doi: 10.17116/terarkh20158711118-122

© В.И. Шахгильдян, М.В. Ягодкин, 2015

Подходы к антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией с низким количеством лимфоцитов CD4

В.И. ШАХГИЛЬДЯН[1], М.В. ЯГОДКИН[2]

[1]ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; [2]ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

Approaches to antiretroviral therapy in HIV-infected patients with low CD4 lymphocyte counts

V.I. SHAKHGILDYAN[1], M.V. YAGODKIN[2]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; [2]OOO «Bristol-Myers Squibb»

Аннотация

В Российской Федерации увеличивается число больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания. Выбор оптимальных схем антиретровирусной терапии для пациентов с глубокой иммуносупрессией является актуальной задачей. По данным исследований ECHO и THRIVE, ARTEMIS, CASTLE, SPRING-2 и др., у пациентов с низким числом лимфоцитов CD4 (менее 50 в 1 мкл или 200 в 1 мкл в зависимости от исследования) по показателям эффективности и/или безопасности эфавиренц эффективнее рилпивирина, сравним с ралтегравиром и долутегравиром; дарунавир и атазанавир эффективнее лопинавира, а долутегравир эффективнее ралтегравира (в числовом выражении). Выбор терапии у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекцией сложен и требует индивидуального подхода, который будет учитывать не только эффективность терапии, но и возможные побочные эффекты, а также потенциальное межлекарственное взаимодействие с препаратами для лечения оппортунистических инфекций.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, атазанавир, иммуносупрессия.

There are increasing numbers of patients with late-stage HIV infection in the Russian Federation. To choose optimal antiretroviral therapy regimens for patients with severe immunosuppression is a relevant problem. According the data obtained in the ECHO and THRIVE, ARTEMIS, CASTLE, SPRING-2 and other trials, the efficacy and/or safety of efavirenz are higher than those of rilpivirine, comparable with those of raltegravir and dolutegravir; darunavir and atazanavir are more effective than lopinavir, but dolutegravir is more effective than raltegravir (in numerical terms) in patients with low CD4 lymphocyte counts (less than 50 cells/μl or 200 cells/μl depending on a trial. To choose therapy for patients with late-stage HIV infection is an intricate problem and requires an individual approach that will take into account not only the efficiency of therapy, but also its possible side effects, as well as potential drug interactions for the treatment of opportunistic infections.

Keywords: antiretroviral therapy, atazanavir, immunosuppression.

АРВТ — антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВН — вирусная нагрузка
ВО — вирусологический ответ
ИП — ингибитор протеазы
ОВО — отсутствие ВО
3TC — ламивудин
ABC — абакавир
ATV/r — бустированный атазанавир
DRV/r — бустированный дарунавир
EFV — эфавиренц
FTC — эмтрицитабин
RPV — рилпивирин

Антиретровирусная терапия (АРВТ) — краеугольный камень всей медицинской помощи больным инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). От своевременного назначения АРВТ и правильного подбора препаратов во многом зависит длительный успех лечения, а значит сохранение жизни и работоспособности ВИЧ-инфицированного человека. В настоящее время в распоряжении медиков имеются более 30 лекарственных средств, обладающих высокой активностью против ВИЧ. Задача врачей — предложить пациенту с ВИЧ-инфекцией комбинацию препаратов, максимально учитывающей особенности клинического состояния человека, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, стадию болезни, степень активности вируса, глубину иммуносупрессии, обоснованное мнение самого пациента об оптимальной схеме лечения.

В настоящее время трудно вести речь об индивидуальном подборе схемы АРВТ, но вполне реально определять схему лечения в зависимости от группы, к которой относится больной ВИЧ-инфекцией: сочетанная инфекция с вирусом гепатита С или гепатита В, высокая вирусная нагрузка (ВН), наличие вторичного заболевания (например, туберкулеза) или сопутствую-

Сведения об авторах:

Ягодкин Максим Владимирович — с.н. советник, направление вирусология, ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

Контактная информация:

Шахгильдян Василий Иосифович — к.м.н., с.н.с. ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 105275 Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2, Федеральный НМЦ ПБ СПИД; e-mail: vishakh@yandex.ru

щий патологии и характер проводимой терапии, беременность, пожилой возраст, нарушение липидного состава крови, наличие в семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Подобный подбор обеспечит наибольшую эффективность и длительную безопасность проводимой АРВТ. Одним из важных критериев, влияющих на выбор препаратов для АРВТ первого ряда, являются показатели клеточного звена иммунитета больного ВИЧ-инфекцией. Исходно малое число лимфоцитов CD4 в крови (менее 100—50 в 1 мкл) обусловливает необходимость назначения максимально эффективных и безопасных для пациентов данной группы препаратов.

