

УДК 615.281.8.03:578.828:[616.98:578.828.6]

## АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ УПРОЩЕНИЯ СХЕМ

*Н.В.Матиевская*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

© Н.В.Матиевская, 2017 г.

Представлен обзор научной литературы по современным подходам к проведению антиретровирусной терапии пациентам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, контролю резистентности вируса к антиретровирусным препаратам, вирусологическому обоснованию, клиническим показаниям и результатам исследований по оценке эффективности упрощенных схем антиретровирусной терапии в виде монотерапии или комбинации двух антиретровирусных препаратов. Вирусологическая супрессия вируса иммунодефицита человека (вирусная нагрузка менее 50 копий/мл) является наиболее важным критерием эффективности антиретровирусной терапии, позволяет предотвратить формирование резистентности вируса к антиретровирусным препаратам. Перевод пациентов на упрощенные схемы антиретровирусной терапии позволяет уменьшить частоту нежелательных явлений и взаимодействий антиретровирусных препаратов, повысить приверженность к терапии, снизить стоимость лечения. Внедрение упрощенных схем терапии в клиническую практику возможно при использовании препаратов с высоким генетическим барьером к резистентности у тщательно отобранных пациентов, достигших вирусологической супрессии вируса иммунодефицита человека на стандартных трехкомпонентных схемах, не имевших в прошлом тяжелой иммуносупрессии (CD4+ Т-лимфоциты <200 кл/мкл), с высокой приверженностью к терапии, находящихся под тщательным вирусологическим мониторингом.

**Ключевые слова:** ВИЧ, антиретровирусная терапия, резистентность ВИЧ, упрощение схем, монотерапия, двойная терапия, вирусологическая супрессия.

## ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION: PROSPECTS FOR SIMPLIFIED THERAPEUTIC REGIMENS

*N.V.Matiyevskaya*

Grodno State Medical University, Belarus

Literature on current approaches to ART for HIV, control of HIV resistance to ART, and virologic and clinical criteria for ART and on the evaluation of ART regimens limited to monotherapy or the use of two ART drugs is reviewed. Viral load below 50 RNA copies per 1 mL is the most important criterion of ART efficacy and provides for preventing HIV resistance to ART. Simplified ART regimens make it possible to reduce adverse events and drug interactions, to enhance adherence to therapy, and to decrease the cost of ART. Such regimens are applicable to patients who show viral load suppression below 50 mL<sup>-1</sup> upon standard three-component ART regimens, never had severe immunosuppression (CD4 T-cell counts below 200 mL<sup>-1</sup>), are highly adherent to therapy, and are under strict virological monitoring.

**Key words:** HIV, ART, HIV resistance, simplified ART, monotherapy, double therapy, virological suppression.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-27-35>

Несмотря на разработку и внедрение эффективных антиретровирусных препаратов (АРВП), инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться глобальной проблемой современности. Общее число ВИЧ-инфицированных в России на 01.01.2017 г. составило 1 501 574 человека (более 1,5 млн человек и более 100 тысяч инфицированных ВИЧ временно прожи-

вающих иностранцев), из них 240 тысяч человек умерли от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) [1]. По состоянию на 1 марта 2017 года в Республике Беларусь зарегистрированы 22 649 случаев ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), — 17 605 человек, показатель распространенности составил 185,2 на 100 тысяч населения [2].

Широкое внедрение комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ) позволило решить многие проблемы, как ВИЧ-инфицированных пациентов, так и общества в целом. Более чем 20-летний опыт использования пожизненной трех- и более компонентной АРВТ продемонстрировал целый ряд позитивных эффектов. Своевременное назначение АРВТ позволяет свести к нулю прогрессирование ВИЧ-инфекции у значительного большинства пациентов, восстановить функцию иммунной системы, предотвратить развитие тяжелых оппортунистических инфекций, сравнить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных с неинфицированными, значительно улучшить качество жизни. В настоящее время справедливо считается, что ВИЧ-инфекция на фоне приема АРВТ — это пожизненно протекающее контролируемое хроническое заболевание. Актуальной задачей мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов становится обеспечение высокого качества жизни и здоровья на фоне пожизненного приема препаратов [3].

В 2014 году UNAIDS поставлена амбициозная глобальная цель, обозначаемая как 90–90–90 в отношении повсеместного охвата и достижения эффективности АРВТ. Цель преследует достижение к 2020 году следующих показателей: диагностика ВИЧ-инфекции у 90% людей, живущих с ВИЧ, назначение АРВТ 90% ЛЖВ с установленным диагнозом, достижение недетектируемого уровня вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ у 90% ЛЖВ, взятых на АРВТ. Недетектируемый уровень ВН ВИЧ в плазме (менее 50 копий/мл) — вирусологическая супрессия (ВС) ВИЧ, является важнейшим критерием эффективности АРВТ. ВС ВИЧ на АРВТ свидетельствует об отсутствии остаточной репликации вируса на фоне терапии, что позволяет предотвратить формирование мутаций резистентности вируса к антиретровирусным препаратам. Достижение цели 90–90–90 позволит к 2020 году диагностировать ВИЧ-инфекцию у 33,2 млн человек, назначить АРВТ 29,5 млн пациентов, достичь вирусной супрессии на терапии у 26,9 млн людей, живущих с ВИЧ [4].

