

## АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Рекомендации с позиций общественного здравоохранения

Пересмотренное издание **2010**



World Health  
Organization

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2010 revision.

1.Anti-retroviral agents - therapeutic use. 2.Anti-retroviral agents - pharmacology. 3.HIV infections - drug therapy. 4.Adult 5.Adolescent. 6.Guidelines. 7.Developing countries. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 459976 1

(NLM classification: WC 503.2)

## © Всемирная организация здравоохранения, 2010 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; эл. почта: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

# **АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ**

Рекомендации с позиций  
общественного здравоохранения

Пересмотренное издание  
2010 г.





# СОДЕРЖАНИЕ

1.	Сокращения .....	1
2.	Благодарности .....	3
3.	Краткое содержание .....	6
4.	Предыстория .....	7
5.	Финансирование и конфликт интересов .....	8
6.	Основные принципы .....	9
7.	Задачи руководства и его целевая аудитория .....	10
8.	Методика и процесс .....	11
9.	От научных данных к рекомендации .....	14
10.	Адаптация рекомендаций .....	17
11.	Суть внесенных изменений .....	19
12.	Краткое изложение рекомендаций .....	20
13.	Когда начинать .....	25
13.1.	Рекомендации .....	25
13.2.	Научные данные .....	25
13.3.	Краткое описание данных .....	26
13.4.	Польза и риск .....	27
13.5.	Приемлемость и выполнимость .....	28
13.6.	Клинические соображения .....	28
14.	С чего начинать .....	32
14.1.	Рекомендации .....	32
14.2.	Научные данные .....	32
14.3.	Краткое описание данных .....	33
14.4.	Польза и риск .....	34
14.5.	Приемлемость и выполнимость .....	35
14.6.	Выбор между неврирапином и эфавирензом .....	36
14.7.	Схема зидовудин + ламивудин + эфавиренз .....	37
14.8.	Схема зидовудин + ламивудин + неврирапин .....	39
14.9.	Схема тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз .....	40
14.10.	Схема тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + неврирапин .....	42
14.11.	Схемы из трех НИОТ .....	42
14.12.	Ставудин .....	43
14.13.	НИОТ, которые нельзя применять одновременно .....	43

15.	Особые группы больных — когда и с чего начинать .....	44
15.1.	Рекомендации для ВИЧ-инфицированных беременных.....	44
15.2.	Рекомендации для женщин, получавших ранее антиретровирусные препараты с целью ППМР .....	45
15.3.	Рекомендации для больных с коинфекцией ВИЧ/ВГВ .....	48
15.4.	Рекомендации для больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез .....	49
15.5.	Рифабутин .....	50
16.	Когда изменять схему АРТ .....	53
16.1.	Рекомендации .....	53
16.2.	Научные данные .....	53
16.3.	Краткое описание данных .....	53
16.4.	Польза и риск .....	55
16.5.	Клинические соображения .....	55
17.	Схемы второго ряда .....	59
17.1.	Рекомендации .....	59
17.2.	Научные данные .....	59
17.3.	Краткое описание данных .....	59
17.4.	Польза и риск .....	60
17.5.	Приемлемость и выполнимость .....	60
17.6.	Клинические соображения .....	61
17.7.	Выбор НИОТ второго ряда .....	62
17.8.	Сохранение ламивудина в схеме второго ряда .....	63
17.9.	НИОТ при коинфекции ВИЧ/ВГВ .....	64
17.10.	Выбор усиленного ингибитора протеазы .....	64
18.	Схемы АРТ третьего ряда .....	65
18.1.	Рекомендации .....	65
18.2.	Научные данные .....	65
18.3.	Краткое описание данных .....	65
18.4.	Польза и риск .....	66
18.5.	Доступность и выполнимость .....	66
18.6.	Клинические соображения .....	67
19.	Пакет медицинских вмешательств .....	68
19.1.	Основные принципы .....	68
19.2.	Добровольное консультирование и тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников .....	68
19.3.	Профилактика передачи ВИЧ окружающим .....	68
19.4.	Три «И» .....	69
19.5.	Профилактика ТМП/СМК .....	69
19.6.	Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) .....	70
19.7.	Готовность к лечению .....	70
19.8.	Раннее начало АРТ .....	70
19.9.	АРВ-терапия как средство профилактики .....	70

20.	Лабораторный мониторинг .....	71
20.1.	Основные принципы .....	71
20.2.	Лабораторный мониторинг в ходе АРТ .....	72
21.	Приложения .....	75
21.1.	О сочетании ВИЧ-инфекции с гепатитом С.....	75
21.2.	Дозировка рекомендуемых антиретровирусных препаратов .....	76
21.3.	Токсичность и рекомендуемые замены препаратов .....	78
21.4.	Побочные эффекты АРВ-препаратов и рекомендации .....	80
21.5.	Диагностические критерии клинических состояний при ВИЧ-инфекции .....	82
21.6.	Степени тяжести клинических и лабораторных проявлений токсичности .....	92
21.7.	Профилактика и оценка лекарственной устойчивости ВИЧ.....	97
21.8.	О фармаконадзоре за АРВ-препаратами .....	98
21.9.	Профили GRADE для научных данных.....	100
22.	Литература.....	145

## Таблицы

Таблица 1. Оценка научных данных в руководстве 2006 г. ....	14
Таблица 2. Оценка силы рекомендации в руководстве 2010 г. ....	14
Таблица 3. Оценка уровня научных данных в руководстве 2010 г. ....	15
Таблица 4. Дополнительные показатели, рассматриваемые при разработке сильных рекомендаций .....	16
Таблица 5. Когда начинать антиретровирусную терапию .....	21
Таблица 6. С какой антиретровирусной терапии начинать .....	22
Таблица 7. Рекомендуемые схемы антиретровирусной терапии второго ряда .....	23
Таблица 8. Клинические стадии ВИЧ-инфекции по ВОЗ у взрослых и подростков .....	28
Таблица 9. Критерии начала АРТ .....	30
Таблица 10. Предпочтительные схемы АРТ первого ряда для взрослых и подростков, ранее не получавших лечения .....	28
Таблица 11. Схемы АРТ, рекомендуемые женщинам, получавшим ранее АРВ-препараты с целью ППМР .....	46
Таблица 12. Критерии изменения схемы АРТ .....	56
Таблица 13. Предпочтительные схемы АРТ второго ряда .....	61
Таблица 14. Токсичность АРВ-препаратов третьего ряда .....	67
Таблица 15. Лабораторный мониторинг до начала АРТ и в ходе ее проведения .....	71
Таблица 16. Мониторинг при проведении АРТ у лиц с высоким риском побочных эффектов .....	74
Таблица 17. Тактика ведения при симптомах токсичности .....	80

## Рисунки

Рисунок 1. Целенаправленный подход к определению вирусной нагрузки при неудаче и изменении лечения .....	57
Рисунок 2. Обычный подход к определению вирусной нагрузки при неудаче и изменении лечения .....	58

# 1. СОКРАЩЕНИЯ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АРВ-препарат	антиретровирусный препарат
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВГВ	вирус гепатита В
ВГН	верхняя граница нормы
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ГГТ	гамма-глутамилтрансфераза
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	индекс массы тела
ИП	ингибитор протеазы
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
Кр	креатинин
КФК	креатинфосфокиназа
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ООС	оптимизированная основа схемы
ОР	относительный риск
ППМР	профилактика передачи от матери ребенку
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	спинномозговая жидкость
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол

У-ИП	усиленный ингибитор протеазы
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по борьбе с ВИЧ/СПИДом
ACTG	Группа по клиническим испытаниям, посвященным СПИДу (AIDS Clinical Trials Group)
CD4	Т-лимфоцит, несущий рецептор CD4
GNP+	Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ/СПИДом
GRADE	система оценки научных данных (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
Hb	гемоглобин

## 2. БЛАГОДАРНОСТИ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) хотела бы выразить благодарность следующим учреждениям, техническим комитетам и консультантам за их вклад в пересмотр рекомендаций по антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков.

### **Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США**

George Rutherford, Eliza Humphreys, Gail Kennedy, Gavrilah Wells, Jamal Harris, Karen Schlein, Rose Whitmore, Sarah Wan, Tara Horvath

### **Южноафриканский Кокрановский центр, Южноафриканский совет по медицинским исследованиям, Кейптаун, Южная Африка**

Nandi Siegfried, Elizabeth Pienaar, Joy Oliver

### **Калифорнийский университет, Беркли, США**

Andrew Anglemyer

### **Миннесотский университет, США**

Alicen Spaulding

### **Университет Джонса Хопкинса, США**

Larry Chang

### **Университет Северной Каролины, США**

Amitabh Suthar

### **Бирмингемский университет, Соединенное Королевство**

Olalekan Uthman

### **Университет МакМастера, Канада**

Holger Schünemann, Nancy Santesso

### **Университет Альберты, Канада**

Thomas Wong, Ameeta Singh

### **Ливерпульский университет, Соединенное Королевство**

Saye Khoo, Sara Gibbons, Kay Seden, David Back

### **Университет Гриффита, Австралия**

Patricia Whyte

### **Бернский университет, Швейцария**

Mathias Egger, Martin Brinkhof, Olivia Keiser

### **Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ/СПИДом (GNP+)**

### **Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом, Южноафриканское отделение (ICW)**

### **Члены Комитета ВОЗ по разработке рекомендаций по АРТ**

Carlos Avila (ЮНЭЙДС, Швейцария), Lori Bollinger («Институт будущего», США), Alexandra Calmy (Женевский университет, Швейцария), Zengani Chirwa (Министерство здравоохранения, Малави), Francois Dabis (Институт здравоохранения, эпидемиологии и развития [ISPED], Франция), Shaffiq Essajee (Фонд Клинтона, США), Loon Gangte (GNP+, Индия), Julian Gold

(Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), James Hakim (Зимбабвийский университет, Зимбабве), Charles Holmes (Чрезвычайный план Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом [PEPFAR], США), Robert Josiah (Национальная программа по борьбе со СПИДом [NACP], Танзания), Ayesha Khan (Министерство здравоохранения, Пакистан), Stephen Lawn (Кейптаунский университет, Южная Африка), Frank Lule (Региональное бюро ВОЗ для стран Африки, Конго), Jean-Paul Moatti (Национальный институт здоровья и медицинских исследований [INSERM], Франция), Lynne Mofenson (Национальный институт здоровья [NIH], США), Irene Mukui (Министерство общественного здравоохранения и санитарии, Кения), Paula Munderi (Угандийский вирусологический институт, Уганда), Mutinta Nalubamba (Министерство здравоохранения, Замбия), Portia Ngcaba («Кампания за лечение» [TAC], Южная Африка), Megan O'Brien (Фонд Клинтона, США), Sylvia Ojoo (Институт вирусологии человека, Кения), Владимир Осин (Международная коалиция по готовности к лечению, Российская Федерация), Praphan Phanuphak (Тайский Красный Крест, Таиланд), BB Rewari (Национальная организация по борьбе со СПИДом, Индия), Papa Salif Sow (Дакарский университет, Сенегал), Omar Sued (Региональное бюро ВОЗ для стран Америки, США), Tengiz Tsertsvadze (Национальная программа борьбы со СПИДом, Грузия), Rochelle Walensky (Гарвардский центр исследования СПИДа, США), Robin Wood (Кейптаунский университет, Южная Африка), Augustin Yuma (Национальная программа по ВИЧ/СПИДу, Демократическая Республика Конго), Олег Юрин (Центральный НИИ эпидемиологии, Российская Федерация).

#### **Независимые рецензенты**

Xavier Anglaret (Университет Бордо, Франция), Stefano Lazzari (Глобальный Фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария), Veronique Bortolotti (Региональное бюро ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья, Египет), Pedro Cahn (Фонд Huesped [Fundación Huesped], Аргентина), Serge Eholie (Национальное агентство по питьевой воде и санитарии [ANEPА], Кот-д'Ивуар), Jean Baptiste Guiard-Schmid (Региональное бюро ВОЗ для стран Африки, Буркина-Фасо), Scott Hammer (Колумбийский университет, США), Mark Hargington (Группа «Действенное лечение» [TAG], США), Elly Katabira (Университет Макерере, Уганда), Ricardo Kuchembecker (Министерство здравоохранения, Бразилия), N Kumarasamy (Организация YRG Care, Индия), Barbara Marston (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США), Elliot Raizes (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США) и Padmini Srikanthiah (Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия).

ВОЗ также хотела бы воздать должное за комментарии и вклад Jacqueline Bataringaya (Международное общество борьбы со СПИДом, Швейцария), Silvia Bertagnolio (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Jose Maria Garcia Calleja (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Helen Chunn (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США), Suzanne Crowe (Институт Бернета, Австралия), Micheline Diepart (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Boniface Dongmo (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Andrew Doupe (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Ted Ellenbrook (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США), Robert Ferris (Чрезвычайный план Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом [PEPFAR], США), Haileyesus Getahun (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/Стратегия «Остановить туберкулез» [STB]), Sarah Glover (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство), Reuben Granich (ВОЗ/

Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Catherine Godfrey (Национальный институт здоровья [НИН], США), Alexandre Hamilton (Госпиталь св. Винсента, Австралия), John Kaplan (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США), John Liddy (независимый консультант, Таиланд), Mary Lou Ludgren (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США), Brian Mac Mahon (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США), Thomas Minior (Чрезвычайный план Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом [PEPFAR], США), Neil Parkin (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Françoise Renaud-Théry (ВОЗ/ВИЧ/Стратегическая информация и исследования [STB]), Erik Schouten (Министерство здравоохранения, Малави), Delphine Sculier (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ Стратегия «Остановить туберкулез» [STB]), Nathan Shaffer (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Tin Tin Sint (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Yves Souteyrand (ВОЗ/Технические медицинские меморандумы [НТМ]/ВИЧ), Steven Wiersma (ВОЗ/Здоровье семьи и общества [FCH]/Иммунизация, вакцины и биологические препараты [IVB]) и Paul Weidle (Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC], США).

Особые слова благодарности высказываются в адрес Sally Girvin, Victoria Anagbo и Nadia Hilal из Группы технических медицинских меморандумов ВОЗ по ВИЧ-инфекции, обеспечившим организационную поддержку, а также Chris Duncombe (Исследовательская сеть HIVNAT, Таиланд и Университет Нового Южного Уэльса, Австралия) — основному автору данных рекомендаций по АРТ.

Работу координировали Siobhan Crowley и Marco Vitoria из Группы технических медицинских меморандумов ВОЗ по ВИЧ-инфекции, Женева, Швейцария.

### 3. КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

С момента публикации в 2006 г. руководства «*Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков: рекомендации с позиций общественного здравоохранения*» появились новые научные данные относительно начала АРТ, оптимальных схем АРТ, тактики ведения при коинфекциях ВИЧ с туберкулезом и хроническими вирусными гепатитами, а также тактики ведения при неудаче АРТ. Эти данные легли в основу содержащихся в данном обновленном издании 2010 г. рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии у взрослых и подростков в рамках общественного здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов. Рекомендации разрабатывались на основании профилей GRADE, систематических и целевых обзоров, анализа соотношения между риском и пользой, консультаций с ЛЖВ, технических докладов и оценок воздействия, выполнимости и стоимости.

Пересмотр руководства проводился в соответствии с процедурами, описанными *Комитетом ВОЗ по пересмотру руководств*, в его основе лежала оценка научных данных по системе GRADE. В пересмотре принимали участие четыре отдельные рабочие группы: *Внутренняя рабочая группа ВОЗ по руководствам по АРТ*, *Группа подготовки проектов руководств по АРТ*, *Комиссия независимых экспертов по АРТ* и *Комитет ВОЗ по пересмотру руководств по АРТ* в полном составе.

Консенсусные рекомендации, появившиеся в результате консультаций рабочих групп, призывают к более ранней диагностике ВИЧ-инфекции, более раннему началу АРТ, применению менее токсичных схем лечения и более широкому применению лабораторного мониторинга. В рекомендациях приводятся наиболее мощные, эффективные и доступные схемы первого ряда, второго ряда и дальнейшего лечения, которые годятся для большинства населения, оптимальные сроки начала АРТ и усовершенствованные критерии для пересмотра схемы АРТ; кроме того, в них изложены представления о схемах АРТ третьего ряда.

Рекомендации в первую очередь адресованы национальным экспертным советам по лечению, организаторам программ помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и учреждениям, предоставляющим техническую и финансовую поддержку программам помощи и лечения при ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов.

Крайне важно, чтобы национальные программы по АРТ и руководители общественного здравоохранения рассматривали эти рекомендации в контексте эпидемии ВИЧ-инфекции в стране, сильных и слабых сторон ее системы здравоохранения, а также наличия финансовых, кадровых и прочих необходимых ресурсов. При внедрении данных рекомендаций следует проявлять осторожность, чтобы не подорвать текущие программы лечения, обеспечить доступ к лечению для большинства групп риска, добиться максимального воздействия на максимальное количество людей и обеспечить стабильность. Внедрение данных рекомендаций, что тоже очень важно, не должно привести к остановке уже идущих или планируемых исследований, поскольку новые рекомендации лишь отражают знания, накопленные к настоящему моменту, и для их подтверждения или изменения в будущем понадобится новая информация.

## 4. ПРЕДЫСТОРИЯ

Руководство ВОЗ по антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков изначально было опубликовано в 2002 г., а затем пересмотрено в 2003 г. и 2006 г. Появились новые научные данные относительно начала АРТ, оптимальных схем АРТ, тактики ведения при коинфекциях ВИЧ с туберкулезом и хроническими вирусными гепатитами, а также тактики ведения при неудаче АРТ. Эти научные данные легли в основу новых рекомендаций, содержащихся в руководстве 2010 г.; они суммированы в документе «*Быстрый совет: антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков*» ([http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid\\_advice\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf)). Помимо приемлемости, стоимости и выполнимости, для каждой рекомендации оценивалось соотношение между риском и пользой. В руководство вошли лучшие из имеющихся научных данных, направленные на улучшение качества помощи и лечения при ВИЧ-инфекции силами общественного здравоохранения (1).

Консенсусные рекомендации призывают к более ранней диагностике ВИЧ-инфекции, более раннему началу АРТ, применению менее токсичных схем лечения и более широкому применению лабораторного мониторинга. Крайне важно, чтобы национальные программы по АРТ и руководители общественного здравоохранения рассматривали эти рекомендации в контексте эпидемии ВИЧ-инфекции в стране, сильных и слабых сторон ее системы здравоохранения, а также наличия финансовых, кадровых и прочих необходимых ресурсов (1). При внедрении данных рекомендаций следует проявлять осторожность, чтобы не подорвать текущие программы лечения, обеспечить доступ к лечению для большинства групп риска, добиться максимального воздействия на максимальное количество людей и обеспечить стабильность.