Вопрос организации оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания, в том числе подбор препаратов для АРВТ с формированием длительной мотивации к лечению, становится все острее. Согласно персонифицированному учету случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации (данные ФНМЦ ПБ СПИД ФБУН ЦНИИЭ) и формы №61 федерального государственного статистического наблюдения в Российской Федерации на 10 августа 2015 г. зарегистрированы 949 513 ВИЧ-инфицированных лиц. Возрастает число не только новых случаев заболевания (в 2014 г. зафиксировано 84 620 новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 8% больше, чем в 2013 г.), но и впервые выявленных больных ВИЧ, имеющих поздние стадии заболевания (в 2005 г. 11,1%, 2011 г. 24,4%) [1]. Отмечается значительное увеличение числа больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в стационарном лечении (количество госпитализированных ВИЧ-инфицированных лиц в ИКБ №2 Москвы в 2004 г. составило 1500, 2013 г. — 6236); 51—53% больных ВИЧ-инфекцией, поступающих на стационарное лечение в последние 3—4 года, имеют стадию СПИДа. В 2014 г. число больных на стадии 4Б—4В (СПИДа) в России выросло по сравнению с 2004 г. в 26 раз. В августе 2015 г. данный показатель составил 42 356. Среди больных на стадии СПИДа 82,6% умерли. За весь период наблюдения с 1987 г. число умерших больных ВИЧ-инфекцией насчитывает 147 730, из них 24 416 (16,5%) умерли в 2014 г. [1]. В структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией постоянно увеличивается доля умерших на стадии СПИДа, которая в 2001 г. составила 6,4%, в 2011 — 16,7%, в 2015 (август) — 23,7%.

Даже у больного с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с крайне высокой концентрацией РНК ВИЧ в крови (нередко более 1 млн копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) и очень низким числом лимфоцитов CD4 (менее 50 в 1 мкл) помимо профилактики и лечения вторичной патологии принципиальное значение имеет максимально быстрое (при наличии оппортунистического заболевания не позднее первых 2 нед от начала этиотропной терапии) и точное назначение АРВТ. К сожалению, прежде, чем обсуждать конкретные препараты для АРВТ у поздно выявленных пациентов, необходимо обратить внимание на нерешенные проблемы привлечения больных на диспансерное наблюдение и удержание их в медицинском поле. Согласно совместному с врачами ИКБ №2 Москвы ретроспективному анализу среди 110 стационарных больных ВИЧ-инфекцией, у которых развился туберкулез, только 20,8% находились на диспансерном учете, из них регулярно проходили наблюдение 25%, АРВТ получали лишь 19,2%. Среди умерших 206 стационарных больных ВИЧ-инфекцией на диспансерном учете состояли 52%, регулярно наблюдались 16,5%, терапию получали только 3,4%.

После выявления и привлечения на диспансерный учет больных ВИЧ-инфекцией на первый план выходит формирование и сохранение высокой мотивации к диспансерному наблюдению, важным слагаемым для которой (особенно для поздно выявленных больных) является правильно подобранная эффективная и безопасная АРВТ. Какие же схемы АРВТ будут оптимальны для пациентов с исходно низким количеством клеток CD4?

В отличие от уровня ВН, которому уделяется много внимания при проведении клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения тех или иных антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов, исходное количество лимфоцитов CD4, как правило, либо не учитывается при анализе полученных результатов, либо анализ связи между ним и ответом носит второстепенный и часто незапланированный характер. Кроме того, при анализе опубликованных исследований мы обратили внимание, что в них используются разные уровни лимфоцитов CD4 для группирования пациентов. Так, в одних исследованиях пациентов распределяют по 3—4 группам, в других делят на 2 группы. Это приносит дополнительные сложности при сравнении полученных результатов.

