՏՆԻ-ի հիմքի հետ կիրառելիս Հետևել դեղերի պարտաճանաչ ընդունմանը
Ճնշված ՎԾ-ով պացիենտներ	Կիրառվող սխեմայի փոխարինումը TDF + 3TC + DTG սխեմայով դիտարկել հաշվի առնելով առավելություններն ու բացասական կողմերը	<ul style="list-style-type: none"> Փոխարինումը կարող է առաջացնել նոր կողմնակի ազդեցություններ և խանգարել դեղերի պարտաճանաչ ընդունմանը
Կլինիկորեն և իմունաբանորեն կայուն, բայց անհայտ ՎԾ ունեցող պացիենտներ	Առաջնահերթ որոշել ՎԾ-ն կամ հաշվի առնել DTG-ով	<ul style="list-style-type: none"> Ապացուցված չի DTG-ի արդյունավետությունը ոչ ակտիվ ՀՏՆԻ-ի հիմքի հետ կիրառելիս

	սխեմային անցնելու կլինիկական կամ այլ ցուցումները	<ul style="list-style-type: none"> • Հետևել դեղերի պարտաճանաչ ընդունմանը
ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի ոչ օպտիմալ սխեմաներով բուժում ստացող կայուն պացիենտներ	Փոխարինել TDF + 3TC + DTG-ով	<ul style="list-style-type: none"> • Փոխարինումը կարող է առաջացնել նոր կողմնակի ազդեցություններ և խանգարել դեղերի պարտաճանաչ ընդունմանը • Հետևել դեղերի պարտաճանաչ ընդունմանը

¹ Վերարտադրողական տարիքի կանանց և դեռահաս աղջիկներին նախքան DTG նշանակելը խորհուրդ է տրվում առաջարկել արդյունավետ հակաբեղմնավորում: Հետևողականորեն հակաբեղմնավորում չկիրառող կամ հղիանալ ցանկացող կանանց DTG նշանակվում է, եթե կինը լիարժեքորեն տեղեկացված է նյարդային խողովակի զարգացման արատների պոտենցիալ վրանգի բարձրացման մասին (բեղմնավորման ժամանակ և մինչև առաջին եռամսյակի ավարտը):

² Եթե կինը հղիության մասին իմանում է առաջին եռամսյակից հետո DTG-ով բուժումը նշանակվում է կամ շարունակվում է հղիության ողջ ընթացքում:

³ Դեղերի պարտաճանաչ ընդունման պայմաններում և կայուն բարձր ՎԾ-ի դեպքում:

41. Հակատուբերկուլոզային բուժման կարիք ունեցող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով երեխաների ՀՌՎ բուժման սխեմաները ներկայացված են աղյուսակներ 14-ում և 15-ում:

Աղյուսակ 14

ՀՌՎ բուժման սխեմաներ հակատուբերկուլոզային բուժման ֆոնին ՀՌՎ բուժում սկսող երեխաների համար

Մինչև 3 տարեկան	3 ՀՏՆԻ՝ AZT+3TC+ABC ¹ AZT կամ ABC+3TC+ RAL ²
3 տարեկանից մեծ	2 ՀՏՆԻ+EFV կամ 3 ՀՏՆԻ՝ AZT+3TC+ABC ¹ կամ 2 ՀՏՆԻ+RAL ²

ՀՌՎ բուժման սխեմաներ ՀՌՎ բուժման ֆոնին հակատուբերկուլոզային բուժում սկսող երեխաների համար

<p>ՀՏՈՆԻ-ներ պարունակող սխեմայով բուժում ստացող երեխաներ (2 ՀՏՆԻ+EFV կամ NVP)</p>	<p>Մինչև 3 տարեկան</p>	<p>Շարունակել NVP, եթե դեղաչափը 200մգ/մ²-ից ցածր չէ կամ 3 ՀՏՆԻ (AZT+3TC+ABC)¹</p>
	<p>3 տարեկանից մեծ</p>	<p>Եթե երեխան ստանում է EFV, շարունակել նույն սխեման Եթե երեխան ստանում է NVP, փոխարինել այն EFV-ով կամ 3 ՀՏՆԻ (AZT+3TC+ABC)¹</p>
<p>ՊԻ պարունակող սխեմայով բուժում ստացող երեխաներ (2 ՀՏՆԻ+LPV/r)</p>	<p>Մինչև 3 տարեկան</p>	<p>3 ՀՏՆԻ (AZT+3TC+ABC)¹ կամ շարունակել LPV/r-ը³ ավելացնելով RTV՝ լիարժեք թերապևտիկ դեղաչափի ստանալու համար</p>
	<p>3 տարեկանից մեծ</p>	<p>Եթե երեխայի անամնեզում չկան տվյալներ ՀՏՈՆԻ-ներ ներառող բուժման սխեմայի անհաջողության վերաբերյալ, ապա փոխարինել EFV-ով կամ 3 ՀՏՆԻ (AZT+3TC+ABC)¹ կամ շարունակել LPV/r-ը՝ ավելացնելով RTV՝ լիարժեք թերապևտիկ դեղաչափի ստանալու համար: Եթե երեխայի անամնեզում կան տվյալներ ՀՏՈՆԻ-ներ ներառող բուժման սխեմայի անհաջողության վերաբերյալ, ապա 3 ՀՏՆԻ (AZT+3TC+ABC)¹ կամ շարունակել LPV/r-ը՝ ավելացնելով RTV՝ լիարժեք թերապևտիկ դեղաչափի ստանալու համար: Երկրորդ շարքի սխեմա կազմելու դեպքում անհրաժեշտ է նկատի ունենալ</p>

		փորձագետների հնարավորությունը	խորհրդատվության
--	--	----------------------------------	-----------------

¹ Երեք ՀՏՆԻ պարունակող սխեման ցուցված է միայն հակադեպերկուլոզային բուժման ընթացքում: Ռիֆամպիցինով բուժման կուրսի ավարտից հետո այն կարելի է դադարեցնել և վերադառնալ ՀՏՆԻ կամ ՊԻ պարունակող՝ փարիքին համապատասխան ՀՌՎ բուժման սխեմային:

² RAL-ը կիրառելի է ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով երեխաների համար, որոնց հակադեպերկուլոզային բուժման սխեման ներառում է ռիֆամպիցին: Այդ դեպքում RAL-ը նշանակվում է 12մգ/կգ դեղաչափով՝ օրը 2 անգամ [74]:

³ Ռիպոնավիրի դեղաչափը հասցնել լուպինավիրի դեղաչափին 1:1 հարաբերությամբ:

42. Խորհուրդ է տրվում անհապաղ սկսել ՏԲ-ով ՄԻԱՎ վարակով բոլոր երեխաների հակատոքերկուլոզային բուժում ակտիվ և 8 շաբաթվա ընթացքում, երբ պարզվի դրա տանելիությունը, սկսել ՀՌՎ բուժում՝ անկախ CD4+ լիմֆոցիտների քանակից և ՄԻԱՎ վարակի կլինիկական փուլից (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ): Եթե նևիրապին կամ լուպինավիր/ռիտոնավիր պարունակող սխեմայով ՀՌՎ բուժում ստացող 3 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ զարգանում է տոքերկուլոզ, ապա նախընտրելի է 3 ՀՏՆԻ-ներից բաղկացած սխեման՝ ABC+3TC+AZT: ՏԲ-ի բուժումն ավարտելուց հետո անհրաժեշտ է անցնել ՀՌՎ բուժման նախկին սխեմային (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [9]:

43. ՀՌՎ բուժում ստացող ՄԻԱՎ վարակով բոլոր երեխաների մոտ ՏԲ ախտորոշումը հաստատվելուց հետո խորհուրդ է տրվում անհապաղ սկսել հակատոքերկուլոզային բուժում՝ միաժամանակ շարունակելով ՀՌՎ բուժումը [73]: Եթե երեխան ստանում է ՀՌՎ բուժում առաջին շաբաթի սխեմայով, ապա նրա մոտ ՏԲ-ի ախտորոշումից հետո ՀՌՎ բուժման սխեման վերանայել և անհրաժեշտության դեպքում շտկումներ կատարել՝ ՏԲ-ի և ՄԻԱՎ վարակի բուժումն արդյունավետ դարձնելու, դեղերի կողմնակի ազդեցությունների ու դրանց փոխազդեցությունների վտանգը նվազեցնելու նպատակով [73]: Երեխաների մոտ ՏԲ-ի զարգացման դեպքում (ինչպես առաջնային վարակ, այնպես էլ գաղտնի օջախի ակտիվացում) ՀՏՆԻ-ով առաջին շաբաթի ստանդարտ սխեման կարելի է փոխարինել 3 ՀՏՆԻ-ներից բաղկացած սխեմայով: Իֆավիրենց ստացող

երեխաների համար նախընտրելի է բուժումը շարունակել նույն սխեմայով [73]:
 Նևիրապին ստացող 3 տարեկանից փոքր երեխաներին իֆավիրենց խորհուրդ չի տրվում, ուստի բարձրացնում են նևիրապինի դեղաչափը մինչև 200մգ/մ² [73]:
 Միաժամանակ ռիֆամպիցին և նևիրապին ստացող երեխաներին անհրաժեշտ է ավելի հաճախ հսկել՝ հաշվի առնելով դեղերի կողմնակի ազդեցությունների և դեղային փոխազդեցությունների զարգացման վտանգը, կատարելով նաև անհրաժեշտ լաբորատոր հետազոտություններ [73]՝

1) հակատուբերկուլոզային բուժման կազմում ռիֆամպիցին ստացող 3 տարեկանից փոքր երեխաների համար ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեման 3 ՀՏԽ-ներից բաղկացած սխեման է.

2) հակատուբերկուլոզային բուժման կազմում ռիֆամպիցին ստացող 3 տարեկանից բարձր երեխաների համար ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեման 2 ՀՏԽ+իֆավիրենց սխեման է [73].

3) Նևիրապինի ազդեցությանը ենթարկված և հակատուբերկուլոզային բուժման կազմում ռիֆամպիցին ստացող 3 տարեկանից փոքր երեխաների համար առաջին շարքի սխեման 3 ՀՏԽ-ներից բաղկացած սխեման է [73]:

44. ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների ՀՌՎ բուժման սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 16-ում:

Աղյուսակ 16

ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների ՀՌՎ բուժման սխեմաներ

Բուժման սխեմա	Ծանոթություն
<i>Ռիֆամպիցին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների ՀՌՎ բուժման սխեմաներ¹</i>	
3TC (FTC)+TDF+DTG ²	Ռիֆամպիցին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների համար ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի սխեման է 2 ՀՏԽ+դոլուտեգրավիր
3TC (FTC)+TDF+EFV ^{3,4}	Ռիֆամպիցին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների համար ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի

	այլընտրանքային սխեման է 2 ՀՏՆԻ+իֆավիրենց
3TC+AZT+ABC	Ռիֆամպիցին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների համար, որոնք չեն կարող ընդունել դոլուտեգրավիր կամ իֆավիրենց, ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի այլընտրանքային սխեման կազմված է 3 ՀՏՆԻ-ներից (սխեմայի արդյունավետությունն ավելի ցածր է առաջին շարքի նախընտրելի սխեմայի համեմատ)
<i>Ռիֆաբուտին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների ՀՌՎ բուժման սխեմաներ</i>	
3TC (FTC)+TDF+DTG ⁵	Ռիֆաբուտին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների համար ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի սխեման է 2 ՀՏՆԻ+դոլուտեգրավիր
TDF+3TC (FTC)+ATV/r TDF+3TC (FTC)+LPV/r 3TC (FTC)+ABC (AZT)+DRV/r	Ռիֆաբուտին ստացող ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի այլընտրանքային նախընտրելի սխեման է 2 ՀՏՆԻ+1 ՊԻ/n

¹ ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտների մոտ, որոնք չեն կարող ընդունել իֆավիրենց կամ դոլուտեգրավիր, իսկ ռիֆաբուտինը հասանելի չէ, հնարավոր է ռիֆամպիցինի հետ ՊԻ-ների համատեղ օգտագործումը ռիպոնավիրի լրացուցիչ դեղաչափեր կիրառելու դեպքում: Նշանակվում են ՀՏՆԻ դասի դեղերը և լոպինավիր/ռիպոնավիրի կրկնակի դեղաչափ (800մգ/200մգ՝ օրը 2 անգամ) կամ լոպինավիր/ռիպոնավիրի սրանդարպ դեղաչափ ռիպոնավիրի լրացուցիչ դեղաչափի հետ համատեղ (այսինքն՝ լոպինավիր/ռիպոնավիր 400մգ/400մգ՝ օրը 2 անգամ):

² ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներին DTG նշանակվում է 50մգ-ից օրը 2 անգամ՝ ռիֆամպիցինի հետ փոխազդեցության պատճառով, և այդ դեղաչափը խորհուրդ է տրվում շարունակել ևս երկու շաբաթ՝ ռիֆամպիցինի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո [10]:

³ EFV400-ը կարելի է նշանակել ռիֆամպիցինով հակաարտերկուլոզային բուժում ստացող պացիենտներին, քանի որ դրա տանտրոնությունը լավ է և դեղի խտությունը արյան մեջ մնում է այն մակարդակի վրա, որն ապահովում է արդյունավետությունը:

⁴ Իֆավիրենցը զգալիորեն իջեցնում է մեթադոնի խտությունը:

⁵ ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներին DTG-ը և ռիֆաբուտինը նշանակվում են ստանդարտ դեղաչափերով:

45. ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներին, որոնք պետք է ստանան ՀՌՎ բուժում ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ներով, անհրաժեշտ է նշանակել ռիֆաբուտինի վրա հիմնված հակաարտերկուլոզային բուժման սխեմա [75]:

46. Ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ներով ՀՌՎ բուժում ստացող պացիենտների համար ռիֆաբուտինը նախընտրելի է ռիֆամպիցինից: Ռիֆաբուտինի վրա հիմնված բուժման սխեման նույնքան արդյունավետ է, որքան ռիֆամպիցինի վրա հիմնվածը [75]:

47. Ռիֆամպիցինն իջեցնում է արյան մեջ նևիրապինի, իֆավիրենցի, ռիտոնավիրով ուժեղացված բոլոր ՊԻ-ների, դոլուտեգրավիրի և ռալտեգրավիրի խտությունները:

48. Խորհուրդ չի տրվում իֆավիրենցի հետ բեդաքվիլինի համատեղ օգտագործումը [10]:

49. Լոպինավիր/ռիտոնավիրի նշանակումը խնդրահարույց է, քանի որ երկարատև բուժման ժամանակ հավանական է բեդաքվիլինի և դրա մետաբոլիտների զգալի կուտակումը [76]: Այս համակցությունը խրհուրդ է տրվում կիրառել զգուշավորությամբ՝ մանրակրկիտ մոնիթորինգի պայմաններում, երբ բուժման այլ տարբերակները հասանելի չեն: Բեդաքվիլինով բուժման ընթացքում դիտարկվում են ՀՌՎ բուժման սխեմաների հետևյալ տարբերակները՝

1) 2 ՀՏՆԻ-ի հետ նևիրապին (օրինակ՝ AZT (կամ TDF)+3TC (կամ FTC) +NVP).

2) 3 ՀՏՆԻ (օրինակ՝ AZT+3TC (կամ FTC) +ABC) [76].

3) 2 ՀՏՆԻ-ի հետ դոլուտեգրավիր:

50. Բեդաքվիլինի և նևիրապինի համատեղ օգտագործման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել հեպատոտոքսիկության պոտենցիալ գումարումը: Նևիրապինի և բեդաքվիլինի նշանակման ժամանակ բեդաքվիլինի կոնցենտրացիան արյան մեջ զգալիորեն չի իջնում, հետևաբար դրանք կարող են նշանակվել առանց դեղաչափերի

շտկման: Բեդաքվիլինով բուժման ընթացքում անհրաժեշտ է էլեկտրասրտագրի ամենամսյա մոնիթորինգ. QT միջակայքի երկարացումը կարող է դառնալ առիթմիայի և հանկարծամահության պատճառ [76]:

51. ԲԴԿ ՏԲ-ով պացիենտների մոտ ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի նախընտրելի սխեման է AZT+3TC+EFV [76]: Ընդհանուր առմամբ անհրաժեշտ է խուսափել տենոֆովիրի կիրառումից տենոֆովիրի և ներարկային հակատուբերկուլոզային դեղերի նեֆրոտոքսիկ ազդեցության գումարվելու պատճառով: Սակայն զիդովուդինի հիմնական կողմնակի ազդեցությունը՝ սակավարյունությունը, կարող է սահմանափակել դրա կիրառումը ԲԴԿ ՏԲ-ով և գերդեղակայուն տուբերկուլոզով (այսուհետ՝ ԳԴԿ ՏԲ) պացիենտների շրջանում: Տենոֆովիրի օգտագործման ընթացքում անհրաժեշտ է կատարել երիկամների ֆունկցիայի լրացուցիչ մոնիթորինգ [76]:

52. Ստորև ներկայացված են ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմաների ընտրության մոտեցումները կլինիկական որոշ իրավիճակներում՝

1) **ՄԻԱՎ/քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Բ համակցված վարակ.** ՄԻԱՎ-ն արտահայտված ազդեցություն է ունենում հեպատիտ Բ-ի ընթացքի վրա, ներառյալ լյարդի ցիռոզի և լյարդաբջջային կարցինոմայի արագ պրոգրեսիվելը, ավելի բարձր մահացությունը՝ կապված լյարդի ախտահարման հետ, և ՄԻԱՎ վարակ չունեցողների համեմատ բուժման հանդեպ պատասխանի իջեցումը: ՀՌՎ բուժման ցուցումները նույնն են, բայց առաջնահերթությունը տրվում է լյարդի ծանր քրոնիկ ախտահարման նշանների դեպքում [9]: Համաձայն ԱՀԿ-ի առաջարկների՝ քրոնիկ վիրուսային հեպատիտով և լյարդի ցիռոզով բոլոր մեծահասակները, դեռահասները և երեխաները պետք է ստանան ՀՌՎ բուժում՝ անկախ ԱլԱՏ-ի մակարդակից, հեպատիտ Բ-ի e-հակաձնի առկայությունից և ԴՆԹ-ի մակարդակից: Առաջարկվում է օգտագործել ՀՏՆԻ կամ էնտեկավիր [9]: Նախընտրելի սխեմա է տենոֆովիրի և էմտրիցիտաբինի (կամ լամիվուդինի) համակցումը: Երկու դեղերն էլ ակտիվ են նաև հեպատիտ Բ-ի վիրուսի նկատմամբ [77]: Միայն տենոֆովիրի կիրառումը խորհուրդ է տրվում վիրուսային հեպատիտ Բ մոնոինֆեկցիայի ժամանակ [9]: Երբ լամիվուդինը կամ էմտրիցիտաբինը նշանակվում են աբակավիրի կամ թիմիդինային անալոգների (զիդովուդին) հետ, հեպատիտ Բ-ի վիրուսն արագ ձեռք է բերում դեղակայունություն [78], բացի դրանից՝ կարող են դիտվել

նաև ԻՎԲՀ-ով պայմանավորված հեպատիտ Բ-ի սրացումներ: Որոշ դեղերի, հատկապես լամիվուդինի ընդունման դադարեցումը ուղեկցվում է հեպատիտ Բ-ի ռեակտիվացումով՝ ԱլԱՏ-ի ակտիվության բարձրացմամբ, հազվադեպ՝ լյարդային դեկոմպենսացիայով: Որևէ պատճառով ՀՌՎ բուժումը փոխելու անհրաժեշտության դեպքում տենոֆովիրով և լամիվուդինով կամ էմտրիցիտաբինով բուժումը խորհուրդ է տրվում շարունակել նոր ՀՌՎ դեղերի հետ [9]: Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Բ-ի ժամանակ բարձրանում է հակավիրուսային դեղերի հեպատոտոքսիկ ազդեցության վտանգը [79, 80].