Такой подход позволит создать возможности для контроля над ВИЧ-инфекцией практически у всех ВИЧ-инфицированных людей, снизить их роль как источников инфекции для неинфицированных лиц. В связи с этим современные рекомендации по назначению АРВТ максимально упрощены: лечить всех с диагностированной ВИЧ-инфекцией, независимо от степени иммунодефицита (показа-

теля CD4+ Т-лимфоцитов), наличия или отсутствия клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки. Такой подход называется *test&treat* — диагностируй и лечи [3, 4].

Необходимо подчеркнуть, что мир еще далек от достижения цели 90–90–90. Из расчетного количества ЛЖВ, в настоящее время равного 36,9 млн, диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 19,8 млн (53%), АРВТ назначена — 15 млн (41%), супрессия вируса имеет место у 11,2 млн человек (32%) [4, 5].

Таким образом, приблизительно половина ВИЧ-инфицированных людей, живущих в настоящее время, не знает о своем диагнозе. Это является одной из основных причин сохранения эпидпроцесса по ВИЧ-инфекции на достаточно интенсивном уровне. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции на стадии манифестации тяжелых оппортунистических инфекций — проблема как развитых, так и развивающихся стран. Отсутствие своевременной диагностики ВИЧ, незнание о своем диагнозе влечет за собой каскад проблем как на уровне отдельно взятого ВИЧ-инфицированного индивидуума, так и на уровне общества в целом. На уровне пациента это проявляется диагностикой ВИЧ-инфекции на стадии манифестных, тяжелых СПИД-ассоциированных заболеваний, которые трудно верифицируются и плохо отвечают на терапию, приводят к инвалидизации, летальным исходам. На популяционном уровне отсутствие своевременной диагностики способствует дальнейшему распространению ВИЧ-инфекции, значительным экономическим затратам на терапию пациентов, выявленных на поздних стадиях заболевания [3–6].

Несмотря на эффективность современных подходов к проведению АРВТ, пожизненная терапия становится бременем, как для пациента, так и для общества в целом. В связи с этим активно изучаются возможности упрощения схем АРВТ и перевода пациентов на индукционные/поддерживающие режимы терапии [7–9].

Внедрение в клиническую практику упрощенных схем АРВТ направлено на решение следующих задач:

1. Улучшить приверженность пациентов к АРВТ путем снижения кратности приема препаратов и уменьшения количества таблеток.
2. Улучшить переносимость терапии за счет снижения частоты побочных реакций.
3. Предотвратить или снизить риск нежелательных взаимодействий с препаратами из других групп, назначаемых по поводу сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

4. Снизить стоимость антиретровирусной терапии [7, 10].

Под упрощением схемы подразумевается перевод пациента на одно- или двухкомпонентную схему АРВТ. Наиболее перспективным для внедрения в практическое здравоохранение является подход, связанный с назначением стартовой трехкомпонентной схемы терапии, достижение пациентом на этой схеме ВС ВИЧ в течение 6 и более месяцев с последующим переходом на монотерапию или двухкомпонентную схему АРВТ [7–10].

В современном мире проводится много клинических исследований по оценке эффективности упрощенных схем АРВТ. Несмотря на позитивные результаты многих исследований, упрощенные режимы терапии пока не рекомендуются для широкого рутинного использования в клинической практике, они отсутствуют в национальных руководствах для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Исключением являются протоколы Европейского клинического общества по СПИД (EACS), где монотерапия ингибиторами протеазы, бустированными ритонавиром (ИП/р), разрешена к использованию у определенной группы пациентов [11]. В большинстве же случаев подходы, связанные с упрощением схемы АРВТ, используются в рамках клинических исследований.

Причиной такого осторожного отношения к упрощенным схемам АРВТ является риск возникновения вирусологического «прорыва», то есть появление определяемого уровня ВН ВИЧ у пациентов, имевших ВС ВИЧ, и, как следствие, возникновение условий для формирования мутаций резистентности к используемым препаратам [10, 11].

Большинство широко используемых в мире АРВП, таких как нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ и НИОТ), небустированные ритонавиром ингибиторы протеазы, обладают достаточно низким генетическим барьером к формированию резистентности вируса, условно равным 1. Это объясняет необходимость назначения трех- и более компонентных схем терапии, что позволяет поднять генетический барьер резистентности схемы до 3 [10, 12].