## 5. ФИНАНСИРОВАНИЕ И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Финансирование** этой работы осуществлялось Чрезвычайным планом Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом (PEPFAR), унифицированным бюджетом и рабочим планом Объединенной программы ООН по борьбе с ВИЧ/СПИДом (UNAIDS UBW) и определенными фондами, выделившими для этой работы своих сотрудников.

**Конфликт интересов:** декларации заполнялись всеми членами каждой рабочей группы. Было получено два заявления о возможном конфликте интересов. Д-р Charles Holmes сообщил, что предыдущим местом его работы, до января 2008 г., была компания «Гилеад Сайн-сиз» [Gilead Sciences], где он в основном занимался клиническими исследованиями первой фазы новых АРВ-препаратов. Этот интерес был оценен Секретариатом ВОЗ как недостаточный для отстранения д-ра Charles Holmes от участия в работе над руководством. Д-р Pedro Cahn, член Комиссии независимых экспертов по АРТ, сообщил о том, что входит в состав экспертных советов в компаниях «Эбботт» [Abbott], «Бристол-Майерс Сквибб» [Bristol Myers Squibb], «Тиботек» [Tibotec], «Мерк» [Merck], «Авекса» [Aveha], «Пфайзер» [Pfizer] и «Гилеад» [Gilead]. Этот интерес был оценен Секретариатом ВОЗ как недостаточный для отстранения д-ра Pedro Cahn от участия в работе над руководством.

## 6. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

При разработке данных рекомендаций руководствовались следующими принципами:

- присвоение приоритета лучшим видам лечения ВИЧ-инфекции и предложение альтернатив в случае отсутствия оптимального варианта;
- ясность при поддержке сильной рекомендации научными данными высокого качества;
- ясность в случае научных данных низкого качества или неопределенности соотношения между риском и пользой в поддержку условной рекомендации;
- реализм и вдохновение в поиске путей постепенного внедрения рекомендаций за время действия руководства до 2012 г.

## 7. ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА И ЕГО ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

- Разработать научно обоснованные рекомендации, описывающие подход к проведению АРТ у взрослых и подростков в условиях ограниченных ресурсов силами общественного здравоохранения.
- Указать наиболее мощные, эффективные и доступные схемы первого ряда, второго ряда и дальнейшего лечения в качестве компонентов расширенного национального ответа на ВИЧ-инфекцию.
- Разработать рекомендации, которые годятся для большинства населения, по оптимальным срокам начала АРТ, предпочтительным схемам АРТ первого и второго ряда и усовершенствованным критериям для пересмотра схемы АРТ; изложить представление о схемах АРТ третьего ряда.

Целевая аудитория — национальные экспертные советы по лечению, организаторы программ помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и учреждения, предоставляющие техническую и финансовую поддержку программам помощи и лечения при ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов.

## 8. МЕТОДИКА И ПРОЦЕСС

В течение 2009 г. ВОЗ трудилась над обновлением руководства «Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков: рекомендации с позиций общественного здравоохранения» посредством координированных действий по сбору и анализу новых и появляющихся научных данных относительно оптимального применения АРТ в рамках общественного здравоохранения. Рекомендации разрабатывались на основании профилей GRADE, систематических и целевых обзоров, анализа соотношения между риском и пользой, консультаций с ЛЖВ, технических докладов и оценок воздействия, выполнимости и стоимости.

Все научные данные, использованные при разработке этих рекомендаций, имеются на веб-странице «Руководство по АРТ у взрослых и подростков 2009 г. — база данных» по адресу <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html>.

Подготовительная работа включала:

- Профили GRADE для научных данных по срокам начала АРТ, препаратам для включения в схемы АРТ первого и второго ряда и срокам перехода на схему второго ряда.
- Систематические и целевые обзоры:
  - Тактика ведения при коинфекциях ВИЧ/гепатит и ВИЧ/ТБ.
  - Безопасность, токсичность и тератогенность АРТ.
  - Определение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки при наблюдении за АРТ.
  - Критерии неудачи АРТ.
  - АРТ третьего ряда.
  - Взаимодействие между АРВ-препаратами и опиатами, средствами для лечения туберкулеза (ТБ), вирусных гепатитов и малярии.
- Консультации с ЛЖВ.
- Отчет о приверженности к АРТ.
- Обзор текущих рекомендаций по АРТ из 26 стран.
- Информацию о ценообразовании на базе изучения закупок и производства АРВ-препаратов.
- Оценку числа больных, нуждающихся в лечении в соответствии с различными пороговыми значениями числа лимфоцитов CD4.
- Анализ выполнимости внедрения предложенных рекомендаций в Малави.

Поиск данных для систематических обзоров, метаанализов и построения профилей GRADE выполнялся Кокрановской группой по ВИЧ/СПИДу согласно методике, описанной в «Кокрановском карманном справочнике по систематическим обзорам вмешательств» (версия 5.0.2; последнее обновление – сентябрь 2009 г. (<http://www.cochrane-handbook.org/>)).

Для обзоров, сведения из которых не поддаются метаанализу и/или построению профилей GRADE, проводились систематические поиски по электронным базам данных с использованием ключевых слов и поисковых цепочек (Medline/Pubmed, Embase, CENTRAL),

базам данных конференций (Aegis, AIDSearch, NLM Gateway и ручные поиски) и регистрам клинических исследований (<http://clinicaltrials.gov/>, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), [www.pactr.org](http://www.pactr.org)).

Пересмотр руководства проводился в соответствии с процедурами, описанными *Комитетом ВОЗ по пересмотру руководств*, в его основе лежала оценка научных данных по системе GRADE. В пересмотре принимали участие четыре отдельные рабочие группы: *Внутренняя рабочая группа ВОЗ по руководствам по АРТ*, *Группа подготовки проектов руководств по АРТ*, *Комиссия независимых экспертов по АРТ* и *Комитет ВОЗ по пересмотру руководств по АРТ* в полном составе. Состав групп был подобран в соответствии с процедурами ВОЗ по составлению руководств с включением экспертов по ВИЧ-инфекции, представителей гражданского общества, менеджеров программ, экспертов по ценообразованию, методистов по составлению руководств, эпидемиологов, экономистов в области здравоохранения, представителей технической рабочей группы Чрезвычайного плана Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом, представителей сообщества ЛЖВ и сотрудников ВОЗ регионального и национального уровня. Все члены каждой рабочей группы подавали декларации о конфликте интересов.

Работа координировалась Отделом антиретровирусных препаратов, лечения и помощи при ВИЧ-инфекции Департамента ВОЗ по ВИЧ/СПИДу.

Из академических учреждений вклад в написание данного руководства внесли Медицинская школа Ливерпульского университета (Соединенное Королевство), Южноафриканский совет по медицинским исследованиям — Южноафриканский Кокрановский центр (Южная Африка), Калифорнийский университет, Сан-Франциско — Группа по ВИЧ/СПИДу Кокрановского сотрудничества (США), Университет Нового Южного Уэльса (Австралия) и Бернский университет (Швейцария). В работе также участвовали Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), ЮНЭЙДС и Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией. Проводились консультации с сетями гражданского общества, включая Глобальную сеть людей, живущих с ВИЧ (GNP+), Международную коалицию по готовности к лечению (ITCP) и Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом (ICW).

Работа в группах строилась следующим образом. Предлагаемые рекомендации рассматривались отдельно *Рабочей группой ВОЗ по руководствам по АРТ* и *Группой подготовки проектов руководств по АРТ* путем анализа соотношения между риском и пользой, представленного в виде таблицы с полями: существующие и предлагаемые рекомендации, научные данные по исходам, считающимся критически важными (смертность, прогрессирование заболевания и тяжелые побочные эффекты), риск и польза от внедрения рекомендации, ее приемлемость, стоимость, выполнимость, предполагаемая сила рекомендации (сильная или условная), пробелы в данных и требуемый научный поиск. Группы сделали упор на предметы обеспокоенности и важные исходы, о которых сообщали ЛЖВ, а также на критическую необходимость поддержания справедливости, доступности и охвата.

Затем, перед созывом в октябре 2009 г. многопрофильного *Комитета ВОЗ по пересмотру руководств по АРТ*, проект рекомендаций, профили GRADE, таблицы анализа соотношений между риском и пользой и поддерживающие данные были разосланы на рецензию членам *Комиссии независимых экспертов по АРТ*. После выпуска в ноябре 2009 г. «Быстрого совета» подготавливались и рассылались на рецензию членам *Группы подготовки проектов*

*руководств по АРТ и Комиссии независимых экспертов по АРТ* последовательные варианты полного текста руководства. Все комментарии были рассмотрены и упомянуты в окончательном варианте. Разногласия разрешались путем дискуссий.

Данное руководство будет распространяться как краткий справочник на бумажном носителе и в электронном виде через сайт ВОЗ.

Для адаптации этих глобальных рекомендаций к местным потребностям и содействия их внедрению запланировано проведение региональных и субрегиональных совещаний.

Будут составлен план оценки выполнения этих рекомендаций пользователями.

Полный пересмотр данного руководства запланирован на 2012 г. с промежуточными пересмотрами по мере появления новых научных данных.

## 9. ОТ НАУЧНЫХ ДАННЫХ К РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации, содержащиеся в руководстве 2006 г., были основаны на результатах рандомизированных клинических (РКИ), экспериментальных и обсервационных когортных исследований и, при недостатке научных данных, мнениях экспертов. Рейтинг каждой рекомендации определялся по критериям, представленным в таблице 1, где латинскими буквами А, В и С обозначена сила (настоятельность) рекомендации, а римскими цифрами от I до III — качество научных данных (обоснованность рекомендации). Рентабельность, приемлемость и выполнимость рекомендаций детально не рассматривались.