Международные клинические рекомендации (EASL, DHHS) не содержат указаний на необходимость применения у пациентов с исходно низким иммунным статусом определенных схем АРВТ, за исключением рилпивирина (RPV), который не рекомендуется применять у пациентов с исходным числом клеток CD4 менее 200 в 1 мкл [2, 3]. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального общества инфекционистов содержат рекомендации по выбору антиретровирусных препаратов у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 50 в 1 мкл [4]. Для таких пациентов рекомендуют бустированный атазанавир (ATV/r) или бустированный дарунавир (DRV/r) в комбинации с абакавиром (ABC) или (TDF) в сочетании с ламивудином (3TC) или эмтрицитабином (FTC). Абакавир рекомендован для пациентов с исходной ВН менее 100 000 копий/мл. Выбор в пользу бустированных ингибиторов протеазы (ИП) сделан на основании более высокой иммунологической эффективности, чем у эфавиренца (EFV), который является предпочтительным препаратом у большинства больных ВИЧ-инфекцией согласно протоколам.

В отличие от исследований, оценивающих сравнительную эффективность начала АРВТ при разном уровне лимфоцитов CD4, нам не удалось найти полнотекстовых статей, описывающих исследования, в которых сравнивается эффективность различных схем АРВТ у пациентов с определенным количеством клеток CD4. Поэтому мы провели поиск публикаций за последние 8 лет, касающихся исследований по оценке эффективности и безопасности препаратов, зарегистрированных Минздравом РФ и рекомендованных к применению протоколами. Не все клинические исследования оценивали влияние исходного иммунного статуса на эффективность проводимой терапии. Ниже приведены данные по исследованиям, которые нам удалось идентифицировать.

При объединенном анализе результатов исследований ECHO и THRIVE установлено, что эффективность рилпивирина на протяжении 96 нед была сопоставима с эффективностью эфавиренца [5]. При лечении рилпивирином чаще, чем при лечении эфавиренцем, отмечалось отсутствие вирусологического ответа — ОВО («вирусологическая неудача») при лучшей переносимости. При оценке эффективности в общей когорте (содержание РНК ВИЧ в плазме менее 50 копий/мл) 78% пациентов ответили в каждой группе. В общей популяции пациентов ОВО зарегистрировано у 12% пациентов в группе рилпивирина и у 6% в группе эфавиренца. При оценке эффективности в подгруппах установлено, что мотивация и исходная ВН оказывают наибольшее влияние на величину ответа на рилпивирин. Так, если степень соблюдения схемы назначенного лечения составляла менее 95%, то доли пациентов с вирусологическим ответом — ВО (РНК ВИЧ в крови менее 50 копий/мл) и ОВО составили 56 и 21% в группе рилпивирина и 65 и 9% в группе эфавиренца соответственно. При исходной ВН (более 100 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы) доли больных с ВО и ОВО составили 71 и 17% в группе рилпивирина и 76 и 7% в группе эфавиренца соответственно. При исходной концентрации РНК ВИЧ в крови более 500 000 копий/мл эти показатели составили 65 и 22%, 73 и 12% для рилпивирина и эфавиренца соответственно. Кроме того, выполнен анализ влияния количества клеток CD4 на уровень ВО и ОВО. Исходное число лимфоцитов CD4 влияло на вероятность ВО в обеих группах пациентов. Пациенты были поделены на подгруппы в зависимости от исходного уровня лимфоцитов CD4: менее 50, 50—200, 200—350 и более 350 в 1 мкл **(см. таблицу)**. Число пациентов с содержанием РНК ВИЧ в крови менее 50 копий и с ОВО составило 56 и 18%, 69 и 11% для рилпивирина и эфавиренца соответственно, при числе лимфоцитов CD4 менее 50 в 1 мкл и, 85 и 7%, 79 и 4% для рилпивирина и эфавиренца соответственно при исходном уровне более 350 в 1 мкл. Данные по другим группам пациентов приведены в **таблице**. Несмотря на явную зависимость ответа на рилпивирина от исходного количества лимфоцитов CD4, авторы

Результаты клинических исследований, в которых проведен анализ влияния исходного количества лимфоцитов CD4 на ВО на фоне различных схем АРВТ