При этом накопилась достаточная база фактов, подтверждающих, что в период широкого внедрения комбинированной трехкомпонентной АРВТ во многих странах мира достигнут определенный прогресс в контроле над резистентностью ВИЧ к противовирусным препаратам. Показательны результаты исследования, выполненного в Швейцарии.

В исследование было включено 11 084 пациента, которые находились на АРВТ в период с 1999 по 2013 год. Оценивалась частота выявления мутаций резистентности ВИЧ в данной группе пациентов к АРВП. Резистентность вируса к АРВП устанавливалась при наличии как минимум одной большой мутации при исследовании генотипическим методом. В данной когорте отмечено существенное снижение случаев появления новых «больших» мутаций резистентности к АРВТ: с 401 — до 1999 года до 23 — в период с 1999 по 2013 год. Распространенность резистентности одновременно к трем классам препаратов снизилась в этот период с 9 до 4,4%. Примечательно, что у пациентов, взятых на терапию после 2006 года, частота выявления мутаций резистентности составила 0,4%. Несмотря на то, что большинство пациентов (59,8%), активно участвовавших в представленном исследовании в 2013 году, начали АРВТ до 1999 года, 94,5% из них имели хорошие остаточные профили по резистентности, исходя из критериев Стэнфордского алгоритма. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время резистентность ВИЧ-1 к АРВТ у пациентов в Швейцарии является достаточно хорошо контролируемым аспектом при сравнении с периодом до внедрения комбинированной терапии. На этом основании сделано заключение, что использование современных противовирусных препаратов и тщательный мониторинг терапии являются основными мерами, которые могут сдержать распространение резистентности ВИЧ-1 к АРВП [13].

Не смотря на позитивные тенденции в контроле над резистентностью ВИЧ к АРВП, ведущие ученые мира считают — резистентность к АРВП будет всегда оставаться одним из важнейших аспектов мониторинга терапии. Это обосновано рядом труднопреодолимых факторов:

1. Необходимость длительного пожизненного приема терапии.

2. Использование недостаточно эффективных АРВП в клинической практике в 90-е годы, что способствовало неполному вирусологическому ответу на терапию в виде продолжающейся репликации ВИЧ на фоне проводимой АРВТ и, как следствие, формированию мутаций резистентности.

3. Отсутствие возможности обеспечения адекватного мониторинга вирусологического ответа на терапию во многих странах мира.

4. Рост случаев передачи вируса с уже имеющимися мутациями резистентности [14–16].

На данный момент 90% пациентов, начинающих АРВТ, достигают вирусологической супрессии ВИЧ. Тем не менее, через 96 недель после достижения вирусологической супрессии приблизительно у 17,5% пациентов отмечается вирусологический «прорыв», то есть появление определяемого уровня вирусной нагрузки (>50 копий/мл) в двух последовательных исследованиях. Вероятность возникновения вирусологического «прорыва» на АРВТ у пациентов, инфицированных вирусами с первично существовавшими мутациями резистентности одновременно к НИОТ и ННИОТ, составляет 39,1%, с имеющимися мутациями к НИОТ или ННИОТ — 11,6%, при отсутствии мутаций к ингибиторам обратной транскриптазы — 9,3% ( $p < 0,0001$ ) [17].

В последнее время отмечено появление новой неблагоприятной тенденции — формирование мутаций резистентности у пациентов с низким уровнем вирусной нагрузки на фоне АРВТ (<1000 копий/мл). В исследовании, включавшем определение мутаций резистентности у 1702 пациентов, получавших терапию, была установлена сильная коррелятивная связь между формированием мутаций резистентности вируса у пациентов с низким уровнем определяемой ВН ВИЧ и последующей вирусологической неэффективностью терапии. На основании данных результатов была дана рекомендация проводить генотипирование на резистентность ВИЧ у пациентов, имеющих ВН ВИЧ в пределах 1000–10 000 копий/мл [15, 18].

Тем не менее, достигнутый за последние годы прогресс в мониторинге ВИЧ-инфекции, внедрение в клиническую практику новых антиретровирусных препаратов позволяют предоставлять все более убедительные факты, обосновывающие возможность упрощения схем АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Одним из таких обоснований является внедрение в клиническую практику антиретровирусных препаратов, обладающих высоким генетическим барьером к резистентности (>3). К таковым препаратам относят ингибиторы интегразы (ИИ) 2-го поколения и бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы [14].

Важным фактом, предрасполагающим к внедрению упрощенных схем АРВТ, относят наличие достаточной группы пациентов, у которых с вирусологической точки зрения перспективно внедрение таких режимов [14]. Это две большие группы ВИЧ-инфицированных пациентов, достигшие ВС ВИЧ:

1. Пациенты, начавшие АРВТ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (острая ВИЧ-инфекция).

2. Пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией, находящиеся на длительной эффективной АРВТ.

В обеих группах пациентов количество клеточных резервуаров ВИЧ, содержащих интегрированную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) провируса ВИЧ, невелико. Вирусологическое обоснование перевода пациентов на поддерживающую терапию: незначительное количество у таких пациентов эффективно реплицирующихся провирусов ВИЧ, меньшая генетическая вариабельность ДНК провируса, отсутствие остаточной репликации ВИЧ на фоне кАРВТ и, как следствие, отсутствие мутаций резистентности ВИЧ. Продолжительность вирусной супрессии и наличие остаточной вирусной нагрузки у пациента — важные факторы, которые влияют на эффективность упрощенных схем АРВТ. Была установлена прямая связь между уровнем исходной вирусной нагрузки ВИЧ до назначения АРВТ и количеством клеточных резервуаров ВИЧ в организме инфицированного пациента [14, 15].

Считается, что упрощенная терапия может поддерживать остаточную репликацию ВИЧ при наличии значительного уровня клеточных резервуаров ВИЧ и способствовать формированию резистентности вируса к АРВП [14]. С этой точки зрения показательно исследование, где было продемонстрировано, что успех длительной упрощенной АРВТ на основе двух НИОТ ассоциировался с исходно низким уровнем ДНК провируса ВИЧ у пациентов, рано начавших терапию, так как раннее начало АРВТ приводит к низкому содержанию клеточных резервуаров ВИЧ в организме инфицированного. В связи с этим для отбора потенциальных кандидатов для назначения упрощенной терапии рекомендуется выполнять исследование количественного уровня ДНК ВИЧ. Обоснованным является также исследование генетического барьера резистентности для препарата, добавляемого к ИП/г в двойных схемах терапии. В ряде исследований было показано, что вирусологическая неэффективность упрощенной схемы ассоциировалась с наличием резистентности к таким препаратам, например к RAL или EFV. В связи с этим генотипическое исследование на резистентность провирусной ДНК ВИЧ к назначаемым АРВП должно рассматриваться как необходимое условие для отбора кандидатов для упрощенной терапии [19].

Результаты клинических исследований по оценке эффективности как монотерапии, так и двойных схем АРВТ широко представлены в современных научных публикациях. В двух обширных обзорах,

посвященных оценке эффективности монотерапии ИП/г у пациентов, достигших вирусологической супрессии на стартовой трехкомпонентной схеме АРВТ, был доказан более высокий риск формирования вирусологической неэффективности монотерапии по сравнению с трехкомпонентной терапией. В то же время в этих исследованиях было продемонстрировано, что интенсификация монотерапии, то есть добавление в схему терапии при появлении определяемого уровня ВН ВИЧ дополнительных препаратов — 2 НИОТ — позволяло быстро повысить эффективность терапии и сделать ее сравнимой с группой стандартной трехкомпонентной АРВТ [8, 9].

Одно из последних исследований PROTEA оценивало эффективность и безопасность 96-недельной монотерапии дарунавиром/ритонавиром по сравнению со стандартной схемой, включавшей дарунавир/ритонавир и два ингибитора обратной транскриптазы. В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты из 13 Европейских центров и Израиля. Были отобраны пациенты, которые на 48-недельной стартовой схеме АРВТ достигли вирусологической супрессии (ВН ВИЧ <50 копий/мл). Далее всем пациентам в течение 4 недель назначалась трехкомпонентная схема АРВТ: DRV/г 800/100 мг+2 НИОТ. По истечении 4 недель пациенты были рандомизированы в 2 группы. 1-я группа: 137 пациентов — монотерапия DRV/г 800/100 мг; 2-я группа: 136 пациентов — трехкомпонентная схема DRV/г 800/100 мг+2 НИОТ. Из исследования были исключены пациенты, имевшие когда-либо уровень CD4+ ниже 100 кл/мкл или уровень CD4+ ниже 200 кл/мкл на момент отбора для исследования, инфицированные вирусом гепатита В, имевшие в анамнезе вирусологическую неэффективность АРВТ, наличие мутаций резистентности ВИЧ к ИП. Всем пациентам, у которых было отмечено снижение CD4+ ниже 100 кл/мкл, в ходе исследования проводилась интенсификация терапии — добавление в схему двух НИОТ. К завершению 96 недель вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) отмечалась у 103 из 137 (75,2%) исследуемых на монотерапии DRV/г, что было статистически ниже при сравнении с пациентами на трехкомпонентной терапии — 116 из 136 (85,3%). В то же время необходимо учитывать, что доля пациентов с более продвинутой иммуносупрессией была больше в группе монотерапии. Когда из исследования