**Таблица 1. Оценка научных данных в руководстве 2006 г.**

Сила рекомендации	Качество научных данных
A. Настоятельно рекомендуется — следует выполнять	I. По меньшей мере одно рандомизированное контролируемое исследование с клиническими, лабораторными или эпидемиологическими конечными критериями
B. Рекомендуется — применимо в большинстве ситуаций	II. По меньшей мере одно высококачественное исследование или несколько адекватных исследований с клиническими, лабораторными или эпидемиологическими конечными критериями
C. Факультативные (выбор остается за врачом)	III. Обсервационные когортные исследования, одно или более адекватно проведенное исследование случай—контроль или аналитическое исследование IV. Мнение эксперта, основанное на оценке других научных данных

В руководстве 2010 г. разработка рекомендаций по-прежнему опирается на качество научных данных, которое оценивается по системе GRADE. Однако система GRADE включает рассмотрение дополнительных показателей: соотношения между риском и пользой, приемлемости (ценностей и предпочтений), затрат и выполнимости. Ценности и предпочтения могут повлиять на желаемый результат; возможны также сомнения, разумно ли тратить ресурсы на то или иное вмешательство. Более того, несмотря на явную пользу, рекомендации могут оказаться невыполнимыми в конкретной ситуации

**Таблица 2. Оценка силы рекомендации в руководстве 2010 г.**

Сила рекомендации	Обоснование
Сильная	Комиссия уверена, что выполнение рекомендации даст желательные эффекты, которые перевесят нежелательные последствия

Сила рекомендации	Обоснование
<b>Условная</b>	<p>Комиссия считает, что выполнение рекомендации даст желательные эффекты, которые, вероятно, перевесят нежелательные последствия.</p> <p>Однако:</p> <p>Рекомендация применима только к конкретной группе больных, контингенту или условиям, ИЛИ</p> <p>Новые данные могут изменить соотношение между риском и пользой, ИЛИ</p> <p>Польза может не оправдать затрат или потребности в ресурсах в любых условиях</p>
<b>Рекомендовать что-либо невозможно</b>	<p>Перед вынесением какой-либо рекомендации требуется проведение дополнительных исследований</p>

В системе GRADE качество массива данных определяется как степень, до которой можно быть уверенным в том, что предварительные оценки воздействия (желательного или нежелательного), согласно имеющимся данным, близки к фактическим эффектам. Полезность предварительных оценок воздействия (эффекта вмешательства) зависит от уровня доверия к ним. Чем выше качество данных, тем вероятнее вынесение сильной рекомендации. Подготовить профили GRADE удастся не для всех вмешательств.

**Таблица 3. Оценка уровня научных данных в руководстве 2010 г.**

Качество научных данных	Обоснование
<b>Высокое</b>	<p>Очень маловероятно, что дальнейшие исследования изменят наше доверие к предварительной оценке воздействия</p>
<b>Среднее</b>	<p>Вероятно, что дальнейшие исследования значительно изменят наше доверие к предварительной оценке воздействия</p>
<b>Низкое</b>	<p>Очень вероятно, что в ходе дальнейших исследований будет получена предварительная оценка воздействия, а также вероятно изменение предварительной оценки</p>
<b>Очень низкое</b>	<p>Любая предварительная оценка воздействия неопределенна</p>

**Таблица 4. Дополнительные показатели, рассматриваемые при разработке сильных рекомендаций**

Показатель	Обоснование
<b>Польза и риск</b>	При составлении новой рекомендации нужно взвешивать желательные эффекты (польза) против нежелательных (риск), принимая во внимание все прошлые рекомендации и альтернативы. Чем значительнее польза перевешивает риск, тем более вероятно вынесение сильной рекомендации
<b>Ценности и предпочтения (приемлемость)</b>	Если существует вероятность широкого принятия рекомендации или того, что ее оценка повысится, то более вероятно вынесение сильной рекомендации. Если наблюдается значительная вариабельность или имеются веские причины сомневаться в принятии рекомендуемого образа действий, то более вероятно вынесение условной рекомендации
<b>Затраты/финансовые последствия (использование ресурсов)</b>	Снижение затрат (деньги, инфраструктура, оборудование или кадровые ресурсы) и лучшая рентабельность с большей долей вероятности приведут к составлению сильной рекомендации
<b>Выполнимость</b>	Когда вмешательство реально выполнимо в условиях, где ожидается максимальное воздействие, более вероятна сильная рекомендация. В помощь национальным экспертным советам по АРТ были разработаны методики оценки выполнимости новой рекомендации. Они доступны по адресу: <a href="http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html">http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html</a>

## 10. АДАПТАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Нормативные руководства ВОЗ создаются для глобальной аудитории, а потому ожидается, что каждая страна адаптирует рекомендации в соответствии с собственными обстоятельствами. Направлять процесс адаптации ВОЗ предлагает национальным техническим или экспертным рабочим группам по лечению. ВОЗ осознает, что внедрение некоторых рекомендаций может в определенных условиях оказаться проблематичным в свете различной распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченности доступных и обещанных ресурсов. Осознает она и то, что новые рекомендации могут значительно увеличить число людей с показаниями к АРТ и повысить затраты на проведение АРТ как компонента комплексной помощи. Немедленное и полное внедрение этих рекомендаций может оказаться непрактичным, невыполнимым или финансово недоступным. Однако стратегическое планирование на уровне страны должно быть направлено на достижение конечной цели — внедрение этих рекомендаций и обеспечение общенационального всеобщего доступа к помощи и лечению при ВИЧ-инфекции. Желательно, чтобы национальные экспертные советы по АРТ в принятии решений по внедрению пересмотренных рекомендаций руководствовались следующими шестью принципами.

### 1. Не навреди

Стараться поддерживать успехи, достигнутые программами лечения к настоящему времени, не прерывать оказание помощи уже получающим лечение больным и не подвергать опасности ЛЖВ, имеющих наихудший прогноз.

### 2. Доступность

Убедиться, что все люди, инфицированные ВИЧ, с клиническими показаниями к АРТ имеют возможность обратиться за помощью.

### 3. Качество помощи

Убедиться, что помощь оказывается в соответствии с максимально высокими стандартами качества.

### 4. Равноправный доступ

Убедиться в равенстве и справедливости доступа к лечению.

### 5. Эффективность использования ресурсов

Добиваться цели – достижения максимального воздействия на здоровье при оптимальном использовании кадровых и финансовых ресурсов.

### 6. Стабильность

Осознавать долгосрочные последствия изменений и необходимость предоставления продолжительного, пожизненного доступа к АРТ нуждающимся в ней людям.

Помимо шести основных принципов, при принятии решений следует также учитывать конкретные обстоятельства, а потому не ожидается, что все национальные экспертные советы по АРТ примут одинаковые решения. Важно привлечь заинтересованные стороны, включая ЛЖВ, гражданское сообщество и работников здравоохранения, к открытой дискуссии о том, как сделать выбор и претворить в жизнь перемены.

Кроме того, надо учесть следующее.

### **1. Укреплять системы здравоохранения**

При принятии решений необходимо отдавать приоритет вмешательствам, которые непосредственно или опосредованно укрепляют системы здравоохранения.

### **2. Внедрять изменения поэтапно**

Не всегда есть возможность внедрить каждую новую рекомендацию повсеместно. Когда реально выполнение лишь некоторых из них, может понадобиться поэтапный подход.

### **3. Учитывать потребности ЛЖВ**

Токсичность ставудина беспокоит большинство ЛЖВ, и продолжительный прием этого препарата может подрывать доверие к АРТ. Если ставудин необходимо включить в текущую схему лечения, следует предусмотреть возможность его замены на альтернативный препарат в случае токсичности. Для того чтобы в итоге отказаться от рутинного применения этого препарата, нужно разработать соответствующий план.

### **4. Быть впередсмотрящим**

В следующий раз руководство ВОЗ «*Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков*» будет обновлено в 2012 г. Государства — члены ВОЗ должны постараться внедрить рекомендации 2010 г. до этого времени.

Для сопровождения данного руководства было написано пособие по адаптации. ВОЗ осознает, что новые рекомендации принесут ВИЧ-инфицированным значительную пользу, но вместе с тем значительно увеличат количество людей, нуждающихся в АРТ, и затраты, связанные с ее проведением. В зависимости от того, как будут внедряться и интерпретироваться новые рекомендации, они могут повлечь за собой и другие непреднамеренные последствия, в частности снижение доступа к лечению для наиболее нуждающихся групп, уменьшение текущего охвата АРТ, остановку уже идущих или планируемых исследований. Цель пособия по адаптации — оказать помощь государствам-членам и менеджерам программ в выборе рекомендаций и установлении среди них приоритетов, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Пособие по адаптации создавалось также как информационный-разъяснительный материал для лиц, определяющих политику здравоохранения, и как методика выбора и принятия государствами-членами трудных решений. Пособие по адаптации можно найти по адресу: [http://www.who.int/hiv/topics/treatment/guide\\_for\\_adaptation.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/treatment/guide_for_adaptation.pdf).

Для дальнейшей помощи странам, менеджерам программ, академическим учреждениям и национальным экспертным советам по АРТ в адаптации новых рекомендаций к местным условиям на веб-странице ВОЗ собраны научные данные: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html>.