2) **ՄԻԱՎ/քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Ց համակցված վարակ.** սրա ժամանակ արագ պրոգրեսիվում է հեպատիտ Ց-ով պայմանավորված լյարդի ախտահարումը: Այդ պատճառով ՄԻԱՎ/քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Ց համակցված վարակով պացիենտների մոտ հեպատիտ Ց-ի բուժումն առաջնահերթ է: ՄԻԱՎ/քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Ց համակցված վարակով պացիենտների հեպատիտ Ց մոնոինֆեկցիայով պացիենտների համեմատ տոքսիկ ազդեցությունների վտանգը բարձր է, բուժումն ուղեկցվում է բարձր դեղային ծանրաբեռնվածությամբ, խաչաձև տոքսիկությամբ և ՄԻԱՎ վարակի ու հեպատիտ Ց-ի բուժման համար օգտագործվող դեղերի փոխազդեցությամբ [9]: Ուղղակի ազդեցության պերորալ հակավիրուսային դեղերի կիրառմամբ հեպատիտ Ց-ի բուժման նորագույն սխեմաներն ապահովում են վիրուսաբանական պատասխանի նմանատիպ ցուցանիշներ անկախ ՄԻԱՎ-կարգավիճակից: ՀՌՎ բուժումն սկսելու սկզբունքները նույնն են, ինչ առանց հեպատիտ Ց-ի ՄԻԱՎ վարակի բուժման ժամանակ: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել ՀՌՎ դեղերի հեպատոքսիկ ազդեցության հնարավորությունը: Ամեն դեպքում, ՀՌՎ բուժման օգուտը գերազանցում է լյարդի դեղային ախտահարման մտավախությանը ՄԻԱՎ/քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Ց համակցված վարակով՝ այդ թվում ցիռոզով պացիենտների մոտ [9].

3) **Օփիոիդներով փոխարինող բուժում.** իֆավիրենց, նևիրապին և լոպինավիր/ռիտոնավիր կիրառելիս անհրաժեշտ է ավելացնել մեթադոնի դեղաչափը՝ զրկանքի համախտանիշի զարգացումը կանխելու համար [81-84]: ՀՌՎ բուժման սխեմաները վերանայելու և նշված ՀՌՎ դեղերը հանելու ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել մեթադոնի հնարավոր գերդոզավորման առաջացումը:

5. ՀՌՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄ

53. ՀՌՎ բուժման անհաջողություն ասելով՝ հասկանում են և՛ բուժման հանդեպ անբավարար պատասխանը, և՛ կողմնակի ազդեցությունների առկայությունը, որոնք խոչընդոտում են տվյալ սխեմայով բուժումը շարունակելուն (անկախ դրա արդյունավետությունից) [8]:

54. ՀՌՎ բուժման արդյունավետության մասին կարելի է դատել՝ ըստ կլինիկական, իմունաբանական և վիրուսաբանական չափանիշների (աղյուսակ 17):

Աղյուսակ 17

ՀՌՎ բուժման արդյունավետության չափանիշները

Չափանիշը	Վիրուսաբանական		Իմունաբանական	Կլինիկական	
Ցուցանիշը	ՎԾ		CD4+ լիմֆոցիտների քանակ	Կլինիկական փուլ	Տանելիություն
Ժամկետները¹	24 շաբաթ ²	48 շաբաթ ² և հետագայում	24-48 շաբաթ և հետագայում	Բուժումն սկսելուց 12 շաբաթ անց կլինիկական ախտանիշները պետք է վերանան կամ պակասեն	Մշտական գնահատում
Նպատակը	<1000 (ցանկալի է <200) պատճեն/մլ	<1000 (ցանկալի է <50) պատճեն/մլ	Սկզբնական մակարդակի համեմատ ավելացում նվազագույնը 50բջիջ/մկլ-ով	Կլինիկական 1-ն կամ 2-րդ փուլին բնորոշ հիվանդություններ	ՀՌՎ դեղերի ընդունման սկզբից 3 ամիս անց կլինիկորեն դրսևորվող (ինչպես նաև ենթակլինիկական, որոնք ժամանակի ընթացքում

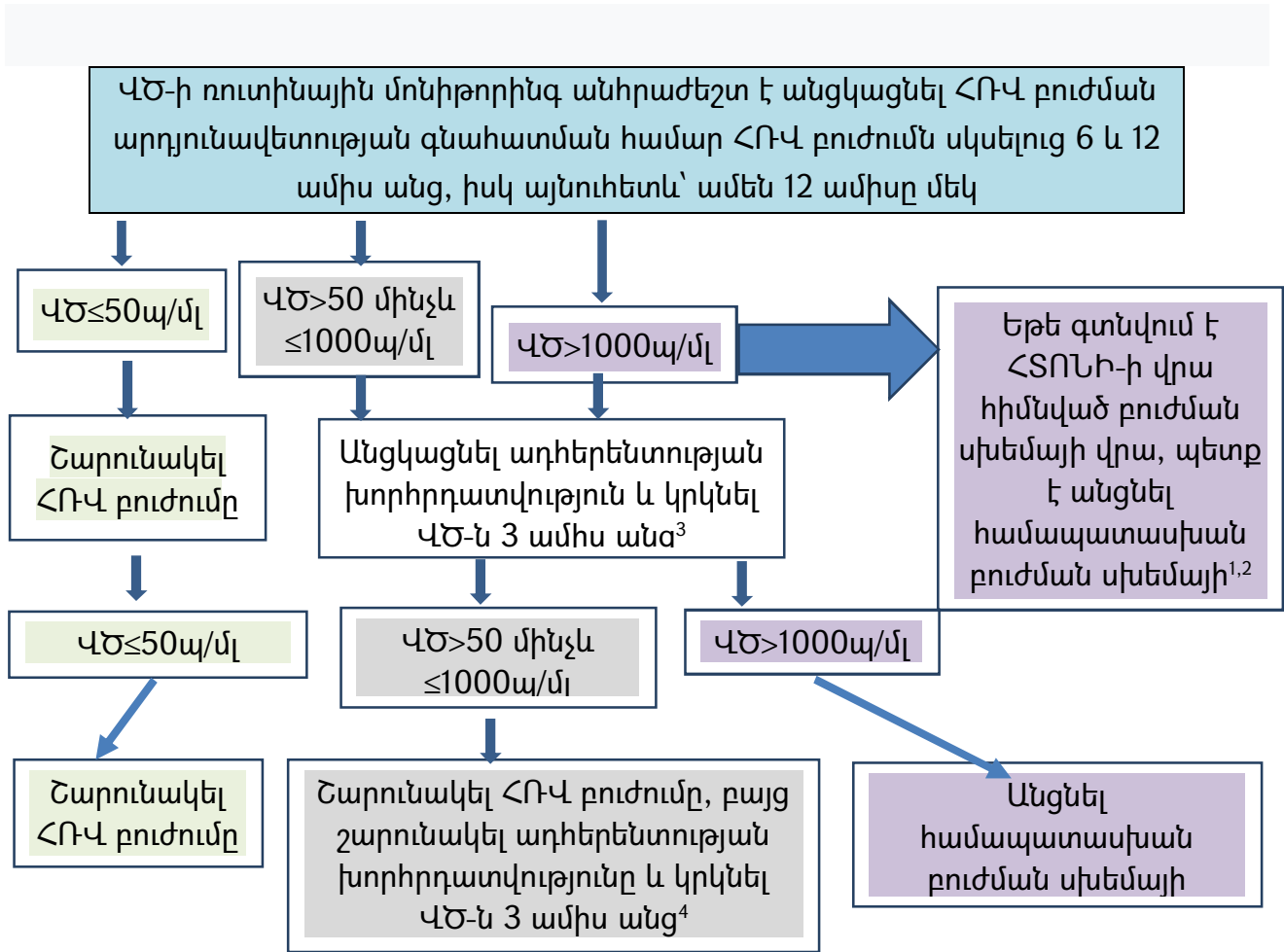
					կարող են դառնալ կլինիկական) կողմնակի ազդեցություններ չպետք է լինեն
--	--	--	--	--	--

- ¹ ՀՌՎ բուժումն սկսելուց հետո գնահատման ներկայացված ժամկետները մոտավոր են:
- ² Պացիենտների մեծամասնության մոտ ՎԾ-ն իջնում է աստիճանաբար (բացառությամբ սկզբնապես բարձր ՎԾ ունեցողների): ՀՌՎ բուժումն սկսելուց 24 շաբաթ անց այն պետք է լինի <50-1000 պարճեն/մլ կամ դրսևորի իջնելու արտահայտված միտում:

55. ՀՌՎ բուժման արդյունավետության գնահատման համար իրականացվում է լաբորատոր տվյալների մոնիթորինգ:

56. Քանի որ ՀՌՎ բուժման հիմնական նպատակը ՄԻԱՎ-ի վերարտադրման ճնշումն է, վիրուսաբանական պատասխանը բուժման հաջողության կամ անհաջողության ամենա ուղղակի և զգայուն ցուցանիշն է: **ՎԾ-ի որոշումը մոնիթորինգի նախընտրելի մեթոդ է ՀՌՎ բուժման անարդյունավետության հայտնաբերման և հաստատման համար (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ)** [9]: Բուժման հանդեպ օրգանիզմի իմունաբանական պատասխանը՝ CD4+ լիմֆոցիտների քանակի ավելացումը, կախված է ՄԻԱՎ-ի վերարտադրման ճնշումից և հետևաբար ավելի ուշ է դրսևորվում: Ուստի ՀՌՎ բուժման մոնիթորինգի նպատակով հարկավոր է կանոնավոր կերպով որոշել ՎԾ-ի մակարդակը: **ՎԾ-ի ռուտինային մոնիթորինգ կարելի է անցկացնել ՀՌՎ բուժումը սկսելուց 6 և 12 ամիս անց, իսկ այնուհետև՝ ամեն 12 ամիսը մեկ, եթե պացիենտը ՀՌՎ բուժման ֆոնի վրա գտնվում է կայուն վիճակում (պայմանական առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ)** [9]: ՎԾ-ի մոնիթորինգի անհնարինության դեպքում ՀՌՎ բուժման անարդյունավետության հայտնաբերման և հաստատման համար կարելի է կիրառել CD4+ լիմֆոցիտների քանակի որոշումը և կլինիկական մոնիթորինգը (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [9]: CD4+ լիմֆոցիտների քանակի որոշումը հնարավորություն է տալիս նաև գնահատելու ՕՎ-ների ընթացիկ վտանգը:

Գծապատկեր 1. Բուժման մոնիթորինգի ալգորիթմ [10]



Ադիերենսության խորհրդատվությունը անհրաժեշտ է անցկացնել պացիենտի ամեն այցի ժամանակ համոզված լինելու համար, որ վիրուսի ճնշումը պահպանվում է կամ առաջնահերթ է խնամքի ողջ ընթացքում

- ¹ Անցնել համապատասխան բուժման սխեմայի ՎԾ-ի մեկանգամյա բարձրացումից հետո
- ² Կրկնակի ՎԾ-ի որոշումը կատարել սխեմա փոխելուց առաջ, եթե DTG-ով սխեմաներն անհասանելի են և եթե ՎԾ-ի հետազոտությունը կկատարվի արագ
- ³ Անցկացնել նույն օրը թեստավորում՝ օգտագործելով խնամքի կետում ՎԾ-ի հետազոտությունը՝ կրկնակի ՎԾ-ի որոշման համար
- ⁴ Դիտարկել ՀՌՎ բուժման սխեմայի փոփոխություն նրանց, ովքեր սրանում են ՀՏՆԻ-ի վրա հիմնված սխեմաներ՝ ելնելով կլինիկական նկատարումներից անկախ ադիերենսությունից

57. Եթե պացիենտը ՀՌՎ բուժման ֆոնին գտնվում է կայուն վիճակում (ստանում է ՀՌՎ բուժում առնվազն 1 տարի, չունի ակտիվ հիվանդություններ կամ հղիություն, լավ գիտակցում է բուժման ցմահ ընդունման անհրաժեշտությունը և ՀՌՎ բուժումն արդյունավետ է՝ 2 անգամ ՎԾ-ի որոշումը 1000 պատճեն/մլ-ից ցածր է), հնարավոր է ՎԾ-ի մոնիթորինգ, կարելի է CD4+ լիմֆոցիտների քանակի որոշումը

դադարեցնել (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [9]: 2 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ CD4+ լիմֆոցիտների քանակի մոնիթորինգը կարող է լինել հիմնավորված (չկան բավարար քանակով հետազոտություններ):

58. ՎԾ-ի ընտրությունը՝ որպես բուժման արդյունավետության գնահատման նախընտրելի միջոց, հիմնավորվում է մի շարք պատճառներով: Այն արտացոլում է ՀՌՎ բուժման ուղղակի ազդեցությունը ՄԻԱՎ-ի վրա, հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու բուժման հանդեպ ոչ բավարար պատասխան ունեցող պացիենտներին, որոնք կարիք ունեն լրացուցիչ միջամտությունների, կարևոր փաստարկ է դեղերի ընդունման կարգի պահպանման հարցերով խորհրդատվության անցկացման համար, բուժման վիրուսաբանական անհաջողությամբ պացիենտների մոտ իջեցնում է կայունության մուտագիաների կուտակման վտանգը [85], իջեցնում է երկրորդ շարքի ավելի թանկ սխեմաներին չարդարացված անցումների թիվը:

59. ՎԾ-ն ՀՌՎ բուժման արդյունավետության կամ անհաջողության ամենավաղ ցուցանիշն է: Բուժման ռեժիմը պահպանող պացիենտների մոտ ՀՌՎ բուժումն սկսելուց 2-4 շաբաթ անց այն իջնում է 1-2 կարգով [8]:

60. Ելքային բարձր ՎԾ-ով պացիենտների մոտ 50 պատճեն/մլ-ից ցածր մակարդակի հասնելը պահանջում է ավելի շատ ժամանակ, սակայն բուժումն սկսելուց 48 շաբաթ անց ՄԻԱՎ վարակով յուրաքանչյուր պացիենտի մոտ, եթե ՀՌՎ բուժումն արդյունավետ է, ՎԾ-ն պետք է լինի 50 պատճեն/մլ-ից ցածր [86]:

61. Վիրուսաբանական անհաջողություն է համարվում ՎԾ>1000պատճեն/մլ ցուցանիշի կայուն հայտնաբերումը (3 ամիս ինտերվալով կատարված ՎԾ-ի 2 հաջորդական հետազոտությունները ՀՌՎ դեղերի պարտաճանաչ ընդունման պայմաններում), ՀՌՎ բուժումը որևէ սխեմայով սկսելուց նվազագույնը 6 ամիս անց [9]: Վիրուսաբանական անհաջողության գնահատման ՎԾ-ի վերոնշյալ ցուցանիշի ընտրությունը պայմանավորված է հետևյալ նկատառումներով՝

1) ՎԾ-ի տրանզիտոր բարձրացումները ՎԾ<1000պատճեն/մլ սահմաններում հաճախ ինքնուրույն անհետանում են.

2) վարակի փոխանցման հավանականությունը փոքր է, եթե ՎԾ<1000պատճեն/մլ [87-89].

3) CD4+ լիմֆոցիտների աճը պահպանվում է $CD4 < 1000$ պատճեն/մլ-ի դեպքում:

62. **ՎԾ-ի որոշման համար կարող են օգտագործվել ամբողջական արյան չոր կաթիլներ՝ երակային կամ մազանոթային ծագման: Նշված մեթոդով վիրուսաբանական անհաջողության որոշման համար շեմքային է համարվում 1000 պատճեն/մլ-ն, ինչպես պլազմայի հետազոտության ժամանակ (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ)** [90]: Ամեն դեպքում, նախընտրելի է պլազմայի հետազոտությունը. արյան չոր կաթիլի հետազոտությունը կիրառվում է պլազմայի հետազոտության անհնարինության դեպքում [9]:

63. Եթե վիրուսաբանական անհաջողության ժամանակ շարունակվի ՀՌՎ դեղերի ընդունումը, և ոչինչ չձեռնարկվի, կբարձրանա ՄԻԱՎ-ի դեղակայունության մուտացիաների աստիճանական կուտակման հավանականությունը (եթե դրանք դեռ չկան) [91-94]: Եթե ՎԾ-ն պահվում է 200 պատճեն/մլ-ից ցածր մակարդակի վրա, ՄԻԱՎ-ի կայունության մուտացիաներ ամենայն հավանականությամբ չեն առաջանա [95]:

64. ՎԾ-ի ոչ մեծ բարձրացումները չհայտնաբերվող մակարդակից (50-400 պատճեն/մլ) մինչև 1000 պատճեն/մլ-ը չգերազանցող մակարդակը անվանում են «ճողփյուն» [96, 97]: Դա կարող է լինել առանց վիրուսի կայուն ենթատեսակների զարգացման [97]: Այնուհանդերձ, հարկ է այդպիսի դեպքերում պացիենտի հետ մեկ անգամ ևս քննարկել բուժման ռեժիմը պահպանելուն առնչվող հարցերը: ՎԾ-ն պետք է որոշել ևս մեկ անգամ 2-4 շաբաթ անց [8]:

65. Բուժման հանդեպ լավ վիրուսաբանական պատասխանը խորհուրդ է տրվում օգտագործել որպես խրախուսող գործոն՝ պացիենտի հետ բուժման ռեժիմի պահպանման հարցերը քննարկելիս: Ոչ բավարար վիրուսաբանական պատասխանը պահանջում է բուժման ռեժիմի պահպանման մանրակրկիտ հսկողություն [98]: Վիրուսաբանական անհաջողության պատճառ, բացի բուժման ռեժիմը չպահպանելուց, կարող են լինել հարուցչի առաջնային կամ փոխանցվող կայունությունը, դեղային փոխազդեցությունները:

66. ՎԾ-ի որոշման անհնարինության դեպքում CD4+ լիմֆոցիտների քանակը կարող է ծառայել իբրև ՀՌՎ բուժման հաջողության կամ անհաջողության ցուցանիշ:

67. Բուժման առաջին տարվա ընթացքում նախկինում ՀՌՎ բուժում չստացած պացիենտների մոտ CD4+ լիմֆոցիտների քանակն ավելանում է միջինը 150 բջիջ/մկլ-ով [99, 100]: Անբավարար իմունաբանական պատասխանը կարող է պայմանավորված լինել բուժման վիրուսաբանական անհաջողությամբ, տարիքով և ընդունվող ՀՌՎ դեղերով [101-104]:

68. ՎԾ-ի որոշման անհնարինության դեպքում անցումը ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներին ցուցված է միայն CD4+ լիմֆոցիտների չբարձրացող քանակի կամ, ինչն ավելի կարևոր է, դրանց իջնող քանակի դեպքերում [8]:

69. Սովորաբար ՀՌՎ բուժումն սկսելուց շաբաթներ կամ ամիսներ անց ՄԻԱՎ վարակի կլինիկական ախտանիշները կա՛մ լիովին անհետանում են (կլինիկական 1-ին փուլ), կա՛մ դրսևորվում են նվազագույն չափով (կլինիկական 2-րդ փուլ): Կլինիկական 3-րդ և 4-րդ փուլերին բնորոշ որոշ ՕՎ-ներ կարող են կրկնվել նաև արդյունավետ ՀՌՎ բուժման ֆոնին, օրինակ՝ որպես ԻՎԲՀ-ի դրսևորում [105-109]: Դրանից զատ, ՀՌՎ դեղերի ազդեցությամբ իմունային համակարգի վերականգնումը պահանջում է որոշակի ժամանակ, և քանի դեռ դա տեղի չի ունեցել, լավ վիրուսաբանական պատասխան ունեցող պացիենտների մոտ բուժման առաջին տարում կարող են զարգանալ ՕՎ-ներ: Սակայն ՀՌՎ բուժումն սկսելուց հետո կլինիկական 3-րդ և 4-րդ փուլերին բնորոշ նոր կամ նախկինում արդեն դիտված ախտանիշների ի հայտ գալը (ՕՎ-ներ կամ ՄԻԱՎ վարակով պայմանավորված այլ հիվանդություններ) վկայում է բուժման կլինիկական անարդյունավետության մասին: Այդ պատճառով կարևոր է պարզել՝ արդյոք ՕՎ-ի առաջացումը կապված չէ բուժման վիրուսաբանական անհաջողության հետ: Այդ դեպքում անհրաժեշտ է բուժել ինչպես ՕՎ-ն, այնպես էլ ՄԻԱՎ վարակը՝ պարզելով ՀՌՎ բուժման անարդյունավետության պատճառը և անհրաժեշտության դեպքում շտկելով ՀՌՎ բուժման սխեման:

70. ՀՌՎ բուժման նկատմամբ վիրուսաբանական լավ պատասխանի դեպքում անհրաժեշտ է բուժել ՕՎ-ները՝ առանց ՀՌՎ բուժման սխեմայի վերանայման: Առանց լաբորատոր հետազոտությունների անհնարին է այս երկու իրավիճակների տարբերակումը, և ՕՎ-ների առաջացումը հաճախ դառնում է ՀՌՎ բուժման սխեմաների չարդարացված վերանայումների պատճառ [110-113]: Հետևաբար ՀՌՎ բուժման ֆոնին

ՕՎ-ների զարգանալիս խորհուրդ է տրվում որոշել և՛ CD4+ լիմֆոցիտների քանակը, և՛ ՎԾ-ն:

71. Բուժման վիրուսաբանական անհաջողությամբ որոշ պացիենտների մոտ CD4+ լիմֆոցիտների քանակը մնում է անփոփոխ կամ ավելանում է [114-116]: Նման իրավիճակում նախապատվությունը տրվում է վիրուսաբանական ցուցանիշներին, քանի որ դրանք են գլխավոր չափանիշները ՀՌՎ սխեմայի վերանայման համար: Եթե բուժման հանդեպ պատասխանը գնահատում են միայն CD4+ լիմֆոցիտների քանակով, առանց ՎԾ-ի մակարդակը որոշելու, ՀՌՎ բուժումը կարող է սխալմամբ համարվել անարդյունավետ: Այդ պատճառով ՎԾ-ի կանոնավոր որոշումը խորհուրդ է տրվում ՀՌՎ բուժում ստացող բոլոր պացիենտներին [8]:

72. Երեխաների մոտ ՀՌՎ բուժման մոնիթորինգն անցկացվում է հետևյալ ժամկետներում՝

1) 0-12 ամսական երեխաներ՝ բուժումն սկսելուց հետո 2-րդ, 4-րդ և 8-րդ շաբաթներին, հետագայում՝ յուրաքանչյուր 4 շաբաթը մեկ.