были исключены пациенты, имевшие когда-либо уровень CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл, оказалось, что эффективность терапии была сравнимой в обеих группах: 85,4 и 83% соответственно ( $p>0,05$ ). При включении в исследование пациентов, которым была интенсифицирована схема терапии (добавление 2 НИОТ к монотерапии или замена препаратов в группе тройной терапии), оказалось, что частота вирусологической супрессии также не различалась достоверно в сравниваемых группах: 88,5% (108 из 122 пациентов) и 90,2% (110 из 122 пациентов). В обеих группах пациентов отмечен рост среднего уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Авторы пришли к заключению, что монотерапия DRV/г может рассматриваться как один из терапевтических подходов для пациентов, достигших неопределяемого уровня вирусной нагрузки (<50 копий/мл), на трехкомпонентную терапию при условии добавления в схему 2 НИОТ при вирусологическом «прорыве». Перевод на монотерапию может быть рекомендован пациентам с высоким исходным уровнем CD4+ Т-лимфоцитов (>200 кл/мкл) [7].

Упрощенный режим АРВТ в виде двойной терапии представлен комбинацией двух антиретровирусных препаратов. Основное показание для данного режима — снижение токсичности и нежелательных взаимодействий АРВП [19–25].

Эффективность и безопасность использования двойной терапии широко исследовались как в качестве стартовой АРВТ («наивные» пациенты), так и в качестве поддерживающей терапии (пациенты, уже получавшие трехкомпонентные схемы терапии). При оценке двойных схем АРВТ как стартовых сравнивалась эффективность трехкомпонентных схем, рекомендуемых сейчас в качестве стартовых: 2 НИОТ (тенофовир/эмтрицитабин)+ИП, бустированный ритонавиром, и двойных схем. В качестве двойной терапии использовалась, как правило, комбинация одного из ИП/г (ATZ/г, DRV/г, LPV/г) с ингибитором интегразы — RAL или с антагонистом CCR5 — MVC. Результаты терапии оценивались через 48 недель. Была продемонстрирована более низкая вирусологическая эффективность двойной терапии по сравнению со стандартной терапией для большинства двойных схем, кроме комбинаций ATZ/г+RAL и LPV/г+ MVC [19].

В ряде клинических исследований оценивалась эффективность перевода пациентов, длительно получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), со стандартной трехкомпонент-

ной терапии на двухкомпонентную схему АРВТ. Так была показана эффективность и безопасность перевода пациентов на 48-недельный курс LPV/г и NVP [20].

Комбинация DRV/г+RAL в качестве стартовой схемы у 112 пациентов показала более низкую эффективность по сравнению со стандартными тройными режимами: вирусологическая супрессия была достигнута лишь у 79% пациентов к 24-й неделе терапии и у 71% — к 48-й неделе. Вирусологическая неудача (ВН ВИЧ >50 копий/мл) была зафиксирована у 28 пациентов, у 25 пациентов была установлена резистентность к ИИ. Вирусологическая неудача ассоциировалась с наличием высокого исходного уровня ВН ВИЧ в плазме (>100 000 копий/мл) и низкого исходного уровня CD4+ Т-лимфоцитов [19].

Двойной режим, состоящий из DRV/г и ETR, оценивался у 20 пациентов, получавших множественные режимы ВААРТ в прошлом (медиана — 9 (3–14)), среди которых было 25% пациентов с мутациями резистентности вируса к НИОТ и 15% — к ННИОТ. Несмотря на наличие «проблемных» пациентов вирусологическая супрессия на двойной терапии была достигнута у всех пациентов к 24-й неделе терапии [21].

Исследование по сравнению эффективности двойного режима, включавшего DRV/г и MVC в качестве стартовой схемы АРВТ, было остановлено досрочно, так как эффективность данной схемы к 24-й неделе терапии была значительно ниже по сравнению с тройной схемой, включавшей DRV/г+эмтрицитабин/тенофавир: 72 и 83% соответственно [22].

В ограниченной группе пациентов была показана эффективность двойной схемы, включавшей LPV/г и ЗТС в качестве стартовой, которая составила к 48-й неделе лечения 88,3% по сравнению с 83,7% у пациентов на стандартной схеме [19].

Стратегия переключения стандартного режима ВААРТ на LPV/г+RAL продемонстрировала сравнимую эффективность двойного режима с ВААРТ к 48-й неделе: 88 и 92% соответственно [19, 23].

Испанское исследование SALT продемонстрировало эффективность перехода пациентов, достигших вирусологической супрессии, на короткосрочный двойной режим, включающий комбинацию ATZ/г и ЗТС. Данная стратегия может применяться в случае непереносимости, наличия побочных эффектов определенных групп препаратов (нефротоксичность TNF) и может рассматриваться как альтернатива монотерапии [19].