## 11. СУТЬ ВНЕСЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

### Более раннее начало АРТ

На основе имеющихся научных данных комиссия рекомендовала начинать АРТ ВИЧ-инфицированным с числом лимфоцитов CD4  $\leq$  350 клеток/мкл, при невозможности определения числа лимфоцитов CD4 — больным с клинической стадией 3 или 4 по ВОЗ и всем больным с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

### Упрощенный прием менее токсичных АРВ-препаратов в схемах АРТ первого и второго ряда

Современные терапевтические возможности позволили быстро расширить масштабы АРТ, но при этом значительно увеличились затраты на борьбу с побочными эффектами. И ЛЖВ, и медицинские работники ощущают явную потребность к постепенному переходу на менее токсичные АРВ-препараты с сохранением принципа простоты приема, то есть с включением их в состав комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами. Согласно имеющимся научным данным, начальная АРТ должна содержать ННИОТ (или невирапин, или эфавиренз) плюс два НИОТ, одним из которых должен быть ламивудин (или эмтрицитабин), а другим — зидовудин или тенофовир. Для лиц с неудачей лечения по схеме первого ряда странам рекомендуется выбрать одну из схем второго ряда.

### Содействие назначению АРТ всем больным с коинфекцией ВИЧ/ТБ

С пониманием того, что эта рекомендация для многих стран со значительной обремененностью ВИЧ и ТБ окажется неоднозначной, комиссия высоко оценила возможность снижения воздействия ТБ на общество и данные, демонстрирующие снижение смертности от всех причин среди лиц, получающих противотуберкулезное лечение и АРТ.

### Содействие улучшенной диагностике гепатита В и более эффективному лечению коинфекции ВИЧ/ВГВ

Научные данные свидетельствуют в пользу назначения АРВ-терапии, независимо от стадии заболевания по ВОЗ и числа лимфоцитов CD4, всем больным с коинфекцией ВИЧ/ВГВ и хроническим активным гепатитом В, имеющим показания к лечению гепатита В. Однако общепризнанного определения хронического активного гепатита для стран с ограниченными ресурсами нет. Несмотря на это, комиссия посчитала необходимым включить в руководство принципы оптимальной помощи больным с коинфекцией ВИЧ/ВГВ и привести их в соответствие с рекомендациями для стран с достаточными ресурсами. Необходимо срочно разработать диагностические критерии для выявления лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, нуждающихся в лечении, в условиях, когда определение ДНК ВГВ и биопсия печени, как правило, недоступны.

### Усиление роли мониторинга эффективности и токсичности АРВ-препаратов

При том что отсутствие лабораторного мониторинга не должно становиться препятствием к началу АРТ, рекомендуемые новые схемы АРТ могут потребовать лабораторных исследований в большем объеме, чем используемые сегодня, особенно у лиц с высоким риском побочных эффектов. Поэтапное внедрение определения вирусной нагрузки, если таковое возможно, улучшит диагностику неудач лечения.

## 12. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

<b>Когда начинать</b>	АРТ нужно начинать всем подросткам и взрослым, включая беременных женщин, с ВИЧ-инфекцией и числом лимфоцитов $CD4 \leq 350$ клеток/мкл независимо от наличия клинической симптоматики. Пациентам с тяжелым течением или поздними стадиями ВИЧ-инфекции (клинические стадии 3 и 4 по ВОЗ) следует назначать АРТ независимо от числа лимфоцитов $CD4$
<b>Что использовать в схемах первого ряда</b>	Схема АРТ первого ряда должна состоять из одного ННИОТ и двух НИОТ, одним из которых должен быть зидовудин или тенофовир. Странам следует предпринять шаги для снижения применения ставудина и, в итоге, полного отказа от его применения в схемах первого ряда из-за хорошо известной токсичности этого препарата
<b>Что использовать в схемах второго ряда</b>	Схема АРТ второго ряда должна состоять из ингибитора протеазы (ИП), усиленного ритонавиром, и двух НИОТ, одним из которых должен быть зидовудин или тенофовир, в зависимости от того, какой препарат использовался в схеме первого ряда. Предпочтительными ИП являются атазанавир, усиленный ритонавиром (атазанавир/ритонавир), и лопинавир/ритонавир
<b>Лабораторный мониторинг</b>	Всем больным должен быть обеспечен доступ к определению числа лимфоцитов $CD4$ для оптимизации помощи до назначения АРТ и во время ее проведения. При подозрении на неудачу лечения для ее подтверждения рекомендуется определение РНК ВИЧ (вирусной нагрузки). Мониторинг лекарственной токсичности следует проводить в зависимости от симптомов
<b>Коинфекция ВИЧ/ТБ</b>	Больным с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом АРТ нужно начинать как можно быстрее после начала противотуберкулезного лечения независимо от числа лимфоцитов $CD4$
<b>Коинфекция ВИЧ/ВГВ</b>	Больным, нуждающимся в лечении гепатита В, нужно начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов $CD4$ и клинической стадии по ВОЗ. Схемы первого и второго ряда для этих больных должны включать тенофовир и либо эмтрицитабин, либо ламивудин

**Таблица 5. Когда начинать антиретровирусную терапию**

Целевой контингент	Рекомендации по АРТ 2010 г.	Рекомендации по АРТ 2006 г.
<b>ВИЧ-инфицированные без клинической симптоматики, ранее не получавшие АРТ</b>	CD4 $\leq$ 350 клеток/мкл	CD4 $\leq$ 200 клеток/мкл
<b>ВИЧ-инфицированные с клинической симптоматикой, ранее не получавшие АРТ</b>	Клиническая стадия 2 по ВОЗ при CD4 $\leq$ 350 клеток/мкл <b>ИЛИ</b> Клиническая стадия 3 или 4 по ВОЗ независимо от числа CD4	Клиническая стадия 2 или 3 по ВОЗ и CD4 $\leq$ 200 клеток/мкл. Клиническая стадия 3 по ВОЗ при недоступности определения числа CD4. Клиническая стадия 4 по ВОЗ независимо от числа CD4. Рассмотреть возможность лечения при клинической стадии 3 по ВОЗ и числе CD4 от 200 до 350 клеток/мкл
<b>ВИЧ-инфицированные беременные</b>	CD4 $\leq$ 350 клеток/мкл независимо от клинической симптоматики <b>ИЛИ</b> Клиническая стадия 3 или 4 по ВОЗ независимо от числа CD4	Клиническая стадия 1 или 2 по ВОЗ и CD4 $\leq$ 200 клеток/мкл. Клиническая стадия 3 по ВОЗ и CD4 $\leq$ 350 клеток/мкл. Клиническая стадия 4 по ВОЗ независимо от числа CD4
<b>Лица с коинфекцией ВИЧ/ТБ, ранее не получавшие АРТ</b>	Наличие активного ТБ независимо от числа CD4	Наличие активного ТБ при CD4 $\leq$ 350 клеток/мкл. Начало АРТ можно отсрочить, если CD4 $\geq$ 200 клеток/мкл
<b>Лица с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, ранее не получавшие АРТ</b>	Лица, нуждающиеся в лечении гепатита В*, независимо от числа CD4	Конкретные рекомендации отсутствуют

\* Диагностика хронического активного гепатита в странах с достаточными ресурсами сейчас основана на гистологических признаках, получаемых при биопсии печени, и/или определении ДНК ВГВ, тогда как в условиях ограниченных ресурсов оба этих исследования обычно недоступны. В настоящее время разрабатывается общее определение хронического активного гепатита для стран с ограниченными ресурсами, основанное на клинических признаках и результатах более простых лабораторных исследований.

**Таблица 6. С какой антиретровирусной терапии начинать**

Целевой контингент	Рекомендации по АРТ 2010 г.	Рекомендации по АРТ 2006 г.
ВИЧ-инфицированные взрослые и подростки, ранее не получавшие АРТ	Изменений нет, но странам, где для начала АРТ в качестве основного варианта используются схемы со ставудином, следует составить постепенный план перехода на схемы первого ряда на основе зидовудина или тенофовира, отталкиваясь от оценки затрат и выполнимости	Зидовудин или тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз или невирапин
ВИЧ-инфицированные беременные	Предпочтителен зидовудин, но приемлем и тенофовир. Эфавиренз можно включать в качестве ННИОТ (но его нельзя назначать в первом триместре). Преимущества невирапина перевешивают риск при числе CD4 от 250 до 350 клеток/мкл Для ВИЧ-инфицированных женщин, получавших АРВ-препараты для ППМР, см. рекомендации по АРТ в разделе 13.2	Зидовудин + ламивудин + невирапин
Коинфекция ВИЧ/ТБ	Изменений нет. Всем больным с коинфекцией ВИЧ/ТБ и активным ТБ АРТ нужно начинать как можно быстрее (в первые 8 недель после начала противотуберкулезного лечения)	Зидовудин или тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз
Коинфекция ВИЧ/ВГВ	Требуются схемы на основе ННИОТ, содержащие тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин)	Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз

**Таблица 7. Рекомендуемые схемы антиретровирусной терапии второго ряда**

Целевой контингент	Рекомендации по АРТ 2010 г.*		Рекомендации по АРТ 2006 г.
ВИЧ-инфицированные взрослые и подростки	Если в схеме первого ряда использовали ставудин или зидовудин	Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир	Абакавир + диданозин, или тенофовир + абакавир, или диданозин + ламивудин, или тенофовир + ламивудин ( $\pm$ зидовудин) плюс атазанавир/ритонавир, или фосампренавир/ритонавир, или индинавир/ритонавир, или лопинавир/ритонавир, или саквинавир/ритонавир
	Если в схеме первого ряда использовали тенофовир	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир	
ВИЧ-инфицированные беременные	Те же схемы, что рекомендуются взрослым и подросткам		Абакавир + диданозин, или тенофовир + абакавир, или диданозин + ламивудин, или тенофовир + ламивудин ( $\pm$ зидовудин) плюс лопинавир/ритонавир, или нелфинавир, или саквинавир/ритонавир

Целевой контингент	Рекомендации по АРТ 2010 г.*		Рекомендации по АРТ 2006 г.
Коинфекция ВИЧ/ТБ	При наличии рифабутина (150 мг 3 раза в неделю)	Те же схемы, что рекомендуются взрослым	Абакавир + диданозин, или тенофовир + абакавир, или диданозин + ламивудин, или тенофовир + ламивудин (± зидовудин) плюс лопинавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир с модифицированной дозой ритонавира  (лопинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки, или лопинавир/ритонавир, 800/200 мг 2 раза в сутки, или саквинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки)
	В отсутствие рифабутина	Та же основа (два НИОТ), что рекомендуется взрослым, плюс лопинавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир с модифицированной дозой ритонавира  (лопинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки, или лопинавир/ритонавир, 800/200 мг 2 раза в сутки, или саквинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки)	
Коинфекция ВИЧ/ВГВ	Зидовудин + тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир		Схемы, содержащие ламивудин и/или тенофовир

\* Абакавир и диданозин можно рассматривать как препараты резерва в случае токсичности зидовудина или тенофовира либо противопоказаний к назначению зидовудина или тенофовира.