2) 12 ամսականից մեծ երեխաներ՝ բուժումն սկսելուց հետո 2-րդ, 4-րդ և 8-րդ շաբաթներին, հետագայում՝ յուրաքանչյուր 2-3 ամիսը մեկ՝ մինչ երեխայի վիճակի կայունացումը [73]:

73. Բուժման արդյունավետությունը պարզելու համար հարկավոր է պարբերաբար որոշել ՎԾ-ն: CD4+ լիմֆոցիտների քանակը ցանկալի է որոշել ՀՌՎ բուժումն սկսելուց առնվազն 6 ամիս հետո և հետագայում՝ յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ: CD4+ լիմֆոցիտների քանակի ավելի հաճախակի որոշումը ցուցված է նոր հիվանդությունների զարգացման կամ հին հիվանդությունների և ՄԻԱՎ վարակի տվյալ փուլին բնորոշ վիճակների կրկնությունների դեպքում, նաև աճի և փսիխոմոտոր զարգացման դանդաղեցման դեպքում [73]:

74. Երեխաների մեծամասնության մոտ ՀՌՎ բուժման ֆոնին տեղի է ունենում իմունային համակարգի վերականգնում, և CD4+ լիմֆոցիտների քանակն աճում է: Որպես կանոն՝ CD4+ լիմֆոցիտների մակարդակը բարձրանում է բուժման առաջին տարվա ընթացքում, կայունանում է, իսկ հետո աճը շարունակվում է երկրորդ տարվա ընթացքում [117]: Սակայն որոշ երեխաների մոտ արտահայտված իմունային

անբավարարությունը կարող է պահպանվել: Որքան ցածր է CD4+ լիմֆոցիտների մակարդակը ՀՌՎ բուժումն սկսելու պահին, այնքան ավելի դանդաղ է ընթանում վերականգնումը: Միևնույն ժամանակ CD4+ լիմֆոցիտների կողմից պատասխանի երկարատև բացակայությունը վկայում է կա՛մ բուժման կարգի խախտման, կա՛մ ՀՌՎ բուժման սխեմայի անհաջողության մասին: Նման դեպքերում օգտակար կարող է լինել ՎԾ-ի որոշումը [73]:

75. Բուժման արդյունավետության լաբորատոր գնահատումն ու ՀՌՎ դեղերի կողմնակի ազդեցությունների մոնիթորինգը թելադրվում են առկա կլինիկական դրսևորումներով, սակայն մի շարք դեղերի կիրառման դեպքում նպատակահարմար է կանոնավոր կատարել որոշ հետազոտություններ՝

1) զիդովուդին ստացող երեխաների մոտ անհրաժեշտ է որոշել հեմոգլոբինի մակարդակը ՀՌՎ բուժումն սկսելուց հետո յուրաքանչյուր 8 շաբաթը մեկ, իսկ ախտանիշներ չի հայտ գալիս՝ ավելի հաճախ [73].

2) նևիրապինի ընդունման առաջին ամիսների ընթացքում հեպատիտի ախտանիշներ, հեպատիտների վիրուսներով համավարակված կամ հեպատոտոքսիկ դեղեր ստացող երեխաներին ցուցված է լյարդի ֆունկցիայի բիոքիմիական ցուցանիշների (լյարդի ֆերմենտներ) որոշում [73]:

76. Բուժման արդյունավետության հիմնական նշաններն են՝

1) մինչ ՀՌՎ բուժումն սկսելը աճի դանդաղումով երեխաների ֆիզիկական զարգացման բարելավում [73].

2) մինչ բուժումն սկսելը փսիխոմոտոր զարգացման դանդաղումով կամ էնցեֆալոպաթիա ունեցող երեխաների հոգեբանական զարգացման բարելավումը և նյարդաբանական ախտանիշների վերացում [73].

3) վարակների հաճախականության իջեցում. բակտերիալ, կանդիդոզային ստոմատիտ և/կամ ՕՎ-ներ [73]:

77. ՀՌՎ բուժման այլ սխեմաների անցնելու համար կլինիկական, իմունաբանական, վիրուսաբանական անհաջողությունների բնորոշումները ներկայացված են աղյուսակ 18-ում:

ՀՌՎ բուժման այլ սխեմաների անցնելու համար կլինիկական, իմունաբանական, վիրուսաբանական անհաջողությունների բնորոշումները [10]

Բուժման անհաջողություն	Բնորոշում	Մեկնաբանություններ
Վիրուսաբանական անհաջողություն	<p>ՎԾ-ն արյան պլազմայում >1000 պատճեն/մլ՝ ըստ ՎԾ-ի՝ 3 ամիս ընդմիջումով կատարված կրկնակի հետազոտության տվյալների, բուժման ռեժիմի հստակ պահպանման պայմաններում:</p> <p>Առաջին ՎԾ >1000 պատճեն/մլ արդյունքից հետո կատարել ՀՌՎ բուժման մեջ փոփոխություն, եթե պացիենտը ստանում է ՀՏՈՆԻ-ի վրա հիմնված բուժում:</p>	<p>Վիրուսաբանական անհաջողություն բնորոշման և ՀՌՎ բուժման այլ սխեմայի անցնելու համար օպտիմալ ելքային մեծություն սահմանված չէ:</p> <p>Խորհուրդ է տրվում, որ պացիենտը ստանա ՀՌՎ բուժում առնվազն 6 ամիս, որպեսզի հնարավոր լինի պնդել այս կամ այն սխեմայի անարդյունավետությունը:</p> <p>Պացիենտները, ում մոտ ՎԾ >50 պ/մլ մինչև <1000 պ/մլ շարունակել ՀՌՎ բուժումը, լավացնել ադիերենտության խորհրդատվությունը և կրկնել ՎԾ-ն 3 ամիս անց: Եթե 2-րդ անգամ ստացվում է նույն արդյունքը և պացիենտը գտնվում է ՀՏՈՆԻ-ի վրա հիմնված բուժման մեջ, մտածել բուժման փոփոխության մասին:</p>
Իմունաբանական անհաջողություն	Մեծահասակներ և դեռահասներ	Ուղեկցող կամ ոչ վաղ տարած վարակների

	<p>Կլինիկական անհաջողության նշանների առաջացման ֆոնին՝ CD4+ լիմֆոցիտների քանակը 250բջ/մկլ և ավելի ցածր կամ CD4+ լիմֆոցիտների <100բջ/մկլ կայուն պահպանվող մակարդակ:</p> <p>Երեխաներ Իմունաբանական անհաջողություն է համարվում 5 տարեկանից փոքր երեխաների մոտ CD4+ լիմֆոցիտների քանակի<200բջիջ/մկլ-ից կամ<10%-ից ցածր կայուն մակարդակը, իսկ 5 տարեկանից բարձր երեխաների մոտ՝ CD4+ լիմֆոցիտների քանակի<100բջիջ/մկլ-ից ցածր կայուն մակարդակը:</p>	<p>բացակայության ժամանակ, որոնք հանգեցնում են CD4+ լիմֆոցիտների քանակի անցողիկ իջեցման:</p>
<p>Կլինիկական անհաջողություն</p>	<p>Մեծահասակներ և դեռահասներ Նոր կամ կրկնվող կլինիկական վիճակի զարգացում, որը վկայում է ծանր իմունային անբավարարության մասին (կլինիկական 4-րդ փուլին բնորոշ կլինիկական վիճակներ) 6 ամիս արդյունավետ ՀՌՎ բուժումից հետո:</p>	<p>Անհրաժեշտ է այդ վիճակը տարբերակել ԻՎԲՀ-ից, որը զարգանում է ՀՌՎ բուժման ֆոնին:</p> <p>Կլինիկական 3-րդ փուլին բնորոշ մի շարք կլինիկական վիճակների (թոքերի տուբերկուլոզ, ծանր բակտերիալ վարակներ) զարգացումը մեծահասակների մոտ</p>

	<p>Երեխաներ Նոր կամ կրկնվող հիվանդության զարգացումը (կլինիկական 3-րդ և 4-րդ փուլերին բնորոշ հիվանդություններ, բացառությամբ SF-ի) արդյունավետ ՀՌՎ բուժումից 6 ամիս հետո:</p>	<p>նույնպես վկայում է բուժման անհաջողության մասին:</p>
--	--	--

6. ՀՌՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԵՐԿՐՈՐԴ ԵՎ ԵՐՐՈՐԴ ՇԱՐՔԻ ՍԽԵՄԱՆԵՐ

78. Երբ ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեման դառնում է անարդյունավետ, բուժման անբավարար պատասխանի պատճառները հետազոտված են, բոլոր անհրաժեշտ միջոցառումները ձեռնարկված են, բայց իրավիճակը չի շտկվում, խորհուրդ է տրվում անցնել երկրորդ շարքի սխեմայի՝ փոխելով բոլոր ՀՌՎ դեղերը [118]:

79. ՀՌՎ բուժման սխեմայի վերանայումից առաջ, քանի դեռ պացիենտը ստանում է առաջին շարքի սխեմայով բուժում, խորհուրդ է տրվում որոշել հարուցիչ դեղակայունությունը:

80. Երկրորդ շարքի սխեմայում անհրաժեշտ է ներառել նվազագույնը երկու դասի դեղ, որոնց հանդեպ, ըստ ստացված արդյունքների, պետք է պահպանված լինի զգայունությունը [8]:

81. Դեղակայունության հետազոտության համար ՎԾ-ն պետք է լինի նվազագույնը 500-1000 պատճեն/մլ, հակառակ դեպքում հետազոտության անցկացումն անհնարին է [8]: Ներկայումս ԱՀԿ-ն խորհուրդ չի տալիս դեղակայունության ռուտին հետազոտություն ՀՌՎ բուժման սխեմա ընտրելիս [9]:

82. Դեղակայունության առաջացման մեջ դեր են խաղում բազմաթիվ գործոններ, որոնք կարելի է բաժանել 3 կատեգորիայի՝

- 1) վիրուսի հետ կապված գործոններ (վիրուսի ենթատիպ, ռեպլիկացիայի ունակություն, սկզբնական պոլիմորֆիզմներ).

2) դեղի հետ կապված գործոններ (դեղի ակտիվություն, ֆարմակոկինետիկա, դեղային փոխազդեցություններ, տոլերանտություն, կայունության գենետիկ պատնեշներ).

3) ծրագրային գործոններ (նշանակված ՀՌՎ բուժման պարտաճանաչ ընդունում, ՀՌՎ դեղերի ստացման անընդհատության ապահովում, պացիենտների պահում բուժման համակարգում) [9]:

83. Կայունության գենոտիպային հետազոտությունը հիմնված է վիրուսային ՌՆԹ-ի մուտացիաների հայտնաբերման վրա: Վիրուսային գենոմի ամպլիֆիկացիայից հետո վերծանում են նուկլեոտիդային հաջորդականությունը: Հայտնաբերված մուտացիաներով կարելի է դատել դեղերի նկատմամբ վիրուսի զգայունության փոփոխությունների մասին: Սա դեղակայունության գնահատման անուղղակի եղանակ է: Կայուն ենթատեսակի հայտնաբերումը հնարավոր է, եթե այն կազմում է օրգանիզմում առկա վիրուսների ընդհանուր քանակի 20%-ից ավելին: Դեղակայունության մուտացիաներ կրող ավելի քիչ թվով ենթատեսակների հայտնաբերումն անհնարին է, բայց և դրանք չեն հանգեցնում բուժման վիրուսաբանական անհաջողության [119-121]: Գենոտիպային հետազոտությունների արդյունքների վերծանման համար (կոնսենսուսային հաջորդականություններ) կիրառում են համակարգչային ալգորիթմներ: Դրանք հնարավորություն են տալիս ընտրելու համապատասխան դեղեր վիրուսաբանական առումով արդյունավետ ՀՌՎ բուժման սխեմաներ կազմելու համար [122]:

84. Կայունության ֆենոտիպային հետազոտությամբ գնահատվում է տարբեր ՀՌՎ դեղեր պարունակող բջջային կուլտուրաներում վիրուսի վերարտադրման ունակությունը: Արդյունքը համեմատվում է վիրուսի «վայրի» ենթատեսակի վերարտադրման հետ: Դեղի ակտիվության ցուցանիշը դրա այն խտությունն է, որը 50%-ով ճնշում է վիրուսի վերարտադրությունը: Ելնելով հետազոտության արդյունքներից՝ կարելի է գնահատել կայունության աստիճանը [8]:

85. Արյան նմուշը վերցնելուց հետո մինչև հետազոտության արդյունքների ստացումը կարող է անցնել մի քանի շաբաթ: Ստանդարտ գենոտիպային հետազոտությունը տալիս է բավարար տվյալներ բուժումը պլանավորելու համար: Առաջին և երկրորդ շաբթի

սխեմաներ ընտրելիս ավելի թանկարժեք ֆենոտիպային հետազոտություն կատարելու կարիք չկա [8]:

86. Հնարավորության դեպքում դեղակայունության վերաբերյալ հետազոտություններ կատարվում են ՀՌՎ բուժումն սկսելուց առաջ՝ վիրուսի առաջնային կայունությունը հայտնաբերելու նպատակով: Այդ հետազոտությունները կատարվում են նաև բուժման յուրաքանչյուր վիրուսաբանական անհաջողության ժամանակ՝ պարզելու համար կայունության մուտացիաների առաջացմամբ դրա պայմանավորված լինելը (այդ դեպքում հետազոտությունը կտա տեղեկատվություն ՀՌՎ հաջորդ սխեմայի դեղերի ընտրության համար) կամ չլինելը (այս դեպքում վիրուսաբանական անհաջողությունը կարող է պայմանավորված լինել բուժման ընդհատմամբ, ինչը պացիենտը թաքցրել է բժշկից): Վիրուսաբանական անհաջողության ժամանակ չափազանց կարևոր է հետազոտությունն անցկացնել մինչև ՀՌՎ բուժման սխեմայում որևէ փոփոխություն կատարելը, ինչը բարձրացնում է դեղակայունության մուտացիաների հայտնաբերման հավանականությունը [8]:

87. Եթե անհնարին է ժամանակին որոշել հարուցչի դեղակայունությունը, կամ այդ հետազոտություններն ընդհանրապես անհասանելի են, և վիրուսաբանական անհաջողության պատճառը չի հայտնաբերվում, բուժման ռեժիմի պահպանմանն ուղղված հնարավոր բոլոր միջոցները արդյունավետ չեն, ցուցված է անցումը ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմային [8]:

88. Երկրորդ շարքի սխեմայի դեղերի ընտրությունը կախված է առաջին շարքի սխեմայի կազմից: Աղյուսակ 19-ում ներկայացված են առաջարկներ երկրորդ շարքի սխեմաների վերաբերյալ մեծահասակների և դեռահասների մոտ այն պայմաններում, երբ հարուցչի դեղակայունության որոշումը հասանելի չէ: Խորհուրդ է տրվում փոխել նվազագույնը երկու դեղ [8]:

Աղյուսակ 19

Երկրորդ շարքի նախընտրելի և այլընտրանքային սխեմաներ մեծահասակների և դեռահասների համար

Խմբեր	Առաջին շարքի անհաջող սխեմա ¹	Երկրորդ շարքի նախընտրելի սխեմա ²	Երկրորդ շարքի այլընտրանքային սխեմա
Մեծահասակներ և դեռահասներ	TDF ³ + 3TC (կամ FTC) + DTG ⁴	AZT + 3TC + ATV/r (կամ LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^{5,6,7}
	TDF + 3TC (կամ FTC) + EFV (կամ NVP)	AZT + 3TC + DTG ⁴	AZT + 3TC + ATV/r (կամ LPV/r կամ DRV/r) ^{5,6,7}
	AZT + 3TC + EFV (կամ NVP)	TDF ³ (կամ ABC) + 3TC (կամ FTC) + DTG ⁴	TDF ³ (կամ ABC) + 3TC (կամ FTC) + ATV/r (կամ LPV/r կամ DRV/r) ^{5, 6,7}
ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակ	Ռիֆաբուտինը հասանելի է	DTG ⁸ և ՊԻ-ներ պարունակող սխեմաներ	
	Ռիֆաբուտինը հասանելի չէ	DTG ⁹ և ՊԻ-ներ պարունակող սխեմաներ ¹⁰	

¹ Եթե ՊԻ-ներն օգտագործվում են առաջին շարքի սխեմաներում՝ ATV/r (կամ LPV/r, կամ DRV/r, կախված ցուցումներից) + TDF + 3TC (կամ FTC), ապա 2-րդ շարքում կիրառվում է AZT + 3TC + DTG սխեման:

² ՄԻԱՎ/վիրուսային հեպատիտ Բ համակցված վարակով պացիենտների մոտ, որոնց ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմայում եղել է տենոֆովիր+էմպրիցիտաբին կամ լամիվուդին, անհրաժեշտ է շարունակել այդ ՀՏՆԻ-ների օգտագործումը երկրորդ շարքի սխեմաներում հեպատիտ Բ-ի վիրուսի ընկճման և լյարդում բորբոքային պրոցեսի ռեակտիվացման վրանգի նվազեցման համար (օրինակ՝ AZT+TDF+FTC (կամ 3TC)+ATV/r (կամ LPV/r) կամ DTG):

³ TAF (տենոֆովիր ալաֆենամիդ) կարող է օգտագործվել որպես այլընտրանքային ՀՏՆԻ հատուկ իրավիճակներում մեծահասակների և դեռահասների համար:

⁴ Վերարտադրողական տարիքի կանանց և դեռահաս աղջիկներին նախքան DTG նշանակելը խորհուրդ է տրվում առաջարկել արդյունավետ հակաբեղմնավորում: Հերևոդականորեն հակաբեղմնավորում չկիրառող կամ հղիանալ ցանկացող կանանց DTG նշանակվում է, եթե կինը լիարժեքորեն տեղեկացված է նյարդային խողովակի զարգացման արատների հնարավոր վրանգի բարձրացման մասին (բեղմնավորման ժամանակ և մինչև առաջին եռամսյակի ավարտը): Եթե կինը հղիության մասին իմանում է առաջին եռամսյակից հետո, DTG-ով բուժում նշանակվում է կամ շարունակվում է հղիության ողջ ընթացքում:

⁵ RAL + LPV/r կարող է օգտագործվել որպես երկրորդ շարքի այլընտրանքային սխեմա մեծահասակների և դեռահասների համար:

- ⁶ Հատուկ իրավիճակներում դարունավիր/ռիպոնավիրը օգտագործվում են որպես այլընտրանքային ՊԻ-ներ:
- ⁷ Երբևիցե ՊԻ ստացած պացիենտների համար առաջարկվող DRV/r դեղաչափը պետք է լինի 600/100մգ օրը 2 անգամ:
- ⁸ ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներին DTG-ը և ռիֆաբուտինը նշանակվում են ստանդարտ դեղաչափերով:
- ⁹ ՄԻԱՎ/ՏԲ համակցված վարակով պացիենտներին DTG-ի և ռիֆամպիցինի համատեղ նշանակման ժամանակ կարիք կա բարձրացնելու DTG-ի դեղաչափը՝ 50 մգ օրը 2 անգամ, և այդ դեղաչափը խորհուրդ է տրվում շարունակել ևս երկու շաբաթ՝ ռիֆամպիցինի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո [10]:
- ¹⁰ Համաձայն մեծահասակների և դեռահասների համար առաջարկությունների՝ ՀՏԻ դասի նույն հիմնական դեղերի օգտագործումը և լուպինավիր/ռիպոնավիրի կրկնակի դեղաչափի (800մգ/200մգ՝ օրը 2 անգամ) կամ լուպինավիր/ ռիպոնավիրի ստանդարտ դեղաչափ ռիպոնավիրի լրացուցիչ ընտրված դեղաչափի հետ համատեղ (այսինքն՝ լուպինավիր/ռիպոնավիր 400մգ/400մգ՝ օրը 2 անգամ):

89. ՀՏԻ-ներից կազմված հիմքը ֆիքսված դեղաչափերով համակցման ձևով նախընտրելի տարբերակ է (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [9]:

90. DTG-ը ՀՏԻ-ների օպտիմալացված հիմքի հետ խորհուրդ է տրվում որպես ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի նախընտրելի սխեմա մեծահասակներին և դեռահասներին, որոնց մոտ ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեման եղել է անարդյունավետ և չի պարունակել DTG (պայմանական առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [11]:

91. ՀՏԻ-ների օպտիմալացված հիմք նշանակում է, որ պետք է օգտագործվի AZT, եթե TDF կամ ABC պարունակող սխեման անհաջող է և հակառակը: Եթե ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմայում չի եղել DTG, դրա օգտագործումը ՀՏԻ-ների օպտիմալացված հիմքի հետ ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում ավելի անվտանգ և արդյունավետ է, քան ՊԻ-ների օգտագործումը: Հաշվի առնելով մյուս առավելությունները՝ ավելի ցածր արժեքը, քիչ դեղային փոխազդեցությունները, դեղի քիչ քանակով ընդունումը, ֆիքսված դեղաչափերով համակցված դեղահատերի առկայությունը, մեկանգամյա ընդունումը ներկայումս հիմք են հանդիսանում

առաջարկելու DTG-ը որպես նախընտրելի դեղ ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում այն մեծահասակների և երեխաների համար, որոնց մոտ ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեմայում ՀՏՆԻ-ով կամ ՊԻ-ով բուժումն արդյունավետ չի եղել [11]:

Ուժեղացված ՊԻ-ները ՀՏՆԻ-երի օպտիմալացված հիմքի հետ խորհուրդ են տրվում որպես նախընտրելի դեղ ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում ՄԻԱՎ վարակով այն պացիենտներին, որոնց մոտ DTG պարունակող ՀՌՎ բուժման առաջին շարքի սխեման եղել է անարդյունավետ (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների միջին որակ) [11]:

92. DRV/r-ի ֆիքսված դեղաչափերով ջերմակայուն համակցումը այլընտրանքային տարբերակ է ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [9]:

93. RAL+LPV/r համակցումը կարող է լինել այլընտրանքային տարբերակ ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [9]:

94. ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաների ընտրության սկզբունքներն են՝

1) նվազագույն փոփոխությունը երկրորդ շարքի սխեմայի ընտրության ժամանակ մեկ կամ երկու նոր ՀՏՆԻ-ների ներառումն է.

2) եթե առաջին շարքի սխեման ներառել էր թիմիդինի անալոգ, խորհուրդ է տրվում ընտրել տենոֆովիր (նախընտրելի դեղ) կամ աբակավիր (այլընտրանքային դեղ), և ընդհակառակը, եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է ոչ թիմիդինային անալոգ, *խորհուրդ է տրվում* ընտրել զիդովուդին՝ լամիվուդինի համակցմամբ:

95. ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում ուժեղացված ՊԻ-ների նախընտրելի տարբերակներն են ատազանավիր/ռիտոնավիրի և լոպինավիր/ռիտոնավիրի համակցումները: Եթե հարուցիչն ունի առաջնային (փոխանցվող) կամ երկրորդային (ձեռքբերովի) կայունություն ՊԻ-ի նկատմամբ, կամ կա հիմք նման ենթադրության համար, ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ներից նախընտրելի է դարունավիր/ռիտոնավիրը [9]:

96. ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաների ընտրության սկզբունքներն են՝

1) երկրորդ շարքի սխեմայի անհաջողության դեպքում (ըստ վիրուսաբանական, իմունաբանական և կլինիկական չափանիշների) քննարկվում է բուժման երրորդ շարքի սխեմաներին անցնելու հարցը [9].

2) երրորդ շարքի սխեմաները պետք է պարունակեն նոր դեղեր նախկինում օգտագործվածների նկատմամբ խաչաձև կայունության առկայության նվազագույն ռիսկով՝ ինտեգրազայի ինհիբիտորներ, երկրորդ սերնդի ՀՏՈՆԻ-ներ և ՊԻ-ներ: Հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է կիրառել երկու կամ երեք ակտիվ դեղ, ցանկալի է նոր դասի, օրինակ՝ դարունավիր/ռիտոնավիր, ռալտեգրավիր, դոլուտեգրավիր [123-129], ինչպես նաև հնարավորության դեպքում օպտիմալացնել նուկլեոզիդային հենքը: Այսպիսի մոտեցումը բուժման ռեժիմի պահպանման պայմաններում շատ պացիենտների մոտ կրկին և երկար ժամանակով ապահովում է վիրուսաբանական պատասխան.

3) Դարունավիր/ռիտոնավիրի նկատմամբ գենետիկ պատնեշն ավելի բարձր է, քան լոպինավիր/ռիտոնավիրը, իսկ արդյունավետությունը, համաձայն եղած տվյալների, համադրելի է լոպինավիր/ռիտոնավիրի արդյունավետությանը կամ գերազանցում է այն [130]: Դարունավիր/ռիտոնավիրը ՊԻ-ի նախընտրելի տարբերակ է լոպինավիր/ռիտոնավիրով և ատազանավիր/ռիտոնավիրով բուժման անհաջողության դեպքում.

4) երրորդ շարքի նախընտրելի սխեման է դարունավիր/ռիտոնավիրը համակցված DTG-ի և 1-2 ՀՏՆԻ-ի հետ.

5) Ռալտեգրավիրը կարող է կիրառվել միայն այլ ակտիվ դեղերի համակցությամբ [131-133]: Ռալտեգրավիրը չի կարող փոխարինել ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ն ՀՌՎ բուժման ուշ փուլերում [134].

6) Դոլուտեգրավիրն ունի ավելի բարձր արդյունավետություն, քան ռալտեգրավիրը: Եթե առկա է դեղակայունություն ԻԻ-ի նկատմամբ, դեղաչափն անհրաժեշտ է դարձնել 50 մգ-ից օրը 2 անգամ [135].

7) Եթե ՄԻԱՎ-ի ենթատեսակն ունի տրոպիզմ CCR5 կոռեցեպտորներ ունեցող բջիջների նկատմամբ, կարելի է օգտագործել մարավիրոկ [136]: Պահեստային սխեմա կազմելիս խորհուրդ է տրվում խուսափել երկու և ավելի ՊԻ-ների համակցումից (բացի

ոհտոնավիրով ուժեղացվածից), 2 և ավելի ՀՏՈՆԻ-ների և 3-ից ավելի ՀՏՆԻ-ների համակցումից.

8) պահեստային են կոչվում այն սխեմաները, որոնք ներառում են անգամ մասնակի դեղակայուն ենթատեսակների նկատմամբ ակտիվ դեղեր: Նման իրավիճակում չափազանց ցանկալի է դեղակայունության որոշումը: Որոշ դեպքերում նախընտրելի է մի քանի ամիս հետաձգել պահեստային սխեմային անցումը, թեև դա կարող է վտանգավոր լինել, հատկապես CD4+ լիմֆոցիտների ցածր քանակի դեպքում: Որոշ պացիենտների մոտ արդյունավետ բուժման բոլոր հնարավոր տարբերակները լինում են սպառված, և ՀՌՎ բուժման որևէ սխեմա չի ապահովում երկարատև վիրուսաբանական պատասխան: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է փորձել գտնել դեղերի լավագույն համակցում, որպեսզի նույնիսկ ՄԻԱՎ-ի վերարտադրությունը չճնշվելու դեպքում հնարավոր լինի հասնել իմունաբանական և կլինիկական վիճակի լավացման[8].

9) ՀՌՎ բուժումը նման իրավիճակներում չեն դադարեցնում [137], քանի որ ամեն դեպքում այն օգտակար է և հավանաբար թույլ է տալիս կանխել կամ դանդաղեցնել CD4+ լիմֆոցիտների քանակի իջեցումը:

97. Բուժման ընդհատումները բարձրացնում են ՄԻԱՎ վարակի պրոգրեսիվելու և ներքին օրգանների ծանր ախտահարումների զարգացման վտանգը, ինչպես նաև հանգեցնում են ՄԻԱՎ-ի կայուն ենթատեսակների առաջացման [137-143]: Պացիենտներին անհրաժեշտ է բացատրել, որ նրանք միշտ պետք է ունենան դեղերի անհրաժեշտ պաշար, որպեսզի ոչ մի իրավիճակում ՀՌՎ բուժումը չդադարեցվի, և որ անձամբ իրենք պետք է հոգ տանեն դրա համար: Եթե ինչ-որ պատճառով ՄԻԱՎ վարակով պացիենտը ստիպված է դադարեցնել ՀՌՎ բուժումը, ապա խորհուրդ է տրվում դա անել բուժանձնակազմի հսկողությամբ: Եթե սխեման պարունակում է ՀՏՈՆԻ-ներ, խորհուրդ է տրվում հետևել դրանց նկատմամբ ՄԻԱՎ-ի կայուն ենթատեսակների առաջացման վտանգի նվազեցմանն ուղղված մոտեցումներից որևէ մեկին [144]: Դրանք են՝

1) աստիճանական մոտեցում. ՀՏՈՆԻ-ն հանում են ՀՏՆԻ-ն հանելուց մեկ շաբաթ առաջ (ՀՏՈՆԻ-ի նկատմամբ կայունության զարգացման վտանգն այս դեպքում մնում է, բայց հավանաբար այն զգալիորեն ավելի ցածր է).

2) փոխարինող մոտեցում. ՀՏՈՆԻ-ն փոխարինում են ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ով և երեք շաբաթ անց միանգամից հանում են բոլոր ՀՌՎ դեղերը [8]:

98. Քրոնիկ հեպատիտ Բ ունեցող ՄԻԱՎ վարակով պացիենտների մոտ հեպատիտ Բ-ի վիրուսի նկատմամբ ակտիվ ՀՌՎ դեղերը հանելուց հետո կարող է ակտիվանալ այդ վիրուսի վերարտադրությունը և վատանալ լյարդի ֆունկցիան [145-148]: ՀՌՎ բուժումը դադարեցնելուց հետո ՄԻԱՎ վարակը պրոգրեսիվում է ավելի արագ, քան ՀՌՎ բուժումը դեռևս սկսած չլինելու դեպքում: ՀՌՎ դեղերը հանելուց հետո առաջին 4-6 շաբաթների ընթացքում ՎԾ-ն սկսում է բարձրանալ, իսկ CD4+ լիմֆոցիտների քանակն առաջին 3-8 ամիսների ընթացքում հասնում է նախքան ՀՌՎ բուժումն սկսելը եղած մակարդակին: Մոտավորապես նույն ժամանակահատվածում բարձրանում է նաև հեպատիտ Բ-ի վիրուսի ԴՆԹ-ի խտությունը, եթե ՄԻԱՎ վարակով պացիենտն ունի նաև քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ Բ [148]: Բուժման ընդհատումը կարող է հանգեցնել նաև սուր ՄԻԱՎ վարակի փուլին բնորոշ ախտանիշների արտահայտման և թրոմբոցիտոպենիայի [149, 150]:

99. Երեխաների ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 20-ում:

Աղյուսակ 20

Երեխաների ՀՌՎ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներ

Խմբեր	Առաջին շարքի չհաջողված սխեմա	Երկրորդ շարքի նախընտրելի սխեմա	Երկրորդ շարքի այլընտրանքային սխեմա
Երեխաներ և մանուկներ	ABC + 3TC + DTG ¹	AZT+ 3TC + LPV/r (կամ ATV/r ²)	AZT + 3TC + DRV/r ³
	ABC (կամ AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (կամ ABC) + 3TC + DTG ¹	AZT (կամ ABC) + 3TC + RAL ⁴
	ABC (կամ AZT) + 3TC + EFV	AZT (կամ ABC) + 3TC + DTG ¹	AZT (կամ ABC) + 3TC + LPV/r (կամ ATV/r ²) ⁵
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ¹	ABC + 3TC + LPV/r (կամ ATV/r ²) ⁵

¹ DTG նշանակվում է 4 շաբաթական բարձր և 3 կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաներին, 20 կգ-ից ավել քաշ ունեցող երեխաներին նշանակվում է մեծահասակների համար

նախատեսված 50 մգ դեղահատերը: TAF-ը (տենոֆովիր ալաֆենամիդ) կարող է օգտագործվել որպես այլընտրանքային ՀՏՆԻ 25 կգ-ից ոչ պակաս քաշ ունեցող երեխաների համար [10]:

²ATV/r-ը կարող է օգտագործվել որպես LPV/r-ի այլընտրանք՝ 3 ամսականից մեծ երեխաների համար, սակայն անհրաժեշտ է հաշվի առնել 6 տարեկանից փոքր երեխաների համար հարմար դեղաձևերի սահմանափակ առկայությունը, ֆիքսված դեղաչափերով համակցված տարբերակների բացակայությունը և առանձին ռիտոնավիրի նշանակման անհրաժեշտությունը:

³ DRV-ը խորհուրդ չի տրվում օգտագործել 3 տարեկանից փոքր երեխաների համար և անհրաժեշտ է համակցել ռիտոնավիրի համապատասխան դեղաչափի հետ:

⁴ RAL-ը պետք է լինի նախընտրելի դեղ երեխաների երկրորդ շարքի սխեմաներում, որոնց համար անհասանելի են DTG-ի հաստատված դեղաչափերը:

⁵ Սա վերաբերվում է այն երեխաներին, որոնց համար հասանելի են DTG-ի հաստատված դեղաչափերը: ATV/r-ը կամ LPV/r-ը պետք է մնան որպես նախընտրելի դեղեր երեխաների երկրորդ շարքի սխեմաներում, որոնց համար անհասանելի են DTG-ի հաստատված դեղաչափերը:

100. Եթե առաջին շարքի սխեման ներառում էր զիդովուդին+լամիվուդին, ապա երկրորդ շարքի սխեմայի համար նախընտրելի կլինի աբակավիր+լամիվուդին [90]: ՀՏՆԻ պարունակող սխեմաների համեմատ ՊԻ պարունակող սխեմաների անհաջողությունն ավելի հազվադեպ է կապված լինում դեղակայունության զարգացման հետ: Այս դեպքում անհաջողության առավել հավանական պատճառը բուժման կարգի խախտումն է: Ահա թե ինչու նոր սխեմա նշանակելուց առաջ խորհուրդ է տրվում գնահատել բուժման կարգի պահպանումը: Եթե կատարվում է դեղակայունության հետազոտություն, ապա ՀՏՆԻ-ներից նոր հիմք ընտրում են այդ հետազոտության արդյունքների հիման վրա: Եթե այդպիսի հետազոտություն չի կատարվում, ապա ՀՌՎ դեղերն ընտրում են ըստ ներկայացված առաջարկությունների՝

1) երեք ՀՏՆԻ-ներից բաղկացած սխեմայի անհաջողության դեպքում դեղերի ընտրությունն ավելի լայն է, քանի որ ՀՌՎ դեղերի երկու երեք կարևորագույն դասերի ներկայացուցիչները՝ ԻԻ-ները, ՀՏՆԻ-ները և ՊԻ-ները, դեռ չեն օգտագործվել: Երկրորդ շարքի սխեմայի մեջ անպայման ներառել ԻԻ կամ ՊԻ: ՊԻ-ների բավարար կոնցենտրացիան ապահովելու համար խորհուրդ է տրվում դրանք ուժեղացնել ռիտոնավիրով [73]: Եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է DTG, ապա բուժման

անհաջողության դեպքում երկրորդ շարքի սխեմայում խորհուրդ է տրվում ներառել ՊԻ/n+2<SՆԻ: Նախընտրելի ՊԻ է LPV/r և ATV/r.

2) եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է ՊԻ/n, ապա բուժման անհաջողության դեպքում երկրորդ շարքի սխեմայում խորհուրդ է տրվում ներառել ԻԻ +2<SՆԻ: Նախընտրելի ԻԻ է դոլուտեգրավիրը.

3) եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է <SՈՆԻ, ապա բուժման անհաջողության դեպքում երկրորդ շարքի սխեմայում խորհուրդ է տրվում ներառել ԻԻ կամ ՊԻ/n +2<SՆԻ: Նախընտրելի ՊԻ է LPV/r և ATV/r [9].

4) եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է զիդովուդին+լամիվուդին համակցումը, ապա երկրորդ շարքի սխեմայի համար 2 <SՆԻ-ներից բաղկացած նախընտրելի հիմք են աբակավիր+լամիվուդին համակցումը.

5) եթե առաջին շարքի սխեման ներառել է աբակավիր+լամիվուդին համակցումը, ապա երկրորդ շարքի սխեմայի համար 2 <SՆԻ-ներից բաղկացած նախընտրելի հիմք է զիդովուդին+լամիվուդին համակցումը:

101. DTG-ն <SՆԻ-ների օպտիմալացված հիմքի հետ խորհուրդ է տրվում որպես նախընտրելի դեղ <Ռ-Վ բուժման երկրորդ շարքի սխեմաներում այն երեխաներին (տարիքին և քաշին համապատասխան դեղաչափով DTG-ի առկայության դեպքում), որոնց մոտ <Ռ-Վ բուժման առաջին շարքի սխեման եղել է անարդյունավետ և չի պարունակել DTG (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ):

102. ABC+3TC ներառող առաջին շարքի սխեմայի անհաջողության պարագայում երկրորդ շարքի համար նախընտրելի <SՆԻ-ներ են AZT+3TC (ուժեղ առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [9]: Անհրաժեշտ է մշակել երրորդ շարքի <Ռ-Վ բուժման սխեմաներ (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ):

103. Երրորդ շարքի սխեմաները պետք է ներառեն նոր դեղեր նախկինում օգտագործվածների հետ խաչաձև կայունության նվազագույն վտանգով, ինչպիսիք են ԻԻ, ՊԻ, երկրորդ սերնդի <SՈՆԻ (պայմանական առաջարկ, ապացույցների ցածր որակ) [9]:

104. Երեխաների համար երրորդ շարքի սխեման ներառում է դարունավիր/ռիտոնավիր+2ՀՏՆԻ, դոլուտեգրավիր կամ ռալտեգրավիր +2ՀՏՆԻ, դարունավիր/ռիտոնավիր+դոլուտեգրավիր կամ ռալտեգրավիր \pm 1-2ՀՏՆԻ [9]:

105. Պացիենտներին, որոնք ունեցել են երկրորդ շարքի բուժման անհաջողություն, և որոնց համար չկան նոր ՀՌՎ դեղեր, խորհուրդ է տրվում շարունակել բուժումը տանելի սխեմայով (պայմանական առաջարկ, ապացույցների շատ ցածր որակ) [9]:

106. Մեծահասակների (ներառյալ վերարտադրողական տարիքի կանայք, հղիներ և դեռահաս աղջիկներ) և երեխաների ՀՌՎ բուժման առաջին, երկրորդ և երրորդ շարքի սխեմաները ներկայացված են աղյուսակ 21-ում:

Աղյուսակ 21

Մեծահասակների, դեռահասների և երեխաների ՀՌՎ բուժման առաջին, երկրորդ և երրորդ շարքի սխեմաներ [10]

Խմբեր	Առաջին շարքի սխեմաներ	Երկրորդ շարքի սխեմաներ	Երրորդ շարքի սխեմաներ
Մեծահասակներ և դեռահասներ ^{1, 2}	2 ՀՏՆԻ+DTG ³	2 ՀՏՆԻ+(ATV/r կամ LPV/r)	DRV/r ^{8,9} \pm DTG ¹⁰ +1-2 ՀՏՆԻ Ստուգել գենոտիպային պրոֆիլը օպտիմալ ՀՌՎ բուժման ընտրության համար, եթե LPV-ը օգտագործվել է 2-րդ շարքում
		2 ՀՏՆԻ+ DRV/r	Ստուգել գենոտիպային պրոֆիլը օպտիմալ