В наблюдательном, неконтролируемом исследовании (реальная практика) использовался режим DRV/г+MVC один раз в день. Исследование включало 60 пациентов, которые находились до этого на стандартной трехкомпонентной схеме. К 48-й неделе двухкомпонентной терапии вирусологическая супрессия была определена у 73% из них [24].

Вирусологические аспекты упрощения терапии были идентифицированы по результатам многих исследований. Было показано, что высокий исходный уровень ВН ВИЧ (>100 000 копий/мл) строго коррелировал с высоким риском вирусологической неэффективности упрощенной схемы АРВТ. Это связано с тем, что высокая ВН ВИЧ требует более длительного времени для достижения вирусологической супрессии, что в свою очередь создает благоприятные условия для формирования мутаций резистентности вируса и возникновения вирусологического «прорыва» в последующем [14, 19].

В целом, анализ различных исследований демонстрирует, что двойная АРВТ менее эффективна, чем стандартная тройная АРВТ в связи с более высоким риском вирусологической неэффективности, особенно среди пациентов с исходно высоким уровнем ВН ВИЧ и низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов. Поэтому двойная терапия в настоящее время не может быть широко рекомендована для клинической практики, и с особой осторожностью она должна назначаться пациентам в качестве стартовой схемы терапии. Наиболее доказана эффективность двойных схем, включающих ИП/г+ламивудин. Эффективность схем с RAL и MVC нуждается в дальнейшем изучении [20–24].

Интерес представляют результаты проспективного клинического исследования, в котором упрощенный режим АРВТ заключался в исключении ИП и НИОТ и назначении двойного режима этра-вирин+ралтегравир. Для исследования были тщательно отобраны 25 ВИЧ-позитивных пациентов, достигших ВС на схемах, включавших ИП и НИОТ. Причинами перевода на данную схему послужили возникшие у пациентов проблемы, связанные с непереносимостью режимов, включавших ИП и НИОТ, а также риск неблагоприятных взаимодействий с препаратами для лечения коморбидных состояний. Средний возраст отобранных пациентов был 54 года, стаж АРВТ (Ме) составил 16 лет, количество замен схем АРВТ (Ме) — 9. У 21 (84% пациента) отмечалась в прошлом вирусологическая неудача. Генотипические исследова-

ния на резистентность ВИЧ к АРВП были выполнены 15 (60%) пациентам, по результатам которых 3 или более мутации резистентности к НИОТ были у 9 (36%), 4 или более — у 11 (44%) и как минимум 1 мутация к НИОТ — у 8 (32%) пациентов. Эффективность анализируемой упрощенной схемы к 48-й неделе терапии составила 84% (95% ДИ: 65,3–93,6) по результатам лечения и 91,3% (95% ДИ: 73,2–97,6) по протокольному анализу. Один (4%) пациент в группе умер, 2 (8%) прекратили терапию в связи с плохой переносимостью препаратов, у 1 (4%) зафиксирована вирусологическая неудача. У всех пациентов установлено повышение соотношения CD4/CD8 и улучшение показателей липидного профиля плазмы. Авторы пришли к выводу, что двойной режим, включающий этравирин и ралтегравир, хорошо переносился и позволял длительно поддерживать ВС у пациентов, достигших ВС на трехкомпонентных схемах терапии, при возникновении у них проблем, связанных с непереносимостью схем АРВТ на основе ИП и НИОТ [25].

Перспективным направлением в упрощении АРВТ является разработка длительно действующих инъекционных форм АРВП. Обнадёживающие результаты были представлены на CROI 2016. Margolis и др. представили результаты открытого рандомизированного исследования LATTE-2 (Long-Acting Antiretroviral Treatment Enabling-2). В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность длительно действующего инъекционного препарата, представляющего комбинацию ингибитора интегразы каботегравира с рилпивирином. Препарат назначался в качестве поддерживающей терапии у пациентов, ранее получавших АРВТ. В исследование было включено 309 пациентов (92% мужчин, 20% — не белые), у 18% уровень ВН ВИЧ в плазме крови был более 100 000 копий/мл. Терапия начиналась с назначения всем пациентам каботегравира, абакавира и ламивудина в таблетированных формах в течение 20 недель. Таблетированный рилпивирин добавлялся с 16-й по 20-ю неделю. К 20-й неделе ВС ВИЧ была достигнута у 91 пациента. Далее 286 пациентов были рандомизированы в 3 группы в следующем соотношении — 2:2:1 для поддерживающей терапии. В 1-й группе был назначен каботегравир с рилпивирином в инъекционном режиме 1 раз каждые 8 недель, во 2-й группе — каботегравир с рилпивирином в инъекционном режиме 1 раз