## 13. КОГДА НАЧИНАТЬ

### 13.1. Рекомендации

---

1. Рекомендуется лечить всех больных с числом лимфоцитов CD4  $\leq$  350 клеток/мкл независимо от клинической стадии по ВОЗ.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
2. Рекомендуется обеспечить всем больным с клиническими стадиями 1 и 2 по ВОЗ доступ к определению числа лимфоцитов CD4 для решения вопроса о сроках начала лечения.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
3. Рекомендуется лечить всех больных с клиническими стадиями 3 и 4 по ВОЗ независимо от числа лимфоцитов CD4.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
4. При вынесении этих рекомендаций *Комитет ВОЗ по пересмотру руководств по АРТ («комиссия»)* исходил из того, что возможность избежать смерти, прогрессирования заболевания и передачи ВИЧ окружающим значительно важнее затрат и выполнимости.

### 13.2. Научные данные

---

Данные, использованные для разработки рекомендаций о сроках начала АРТ, почерпнуты из систематического обзора «*Оптимальное время назначения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным взрослым без клинической симптоматики, ранее не получавшим лечения*» (2). В обзор вошли рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и когортные исследования, в которых начало АРТ стратифицировалось по количеству лимфоцитов CD4. Для того чтобы определить, нужно ли менять текущие рекомендации ВОЗ, для каждого из критических и важных исходов определялся рейтинг по системе GRADE.

Рекомендации поддержаны научными данными среднего качества по исходам лечения тяжелых больных и целям общественного здравоохранения из одного неопубликованного РКИ и одного апостериорного анализа результатов другого РКИ. Согласно профилю GRADE, объединенные результаты этих двух исследований представляют собой данные среднего качества, свидетельствующие в пользу того, что назначение АРТ при числе лимфоцитов CD4 свыше 200 или 250 клеток/мкл снижает смертность среди ВИЧ-инфицированных без клинической симптоматики, ранее не получавших АРТ. Комиссия также рассмотрела большой массив наблюдательных данных, полученных как в условиях ограниченных ресурсов, так и в условиях достаточной обеспеченности ресурсами; эти данные совпали с результатами РКИ, но не повысили общего качества научных данных. Комиссия посчитала рекомендации выполнимыми при поэтапном внедрении, когда темп и полнота выполнения определяются потенциалом системы здравоохранения, бременем ВИЧ-инфекции, охватом АРТ, равноправностью доступа к ней и финансированием.

Последние наблюдательные данные и результаты математического моделирования показывают, что свыше 50% ВИЧ-инфицированных с клинической стадией 2 по ВОЗ могут иметь число лимфоцитов CD4  $\leq$  350 клеток/мкл. Однако, учитывая неопределенную прогностичес-

кую ценность некоторых патологических состояний при клинической стадии 2 по ВОЗ, комиссия рекомендует обеспечить ВИЧ-инфицированным с клиническими стадиями 1 и 2 по ВОЗ доступ к определению числа лимфоцитов CD4 для решения вопроса о том, когда следует начать лечение.

### 13.3. Краткое описание данных

---

Научные данные среднего качества по критическим показателям — абсолютному риску смерти, прогрессированию заболевания (включая туберкулез) и частоте тяжелых побочных эффектов — поддерживают сильную рекомендацию относительно сроков начала АРТ.

Одно РКИ было специально нацелено на определение оптимальных сроков начала АРТ у ВИЧ-инфицированных взрослых без клинической симптоматики, ранее не получавших лечения. В исследовании *CIPRA HT-001 (2009)*, одноцентровом, проводившемся на Гаити, 816 ранее не получавших АРТ пациентов с числом лимфоцитов CD4 200—350 клеток/мкл были рандомизированы на две группы — раннего лечения (назначение АРТ в первые 2 недели после включения в исследование) и стандартного лечения (назначение АРТ при числе лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл или после развития СПИД-индикаторного заболевания) (3). Медиана числа лимфоцитов CD4 при включении в исследование составила 280 клеток/мкл в группе раннего лечения и 282 клетки/мкл в группе стандартного лечения. Основным конечным критерием была выживаемость, дополнительным — заболеваемость туберкулезом. Совет по безопасности данных и мониторингу (DSMB) рекомендовал прекратить исследование, когда медиана времени наблюдения составила 21 месяц (от 1 до 44 месяцев). В группе раннего лечения было 6 смертей и 18 случаев заболевания туберкулезом, в группе отсроченной терапии эти показатели составили 23 и 36 соответственно. (Относительный риск смерти 4,0;  $p = 0,0011$ ; относительный риск ТБ 2,0;  $p = 0,0125$ ). У 40% больных из группы стандартного лечения число лимфоцитов CD4 упало ниже 200 клеток/мкл, появилось СПИД-индикаторное заболевание или наступила смерть.

Раннее начало АРТ было оценено также при апостериорном анализе подгрупп (249 больных), выполненном в рамках крупного РКИ. В многоцентровом исследовании *SMART*, проводившемся в 318 клиниках 33 стран с высоким и низким/средним доходом, 5472 участника с числом лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл были рандомизированы на две группы: в первой стремились подавить репликацию вируса (достичь максимального и длительного подавления), во второй — сохранить на будущее возможность назначения АРВ-препаратов (начало АРТ откладывали до падения числа лимфоцитов CD4 ниже 250 клеток/мкл) (4). При анализе подгруппы из 477 пациентов, на момент включения в исследование никогда не получавших АРТ ( $n = 249$ ) или не получавших АРТ в течение 6 месяцев и более перед рандомизацией ( $n = 228$ ), выяснилось, что среди больных, рандомизированных для немедленного начала АРТ (при числе лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл), частота прогрессирования заболевания и неблагоприятных клинических событий, не связанных со СПИДом, была ниже, чем среди больных, рандомизированных для отсроченного начала АРТ (после падения числа лимфоцитов CD4 ниже 250 клеток/мкл).

Согласно профилю GRADE, объединенные результаты этого РКИ и этого апостериорного анализа подгрупп представляют собой данные среднего качества, свидетельствующие в

пользу того, что назначение АРТ при числе лимфоцитов CD4 свыше 200 или 250 клеток/мкл снижает смертность среди ВИЧ-инфицированных без клинической симптоматики, ранее не получавших АРТ. Данные о снижении частоты неблагоприятных клинических событий менее убедительны, поскольку таких событий было немного. Количество побочных эффектов препаратов тоже было небольшим.

Поскольку исследование *CIPRA-HT001 2009* проводилось в условиях ограниченных ресурсов, влияние полученных в нем результатов на решение об изменении рекомендаций ВОЗ высоко.

Согласно профилю GRADE, качество имеющихся данных снижают неопределенность (проводилось только одно РКИ), косвенность (апостериорный анализ подгрупп в исследовании *SMART*) и публикационные ошибки (могли быть другие исследования, в рамках которых аналогичный анализ подгрупп не проводился или не был опубликован).

Результаты исследований *CIPRA HT-001* и *SMART* соответствуют результатам четырех обсервационных когортных исследований, проводившихся в странах с ограниченными и достаточными ресурсами, которые показали, что раннее начало АРТ сопряжено со снижением частоты осложнений ВИЧ-инфекции и смертности (5—8). Профили GRADE для этих четырех исследований, найденных в систематическом обзоре, не составлялись, поскольку это не повысило бы общего качества данных. Исследования, посвященные оптимальным срокам начала АРТ у людей с коинфекциями ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ/ВГС, не найдены.

## 13.4. Польза и риск

---

### Польза

Результаты математического моделирования показывают, что назначение АРТ лицам с числом лимфоцитов CD4  $\leq 350$  клеток/мкл и лицам с клиническими стадиями 3 и 4 по ВОЗ к 2010—2015 г. приведет к увеличению числа больных, получающих АРТ, на 49% (до 21 718 002 человек) и к снижению обусловленной ВИЧ-инфекцией смертности на 20% (9). Другие математические модели дают основания рассчитывать на дополнительную пользу более раннего начала АРТ, а именно, на снижение частоты передачи ВИЧ половым путем и от матери ребенку, при условии высокого охвата ВИЧ-инфицированных лечением и высокой приверженности (10). Более раннее начало и большее количество времени, проводимое на АРТ, могут стать стимулом к переходу на менее токсичные схемы первого ряда и к уменьшению стоимости новых комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

Результаты обсервационных исследований и РКИ подтверждают повышенный риск туберкулеза и инвазивных бактериальных инфекций при снижении числа лимфоцитов CD4 (11, 12). Напротив, среди лиц, получающих АРТ, заболеваемость туберкулезом снижается на 54—92% (13).