			ՀՌՎ բուժման ընտրության համար
	2 ՀՏՆհ+EFV ⁴	2 ՀՏՆհ+DTG ³	DRV/r ^{8,9} , ATV/r կամ LPV/r ± DTG ¹⁰ +2 ՀՏՆհ
Երեխաներ	2 ՀՏՆհ+DTG	2 ՀՏՆհ+(ATV/r ⁵ կամ LPV/r)	DRV/r ^{8,9} ± DTG ¹⁰ +1-2 ՀՏՆհ Ստուգել գենոտիպային պրոֆիլը օպտիմալ ՀՌՎ բուժման ընտրության համար 3 տարեկանից փոքրերի մոտ
	2 ՀՏՆհ+LPV/r	2 ՀՏՆհ+DTG ⁶	DRV/r ^{8,9} ± DTG ¹⁰ +1-2 ՀՏՆհ Ստուգել գենոտիպային պրոֆիլը օպտիմալ ՀՌՎ բուժման ընտրության համար 3 տարեկանից փոքրերի մոտ
	2 ՀՏՆհ+ՀՏՈՆհ	2 ՀՏՆհ+DTG ⁷	DRV/r ^{8,9} , ATV/r կամ LPV/r ± DTG ¹⁰ +2 ՀՏՆհ

¹ ՀՏՆհ-երի օպտիմալացված հիմք նշանակում է, որ պետք է օգտագործվի AZT, եթե TDF կամ ABC պարունակող սխեման անհաջող է և հակառակը:

- ² Համապատասխանաբար, եթե ՊԻ-ները օգտագործվում են առաջին շարքի սխեմաներում՝ ATV/r (կամ LPV/r, կամ DRV/r, կախված ցուցումներից) + TDF + 3TC (կամ FTC), ապա 2-րդ շարքում կիրառվում է AZT + 3TC + DTG սխեման:
- ³ Վերարտադրողական փարիքի կանանց և դեռահաս աղջիկներին նախքան DTG նշանակելը խորհուրդ է տրվում առաջարկել արդյունավետ հակաբեղմնավորում: Հեղուղականորեն հակաբեղմնավորում չկիրառող կամ հղիանալ ցանկացող կանանց DTG նշանակվում է, եթե կինը լիարժեքորեն տեղեկացված է նյարդային խողովակի զարգացման արատների հնարավոր վրանգի բարձրացման մասին (բեղմնավորման ժամանակ և մինչև առաջին եռամսյակի ավարտը): Եթե կինը հղիության մասին իմանում է առաջին եռամսյակից հետո, DTG-ով բուժում նշանակվում է կամ շարունակվում է հղիության ողջ ընթացքում:
- ⁴ Եթե EFV-ի կամ NVP-ի նկատմամբ դեղակայունության մակարդակը բնակչության շրջանում $\geq 10\%$ է, ապա EFV-ին այլընտրանքային փարբերակների ընտրությունը կատարվում է դեղերի առկայության և տոքսիկության մակարդակը հաշվի առնելով:
- ⁵ ATV/r-ը կարող է օգտագործվել որպես LPV/r-ի այլընտրանք՝ 3 ամսականից մեծ երեխաների համար, սակայն անհրաժեշտ է հաշվի առնել 6 փարեկանից փոքր երեխաների համար հարմար դեղաձևերի սահմանափակ առկայությունը, ֆիքսված դեղաչափերով համակցված փարբերակների բացակայությունը և առանձին դիտոնավիրի նշանակման անհրաժեշտությունը:
- ⁶ DTG -ը պետք է լինի նախընտրելի դեղ երեխաների երկրորդ շարքի սխեմաներում [10]:
- ⁷ ATV/r-ը կամ LPV/r-ը պետք է մնան որպես նախընտրելի դեղեր երեխաների երկրորդ շարքի սխեմաներում, որոնց համար անհասանելի են DTG-ի փարիքային և քաշային հաստատված դեղաչափերը:
- ⁸ Երբևիցե ՊԻ ստացած պացիենտների համար առաջարկվող DRV/r դեղաչափը պետք է լինի 600/100 մգ օրը 2 անգամ:
- ⁹ Երեք փարեկանից փոքր երեխաներին խորհուրդ չի տրվում օգտագործել DRV/r:
- ¹⁰ Երրորդ շարքի սխեմաներում DTG-ը խորհուրդ է տրվում նշանակել օրը 2 անգամ, եթե նախկինում դիտվել է բուժման անարդյունավետություն ինտեգրազայի ինհիբիտորների օգտագործումից:

7. ՀՌՎ ԴԵՂԵՐԻ ԴԵՂԱԶԱՓԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ՀԱՏՈՒԿ ԻՐԱՎԻՃԱԿՆԵՐՈՒՄ

107. Երիկամային և լյարդային անբավարարությունների ժամանակ կիրառվում են ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերի շտկման մոտեցումներ (աղյուսակներ 22-23):

ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերի շտկումը երիկամային անբավարարության ժամանակ

ՀՌՎ դեղ	Կծիկային ֆիլտրացիայի արագություն (մլ/րոպե)*				
ՀՏՆԻ	>50	30-49	10-29	<10	Հեմոդիալիզ
ABC	300 մգ 12 ժամը մեկ	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում			
FTC	200 մգ 24 ժամը մեկ	200 մգ 48 ժամը մեկ	200 մգ 72 ժամը մեկ	200 մգ 96 ժամը մեկ	200 մգ 96 ժամը մեկ
3TC	300 մգ 24 ժամը մեկ	150 մգ 24 ժամը մեկ	100 մգ 24 ժամը մեկ	50-25 մգ 24 ժամը մեկ	50-25 մգ 24 ժամը մեկ
TDF	300 մգ 24 ժամը մեկ	300 մգ 48 ժամը մեկ	խորհուրդ չի տրվում	խորհուրդ չի տրվում	խորհուրդ չի տրվում
			300 մգ 72-96 ժամը մեկ, եթե չկա այլընտրանք	300 մգ 7 օրը մեկ, եթե չկա այլընտրանք	300 մգ 7 օրը մեկ, եթե չկա այլընտրանք
AZT	300 մգ 12 ժամը մեկ	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում		100 մգ 8 ժամը մեկ	100 մգ 8 ժամը մեկ
ABC/3TC	600/300 մգ 24 ժամը մեկ	Օգտագործել ոչ համակցված տարբերակով			
AZT/3TC	300/150 մգ 12 ժամը մեկ				
ABC/3TC/AZT	300/150/300 մգ 12 ժամը մեկ				
TDF/FTC	300/200 մգ 24 ժամը մեկ	300/200 մգ 48 ժամը մեկ	Օգտագործել ոչ համակցված տարբերակով		
ՀՏՆԻ					
EFV	600 մգ 24 ժամը մեկ	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում			

ETV	200 մգ 12 ժամը մեկ	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
NVP	200 մգ 12 ժամը մեկ	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
TDF/FTC/EFV	300/200/600 մգ 24 ժամը մեկ	Չօգտագործել

*Կծիկային ֆիլտրացիայի արագության հաշվարկը՝

Կրեատինինի կորագծի նորմալ չափերը

Տղամարդիկ- 97-137մլ/վրկ

Կանայք- 88-128մլ/վրկ

Կրեատինինի կորագծի հաշվարկը

Կշիռ (կգ) x (140-տարիք) x (հաստատուն)

Շիճուկի կրեատինին (μmol/L)

Հաստատունը=1.23¹ տղամարդկանց համար և 1.04¹ կանանց համար

Օրինակ՝ 46 տարեկան, 50կգ Մ/Զ-ով կին

պացիենտի շիճուկի կրեատինինը=212 μmol/L

Քայլ 1. Հաշվել կրեատինինի կորագիծը

$50 \times (140-46) \times (1.04) / 212 = 23.0$ մլ/վրկ

Աղյուսակ 23

ՀՌՎ դեղերի դեղաչափերի շտկումը լյարդային անբավարարության ժամանակ

ՀՏՆԻ	
ABC	Չայլդ-Պյուի A դաս՝ 200մգ-ից օրը 2 անգամ (օգտագործել օրալ լուծույթ)
	Չայլդ-Պյուի B կամ C դաս՝ հակացուցված է

FTC	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
3TC	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
TDF	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
TDF/FTC	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
AZT	Չայլը-Պյուի C դաս՝ կրճատել դեղաչափը 50%-ով կամ կրկնապատկել դեղաչափի ընդունման ինտերվալը
ՀՏՈՆԻ	
EFV	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
TDF/FTC/EFV	
ETV	Չայլը-Պյուի A կամ B դաս՝ չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
	Չայլը-Պյուի C դաս՝ տվյալներ չկան
NVP	Չայլը-Պյուի B կամ C դաս՝ հակացուցված է
ՊԻ	
ATV	Չայլը-Պյուի B դաս՝ 300 մգ օրական
	Չայլը-Պյուի C դաս՝ խորհուրդ չի տրվում
	RTV-ով ուժեղացում խորհուրդ չի տրվում Չայլը-Պյուի B կամ C դասի ժամանակ
DRV	Չայլը-Պյուի A կամ B դաս՝ չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
	Չայլը-Պյուի C դաս՝ խորհուրդ չի տրվում
LPV/r	Չկան դոզավորման խորհուրդներ
TPV	Չայլը-Պյուի A դաս՝ օգտագործել զգուշորեն
	Չայլը-Պյուի B կամ C դաս՝ հակացուցված է
Միաձուլման ինհիբիտորներ	
ENF	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
CCR5 կոռեցեպտորների պաշարիչներ	
MVC	Չկան դոզավորման խորհուրդներ
ԻԻ	
RAL	Չի պահանջվում դեղաչափի շտկում

DTG	Չայլդ-Պյուի A կամ B դաս՝ չի պահանջվում դեղաչափի շտկում
	Չայլդ-Պյուի C դաս՝ տվյալներ չկան

8. ՀՌՎ ԴԵՂԵՐԻՑ ԱՌԱՋԱՑՈՂ ԿՈՂՄՆԱԿԻ ԵՐԵՎՈՒՅԹՆԵՐ

108. ՀՌՎ դեղերից հաճախ առաջանում են արագ միջամտություններ պահանջող կողմնակի երևույթներ (աղյուսակ 24): Դրանք կարելի է բաժանել կատեգորիաների՝ ըստ ներքոնշյալ չափանիշների՝

1) առաջացման ժամանակը՝ վաղ (բուժման առաջին շաբաթների ընթացքում) կամ հեռավոր (մի քանի ամիս կամ տարի անց)։

2) հաճախականությունը՝ հաճախակի (պացիենտների ավելի քան 10%-ի մոտ), տարածված (2-10%) կամ հազվադեպ (2%-ից ավելի քիչ)։

3) ծանրությունը՝ կյանքին սպառնացող, ծանր, միջին ծանրության և թեթև։

4) դարձելիությունը՝ անցողիկ (ախտանիշների ինքնուրույն անհետացում ՀՌՎ դեղերի շարունակվող ընդունման ֆոնին) կամ ոչ անցողիկ (ախտանիշներն անհետանում են միայն դրանք առաջացնող դեղի ընդունումը դադարեցնելուց հետո)։

5) դեղի գործածումը դադարեցնել պահանջող (անդարձելի կողմնակի ազդեցություններ՝ անկախ ռեակցիայի ծանրությունից և ծանր դարձելի ռեակցիաներ) կամ դեղի գործածումը դադարեցնել չպահանջող (թեթև և միջին ծանրության դարձելի ռեակցիաներ) [8]:

ՀՌՎ դեղերի կողմնակի ազդեցությունները և դրանց վերացման ուղիները

ՀՌՎ դեղեր	Բնութագիր	Մոտեցում
Հեպատոտոքսիկություն (յարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում)		
<p>ՀՏՈՆԻ(նևիրապին) ՊԻ Մարավիրոկ</p>	<p>1) Լյարդային ֆերմենտների ակտիվության այլ պատճառներով չբացատրվող բարձրացում 2) ՀՏՈՆԻ-ների համար՝ 8-15%, ՊԻ-ների համար՝ավելի քիչ 3) Հաճախականությունը բարձր է յարդի հիվանդություններ, քրոնիկ հեպատիտներ Բ և Ց ունեցողների, ակոհոլամոլությամբ տառապողների, ինչպես նաև այլ հեպատոտոքսիկ դեղեր (օրինակ՝ ռիֆամպիցին) ընդունողների մոտ 4) Օրեր կամ շաբաթներ անց (նևիրապին) կամ էլ շաբաթներ ու ամիսներ անց (այլ դեղեր)</p>	<p>ա. Լյարդային ֆերմենտների ակտիվության կանոնավոր որոշում բ. ՀՏՈՆԻ-ների կամ ՊԻ-ների ընդունումը շարունակելու դեպքում այդ ցուցանիշների մակարդակը հաճախ նորմալանում է գ. Ծանր կամ համառ դեպքերում ՀՏՈՆԻ-ն փոխարինում են ՊԻ-ով</p>
Գերզգայունություն (կյանքին սպառնացող, դեղի կրկնակի նշանակման ժամանակ՝ անաֆիլակտիկ շոկ)		
<p>Աբակավիր Նևիրապին Իֆավիրենց Էտրավիրին</p>	<p>1) Տենդևցան, թուլություն և սրտխառնոց 2) 5% (>50% HLA B*5701 ալելը կրողների մոտ արակավիրի դեպքում)</p>	<p>ա. Մաշկի կանոնավոր զննումներ, խուսափել ցան առաջացնող այլ դեղերի հետ համատեղ նշանակումից</p>

Դարունավիր/ռիտոնավիր	<p>3) Դարունավիրի դեպքում ռիսկի գործոն է հանդիսանում ալերգիանսուլ ֆանիլամիդային դեղերի նկատմամբ</p> <p>4) 6 շաբաթ անց՝ հազվադեպ</p>	<p>բ. Հանել աբակավիրը, եթե գերզգայունությունը միանգամայն հավանական է, դեղն այլևս չեն կիրառում</p> <p>գ. Աբակավիրի փոխարինում տենոֆովիրով, զիդովուդինով</p>
----------------------	---	--

Դեղնուկ (հիպերբիլիռուբինեմիա առանց լյարդի ֆունկցիայի խանգարման)

Ատազանավիր	<p>1) Անուղղակի բիլիռուբինի մակարդակի բարձրացում առանց լյարդային ֆերմենտների ակտիվության փոփոխության (վտանգավոր չէ, հնարավոր է քոր, լյարդի վնասումը բացակայում է, անցողիկ ռեակցիա)</p> <p>2) 5% (հիպերբիլիռուբինեմիա դիտվում է ատազանավիր ստացող պացիենտների մեծամասնության մոտ)</p> <p>3) Բուժման առաջին օրերին կամ շաբաթներին</p> <p>4) Հաճախականությունը բարձր է լյարդի հիվանդություններ, քրոնիկ հեպատիտներ Բ և Ց ունեցողների, ակոհոլամոլությամբ տառապողների, ինչպես նաև այլ հեպատոտոքսիկ դեղեր ընդունողների մոտ</p> <p>5) ԷԿԳ-ի</p>	<p>ա. Կլինիկական ախտանիշների հսկում</p> <p>բ. Ռիտոնավիրով ուժեղացված այլ ՊԻ-երով փոխարինում միայն անտանելիության դեպքում</p> <p>գ. Օգտագործել զգուշությամբ հաղորդականության խանգարումների ժամանակ, միաժամանակ այլ դեղերի հետ օգտագործելիս, որոնք կարող են հանգեցնել PQ և QRS ինտերվալի երկարացման</p>
------------	---	---

	6) շեղումներ (PQ և QRS ինտերվալի երկարում)	
Ստամոքսաղիքային խանգարումներ		
Լոպինավիր/ռիտոնավիր, Զիդովուդին	<ol style="list-style-type: none"> 1) Սրտխառնոց և փսխում (զիդովուդին), լուծ (ՊԻ) 2) Տարածված կողմնակի ազդեցություն 3) Առաջին դեղաչափից հետո 4) Զիդովուդինից առաջացած սրտխառնոցը, փսխումը սովորաբար անցողիկ են, իսկ լուծը՝ ոչ 	<p>ա. Բացառում են մյուս պատճառները (ստամոքս-աղիքային վարակներ, խոցեր)</p> <p>բ. Լուծի այլ պատճառները բացառելուց հետո նշանակում են լուպերամիդ, նպատակահարմար է փոխել լուծ առաջացնող ՀՌՎ դեղը, սրտխառնոցի և փսխման ժամանակ օգտագործում են մետոկլոպրամիդ և օնդանսետրոն</p>
Ինսուլինառեզիստենտություն և շաքարային դիաբետ		
Զիդովուդին	<ol style="list-style-type: none"> 1) Գլյուկոզայի նկատմամբ տոլերանտության խանգարում, գլյուկոզայի մակարդակի բարձրացում անոթի վիճակում 2) 1-5% 3) Բուժումն սկսելուց ամիսներ անց (ռիսկի գործոններ՝ ընտանեկան անամնեզում շաքարային դիաբետ և ճարպային բջջանքի ավելցուկ ներքին օրգաններում) 	<p>ա. Անոթի վիճակում գլյուկոզայի մակարդակի որոշում շիճուկում</p> <p>բ. Համապատասխան սննդակարգ և ֆիզիկական ակտիվություն, գլյուկոզայի մակարդակի նորմալացման համար նշանակում են մեթֆորմինկամինսուլինաթերապիա</p> <p>գ. Զիդովուդինը փոխարինում են տենոֆովիրով կամ աբակավիրով, խուսափում են ինդինավիրի կիրառումից</p>
Լակտացիդոզ (սպառնումէկյանքին) կամ ծանր հեպատոմեգալիա հիպերսպեալոզով		

<p>Վտանգի նվազման կարգով՝ զիդովուդին տենոֆովիր</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Սրտխառնոց, փսխում, նիհարում, թուլություն, պանկրեատիտ, բազմաօրգանային անբավարարություն, մեծահասակների շնչառական դիսթրես համախտանիշ 2) Սովորաբար բուժումն սկսելուց ամիսներ անց, հատկապես ճարպակալմամբ կանանց, հղիների և այն պացիենտների մոտ, ովքեր միաժամանակ ստանում են ռիբավիրին (հակացուցված է) 	<p>ա. Կլինիկական ախտանիշների հսկում Լակտացիդոզի կասկածի դեպքում որոշում են վաղ լաբորատոր ցուցանիշները (լակտատ, կրեատինֆոսֆոկինազ, HCO3)</p> <p>բ. Կլինիկական դրսևորումների ժամանակ նշանակում են նատրիումի բիկարբոնատ</p> <p>գ. Դեղը փոխարինում են աբակավիրով, տենոֆովիրով, լամիվուդինով, էմտրիցիտաբինով կամ նշանակում են ՀՏՆԻ չպարունակող սխեմա</p>
--	--	--

Լիպոդիսպրոֆիա

<p>Լիպոատրոֆիա՝ զիդովուդին Լիպոհիպերտրոֆիա՝ ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ներ և այլ ՀՌՎ դեղեր</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ենթամաշկային ճարպային բջջանքի հաստության նվազում (հատկապես տեսանելի է դեմքի, հետույքի և վերջույթների շրջանում) 2) Զարգանում է համարյա բոլոր պացիենտների մոտ, ովքեր բավականաչափ երկար են ստանում ՀՌՎ բուժում 3) Սովորաբար բուժումն սկսելուց ամիսներ և տարիներ անց 4) Որովայնի շրջագծի, կրծքագեղծի չափերի մեծացում կամ ճարպի ներդրում իրանի վերին 	<p>ա. Կլինիկական ախտանիշների հսկում</p> <p>բ. Զիդովուդինը փոխարինում են տենոֆովիրով կամ աբակավիրով. վերականգնումն ընթանում է դանդաղ (երբեմն շարունակվում է տարիներ)</p> <p>գ. Եթե լիպոատրոֆիան անդարձելի է, կարելի է կիրառել ներարկային ֆիլլերներ</p> <p>դ. Չափերի որոշում և համեմատում ելքային տվյալների հետ</p> <p>ե. Սննդակարգ և ֆիզիկական ակտիվություն, ծանր դեպքերում դեղի փոխարինում ՀՏՆԻ-ով.</p>
--	---	---

	<p>հատվածում («ցլիսապատ»), ի տարբերություն ճարպակալման՝ ճարպը կուտակվում է անհամաչափ</p> <p>5) Հազվադեպ կողմնակի ազդեցություն է, զարգանում է բուժումն սկսելուց ամիսներ հետո</p>	<p>«ցլի սապատը» հեռացվում է վիրաբուժական մեթոդներով, բայց սովորաբար կրկնվում է</p>
--	---	--