Исследование	Сравниваемые режимы	Распределение по группам в зависимости от исходного числа лимфоцитов CD4 (в 1 мкл)	ВО, %		Примечание
			исследуемый режим	режим сравнения	
ECHO и THRIVE	RPV и EFV		RPV	EFV	В скобках указано число пациентов (в процентах) с ОВО
		<50	56 (18)	69 (11)	
		50—200	71 (19)	75 (8)	
		200—350	81 (8)	79 (5)	
		>350	85 (7)	79 (4)	
STARTMRK	RAL и EFV		RAL	EFV	
		<50	75	82	
		50—200	84	78	
		⩾200	95	83	
ARTEMIS	DRV/r и LPV/r		DRV/r	LPV/r	
		<50	77	67	Данные на 48 нед
		50—200	80	71	
		⩾200	87	84	
		<200	79	65	Данные на 96 нед
		⩾200	79	75	
		<200	65	54	Данные на 192 нед
		⩾200	71	59	
CASTLE	ATV/r и LPV/r		ATV/r	LPV/r	
		<50	78	63	Данные на 48 нед
		50—100	76	69	
		100—200	78	78	
		⩾200	80	80	
		<50	78	58	Данные на 96 нед
		50—100	71	69	
		100—200	71	70	
		⩾200	76	69	
SINGLE	DTG и EFV		DTG	EFV	
		<200	78,9	77,4	Данные на 48 нед
		⩾200	89	81	
SPRING-2	DTG и RAL		DTG	RAL	
		<200	78	68	Данные на 48 нед
		<350	86	80	
		>350	Данные не указаны		

Примечание. DTG — долутегравир.

отмечают, что наибольшее негативное влияние на ответ на рилпивирин оказывало не содержание лимфоцитов CD4, а сочетание исходно высокой ВН и низкой мотивации пациентов лечению.

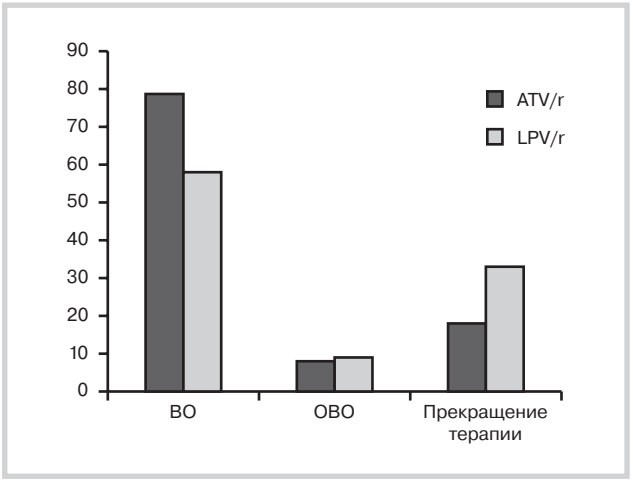
В другой публикации приводятся данные 5-летнего сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности ралтегравира и эфавиренца [6]. На 240-й неделе у 198 (71%) из 279 пациентов, получавших ралтегравир, и у 171 (61,3%) из 279 получавших эфавиренц, уровень РНК ВИЧ составил менее 50 копий/мл, что свидетельствовало о достоверно более высокой эффективности ралтегравира в данном исследовании. При оценке влияния исходного уровня ВН на достижение ВО отмечено, что в группе пациентов, получавших ралтегравир, 94 и 85% достигли ответа при исходной ВН менее и более 100 000 копий/мл соответственно. В группе пациентов, получавших эфавиренц, отмечали обратную зависимость: 78% ответили при исходной ВН менее 100 000 копий/мл и 83%, когда их ВН до начала лечения превышала 100 000 копий/мл. Для оценки влияния исходного состояния иммунной системы на вероятность ВО пациентов распределили на следующие группы: менее 50 лимфоцитов CD4 в 1 мкл, от 50 до 200 в 1 мкл и более 200 в 1 мкл **(см. таблицу)**. ВО достигнут соответственно у 75, 84 и 95% пациентов, получавших ралтегравир в указанных группах. Среди пациентов, получавших эфавиренц, ВО достигнут у 82, 78 и 83% соответственно. Разница между ответом у пациентов с исходно очень низким числом лимфоцитов CD4 (менее 50 копий/мл) и более высоким (более 200 в 1 мкл) составила 20% в группе ралтегравира и 1% в группе эфавиренца. В целом авторы отмечают, что ответ на ралтегравир и эфавиренц оказался высоким и не зависел от исходных факторов, таких как уровни ВН и лимфоцитов CD4 (при выделении 2 групп с менее и более 200 клеток в 1 мкл).