каждые 4 недели, 3-я группа — продолжила пероральный режим получаемых ранее препаратов. Первичная эффективность терапии оценивалась в 32 недели по количеству пациентов, достигших ВС ВИЧ. ВС была достигнута у 95% пациентов 1-й группы и 94% — во 2-й группе. Среди пациентов, продолжающих пероральный режим, ВС была установлена у 91%. В последующем все пациенты, включенные в группы, постепенно достигли ВС. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были местные реакции после инъекции препаратов (боль, отек, сыпь), которые были расценены как нежелательные реакции 1 и 2 уровня. Особенно подчеркивалось, что участники 1-й и 2-й групп выражали глубокое удовлетворение предложенным режимом терапии, так как существенно упрощался режим приема препаратов. Результаты исследования LATTE-2 были оценены положительно. В настоящее время данное исследование перешло в 3-ю фазу клинических испытаний [10].

**Заключение.** Рост новых случаев ВИЧ-инфекции, увеличение количества пациентов, получающих АРВТ, удлинение продолжительности их жизни требуют усиления мер по улучшению качества мониторинга вирусологической супрессии на АРВТ и распространению мутаций резистентности к АРВП. Внедрение в широкую клиническую практику тест-систем с низким уровнем детектируемой вирусной нагрузки ВИЧ (<50 копий/мл) позволит своевременно выявлять и контролировать пациентов с остаточной репликацией ВИЧ, своевременно проводить определение мутаций резистентности ВИЧ к АРВП.

Мировой опыт демонстрирует, что упрощение схем АРВТ под тщательным вирусологическим и клиническим мониторингом является перспективным у отдельных тщательно отобранных пациентов: высоко приверженных к лечению, достигших вирусологической супрессии ВИЧ на стандартных трехкомпонентных схемах АРВТ, с отсутствием в анамнезе выраженной иммуносупрессии (CD4+ Т-лимфоциты <200 кл/мкл), при условии использования в упрощенных схемах препаратов с высоким генетическим барьером к резистентности. Упрощение схем АРВТ у таких пациентов позволит в будущем снизить экономическую стоимость терапии, медикаментозную нагрузку на пациента, повысить приверженность к лечению, снизить частоту нежелательных явлений, улучшить качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВИЧ-инфекция. СПИД. 2016. URL: [https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-v-2016-godu.html](https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-v-rossii-v-2016-godu.html).
2. Эпидситуация по ВИЧ/СПИД в Беларуси. URL: <http://www.belaid.net>.
3. Samji H., Cescon A., Hogg R.S., Modur S.P., Althoff K.N., Buchacz K., Burchell A.N., Cohen M., Gebo K.A., Gill M.J., Justice A., Kirk G., Klein M.B., Korthuis P.T., Martin J., Napravnik S., Rourke S.B., Sterling T.R., Silverberg M.J., Deeks S., Jacobson L., Bosch R.J., Kitahata M.M., Goedert J.J., Moore R., Gange S.J. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS One*, 2013, Vol. 18 (8), pp. 81355. DOI: 10.1371/journal.pone.0081355. eCollection 2013.
4. 90–90–90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf).
5. WHO, Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for preventing and treating HIV infection, 2013. URL: <http://www.cphiv.dk>.
6. Матиевская Н.В. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Гродно: ГрГМУ, 2013, 352 с. [Matevskaya N.V. Co-infection HIV/HCV: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment. *Grodno: Grodno Medical University, Belarus*, 2013, 352 p. (In Russ.)].
7. Girard P.M., Antinori A., Arribas J.R., Ripamonti D., Bicer C., Netzle-Sveine B., Hadacek B., Moecklinghoff C. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Medicine*, 2017, Vol. 18, pp. 5–12.
8. Bierman W.F., van Aitmael M.A., Nijhuis M., Danner S.A., Boucher C.A. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*, 2009, Vol. 23, pp. 279–291.
9. Mathis S., Khanlari B., Pulido F., Schechter M., Negredo E., Nelson M., Vernazza P., Cahn P., Meynard J.-L., Arribas J., Bucher H.C. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2011, Vol. 6 (7), pp. 22003. DOI: 10.1371/journal.pone.0022003.
10. Taylor B.S., Olender S.A., Tieu H.-V., Wilkin T. J. CROI 2016: Advances in Antiretroviral Therapy. *Top. Antivir. Med.*, 2016, Vol. 24 (1), pp. 59–81.
11. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe, version 8.0, 2015. URL: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (accessed November 09, 2015).
12. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf) (accessed May 31, 2016).
13. Scherrer A.U., von Wyl V., Yang W.L., Kouyos R.D., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Cavassini M., Battegay M., Furrer H., Calmy A., Vernazza P., Bernasconi E., Günthard H.F. Swiss HIV Cohort Study Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 62 (10), pp. 1310–1317. DOI: 10.1093/cid/ciw128. *Epub. Mar. 08, 2016*.
14. Boucher C. Maintenance Therapy — What is the scientific/virological rationale. The 14<sup>th</sup> European meeting of HIV & hepatitis, Rome, Italy, 2016, Virology educationet. URL: <https://vimeo.com/170769950>.
15. Perno C.F. HIV in Europe 2020 — what will it look like? The 14<sup>th</sup> European meeting of HIV & hepatitis. Rome, Italy, 2016. URL: <https://vimeo.com/170628100>.
16. Fabeni L., Alteri C., Orchi N., Gori C., Bertoli A., Forbici F., Montella F., Pennica A., De Carli G., Giuliani M., Continenza F., Pinnetti C., Nicastrì E., Ceccherini-Silberstein F., Mastroianni C.M., Girardi E., Andreoni M., Antinori A., Santoro M.M., Perno C.F. Recent Transmission Clustering of HIV-1 C and CRF17\_BF Strains Characterized by NNRTI-Related Mutations among Newly Diagnosed Men in Central Italy. *PLoS One*, 2015, Vol. 13 (10), pp. e0135325. DOI: 10.1371/journal.pone.0135325. eCollection 2015.
17. Armenia D., Di Carlo D., Calcagno A., Vendemiati G., Forbici F., Bertoli A., Berno G., Carta S., Continenza F., Fedele V., Bellagamba R., Cicalini S., Ammassari A., Libertone R., Zaccarelli M., Ghisetti V., Andreoni M., Ceccherini-Silberstein F., Bonora S., Di Perri G., Antinori A., Perno C.F., Santoro M.M. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a enofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, Vol. 72 (3), pp. 855–865. DOI: 10.1093/jac/dkw512.
18. Swenson L.C., Min J.E., Woods C.K., Cai E., Li J.Z., Montaner J.S., Harrigan P.R., Gonzalez-Serna A. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS*, 2014, Vol. 15 (28), pp. 1125–1234. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000203.
19. Nozza S., Svicher V., Saracino A., d’Ettorre G., De Luca A., Maggiolo F., Bonora S., di Biagio A., Rusconi S., Mussini C. State of the Art of Dual Therapy in 2015. *AIDS Rev.*, 2015, Vol. 17 (3), pp. 127–134.
20. Negredo E., Miró Ò., Rodríguez-Santiago B., Garrabou G., Estany C., Masabeu À., Force L., Barrufet P., Cucurull J., Domingo P. Improvement of Mitochondrial Toxicity in Patients receiving a Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Sparing Strategy: Results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 49 (6), pp. 892–900. DOI: <https://doi.org/10.1086/605440>.