ԿՆՀ-ի կողմից խանգարումներ

<p>Իֆավիրենց</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) ԿՆՀ-ի վրա տոքսիկ ազդեցություն՝ քնի խանգարումների, պաթոլոգիական երազների, դեպրեսիայի կամ խառնաշփոթ գիտակցության ձևով, ցնցումներ՝ անամնեզում ցնցումային սինդրոմի առկայության դեպքում, նախկինում ունեցած հոգեկան հիվանդությունների կամ դեպրեսիայի սրացում 2) Ավելի քան 50%-ի մոտ 3) Առաջին դեղաչափից հետո 4) Ցերեկային ժամերին ընդունումից հետո 5) Պացիենտների մեծամասնության մոտ հետագա օրերի կամ շաբաթների ընթացքում ախտանիշներն աստիճանաբար թուլանում են 	<p>ա. Պացիենտների նախազգուշացում, հոգեբուժական անամնեզ, հոգեբույժի կոնսուլտացիա</p> <p>բ. Դեղի՝ գործածությունից հանում սովորաբար չի պահանջվում</p> <p>գ. Մնացորդային (ավելի թույլ արտահայտված) ախտանիշները կարող են պահպանվել և հետագայում պահանջել ՀՌՎ բուժման սխեմայի վերանայում</p>
------------------	---	--

Լյարդինեկրոզ (սպառնում է կյանքին)		
Նևիրապին	<p>1) Տենդ, ցան (50%), սրտխառնոց, փսխում, էոզինոֆիլիա, ԱլԱՏ-ի և ԱսԱՏ-ի ակտիվության բարձրացում</p> <p>2) Նևիրապին ստացող 1-2% պացիենտների մոտ հաճախականությունը բարձր է. կանանց մոտ՝ CD4+>250բջիջ/մլ, և տղամարդկանց մոտ՝ CD4+>400բջիջ/մլ լիմֆոցիտների քանակի դեպքում</p> <p>3) Սովորաբար առաջին 12 շաբաթների ընթացքում, 24 շաբաթ անց՝ հազվադեպ</p>	<p>ա. Լյարդի ֆունկցիայի բիոքիմիական ցուցանիշներ 2, 4, 8 և 12 շաբաթանց, հետագայում՝ յուրաքանչյուր 3-6 ամիսը մեկ</p> <p>բ. Լյարդի նեկրոզը սպառնում է կյանքին, ծանր դեպքերում բոլոր դեղերն անհապաղ հանում են</p> <p>գ. Լյարդային անբավարարության բուժում՝ համաձայն գործող ցուցումների</p>
Նեֆրոտոքսիկություն		
Տենոֆովիր Ատազանավիր Լոպինավիր/ռիտոնավիր	<p>1) Երիկամային անբավարարություն, Ֆանկոնիի համախտանիշ (միայն տենոֆովիր) կամ նեֆրոլիթիազ (ատազանավիր. հազվադեպ)</p> <p>2) 1% (տենոֆովիր), <0,1% (ատազանավիր). հաճախականությունը բարձր է ի սկզբանե երիկամների դիաֆունկցիայով պացիենտների մոտ</p> <p>3) Ռիսկի գործոններից են նաև ավելի մեծ տարիքը, մարմնի ցածր քաշը (<50կգ կամ</p>	<p>ա. Կրեատինինի (բարձրանում է), ֆոսֆատների, կալիումի (հջնում է) մակարդակների որոշում, սպիտակուցի քանակական որոշում մեզում (պարունակությունը բարձրացած է), գլյուկոզուրիայի որոշում առանց շաքարային դիաբետի պացիենտների մոտ</p> <p>բ. Տենոֆովիրի փոխարինում զիդովուդինով, արակավիրով Ֆանկոնիի համախտանիշի</p>

	<p>ՄՁԻ<18,5), չբուժված շաքարային դիաբետը և արտերիալ հիպերտենզիան, այլ նեֆրոտոքսիկ դեղերի կամ ուժեղացված ՊԻ-ների գուգահեռ ընդունումը</p> <p>4) Սովորաբար բուժումն սկսելուց շաբաթներ կամ ամիսներ անց (նեֆրոլիթիազի առաջացումը փոխկապակցված է ջրազրկման շրջանների հետ)</p>	<p>ևԿՖԱ-ի մշտական իջեցման դեպքում, երբ այլ պատճառներ բացակայում են</p> <p>գ. Եթե տենոֆովիրն այլ դեղով հնարավոր չէ փոխարինել, կարելի է իջեցնել դեղաչափը՝ կողմնորոշվելով կրեատինինի կլիրենսով</p>
Պանկրեատիկ		
Լոպինավիր/ռիտոնավիր	<p>1) Ցավ որովայնում ուտելուց հետո, սրտխառնոց, ամիլազայի և լիպազայի ակտիվության բարձրացում</p> <p>2) լոպինավիր/ռիտոնավիրի դեպքում՝ ՄԻԱՎ վարակի ուշ փուլը</p> <p>3) Սովորաբար բուժումն սկսելուց շաբաթներ կամ ամիսներ անց</p>	<p>ա. Կլինիկական ախտանիշների հսկում</p> <p>բ. Ախտանիշային բուժում՝ ցավազրկող միջոցներ, պարենտերալ սնուցում, դեղի ընդունման դադարեցում</p> <p>գ. Փոխարինում զիդովուդինով, տենոֆովիրով կամ աբակավիրով</p>
Ծայրամասային նեյրոպաթիա		
Բոլոր ՀՏՆԻ-ներ	<p>1) Ցավ և պարեսթեզիաներ վերջույթներում</p> <p>2) 10-30%</p> <p>3) Բուժումն սկսելուց ամիսներ կամ տարիներ անց, CD4+ լիմֆոցիտների ցածր քանակի</p>	<p>ա. Կլինիկական ախտանիշների հսկում և պացիենտների նախազգուշացում</p> <p>բ. Դեղի փոխարինում այլ ՀՏՆԻ-ով (տենոֆովիր, աբակավիր կամ զիդովուդին) և</p>

	<p>դեպքում վտանգն ավելի բարձր է (ՄԻԱՎ-նեյրոպաթիա)</p>	<p>ցավազրկում կամանցում ՀՏՆԻ չչարունակող ՀՌՎ բուժման սխեմայի</p>
<p>Ոսկրերի ախտահարում (օստեոպենիա և օստեոպորոզ)</p>		
<p>Տենոֆոլիր Հնարավոր են այլ ՀՌՎ դեղեր</p>	<p>1) Տենոֆոլիրն արագ իջեցնում է ոսկրերի խտությունը (տարեցների և հատկապես կանանց մոտ, նաև հիպոգոնադիզմով տղամարդկանց, բարձր դեղաչափերով գլյուկոկորտիկոիդներ ստացող պացիենտների և Դ-ավիտամինոզով պացիենտների մոտ զարգանում է օստեոպորոզ)</p> <p>2) Օստեոպորոզի զարգացումը պահանջում է տարիներ</p>	<p>ա. Հետևում են ախտանիշներին և որոշում լյարդի ֆունկցիայի բիոքիմիական ցուցանիշները: Եթե բարձրացած է միայն հիմնային ֆոսֆատազայի ակտիվությունը, բացառում են Դ-ավիտամինոզը. Դ-ավիտամինոզի ժամանակ նշանակում են վիտամին Դ-ի դեղեր</p> <p>բ. Օստեոպորոզի վտանգով պացիենտներին ցուցված են սկրինինգային հետազոտություններ՝ համաձայն գործող ցուցումների. Սննդակարգում պետք է լինի բավարար քանակությամբ կալցիում և վիտամին Դ, ախտաբանական կոտրվածքների և օստեոպորոզի այլ նշանների դեպքում նշանակում են դիֆոսֆոնատներ</p>

		գ. Օստեոպորոզի հաստատման համարցանկալի է կատարել ոսկրերի սցինտիգրաֆիա
Սիրտ-անոթային խանգարումներ		
Ռիտմոնավորված եղացված ծՊԻ-ներ, Աբակավիր	<p>1) ՊԻ-ները կարող են բարձրացնել ընդհանուր քոլեստերինի, բարձր և ցածր խտության լիպոպրոտեիդների, տրիգլիցերիդների մակարդակը, առաջացնել էլեկտրասրտագրի շեղումներ (PR և QT ինտերվալների երկարացում)</p> <p>2) Վտանգը բարձրանում է նախկինում հաղորդականության շեղումներ ունեցող պացիենտների, հիպոկալիեմիայի, PR և QT ինտերվալները երկարացնող այլ դեղերի զուգահեռ ընդունման դեպքում</p> <p>3) ՊԻ-ները, ինչպես նաև աբակավիրը բարձրացնում են սրտի իշեմիկ հիվանդությունների վտանգը: Դա առաջին հերթին կարևոր է աթերոսկլերոզի վտանգի գործոններ ունեցող պացիենտների համար</p>	<p>ա. Մինչև ՀՌՎ բուժումն սկսելը և հետագայում ամեն տարի որոշում են քաղցած վիճակում լիպիդային պրոֆիլը</p> <p>բ. Ճարպերի ցածր պարունակությամբ սննդակարգ (հատկապես հագեցած ճարպաթթուների), ֆիզիկական ակտիվություն և ծխելուց հրաժարում</p> <p>գ. Զարկերակային հիպերտոնիայի, շաքարային դիաբետի և դիսլիպոպրոտեիդեմիայի բուժում՝ համաձայն գործող ցուցումների (ռիտմոնավորված ՊԻ-ների ֆոնի վրա չի կարելի օգտագործել սիմվաստատին, մյուս ստատինները նշանակում են ցածր դեղաչափերով և աստիճանաբար բարձրացնում են դրանք լիպիդային պրոֆիլի</p>

	(վտանգը կարելի է հաշվարկել Ֆրեյմիհեյմի և այլ սանդղակներով) 4) Բուժումն սկսելուց ամիսներ և տարիներ անց	անհրաժեշտ մակարդակի հասնելու համար՝ հետևելով նաև կողմնակի երևույթներին դ. Ացետիլսալիցիլաթթու նշանակում են միայն անամնեզում աթերոսկլերոզի առկայության ժամանակ
Սթիվենս- Ջոնսոնի համախտանիշ, տրոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզ		
Նևրալգիա Հազվադեպ՝ իֆավիրենց, էտրավիրին	1) Տենդ, բշտիկներով ցան, միալգիա 2) 0,3% նևրալգիա, 0,1% իֆավիրենցի դեպքում 3) Սովորաբար բուժման առաջին օրերին կամ շաբաթներին (հատկապես կանանց մոտ)	ա. Մաշկի կանոնավոր զննում բ. Հակաբիոտիկներ և վերքային մակերեսների ինտենսիվ բուժում, հնարավոր է այրվածքային կենտրոնում գ. Դեղի փոխարինում ռիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ներով
Ցան		
Նևրալգիա Իֆավիրենց էտրավիրին Դարունավիր Աբակավիր	1) Մակուլոպապուլոզ ցան 2) 15% նևրալգիա, 20% ֆոսամպրենավիրի, 5% աբակավիրի դեպքում 3) Բուժումն սկսելուց օրեր կամ շաբաթներ անց	ա. Մաշկի կանոնավոր զննում բ. Այլ պատճառների բացառում. ցան կարող են առաջացնել այլ դեղեր, (օրինակ՝ տրիմեթոպրիմ/սուլֆամեթօքսազոլը, հակաբիոտիկները): ՀՌՎ բուժումը շարունակելու դեպքում ցանը երբեմն ինքնուրույն անցնում է

		գ. Նևիրապինի փոխարինում իֆավիրենցով և հակառակը: Եթե լավացում չկա, փոխարինում դիտոնավիրով ուժեղացված ՊԻ-ով
Արյունաստեղծման ընկճում, այդ թվում սակավարյունություն և նեյտրոպենիա		
Զիդովուդին	<ol style="list-style-type: none"> 1) Սակավարյունություն և նեյտրոպենիա (էրիթրոցիտների և նեյտրոֆիլների քանակի ոչ մեծ իջեցում միշտ լինում է զիդովուդին ընդունելու ժամանակ) 2) 1-4%-ի մոտ, դեղաչափակախալություն 3) Սովորաբար առաջին 4 շաբաթը, բայց հնարավոր է և ուշ, եթե զիդովուդինի հետ համատեղ կիրառվում են այլ դեղեր, որոնք նույնպես ընկճում են արյունաստեղծումը, օրինակ՝ քիմիաթերապիա 4) Ռիսկի գործոն են համարվում անեմիան կամ նեյտրոպենիան, ինչպես նաև CD4+ լիմֆոցիտների քանակը ≤ 200բջ/մկլ 	<p>ա. Արյան ընդհանուր հետազոտություն 2, 4 և 12 շաբաթանց: Մակրոցիտոզը և թեթև սակավարյունությունը տարածված են և սովորաբար միջամտություն չեն պահանջում</p> <p>բ. Զիդովուդինի փոխարինում այլ ՀՏՆԻ-ով (տենոֆովիր, աբակավիր կամ ստավուդին). Էրիթրոպոետինի դեղեր սովորաբար չեն կիրառվում</p>

109. Կողմնակի ազդեցությունների վերացման մոտեցումները հիմնված են ներքոնշյալ սկզբունքների վրա՝

1) ՀՌՎ բուժումն սկսելուց առաջ պացիենտին տեղեկացնում են դեղերի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների, ինչպես նաև այն մասին, թե ինչ պետք է անել դրանց առաջացման դեպքում: Կողմնակի ազդեցության առաջացման ժամանակ անհրաժեշտ է գնահատել դրա ծանրության աստիճանը և ինքնուրույնաբար վիճակի կարգավորման հնարավորությունը: Եթե դեղի հետագա ընդունումն անհնարին է, վերանայում են ՀՌՎ բուժման սխեման: Մնացած դեպքերում անհրաժեշտ է սահմանել հսկողություն պացիենտի նկատմամբ.

2) Եթե պացիենտի մոտ առկա է կողմնակի ազդեցությունների զարգացման վտանգ, օրինակ՝ պացիենտը ստանում է բարձր տոքսիկություն ունեցող մեկ կամ մի քանի դեղ, կամ եթե լաբորատոր և կլինիկական տվյալները վկայում են կողմնակի ազդեցության մոտալուտ կլինիկական դրսևորման կամ որևէ օրգանի անվերադարձ դիսֆունկցիայի մասին, անհրաժեշտ է հնարավորինս շուտ վերանայել ՀՌՎ բուժման սխեման: Սակայն դա արվում է միայն այն դեպքում, երբ հասանելի են ավելի անվտանգ և միևնույն ժամանակ համեմատելի հակավիրուսային ակտիվություն ունեցող ՀՌՎ դեղերը: Կողմնակի ազդեցություն առաջացրած դեղը ցանկալի է փոխարինել նույն դասի դեղով [8]:

110. ՀՌՎ բուժում ստացող պացիենտների մոտ կարող են ի հայտ գալ նաև այլ խնդիրներ, որոնք խորհուրդ է տրվում ժամանակին քննարկել և վերացնել: Այդպիսի խնդիրներ կարող են լինել՝

- 1) դեպրեսիայի բուժումը բուժման հանդեպ հետաքրքրվածությունն ամրապնդելու և դրա երկարաժամկետ արդյունքները բարելավելու համար.
- 2) դեղերի փոխազդեցությունների վերացումը և դեղաչափերի շտկումը.
- 3) լրացուցիչ հսկողությունը և աջակցության տրամադրումը փսիխոակտիվ նյութերից և ալկոհոլից կախվածություն ունեցող պացիենտներին.
- 4) սրտխառնոցի մեղմումը հղիության ժամանակ:

9. ՀՌՎ ԴԵՂԵՐԻ ԿԱՐԵՎՈՐԱԳՈՒՅՆ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

111. ՀՌՎ և այլ դեղերի կիրառման դպքում կարող են դրսևորվել որոշակի դեղային փոխազդեցություններ: Կարևորագույն փոխազդեցությունները և դրանց վարման մոտեցումները ներկայացված են աղյուսակներ 25-ում, 26-ում:

ՀՌՎ դեղերի հիմնական փոխազդեցությունները

ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	ETR	NVP	RPV	DTG	RAL	EVG+COB
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---------

Հակաբիոտիկներ (ներառյալ հակատուբերկուլոզային դեղերը)

Ռիֆամպիցին	•	❖	•	❖	❖	❖	❖	□	□	□	•	•	□	□	□	•	•	❖
Ռիֆաբուտին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	□	❖	❖	•
Ռիֆապենտին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	□	•	□	•	❖	•
Իզոնիազիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Պիրազինամիդ	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Էտամբուրոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Էթիոնամիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Օֆլոքսացին	❖	❖	❖	•	❖	•	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖
Կանամիցին	❖	•	❖	•	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Ցիկլոսերին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Բեդաքվիլին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	•
Կո-տրիմոքսազոլ	❖	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Օփիոիդներով փոխարինող բուժում

Մեթադոն	•	❖	•	❖	•	❖	•	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖
Բուպրենորֆին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Հակավիրուսային դեղեր (ներառյալ հեպատիտներ Բ-ի և Ց-ի, հերպեսվիրուսների բուժման համար օգտագործվող դեղեր)

Ռիբավիրին	•	❖	□	•	□	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Ադեֆովիր	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Պեգինտերֆերոն ալֆա-2a	•	•	□	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Տելապրեվիր	•	•	•	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	❖	❖
Բոցեպրեվիր	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	❖	❖
Էնտեկավիր	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Գանցիկլովիր	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Ացիկլովիր	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Սոֆոսբուվիր	❖		❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Լեդիպասավիր+Սոֆոսբուվիր	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	•
Դակլատասավիր	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Սիմեպրեվիր	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	□	□	❖	❖	❖	□
Տենոֆովիր	❖	-	❖	❖	•	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Տելբիվուդին	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Հակապարազիտար դեղեր

Մետրոնիդազոլ	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Սպեկտինոմիցին	❖	•	❖	•	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Հակամալարիային դեղեր

Ամոդիակվին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	□	❖	•	❖	❖	❖	❖
Արտեմիզինին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Գալոֆանտրին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	•	•	•	•	❖	❖	□
Պիրիմեթամին	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Սուլֆադոքսին	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Լյումեֆանտրին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Մեֆլոխին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•

Հակասնկային դեղեր

Իտրակոնազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	□	•	❖	❖	•
Կետոկոնազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	□	•	❖	❖	•
Վորիկոնազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	□	•	•	•	•	❖	❖	•
Ֆլուկոնազոլ	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	❖	❖	•
Ամֆոտերիցին B	❖	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Ֆլուցիտոզին	❖	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Հակահիստամինային դեղեր

Աստեմիզոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	□	□	•	❖	❖	□
Տերֆենադին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	□	□	•	❖	❖	□
Ֆլուտիկազոն	❖	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•

Հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ

Դեզոգեստրել	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Դրոսպիրենոն	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Դիդրոգեստերոն	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Էստրադիոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	❖	•
Էթինիլէստրադիոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	❖	•
Էտոնոգեստրել	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Լևոնորգեստրել	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Մեդրոքսիպրոգեստերոն (մ/մ)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Մեդրոքսիպրոգեստերոն (ներքին ընդունման)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•

Նորէտիստերոն (Նորէտինդրոն)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	❖	•	❖	❖	❖	•
Նորգեստիմատ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Ուլիպիստրալ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	

Հակառետրովիրուսային դեղեր

Իֆավիրենց	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	-	□	•	•	•	•	□
Էտրավիրին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	□	-	□	•	•	❖	□
Նևիրապին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	•	❖	❖	•	□	-	•	❖	❖	□
Դիդանոզին	❖	•	❖	•	-	❖	□	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□
Էմտրիցիտաբին	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Զիդովուդին	❖	❖	-	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□
Լամիվուդին	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□
Ստավուդին	❖	❖	□	❖	□	❖	-	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□
Ատազանավիր	❖	•	❖	❖	•	❖	❖	-	•	❖	•	•	□	□	•	❖	•	□
Դարունավիր	❖	•	❖	❖	•	❖	❖	❖	□	-	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	□
Լոպինավիր	•	•	❖	❖	•	❖	❖		-	□	•	•	❖	•	❖	❖	❖	□
Աբակավիր	-	❖	❖	❖		❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□
Ռիտոնավիր	❖	•	❖	❖	•	❖	❖	•	•	•	-	•	•	❖	•	•	❖	□
Սաքվինավիր	❖	•	❖	❖	•	❖	❖	□	□	□	•	•	❖	•	•	•	❖	□
Դոլուտեգրավիր	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	-	❖	□