В 2 других исследованиях сравнивали эффективность и безопасность применения ИП ВИЧ у пациентов, не получавших лечения ранее. Причем в обоих исследования использовался один препарат сравнения — бустированный лопинавир. В рандомизированном многоцентровом международном исследовании ARTEMIS сравнивали эффективность и безопасность бустированных дарунавира и лопинавира на протяжении 48, 96 и 192 нед [7—9]. При оценке зависимости ответа на бустированные дарунавир или лопинавир на 48-й неделе лечения выделены группы пациентов с изначальным числом лимфоцитов CD4 менее 50, 50—200 и 200 и более в 1 мкл **(см. таблицу)**. Получено сходное число

ответов на дарунавир и лопинавир в группе пациентов с числом клеток CD4 менее 200 в 1 мкл исходно (87 и 84% соответственно), в то время как у пациентов с числом лимфоцитов CD4 50—200 в 1 мкл и менее 50 в 1 мкл ВО оказался выше у получавших дарунавир/ритонавир (80 и 77% соответственно), чем у пациентов, принимавших лопинавир/ритонавир (71 и 67% соответственно). При последующем наблюдении на 96-й и 192-й неделях пациенты были разделены только на 2 группы в зависимости от исходного иммунного статуса: менее 200 в 1 мкл и 200 и более в 1 мкл. На 96-й неделе пациенты с исходным числом лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл достоверно лучше отвечали на усиленный дарунавир, чем на лопинавир (79 и 65% соответственно). Различия у пациентов с исходным числом лимфоцитов CD4 ⩾200 в 1 мкл оказались недостоверными. На 192-й неделе наблюдения 71,3 и 65,2% пациентов, получавших дарунавир, и 59,6 и 54,1% получавших лопинавир, достигли ВО при числе лимфоцитов CD4 ⩾200 или <200 в 1 мкл соответственно (различия в ответе на дарунавир и лопинавир достоверны в обеих иммунологических группах).

В другом крупном (n=883) рандомизированном международном многоцентровом исследовании CASTLE лопинавир/ритонавир выступал в качестве препарата сравнения для бустированного атазанавира [10, 11]. На 96-й неделе терапии больший процент пациентов, получавших бустированный атазанавир, в сравнении с пациентами, получавшими бустированный лопинавир, достигли неопределяемой ВН (<50 копий/мл): 74% в сравнении 68%; p<0,05) при использовании анализа всех включенных в исследование пациентов. Данное исследование интересно также тем, что по результатам анализа в подгруппах зависимости ВО от исходного количества лимфоцитов CD4 опубликована отдельная работа [12]. В статье подробно рассматривается демографические характеристики пациентов, уровень ОВО, причин прекращения лечения, иммунологический ответ и терапевтические исходы в зависимости от исходного количества лимфоцитов CD4. Пациентов поделили на группы в соответствии с иммунным статусом: <50, 50—100, 100—200 и >200 клеток CD4 в 1 мкл исходно. Среди пациентов с наименьшим числом лимфоцитов CD4 (<50 в 1 мкл) у 78% получавших атазанавир и 58% получавших лопинавир ВН не определялась (РНК ВИЧ <50 копий/мл) на 96-й неделе исследования. Это связано с тем, что пациенты, получавшие лопинавир, в 2 раза чаще (33%) прерывали лечение, чем пациенты, получавшие атазанавир (16%), при сравнимом уровне ОВО (8 и 7% соответственно) **(см. рисунок)**. Кроме того, связанные с лечением нежелательные явления 2—4-й степени выраженности регистрировали чаще у пациентов, получавших лопинавир (43%), чем у пациентов, принимавших атазанавир (25%). ВО в других группах в зависимости от исходного числа клеток CD4 приведен в **таблице**.

Анализ ВО в зависимости от исходного уровня ВН проводили также в двух исследованиях, оценивавших эффективность и безопасность применения зарегистрированного недавно МЗ РФ ингибитора интегразы долутегравира. В одном из исследований долутегравир в комбинации с абакавиром и ламивудином сравнивали с фиксированной комбинацией эфавиренца, тенофовира и эмтрицитабина [13]. На 48-й неделе лечения число пациентов, достигших неопределяемой ВН (РНК ВИЧ <50 копий/мл), оказалось статистически значимо выше среди получавших долутегравир, чем среди получавших эфавиренц (88 и 81% соответственно; p=0,003). Среди пациентов с исходным числом лимфоцитов CD4 более 200 в 1 мкл у 89% (319 из 357) и у 81% (290 из 357) получавших долутегравир и эфавиренц соответственно имелась неопределяемая ВН, что свидетельствовало о преимуществе долутегравира. В то время как у пациентов с исходно низким иммунным статусом (лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл), различий между режимами не было: 78,9% (45 из 57) и 77,4% (48 из 62) пациентов, получавших долутегравир и эфавиренц, достигли ВО.