21. Tyrer M., Swaden L., Marshall N.J., Johnson M. Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: a simplification strategy. *J. Int. AIDS Soc.*, 2010, Vol. 13 (4), pp. 51. DOI: 10.1186/1758-2652-13-S4-P51.
22. Stellbrink H.J., Le Febvre E., Carr A., Saag M.S., Mukwaya G., Nozza S., Valluri S.R., Vourvahis M., Rinehart A.R., McFadyen L., Fichtenbaum C., Clark A., Craig C., Fang A.F., Heera J. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS*, 2016, Vol. 30 (8), pp. 1229–1238. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001058.
23. Ofofokun I., Sheth A.N., Sanford S.E., Easley K.A., Shenvi N., White K., Eaton M.E., Del Rio C., Lennox J.L. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2012, Vol. 28 (10), pp. 1196–1206. DOI: 10.1089/AID.2011.0336.
24. Merino D., Muñoz L., Pasquau J., Ojeda G., Bancalero P., Chueca N., Pineda J.A., Macías J., Recio E., Márquez M., García C., Jiménez P. Efficacy and safety of once-daily maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in pretreated HIV-infected patients in a real-life setting. *HIV Med.*, 2014, Vol. 15 (7), pp. 417–424. DOI: 10.1111/hiv.12129.
25. Monteiro P., Perez I., Laguno M., Martínez-Rebollar M., González-Cordon A., Lonca M., Mallolas J., Blanco J.L., Gatell J.M., Martínez E. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, Vol. 69 (3), pp. 742–748. DOI: 10.1093/jac/dkt406.

#### Список сокращений

ATZ/г — атазанавир, усиленный ритонавиром  
DRV/г — дарунавир, усиленный ритонавиром  
LPV/г — лопинавир, усиленный ритонавиром  
MVC — маравирик  
NVP — невирапин  
ETR — этравирин  
TNF — нелфинавир  
ЗТС — ламивудин  
RAL — ралтегравир  
EFV — эфавиренз

Статья поступила 10.05.2017 г.

#### Сведения об авторе:

Матиевская Наталья Васильевна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», 230009, Гродно, ул. Горького, 80, e-mail: natamati@mail.ru.

Уважаемые читатели журнала  
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:**

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»  
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**