Անքսիոլիտիկներ

Միդազոլամ (ներարկման համար)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	□	•	•	❖	❖	❖	•
--------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Միգազոլամ (ներքին ընդունման համար)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	•	•	❖	❖	❖	□
Տրազոլամ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	•	•	❖	❖	❖	□
Դիազեպամ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•

Ստամոքսաղիքային միջոցներ

Օմեպրազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	•	❖
Ցիզապրիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	•	•	•	❖	❖	□
Էզոմեպրազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	•	❖
Լանսոպրազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	•	❖
Պանտոպրազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	•	❖
Ռաբեպրազոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	❖	•	❖
Մետակլոպրամիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Անտացիդներ, որոնք պարունակում են Al, Mg, Ca	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•

Սիրտ-անոթային միջոցներ

Ամիոդարոն	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	□	□	□	•	•	•	•	❖	❖	□
Բեպրիդիլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	•	□	□	□	•	•	•	❖	❖	•
Ֆլեկաինիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	•	□	❖	•	❖	❖	❖	❖	•
Լիդոկաին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	□	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Պրոպաֆենոն	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	•	•	□	•	•	•	❖	❖	❖	•
Խինիդին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	•	□	□	•	•	•	•	❖	❖	□
Դաբիգատրան	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	❖	•	❖	•	❖	❖	•
Ռիվարոքսաբան	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	•	•	•	❖	❖	❖	□

Սիմվաստատին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	•	•	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>
Լովաստատին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	•	•	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>
Լերկանիդիպին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	•	•	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>
Պրավաստատին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	•	•	•	❖	❖	❖	❖
Ամլոդիպին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Բիսոպրոլոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Էնալապրիլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Հիդրալազին	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Հիդրոքլորթիազիդ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Բենդրոֆլումեթիազիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	-	-	-	-	-	-	-	❖	❖	❖	-
Մեթիլդոպա	❖	❖	•	❖	•	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖

Հակափսիխոտիկ դեղեր և նեյրոլեպտիկներ

Ֆլուֆենազին	❖	❖		❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	❖	❖	❖	•	❖	❖	•
Պիմոզիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	•	•	❖	❖	<input type="checkbox"/>

Հակամիգրենային դեղեր

Էրգոտամին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	•	❖	❖	<input type="checkbox"/>
Դիհիդրոէրգոտամին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	•	❖	❖	<input type="checkbox"/>

Հակացնցումային դեղեր

Կարբամազեպին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	<input type="checkbox"/>	•	<input type="checkbox"/>		•	<input type="checkbox"/>
Ֆենոբարբիտալ	•	❖	•	❖	❖	❖	❖	•	•	<input type="checkbox"/>	•	•	<input type="checkbox"/>	•	<input type="checkbox"/>		•	<input type="checkbox"/>
Ֆենիտոին	•	❖	•	❖	❖	❖	❖	•	•	<input type="checkbox"/>	•	•	<input type="checkbox"/>	•	<input type="checkbox"/>		•	<input type="checkbox"/>
Օքսկարբազեպին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	•	•	<input type="checkbox"/>		❖	•

Գարապենտին	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Վալպրոյաթթու	❖	❖	•	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Ռեկրեացիոն դեղեր																		
Մարիխուանա (Կանաբիս)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	❖	•	•	❖	❖	❖	❖	❖
Կոկաին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	•
Ալկոհոլ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Մետամֆետամիններ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Գամմա-հիդրօքսիկարագաթթու	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Էքստազի	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Ամիլնիտրատ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Կետամին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
LCD (լիզերգինաթթվի դիէթիլամիդ)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Հակադեպրեսանտներ																		
Ֆլուօքսետին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Ամիտրիպտիլին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•
Հակադիաբետիկ դեղեր																		
Ինսուլին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Գլիկլազիդ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	❖	•
Գլյուկագոն	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Մեթֆորմին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	❖	•
Վիտամիններ և սննդային հավելումներ																		

Ասկորբինաթթու (վիտամին C)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Խոլեկալցիֆերոլ (վիտամին D3)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ֆիանկոբալամին (վիտամին B12)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ֆիտոմենադիոն (վիտամին K1)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Պիրիդոքսին (վիտամին B6)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ֆոլաթթու	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ռետինոլ (վիտամին A)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ռիբոֆլավին (վիտամին B2)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Թիամին (վիտամին B1)	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Վիտամին E	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Մագնեզիում	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Երկաթ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Ցինկ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Կալցիում	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•
Այլ դեղեր																		
Հիդրոքսիմիզանյութ	•	•	•	•	□	•	□	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Սիլդենաֆիլ-թոքային զարկերակի հիպերտենզիայի բուժում	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	•	•	•	❖	❖	❖	•

Սիլդենաֆիլ-էրեկտիլ դիսֆունկցիայի բուժում	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	❖	❖	❖	•
Ալլոպուրինոլ	❖	❖	❖	❖	□	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Ալֆուզոզին	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	•	•	•	•	❖	❖	□
Դեքսամեթազոն	❖	❖	❖	❖	•	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	□	❖	❖	•
Պիրոքսիկամ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	•	•	❖	❖	❖	❖	❖
Արնքորիկ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	□	□	□	□	□	□	□	□		❖	□
Օրլիստատ	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

❖ Չկա կլինիկորեն նշանակալի փոխազդեցություն, կամ, հավանական է, փոխազդեցությունը կապված չէ դեղի հայտնի մետաբոլիզմի հետ

- Հավանական փոխազդեցություն, որը պահանջում է մանրակրկիտ հսկողություն, դեղի դեղաչափի կամ ընդունման ինտերվալի փոփոխություն

- Մեծ հավանականությամբ կա փոխազդեցություն. չկիրառել, կիրառել մեծ զգուշությամբ

- Բացակայում են հստակ փաստացի կամ տեսական տվյալներ, որոնք կապացուցեն փոխազդեցության գոյությունը

ՀՌՎ դեղերի կարևորագույն փոխազդեցությունները և վարման առաջարկվող մոտեցումները

ՀՌՎ դեղ	Առանցքային փոխազդեցություններ	Առաջարկվող միջոցառումներ
AZT	Ռիբավիրին և պեգիլացված ինտերֆերոն ալֆա-2a	Փոխարինել AZT-ն TDF-ով
Ուժեղացված ՊԻ (ATV/r, DRV/r, LPV/r)	Ռիֆամպիցին	Փոխարինել ռիֆամպիցինը ռիֆաբուտինով LPV/r-ի դեղաչափի շտկում կամ 3 ՀՏՆԻ-ով փոխարինում (երեխաների մոտ)
	Գալոֆանտրին և Լումեֆանտրին	Օգտագործել այլընտրանքային հակամալարիային դեղ
	Լոպաստատին և սիմվաստատին	Օգտագործել այլընտրանքային խոլեստերին իջեցնող դեղ
	Հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ	Օգտագործել այլընտրանքային կամ լրացուցիչ հակաբեղմնավորման մեթոդներ
	Մեթադոն և բուպրենորֆին	Անհրաժեշտության դեպքում մեթադոնի և բուպրենորֆինի դեղաչափի շտկում
	Աստեմիզոլ և տերֆենադին	Օգտագործել այլընտրանքային հակահիստամինային դեղ
	TDF	Երիկամների ֆունկցիայի մոնիթորինգ
	Սիմեպրեվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ
Օմբիտասավիր+պարիտապրեվիր+ռիտոնավիր+դասաբուվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ	
DTG	Կարբամազեպին, ֆենոբարբիտալ, ֆենիտոին	Օգտագործել այլընտրանքային հակացնցումային դեղ
	Պոլիվալենտ կատիոններ ներառյալ MG,Al, Fe,Ca,Zn	Նշված պոլիվալենտ կատիոններ պարունակող հավելումներ ընդունելիս DTG-ն ընդունել դրանցից 2 ժամ առաջ կամ 6 ժամ հետո: Անհրաժեշտ է վիրուսաբանական արդյունավետության մոնիթորինգ
EFV	Ամոդիախին	Օգտագործել այլընտրանքային հակամալարիային դեղ

	Մեթադոն	Անհրաժեշտության դեպքում մեթադոնի դեղաչափի շտկում
	Հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ	Օգտագործել այլընտրանքային կամ լրացուցիչ հակաբեղմնավորման մեթոդներ, քանի որ EFV-ը կարող է իջեցնել որոշ հակաբեղմնավորիչների արդյունավետությունը
	Աստեմիզոլ և տերֆենադին	Օգտագործել այլընտրանքային հակահիստամինային դեղ
	Սիմեպրեվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ
	Օմբիտասավիր+պարիտապրեվիր+ռիտոնավիր+դասաբուվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ
NVP	Ռիֆամպիցին	Փոխարինել NVP-ը EFV-ով
	Մեթադոն	Անհրաժեշտության դեպքում մեթադոնի դեղաչափի շտկում
	Աստեմիզոլ և տերֆենադին	Օգտագործել այլընտրանքային հակահիստամինային դեղ
	Իտրակոնազոլ և կետոկոնազոլ	Օգտագործել այլընտրանքային հակասնկային դեղ
	Սիմեպրեվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ
	Օմբիտասավիր+պարիտապրեվիր+ռիտոնավիր+դասաբուվիր	Օգտագործել այլընտրանքային հակավիրուսային դեղ

10. ՀՌՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՌԵԺԻՄԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ԿԱՐԵՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

112. Որպեսզի ՀՌՎ բուժումը երկար ժամանակ լինի արդյունավետ, անհրաժեշտ է, որ պացիենտը խստորեն պահպանի բուժման կարգը՝ բուժման ողջ ընթացքում ամեն օր ընդունի նշանակված դեղերը սահմանված դեղաչափերով, սահմանված ժամին՝ պահպանելով անհրաժեշտ սննդակարգ [151-154]: Դրա շնորհիվ նվազում են ՄԻԱՎ վարակով պայմանավորված հիվանդությունների զարգացման հաճախականությունն ու մահացությունը, մինչդեռ դեղերի ընդունման կարգի խախտման դեպքում արագ զարգանում է դեղակայունություն, ինչի հետևանքով նվազում են հետագայում ակտիվ դեղերի ընտրության հնարավորությունները [155-157]:

113. Եթե հարուցչի մոտ առաջացել են բավականաչափ մուտացիաներ, որոնք այն դարձրել են բացարձակապես ոչ զգայուն որևէ դեղի նկատմամբ, պացիենտն այլևս երբեք չի կարող օգտագործել այդ դեղը: Ավելին, դեղակայունության մուտացիաների առաջացումը հաճախ նշանակում է հարուցչի զգայունության վերացում ոչ միայն կիրառվող սխեմայում ներառված մեկ կամ մի քանի դեղերի հանդեպ, այլև կայունություն նույն դասի բոլոր դեղերի հանդեպ (խաչաձև կայունություն), ինչն ավելի է նվազեցնում ակտիվ դեղերի հետագա ընտրության հնարավորությունները [8]: Այսպիսով, դեղերի ընդունման կարգը չպահպանելու հետևանքով պացիենտի մոտ ծագում է արտահայտված դեղակայունության զարգացման, բուժման անարդյունավետության և հիվանդության պրոգրեսիվ զարգացման վտանգ: Իբրև կանոն՝ չհաջողված բուժումից հետո նոր սխեմային անցնելիս պացիենտն ավելի է դժվարանում կատարել նշանակումները, քանի որ ավելանում է ընդունվող դեղահատերի քանակը, մեծանում են կողմնակի ազդեցությունները, սննդային սահմանափակումները, նաև մեծանում է դեղերի տոքսիկությունը, դժվարանում է դեղաչափի ընտրությունը: ՄԻԱՎ-ի դեղակայուն ենթատեսակների տարածվածության աճի հետ մեկտեղ մեծանում է նոր վարակվողներին դրանց փոխանցման հավանականությունը [158]: ՄԻԱՎ-ի դեղակայուն ենթատեսակով վարակումը նվազեցնում է առաջին շարքի արդյունավետ սխեմաների ընտրության հնարավորությունները և բացասաբար է անդրադառնում ՀՌՎ բուժման արդյունավետության վրա, եթե նախքան այն սկսելը չի որոշվում դեղակայունությունը: ՄԻԱՎ-ի դեղակայուն ենթատեսակներով հարուցված ՄԻԱՎ վարակի բուժման

համար պահանջվում է առավել լայնորեն կիրառել երկրորդ և երրորդ շարքի սխեմաներ, որոնք առաջին շարքի սխեմաների համեմատ ավելի թանկ են:

114. Բուժման ռեժիմի խախտումը բարձրացնում է հիվանդության պրոգրեսիվ զարգացման վտանգը [159, 160], հետևաբար մեծացնում է ՕՎ-ների բուժման համար անհրաժեշտ ծախսերը: ՀՌՎ բուժումն սկսելուց հետո առաջին 4-6 ամսվա ընթացքում պացիենտի մոտ բուժման հանդեպ հետևողական վերաբերմունքի ձևավորումը ՀՌՎ բուժման երկարատև իմունաբանական և վիրուսաբանական արդյունավետությունն ապահովող որոշիչ գործոն է: Յուրաքանչյուր պացիենտի անհրաժեշտ է ցուցաբերել անհատական մոտեցում՝ հաշվի առնելով բուժման տվյալ փուլում նրա կարիքները:

115. ՀՌՎ դեղերի ընդունման կարգի պահպանման մոնիթորինգն իրականացվում է պլանային այցելությունների ժամանակ: Դա կատարվում է սույն հավելվածի 120-րդ կետով սահմանված մեթոդներով: Յուրաքանչյուր այցի ժամանակ անհրաժեշտ է համոզվել, որ պացիենտը՝

- 1) հասկանում է, որ ՀՌՎ բուժման ռեժիմը չպահպանելու դեպքում կարող է զարգանալ դեղակայունություն.
- 2) գիտակցում է, որ պետք է ընդունել բոլոր դեղերը ամբողջ դեղաչափով.
- 3) անհարմար չի զգում ուրիշների ներկայությամբ դեղերն ընդունելուց.
- 4) գիտի ՀՌՎ դեղերի փոխազդեցությունների և դրանց կողմնակի ազդեցությունների մասին.
- 5) տեղեկացված է այն վիճակների մասին, որոնց դեպքում պետք է դիմի բժշկի:

116. ՎԾ-ի չհայտնաբերվող մակարդակի իջնելուց հետո կրկին բարձրացման դեպքում խորհուրդ է տրվում բժշկին պացիենտի հետ պարտադիր քննարկել բուժման ռեժիմի պահպանման հարցը: Խորհուրդ է տրվում բուժում և խնամք տրամադրող անձնակազմին բացահայտել բուժման ռեժիմի խախտման պատճառները և ամեն կերպ աջակցել դրանց վերացմանը:

117. Դեղերի ընդունման կարգի խախտման հնարավոր պատճառներից են՝

- 1) թմրամիջոցների և ալկոհոլի գործածումը [161].
- 2) թերսնուցումը.
- 3) դեղերի կանոնավոր ընդունման դեպքում ՄԻԱՎ-ի նկատմամբ կարգավիճակի բացահայտման վախը.
- 4) կրոնական համոզմունքները [162].

5) հոգեկան հիվանդությունները [163].

6) դեղերի կողմնակի ազդեցությունների հանդեպ վախը [164].

7) ՀՌՎ բուժման անհասանելիությունը (այդ թվում բժշկական օգնության հասանելիության դժվարությունները).

8) «դեղահատային հոգնածությունը».

9) ազատագրկումը [165]:

118. Դեղերի ընդունման կարգի պահպանումը բարձրացնելու համար անհրաժեշտ է՝

1) պացիենտին բացատրել ՀՌՎ բուժման անհրաժեշտությունը և բուժման ռեժիմը պահպանելու կարևորությունը.

2) օգնել պացիենտին՝ հաղթահարելու ՀՌՎ բուժմանն առնչվող կասկածներն ու մտավախությունները.

3) պարբերաբար գնահատել ՀՌՎ դեղերի ընդունման կարգի պահպանումը,

4) ներգրավել «հավասարակիցներին», ընտանիքի անդամներին, մտերիմներին և այլոց (փոխօգնության խմբերում ընդգրկվածներ, ընկերներ, պացիենտին աջակցող այլ մարդիկ) պացիենտին օգնություն և աջակցություն տրամադրելու գործընթացում.

5) պարբերաբար գնահատել պացիենտի հոգեկան վիճակը.

6) գնահատել բուժման ռեժիմը պահպանելու համար անհրաժեշտ հմտությունները.

7) տրամադրել սոցիալական, հոգեբանական աջակցություն:

119. Բուժման ռեժիմի պահպանման հարցում որոշիչ է պացիենտի դերը: Հնարավոր չէ կանխագուշակել, թե որքանով հետևողական կլինի պացիենտը բժշկի նշանակումները կատարելիս [166, 167]: Դրանից զատ՝ բուժման հանդեպ միևնույն պացիենտի հետևողականությունը ժամանակի ընթացքում կարող է փոփոխվել [168]: ՀՌՎ դեղերի ընդունման կարգի պահպանման բարձր մակարդակ ապահովելու համար անհրաժեշտ է տրամադրել բուժման ռեժիմի պահպանմանն ուղղված աջակցություն բոլոր պացիենտներին, քանի որ բուժման ընթացքում բոլոր պացիենտների մոտ կարող են դիտվել հետևողականության մակարդակի տատանումներ: Այդ աջակցությունն անհրաժեշտ է հատկապես ՀՌՎ բուժման վիրուսաբանական անհաջողության դեպքում, քանի որ այն սովորաբար բուժման ռեժիմին չհետևելու հետևանք է: Հարկավոր է նաև՝

1) առաջարկել պացիենտներին տարբեր միջոցներ բուժման ռեժիմի պահպանումը հեշտացնելու համար (օրագրի կամ դեղերի ընդունման գրաֆիկի վարում, դեղատուփ-օրգանայզերի և էլեկտրոնային հիշեցնող սարքերի օգտագործում, կարճ հաղորդագրություններ, ընտանիքի անդամների և ընկերների ներգրավում, որոնք կհիշեցնեն դեղերի ընդունման մասին)։

2) բուժման ռեժիմի պահպանման առաջին գնահատումը կատարել (օրինակ՝ հեռախոսով) ՀՌՎ բուժումն սկսելուց կամ բուժման սխեման փոխելուց երկու օր անց, որպեսզի պարզվի՝ ունի արդյոք պացիենտը լրացուցիչ տեղեկատվության կամ ուշադրությունից վրիպած խնդիրների լուծման կարիք։

3) գնահատել պացիենտի ապրելակերպին առնչվող գործոնները (սնունդ, աշխատանքի ռեժիմ և այլն) և հարմարեցնել դրանք բուժման ռեժիմին,

4) գնահատել պացիենտի՝ բուժմանը վերաբերող նախապատվությունները (դեղահատերի չափ, քանակ, դեղաձև, սննդակարգի առանձնահատկություններ և այլն)։

5) նախքան բուժման սխեման ընտրելը այցելուին ցուցադրել դեղահատերը։

6) տրամադրել տեղեկատվություն դեղերի կողմնակի ազդեցությունների, դրանք հաղթահարելու ուղիների վերաբերյալ։

7) ՀՌՎ բուժման սկզբում կարճատև ժամանակահատվածների համար ոչ մեծ քանակով դեղեր տրամադրել, ինչը կօգնի բացահայտելու բուժման ռեժիմի պահպանման հետ կապված հնարավոր խնդիրները նախքան դեղակայունության զարգացումը։

8) կիրառել դեղերի մեկանգամյա ընդունմամբ սխեմաներ և ֆիքսված դեղաչափերով համակցումներ, ինչը հնարավորություն կտա պակասեցնելու ընդունվող դեղահատերի քանակը [169]։

9) նպաստել բուժման ռեժիմի պահպանմանը խոչընդոտող ապրելակերպի փոփոխությանը (սոցիալական և հոգեբանական աջակցություն, հոգեկան խանգարումների բուժում [170], փոխարինող բուժում օփիոիդներով և այլն) [171], ապահովել ՀՌՎ բուժման մշտական և անընդհատ տրամադրում։

11. ԲՈՒԺՄԱՆ ՌԵՋԻՄԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐ

120. Բուժման ռեժիմի պահպանման գնահատման մեթոդներն են՝

1) **ինքնահաշվետվություն** (բուժման ռեժիմի պահպանման գնահատումը՝ ըստ պացիենտի ներկայացման). լավ, բայց ոչ կատարյալ մեթոդ է: Այսպիսի գնահատման ժամանակ բուժման ռեժիմի պահպանումն ավելի շատ է գերագնահատվում այլ մեթոդներով գնահատելու համեմատ: Մեթոդը գործում է միայն այն ժամանակ, երբ պացիենտն ինքն է ձգտում հայտնաբերել խնդիրները, հատ կապես բժշկի հետ դեմ առ դեմ շփվելիս: Ի տարբերություն բուժաշխատողների՝ հսկողության վրա հիմնված մեթոդների՝ այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս բարձրացնելու պացիենտի պատասխանատվությունը բուժման նկատմամբ.