### Риск

По оценкам, повышение порогового уровня лимфоцитов CD4 как критерия начала АРТ к 2010—2015 г. увеличит затраты на этот вид лечения на 57% (9). Расширение критериев начала АРТ может привести к тому, что вместо лиц, остро нуждающихся в лечении, оно будет назначаться пациентам, нуждающимся в лечении, но не имеющим неотложных показаний.

При внедрении рекомендации повысить пороговый уровень лимфоцитов CD4 как критерий начала АРТ основным принципом является сохранение приоритетности доступа для больных, наиболее нуждающихся в терапии.

Более раннее начало приведет к увеличению времени, проводимому на АРТ (по оценкам, на 1—2 года), что чревато учащением побочных эффектов АРВ-препаратов и случаев возникновения устойчивости к ним. Остается неясным, согласятся ли люди, не имеющие клинической симптоматики, проходить тестирование на ВИЧ и получать АРТ. Кроме того, неизвестно, как более раннее начало лечения повлияет на приверженность к нему.

### 13.5. Приемлемость и выполнимость

В ходе консультаций с ЛЖВ стало ясно, что они осознают пользу более раннего начала АРТ и энергично поддерживают эту меру. Однако высказывалась и обеспокоенность возрастанием риска побочных эффектов, развития устойчивости к АРВ-препаратам первого ряда, перебоев в снабжении препаратами и недоступности схем второго ряда. Ожидается, что более раннее начало АРТ нивелирует имеющиеся расхождения между рекомендациями для стран с ограниченными и достаточными ресурсами, но создается впечатление, что данный подход способен привести к снижению охвата лечением. Управленческие и финансовые структуры могут оказаться перед необходимостью безотлагательного изыскания дополнительных средств. Поэтапное внедрение рекомендации по повышению порогового уровня лимфоцитов CD4, когда его темп и полнота определяются потенциалом системы здравоохранения, бременем ВИЧ-инфекции, охватом АРТ и финансированием, повысит выполнимость рекомендации.

### 13.6. Клинические соображения

**Таблица 8. Клинические стадии ВИЧ-инфекции по ВОЗ у взрослых и подростков**

<b>Клиническая стадия 1</b>
Бессимптомное течение Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
<b>Клиническая стадия 2</b>
Необъяснимое умеренное похудание (до 10% предполагаемого или измеренного веса) Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит) Опоясывающий лишай Ангулярный хейлит Рецидивирующие язвы слизистой рта Папулезная зудящая сыпь Себорейный дерматит Онихомикозы

### Клиническая стадия 3

Необъяснимое сильное похудание (свыше 10% предполагаемого или измеренного веса)  
Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца  
Необъяснимая персистирующая лихорадка (перебегающая или постоянная, длительностью более месяца)  
Персистирующий кандидозный стоматит  
Волосатая лейкоплакия полости рта  
Туберкулез легких  
Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема плевры, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия)  
Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит  
Необъяснимая анемия (ниже 8 г/дл), нейтропения (ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и/или хроническая тромбоцитопения (ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ )

### Клиническая стадия 4

Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ  
Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*  
Рецидивирующая тяжелая бактериальная пневмония  
Хронический герпес (оролабиальный, генитальный или аноректальный длительностью более месяца или висцеральный любой локализации)  
Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких)  
Внелегочный туберкулез  
Саркома Капоши  
Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или инфекция других органов)  
Токсоплазмоз ЦНС  
Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ  
Внелегочный криптококкоз, включая менингит  
Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями  
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия  
Хронический криптоспоририоз  
Хронический изоспориаз  
Диссеминированные грибковые инфекции (внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидоз)  
Рецидивирующий сепсис (включая сальмонеллезный)  
Лимфома (первичная лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома)  
Инвазивный рак шейки матки  
Атипичный диссеминированный лейшманиоз (висцеральный лейшманиоз)  
Нефропатия и кардиомиопатия, обусловленные ВИЧ, с клинической симптоматикой

Источник: Пересмотренная классификация ВОЗ клинических и иммунологических стадий ВИЧ-инфекции и диагностические критерии ВИЧ-инфекции. 2006.

**Таблица 9. Критерии начала АРТ**

Целевой контингент	Клиническое состояние	Рекомендация
Лица без клинической симптоматики (включая беременных)	Клиническая стадия 1 по ВОЗ	Начинать АРТ при CD4 $\leq$ 350
Лица с клинической симптоматикой (включая беременных)	Клиническая стадия 2 по ВОЗ	Начинать АРТ при CD4 $\leq$ 350
	Клиническая стадия 3 или 4 по ВОЗ	Начинать АРТ независимо от числа CD4
Коинфекции ВИЧ/ТВ и ВИЧ/ВГВ	Активный туберкулез	Начинать АРТ независимо от числа CD4
	Гепатит В, требующий лечения*	Начинать АРТ независимо от числа CD4

\* Диагностика хронического активного гепатита в странах с достаточными ресурсами сейчас основана на гистологических признаках, получаемых при биопсии печени, тогда как в условиях ограниченных ресурсов это исследование обычно недоступно. В настоящее время разрабатывается общее определение хронического активного гепатита для стран с ограниченными ресурсами, основанное на клинических признаках и результатах более простых лабораторных исследований.

Обеспечение доступа к определению числа лимфоцитов CD4 является приоритетной задачей, и в то же время отсутствие сведений о числе лимфоцитов CD4 не должно становиться препятствием к началу АРТ. Во многих странах с наивысшей распространенностью ВИЧ-инфекции в основе решения о начале АРТ по-прежнему лежат клинические критерии. И в странах с ограниченными ресурсами, и в странах с достаточными ресурсами сейчас происходит сдвиг в сторону более раннего назначения АРТ. Однако до сих пор многие люди обращаются за медицинской помощью только на поздних стадиях заболевания, когда число лимфоцитов CD4 упало ниже 200 клеток/мкл или возникла оппортунистическая инфекция (14, 15).

### Клиническая оценка

Клиническую стадию ВИЧ-инфекции устанавливают после подтверждения диагноза путем определения антител к ВИЧ. На клиническую стадию опираются в принятии решений о том, когда начинать профилактику ТМП/СМК и когда начинать АРТ. В таблице 8 (*Клинические стадии ВИЧ-инфекции по ВОЗ у взрослых и подростков*) и Приложении 21.5 (*Диагностические критерии клинических состояний при ВИЧ-инфекции*) приводятся детальное описание патологических состояний, характерных для той или иной стадии, и их диагностические критерии.

Лицам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (клинические стадии 3 и 4 по ВОЗ) АРТ следует назначать независимо от числа лимфоцитов CD4. И стадия 3, и стадия 4 являются независимыми прогностическими факторами риска смерти от ВИЧ-инфекции (16—19). Оценка

потребности в АРТ у больных с клинической стадией 2 по ВОЗ непростая. Некоторые патологические состояния, характерные для стадии 2 по ВОЗ, могут в большей степени указывать на прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем другие. К примеру, папулезная зудящая сыпь обычно появляется после падения числа лимфоцитов CD4 ниже 200 клеток/мкл, и большинство врачей рекомендуют начинать АРТ у таких больных в отсутствие сведений о числе лимфоцитов CD4 (20, 21). Напротив, рецидивирующие язвы слизистой рта и опихомикозы обычно не рассматриваются как показания к началу АРТ. С учетом неопределенности, с которой патологические состояния стадии 2 по ВОЗ прогнозируют смерть и прогрессирование заболевания, ВИЧ-инфицированные со стадией 2 по ВОЗ должны пользоваться приоритетным доступом к определению числа лимфоцитов CD4 для принятия решения о назначении АРТ. Эта рекомендация относится и к лицам без клинической симптоматики (стадия 1 по ВОЗ). Задача — выявить лиц с низким числом лимфоцитов CD4, которые пока еще чувствуют себя хорошо, но нуждаются в АРТ.

### **Иммунологическая оценка**

Для более ранней диагностики ВИЧ-инфекции и назначения АРТ до ухудшения состояния или появления первой оппортунистической инфекции критически важно расширить масштабы тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников и добровольного тестирования и консультирования, а также масштабы иммунологического обследования (определения числа лимфоцитов CD4) (22). Число лимфоцитов CD4, определенное в момент начала оказания помощи или до начала АРТ, поможет принять решение о сроках назначения АРТ и будет служить исходным значением при наблюдении за ходом АРТ. АРТ должна назначаться лицам с числом лимфоцитов CD4  $\leq 350$  клеток/мкл. Абсолютному числу лимфоцитов CD4 свойственны индивидуальные колебания и колебания в зависимости от интеркуррентных заболеваний. Если от числа лимфоцитов CD4 зависит важное решение о тактике ведения больного, этот анализ по возможности следует повторить и не полагаться на результаты однократного определения. Определение числа лимфоцитов CD4 в динамике более информативно, чем однократное определение, так как оно отражает тенденцию изменений. В принятии решений о лечении взрослых и подростков впредь не рекомендуется опираться на общее число лимфоцитов.