Показатели ВО, ОВО, прекращения АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с поздней стадии заболевания (исходное число лимфоцитов CD4 <50 в 1 мкл) на фоне АРВТ, включавшей бустированный атазанавир или лопинавир, через 96 нед лечения.

В другом исследовании сравнивали долутегравир и ралтегравир [14]. На 48-й неделе 361 (88%) пациент, получавший долутегравир, достиг уровня РНК ВИЧ <50 копий/мл по сравнению с 351 (85%) в группе ралтегравира (скорректированная разность 2,5% при 95% доверительном интервале от 2,2 до 7,1%). Авторы в целом отметили сопоставимую эффективность режимов вне зависимости от исходного уровня клеток CD4, однако сообщают о большой эффективности долутегравира у пациентов с числом лимфоцитов CD4 менее 350 и 200 в 1 мкл: 86 и 78% в группе долутегравира и 80 и 68% в группе ралтегравира **(см. таблицу)**.

Согласно представленному обзору в связи с большими расхождениями между исследованиями по структуре, выбранному методе анализа, выбору границ для разделения пациентов по исходному количеству лимфоцитов CD4 сравнивать полученные результаты крайне затруднительно. Мы можем отметить, что в целом у пациентов с низким числом лимфоцитов CD4 (менее 50 или 200 в 1 мкл в зависимости от исследования) эфавиренц был эффективнее рилпивирина, сравним с ралтегравиром и долутегравиром; дарунавир и атазанавир были эффективнее лопинавира, а долутегравир эффективнее ралтегравира (в числовом выражении). Выбор терапии у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции сложен и требует индивидуального подхода, который будет учитывать не только эффективность проводимой терапии, но и возможный спектр побочных эффектов, а также потенциальное межлекарственное взаимодействие с препаратами для лечения оппортунистических инфекций.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., О.И. Тушина, Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №39 Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, 2014, с.52 Доступно по: http://www.hivrussia.org/files/bul_39.pdf. Ссылка активна на 01.08.2015.

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf. Accessed August 1, 2015.

3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 7.1, November 2014 available online at http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf. Accessed August 1, 2015.

4. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального общества инфекционистов. Доступно по: http://arvt.ru/sites/default/files/nnoi-2014-protocol-disp-nabl-HIV.pdf. Ссылка активна на 01.08.2015.

5. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, Rhame F, Stellbrink HJ, Li T, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, Boven K; ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS*. 2013;27(6):939-950.

doi:10.1097/QAD.0b013e32835cee6e.

6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77-85.

doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69.

7. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S. Efficacy and safety of once daily darunavir/r vs lopinavir/r in treatment naïve HIV-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-1397.

doi:10.1097/QAD.0b013e32830285fb.

8. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavirin treatment-naive, HIV-1-infected patients:96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679-1688.

doi:10.1097/QAD.0b013e32832d7350.

9. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, Lefebvre E, Opsomer M, Van de Casteele T, Tomaka F. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59.

doi:10.1111/j.1468—1293.2012.01060.x.

10 . Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D; CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372(9639):646-655.

doi:10.1016/S0140-6736(08)61081-8.

11. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Wirtz V, Lataillade M, Absalon J, McGrath D; CASTLE Study Team. Once-Daily Atazanavir/Ritonavir Compared With Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination With Tenofovir and Emtricitabine, for Management of Antiretroviral-Naïve HIV-1—Infected Patients: 96-Week Efficacy and Safety Results of the CASTLE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):323-332.

doi:10.1097/QAI.0b013e3181c990bf.

12. Uy J, Yang R, Wirtz V, Sheppard L, Farajallah A, McGrath D. Treatment of advanced HIV disease in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients receiving once-daily atazanavir/ritonavir or twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir disoproxilfumarate and emtricitabine. *AIDS Care*. 2011;23(11):1500-1504.

doi:10.1080/09540121.2011.565033.

13. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818.

doi:10.1056/NEJMoa1215541.

14. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczer D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735-743.

doi:10.1016/S0140-6736(12)61853-4.

Поступила 13.08.2015