2) **բուժաշխատողի կողմից գնահատում**. սա, ինչպես ցույց են տվել հետազոտությունները, ճշգրիտ չէ և խորհուրդ չի տրվում.

3) **արյան շիճուկում դեղի խտության մոնիթորինգ**. Թանկարժեք մեթոդ է, որը դեռևս չի կարող լայնորեն կիրառվել: Այն կիրառելի չէ բուժման ռեժիմի պահպանման կանոնավոր հսկողության համար և թույլ է տալիս գնահատել իրավիճակը միայն այն պահին, երբ հետազոտության համար վերցվում է արյուն: Շիճուկում դեղերի ցածր խտության դեպքում անհրաժեշտ է պացիենտի հետ քննարկել դեղերի ընդունման կարգի պահպանման հարցերը: Որոշ ՀՌՎ դեղերի կանոնավոր ընդունման մասի նկարելի է դատել լաբորատոր մարկերներով, օրինակ՝ բիլիռուբինի քանակը շիճուկում և էրիթրոցիտների միջին ծավալը արտացոլում են ատազանավիրի, զիդովուդինի և ավելի քիչ չափով ստավուդինի ընդունման կանոնավորությունը.

4) **էլեկտրոնային դեղատուփեր**. սրանք հաճախ են օ գտագործվում հետազոտությունների ժամանակ: Դեղատուփի վրա տեղադրված էլեկտրոնային հարմարանքները գրանցում են կափարիչի բացվելու թիվը: Մեթոդը կիրառելի չէ բլիստերային փաթեթավորմամբ դեղերի համար.

5) **դեղատուն կատարված այցերի կամ դեղատնային գրառումների ստուգում**. ստուգում են որոշակի ժամանակահատվածում դեղատնից պացիենտի ստացած դեղերի քանակի համապատասխանությունը նշանակումներին: Մեթոդը տալիս է բավական հստակ, օբյեկտիվ տվյալներ երկարատև ժամանակաշրջանի համար՝ գնահատելու դեղերի ընդունման կարգի պահպանումը, սակայն հնարավորություն չի տալիս հայտնաբերելու ռեժիմից կարճաժամկետ շեղումները: Ինչպես և այլ մեթոդների դեպքում, որոշ իրավիճակներում այս մեթոդը պիտանի չէ,

օրինակ, երբ պացիենտը կանոնավոր գնում է դեղերը դեղատնից, բայց չի ընդունում դրանք.

6) **դեղահատերը ճանաչելու փորձ.** Պացիենտին առաջարկում են դեղահատերի կույտից ընտրել այն դեղահատերը, որոնք մտնում են նրա ՀՌՎ բուժման սխեմայի մեջ, ըստ որում դեղահատերի հավաքածուի մեջ պետք է լինեն նաև կրկնօրինակ դեղահատեր, այսինքն՝ պացիենտին նշանակված դեղահատերին նման, բայց այլ դեղահատեր.

7) **սուրոզատ մարկերներ.** Բավականին հուսալի են բուժման ռեժիմի պահպանումը գնահատելու համար, սակայն հայտնաբերվում են չափազանց ուշ, երբ ռեժիմի խախտումներն արդեն բացահայտված են: Պի պարունակող ՀՌՎ բուժման սխեմաների վիրուսաբանական անարդյունավետության ժամանակ պացիենտների մոտ հայտնաբերել են արյան մեջ ՊԻ-ների ցածր խտություն, դեղերի ընդունման կարգի պահպանման ցածր մակարդակ (դեղահատեր իհաշվարկով) և ՊԻ-ների նկատմամբ գենոտիպային կայունության բացակայություն, ինչը վկայում է, որ անհաջողությունը պայմանավորված է եղել բուժման ռեժիմի խախտմամբ: Սակայն, խորհուրդ է տրվում զգուշավորությամբ գնահատել այդ մարկերները, քանի որ դեղերի ցածր մակարդակը կարող է պայմանավորված լինել այլ պատճառներով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- 1 Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998 Nov 28; 352(9142):1725-30.
- 2 Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998 Mar 26; 338(13):853-60.
- 3 Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al.

- Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007 Jan 16; 146(2):87-95.
- 4 Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008 Jul 2; 300(1):51-9.
 - 5 Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, III, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999 Aug 5; 341(6):385-93.
 - 6 Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010 Jun 12; 375(9731):2092-8.
 - 7 Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet* 2006 Aug 5; 368(9534):505-10.
 - 8 Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012г).
 - 9 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - 2nd ed. World Health Organization; 2016.
 - 10 Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 16 July 2021, ISBN: 978-92-4-003159-3, 594p.
 - 11 Policy brief. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. July 2019. HIV treatment. WHO.
 - 12 Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010 Dec; 6(12):1493-504.
 - 13 Perry CM, Faulds D. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV

- infection. *Drugs* 1997 Apr; 53(4):657-80.
- 14 Masho SW, Wang CL, Nixon DE. Review of tenofovir-emtricitabine. *Ther Clin Risk Manag* 2007 Dec; 3(6):1097-104.
 - 15 Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10):CD008740.
 - 16 Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1; 47(1):74-8.
 - 17 Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van WE, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15; 51(8):963-72.
 - 18 Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009 Dec 3; 361(23):2230-40.
 - 19 Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 Jul 31; 23(12):1547-56.
 - 20 Dejesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1; 39(7):1038-46.
 - 21 Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*

- 2008 Apr 1; 46(7):1111-8.
- 22 Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7; 358(6):568-79.
- 23 D.A.D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417-26.
- 24 Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008 Apr 26; 371(9622):1417-26.
- 25 Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14; 292(2):180-9.
- 26 Berenguer J, Gonzalez J, Ribera E, Domingo P, Santos J, Miralles P, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis* 2008 Oct 15; 47(8):1083-92.
- 27 Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule: current role in patients with HIV-1 infection. *Drugs* 2007; 67(10):1441-62.
- 28 Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS* 2008 Jan 2; 22(1):47-56.
- 29 Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009 Aug 15; 49(4):626-35.
- 30 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et

- al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987 Jul 23; 317(4):185-91.
- 31 Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999 Dec 16; 341(25):1865-73.
- 32 Podzamczek D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002 Jun; 7(2):81-90.
- 33 Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001 Mar 7; 285(9):1155-63.
- 34 Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 Jun 1; 23(9):1109-18.
- 35 Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:981-94.
- 36 Llibre JM, Pulido F, García F, Garcia Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56-64.
- 37 Smith RA, Raugi DN, Pan C, Sow PS, Seydi M, Mullins JI et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology*. 2015;12:10.
- 38 Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12-5.

- 39 Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e804-10. 35.
- 40 Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, Eberhard JM, Schulze-Sturm U, Hollwitz B et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. *AIDS*. 2016;30:2731-3.
- 41 HIV drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (<https://www.hiv-druginteractions.org>, accessed 10 July 2019).
- 42 Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective: technical update on treatment optimization. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
- 43 Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e68995.
- 44 Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28 (Suppl. 2):S1-9.
- 45 Lamorde M, Wang X, Neary M, Bisdomini E, Nakalema S, Byakika-Kibwika P et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:785-90.
- 46 Cerrone M, Wang X, Neary M, Weaver C, Fedele S, DayWeber I et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2018; 68:446-52.
- 47 Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, Hawkins D, Smit E, McCrae LX, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med* 2010 Nov; 11(10):611-9.

- 48 Mackie N. Resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. In: Geretti AM, editor. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. London: Mediscript; 2006.
- 49 van LF, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004 Apr 17; 363(9417):1253-63.
- 50 Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002 May; 3(3):186-94.
- 51 Soriano V, Köppe S, Migrone H, Lut T, Opravil M, Andrade-Villanuev J, et al. Prospective Comparison of Nevirapine and Atazanavir/Ritonavir Both Combined With Tenofovir DF/Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: ARTEN Study Week 48 Results. 5th IAS Congress, 19-22 July 2009, Cape Town, South Africa. 2009.
- 52 McIntyre J, Hughes M, Mellors J, Zheng Y, Hakim J, Asmelash A, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among Antiretroviral-naïve Women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 16-19 2010. 2010.
- 53 Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005 Mar 15; 191(6):825-9.
- 54 Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Apr 15; 35(5):538-9.
- 55 Peters PJ, Stringer J, McConnell MS, Kiarie J, Ratanasuwan W, Intalapaporn P, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count \geq 250 cells/ μ L among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med*

2010 Nov; 11(10):650-60.

- 56 Coffie PA, Tonwe-Gold B, Tanon AK, mani-Bosse C, Bedikou G, Abrams EJ, et al. Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected women. MTCT-Plus program, Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMC Infect Dis* 2010; 10:188.
- 57 Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Aug 24; 23(13):1689-99.
- 58 Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003 Sep 1; 188(5):635-42.
- 59 Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Dec; 46(12):3907-16.
- 60 Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Feb 1; 47(2):161-7.
- 61 Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004 Jan 15; 189(2):265-72.
- 62 Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczar D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 15; 50(5):474-81.
- 63 Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, Dejesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in

- combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006 Aug 5; 368(9534):476-82.
- 64 Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 1; 50(4):367-74.
- 65 Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 2007 May 31; 21(9):1215-8.
- 66 Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010 Feb 1; 201(3):318-30.
- 67 Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, III, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004 Apr 29; 350(18):1850-61.
- 68 Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006 Mar; 7(2):85-98.
- 69 Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother*. 2016; 28:337-40.
- 70 Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.

- 71 Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e52562.
- 72 Musiime V, Kekitiinwa A, Mulenga V, Cook A, Abongomera M, Thomason M et al. CHAPAS 3: a randomised trial comparing stavudine vs zidovudine vs abacavir as NRTI backbone in NNRTI-based first-line ART in 478 HIV-infected children in Uganda and Zambia. In: 6th International Workshop on HIV Pediatrics, 2014; Melbourne, Australia, 18-19 July 2014.
- 73 Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей, клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012г).
- 74 Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S et al. P1101: Phase I/ II study of raltegravir containing regimen in HIV/TB cotreated children. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2018, Boston, MA, USA. 41.
- 75 Туберкулез и ВИЧ-инфекция, ведение больных с коинфекцией, клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013г).
- 76 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
- 77 deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934-41.
- 78 Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999 Nov; 30(5):1302-6.
- 79 Den Brinker M et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14(18):2895-2902.
- 80 Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002,

186(1):23-31.

- 81 Wang C, Vlahov D, Galai N, Cole SR, Bareta J, Pollini R, et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS* 2005 Jun 10; 19(9):935-42.
- 82 Bruce RD, Cance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis* 2006 Dec 15; 43 Suppl 4:S216-S223.
- 83 Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008 Jan; 1(1):115-27.
- 84 Gruber VA, Cance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV /AIDS Rep* 2010 Aug; 7(3):152-60.
- 85 Harrigan R. Measuring viral load in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10:34-40.
- 86 Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999 May 7; 13(7):797-804.
- 87 Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8:e55747.
- 88 Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardri E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ l? *Clin Infect Dis.* 2010;51:611-19.
- 89 Ford N, Stinson K, Gale H, Mills E, Stevens W, Perez Gonzalez M et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:20061.

- 90 Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения, ВОЗ, 2013г.
- 91 Mackie NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, Geretti AM. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *J Infect Dis* 2010 May 1; 201(9):1303-7.
- 92 Parkin NT, Deeks SG, Wrin MT, Yap J, Grant RM, Lee KH, et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS* 2000 Dec 22; 14(18):2877-87.
- 93 Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2002 May 3; 16(7):1039-44.
- 94 Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, Grossman Z, Sinclair E, Hunt PW, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS* 2004 Apr 30; 18(7):981-9.
- 95 Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, Quinn TC, Broman KW, Ray SC, et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis* 2004 Apr 15; 189(8):1452-65.
- 96 Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001 Jul 11; 286(2):171-9.
- 97 Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005 Feb 16; 293(7):817-29.
- 98 Reekie J, Mocroft A, Ledergerber B, Beniowski M, Clotet B, van LJ, et al. History of viral suppression on combination antiretroviral therapy as a predictor of virological failure after a treatment change. *HIV Med* 2010 Aug; 11(7):469-78.
- 99 Le M, V, Thiebaut R, Chene G, Lepout C, Cailleton V, Michelet C, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-

- infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002 Feb 15; 185(4):471-80.
- 100 Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, Kinloch-de LS, Lampe FC, Madge S, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004 Nov 15; 190(10):1860-8.
- 101 Maitland D, Moyle G, Hand J, Mandalia S, Boffito M, Nelson M, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 2005 Jul 22; 19(11):1183-8.
- 102 Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005 Jan 28; 19(2):213-5.
- 103 Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005; 10(1):171-7.
- 104 Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 15; 41(6):901-5.
- 105 Race EM, son-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998 Jan 24; 351(9098):252-5.
- 106 Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002 Aug 15; 35(4):491-3.
- 107 French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004 Aug 20; 18(12):1615-27.
- 108 Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome.

- AIDS 2010 Jan 2; 24(1):103-8.
- 109 Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008 Aug; 8(8):516-23.
- 110 Mugenyi P, Walker AS, Hakim J, Munderi P, Gibb DM, Kityo C, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2010 Jan 9; 375(9709):123-31.
- 111 Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 Sep 24;23(15):1971-5.
- 112 Rewari BB, Bachani D, Rajasekaran S, Deshpande A, Chan PL, Srikantiah P. Evaluating Patients for Second-Line Antiretroviral Therapy in India: The Role of Targeted Viral Load Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Dec 15;55(5):610-4.
- 113 Lynen L, An S, Koole O, Thai S, Ros S, De MP, et al. An algorithm to optimize viral load testing in HIV-positive patients with suspected first-line antiretroviral therapy failure in Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Sep 1; 52(1):40-8.
- 114 Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001 Feb 15; 344(7):472-80.
- 115 Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004 Jul 3; 364(9428):51-62.
- 116 Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Smith C, Bogner JR, Lacombe K, et al. Estimated average annual rate of change of CD4(+) T-cell counts in patients on combination antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010; 15(4):563-70.

- 117 Sutcliffe CG et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:477-489.
- 118 Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, Phiri S, Kamwendo D, Parkin N, et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Jun 1; 23(9):1127-34.
- 119 Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008 Jul 29; 5(7):e158.
- 120 Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, MacArthur RD, Baxter JD, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naive patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis* 2009 Mar 1; 199(5):693-701.
- 121 Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, Schackman BR, Shikuma C, Giguel F, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis* 2010 Mar; 201(5):662-71.
- 122 <http://www.hivfrenchresistance.org/>, Stanford University HIV Drug resistance database.
- 123 Clumeck N, Cahn P, Molina JM, Mills A, Nijs S, Vingerhoets J, et al. Virological response with fully active etravirine: pooled results from the DUET-1 and DUET-2 trials. *Int J STD AIDS* 2010 Nov; 21(11):738-40.
- 124 Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczar D, Banhegyi D, Gazzard B, Hill A, et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population. *AIDS* 2011 Jan 28; 25(3):335-40.
- 125 Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 2007 Apr 7; 369(9568):1169-78.

- 126 Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7; 370(9581):29-38.
- 127 Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7; 370(9581):39-48.
- 128 Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009 Nov 13; 23(17):2289-300.
- 129 Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 1; 49(9):1441-9.
- 130 Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 2007 Jul 7; 370(9581):49-58.
- 131 Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet* 2007 Apr 14; 369(9569):1261-9.
- 132 Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 Jul 24; 359(4):339-54.
- 133 Wittkop L, Breilh D, Da SD, Duffau P, Mercie P, Raymond I, et al. Virological and immunological response in HIV-1-infected patients with multiple treatment

- failures receiving raltegravir and optimized background therapy, ANRS C03 Aquitaine Cohort. *J Antimicrob Chemother* 2009 Jun; 63(6):1251-5.
- 134 Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomized controlled trials. *Lancet* 2010 Jan 30; 375(9712):396-407.
- 135 Castagna A, et al. *J Infect Dis* 2014; 210: 354-62
- 136 Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, Dejesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 Oct 2; 359(14):1429-41.
- 137 Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003 Aug 28; 349(9):837-46.
- 138 Cardillo PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebku P, Samor T, Mahanontharit A, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 15; 40(4):594-600.
- 139 Ananworanich J, Siangphoe U, Hill A, Cardillo P, Apateerapong W, Hirschel B, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Aug 15; 39(5):523-9.
- 140 El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30; 355(22):2283-96.
- 141 Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomized trial. *Lancet* 2006 Jun

- 17; 367(9527):1981-9.
- 142 Pogany K, van V, I, Prins JM, Nieuwkerk PT, van dE, I, Kauffmann RH, et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm³: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRIESTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Apr 1; 44(4):395-400.
- 143 Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008 Jan 11; 22(2):237-47.
- 144 Fox Z, Phillips A, Cohen C, Neuhaus J, Baxter J, Emery S, et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2008 Nov 12; 22(17):2279-89.
- 145 Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999 May; 28(5):1032-5.
- 146 Sellier P, Clevenbergh P, Mazon MC, Cazals-Hatem D, Evans J, Cervoni J, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(6-7):533-5.
- 147 Bellini C, Keiser O, Chave JP, Evison J, Fehr J, Kaiser L, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009 Jan; 10(1):12-8.
- 148 Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010 Mar 27; 24(6):857-65.
- 149 Zetterberg E, Neuhaus J, Baker JV, Somboonwit C, Libre J, Palfreeman A, et al. Kinetics of Platelet Counts following Interruption of ART: Results from the SMART Study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,

- Boston, Massachusetts, February-March 2011. Ref Type: Abstract
- 150 Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, Tangre P, Katlama C, Morlat P, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Dec; 52(5):531-7.
- 151 Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4; 133(1):21-30.
- 152 Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 15; 33(8):1417-23.
- 153 Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1; 43 Suppl 1:S149-S155.
- 154 Raffa JD, Tossonian HK, Grebely J, Petkau AJ, DeVlaming S, Conway B. Intermediate highly active antiretroviral therapy adherence thresholds and empirical models for the development of drug resistance mutations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Mar 1; 47(3):397-9.
- 155 Parkin NT, Deeks SG, Wrin MT, Yap J, Grant RM, Lee KH, et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS* 2000 Dec 22; 14(18):2877-87.
- 156 Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2002 May 3; 16(7):1039-44.
- 157 Mackie NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, Geretti AM. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *J Infect Dis* 2010 May 1; 201(9):1303-7.
- 158 Phillips A, Pillay D, Garnett G, Bennett D, Vitoria M, Cambiano V, et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load

- monitoring to determine switches from first to second line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS* 2011 Mar 27;25(6):843-50.
- 159 Murri R, Lepri AC, Cicconi P, Poggio A, Arlotti M, Tositti G, et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jan 1; 41(1):23-30.
- 160 Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 15; 50(5):529-36.
- 161 Uhlmann S, Milloy MJ, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Marsh D, et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users. *Addiction* 2010 May; 105(5):907-13.
- 162 Walsh JC, Horne R, Dalton M, Burgess AP, Gazzard BG. Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care* 2001 Dec; 13(6):709-20.
- 163 Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Nov 1; 25(3):221-8.
- 164 Bamberger JD, Unick J, Klein P, Fraser M, Chesney M, Katz MH. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *Am J Public Health* 2000 May; 90(5):699-701.
- 165 Small W, Wood E, Betteridge G, Montaner J, Kerr T. The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIV-positive injection drug users: a qualitative study. *AIDS Care* 2009 Jun; 21(6):708-14.
- 166 Halkitis PN, Shrem MT, Zade DD, Wilton L. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol* 2005 May; 10(3):345-58.

- 167 Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS* 2009 Jun 1; 23(9):1035-46.
- 168 Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, Smith CJ, Geretti AM, Lodwick RK, et al. Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS* 2010 May 15; 24(8):1153-62.
- 169 Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 Nov 27; 24(18):2835-40.
- 170 Tsai AC, Weiser SD, Petersen ML, Ragland K, Kushel MB, Bangsberg DR. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Dec; 67(12):1282-90.
- 171 Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet* 2010 Jul 31; 376(9738):367-87.