### **Вирусологическая оценка**

В условиях ограниченных ресурсов измерение вирусной нагрузки в плазме (РНК ВИЧ) до начала АРТ не требуется. Однако расширенный доступ к определению вирусной нагрузки необходим для более точной диагностики неудач лечения. Раннее выявление вирусологической неудачи позволяет принять меры, направленные на улучшение приверженности, и сохранить эффективность АРВ-препаратов второго ряда (23).

## 14. С ЧЕГО НАЧИНАТЬ

### 14.1. Рекомендации

---

Больным, ранее не получавшим АРТ и имеющим показания к лечению, назначают одну из следующих схем:

- Зидовудин + ламивудин + эфавиренз
- Зидовудин + ламивудин + невирапин
- Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз
- Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин

*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*

Поскольку ставудин относительно недорог и во многих странах в настоящее время входит в состав схем первого ряда, комиссия уделила особое внимание исследованиям, в которых использовались схемы на основе ставудина. При составлении этих рекомендаций комиссия высоко оценила возможность избежать искажения форм тела, других неприятных и угрожающих жизни побочных эффектов ставудина и придала большое значение выбору схем, подходящих для большинства групп пациентов, продолжительности лечения и преимуществ комбинированных препаратов с фиксированными дозами. Имеющиеся данные говорят о том, что абакавир и диданозин обладают серьезными недостатками (токсичность и стоимость) для включения их в схемы первого ряда, а потому комиссия сосредоточилась на сравнении между собой схем на основе зидовудина, тенофовира и ставудина.

### 14.2. Научные данные

---

С помощью Кокрановского метода систематических обзоров были изучены результаты РКИ, других контролируемых исследований, когортных исследований и исследований «случай—контроль», в которых использовались трехкомпонентные схемы АРТ первого ряда. Сравнивались следующие показатели: смертность, прогрессирование ВИЧ-инфекции, вирусологический ответ на АРТ (доля лиц, у которых вирусная нагрузка снизилась до неопределяемого уровня, то есть до  $< 40$ ,  $< 400$  или  $< 500$  копий/мл), тяжелые побочные эффекты (*Отдел составления шкалы токсичности неблагоприятных явлений при СПИДе, Национальный институт аллергологии и инфекционных заболеваний, США, 2004*), приверженность, переносимость лечения и удержание на нем, иммунологический ответ на АРТ (медиана и среднее изменение числа лимфоцитов CD4 после начала АРТ). Качество научных данных оценивали по системе GRADE.

Были сопоставлены следующие схемы лечения:

- Основа из двух НИОТ, один из которых ставудин, в сравнении с основой из двух НИОТ, один из которых зидовудин
- Основа из двух НИОТ, один из которых тенофовир, в сравнении с основой из двух НИОТ, один из которых зидовудин или ставудин
- Два НИОТ + невирапин в сравнении с двумя НИОТ + эфавиренз

Имеющиеся в настоящее время данные дают основания полагать, что новые рекомендуемые режимы по эффективности сравнимы со схемами на основе ставудина, но отличаются от них лучшим профилем общей токсичности. Результаты РКИ, нерандомизированных и обсервационных исследований, проведенных в странах с низким и средним доходом, которые показали отсутствие превосходства по изученным показателям зидовудина над тенофовиrom и невирапина над эфавирензом в составе комбинированной АРТ у лиц, ранее ее не получавших, комиссия, согласно профилю GRADE, сочла убедительными.

### 14.3. Краткое описание данных

---

Систематический обзор не выявил среди результатов РКИ, нерандомизированных и обсервационных исследований, проведенных в условиях ограниченных ресурсов, никаких доказательств явного превосходства схем на основе зидовудина, ставудина или тенофовира и явного превосходства эфавиренза или невирапина в трехкомпонентных схемах АРТ у лиц, ранее ее не получавших.

Исследования, в которых сравнивались или сравниваются зидовудин и ставудин в составе различных схем АРТ, дают веские доказательства равноценности схем, содержащих зидовудин и ставудин (24—33). Этим исследованиям присущи разнообразные недостатки, из-за чего общий уровень данных, согласно профилю GRADE, оказался очень низким. Пять из шести исследований были открытыми, в нескольких исследованиях сравнивались схемы зидовудин + ламивудин и ставудин + диданозин, что затрудняло непосредственное сопоставление зидовудина и ставудина, в других в качестве третьего препарата применялся ингибитор протеазы. В *Исследовании антиретровирусной терапии и лекарственной устойчивости у взрослых (TSHEPO)*, проведенном в Ботсване, напрямую сравнивались схемы зидовудин + ламивудин + невирапин или эфавиренз и ставудин + ламивудин + невирапин или эфавиренз (34).

В трех РКИ схемы, содержащие тенофовир, сравнивались со схемами, содержащими ставудин или зидовудин. В двух из этих исследований в качестве второго НИОТ применялся ламивудин, что позволяет провести непосредственное сравнение (35, 36); в третьем проводилось сравнение схем зидовудин + ламивудин и тенофовир + эмтрицитабин (37). В двух из этих исследований получены сходные данные об одинаковой эффективности и безопасности схем зидовудин + ламивудин + эфавиренз и ставудин + ламивудин + эфавиренз и схем тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз и тенофовир + ламивудин + эфавиренз (35, 36).

Третье исследование, где сопоставлялись тенофовир + ламивудин и зидовудин + ламивудин и в обе схемы входил невирапин 1 раз в сутки, было досрочно прекращено, после того как у 8 из 35 больных, получавших схему тенофовир + ламивудин + невирапин, выявили вирусологическую неудачу лечения (35, 36). В двух других небольших исследованиях частота вирусологических неудач у пациентов, получавших невирапин один раз в день, была аналогичной (38, 39). Однако в более крупном исследовании ARTEN (атазанавир/ритонавир на фоне приема тенофовира и эмтрицитабина в сравнении с невирапином), в котором 569 пациентов были рандомизированы на группы, получавшие тенофовир/эмтрицитабин 1 раз в сутки плюс невирапин в дозе 200 мг 2 раза в сутки, невирапин в дозе 400 мг 1 раз в сутки или атазанавир/ритонавир в дозе 300/100 мг 1 раз в сутки, было показано, что невирапин (объединенные ре-

зультаты по двум группам) не уступает атазанавиру/ритонавиру по подавлению репликации ВИЧ (основной конечный критерий — неопределяемая ВН на 48-й неделе) (40).

Результаты исследования *Оценка терапии СПИДа в Нидерландах (ATHENA)* и *Швейцарского когортного исследования ВИЧ-инфекции* (4471 больных получали невриапин 2 раза в сутки, 629 — невриапин 1 раз в сутки) показали, что прием невриапина 1 раз в сутки столь же эффективен, как прием невриапина 2 раза в сутки (41).

Дополнительные данные дают наблюдательные исследования, для которых профили GRADE не составлялись. Ни одно из них не проводилось в стране с низким или средним доходом. Результаты этих исследований показывают, что включение в основу схемы тенофовира приводит к возрастанию доли лиц с неопределяемой ВН (42), уменьшению частоты пересмотра схемы лечения из-за токсичности (43) и увеличению общей продолжительности применения схемы (44), но в то же время к более медленным темпам повышения числа лимфоцитов CD4 (45, 46). В двух наблюдательных исследованиях отмечена экономия средств при назначении тенофовира/эмтрицитабина или ламивудина по сравнению со схемой зидовудин + ламивудин (47, 48).

Шесть РКИ, в которых сравнивались невриапин и эфавиренз, не выявили различий в эффективности этих препаратов (49—54). В одном РКИ отмечено, что риск развития лекарственной устойчивости при использовании эфавиренза ниже, чем при использовании невриапина (53). Согласно профилю GRADE, качество этих данных от среднего до высокого, за исключением данных по лекарственной устойчивости, которая изучалась только в одном исследовании. Идущие в настоящее время исследования значительно обогатят наши знания (55—57).

В систематический обзор данных по безопасности и токсичности ставудина, подготовленный для пересмотра данного руководства, вошли результаты трех РКИ и 24 наблюдательных исследований, показывающие четкую связь между ставудином и периферической нейропатией, липоатрофией и лактацидозом.

## 14.4. Польза и риск

---

### Польза

Поэтапный переход на зидовудин и тенофовир снизит риск острого лактацидоза, вызванного ставудином, и отсроченного токсического действия на митохондрии (которым обусловлены, в частности, липоатрофия и периферическая нейропатия), может улучшить приверженность и уменьшить число пациентов, выбывших из-под наблюдения. Тенофовир можно назначать 1 раз в сутки в составе комбинированных препаратов с фиксированными дозами. Для больных с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в качестве основы из двух НИОТ рекомендуется комбинация тенофовир + ламивудин, порознь или как комбинированный препарат с фиксированными дозами. Для беременных в качестве основы из двух НИОТ предпочтительна зидовудин + ламивудин. Ожидается, что схемы будут применяться дольше и станут безопаснее, а следовательно, будут реже проводиться замены одного препарата на другой того же класса.

## Риск

Переход на зидовудин и тенофовир может потребовать увеличения объема лабораторного мониторинга по сравнению со схемами на основе ставудина. ЛЖВ и медицинские работники высказывают озабоченность возможностью развития анемии (зидовудин) и нефротоксичности (тенофовир). Неясно, нужно ли при назначении тенофовира оценивать исходную функцию почек и наблюдать за ней в дальнейшем у всех получающих этот препарат больных или только у некоторых групп (пожилые, худые, принимающие одновременно другие нефротоксичные препараты, больные сахарным диабетом или артериальной гипертонией). Сообщалось, что прием тенофовира сопряжен со снижением плотности кости (58). Недавно была проведена оценка эффективности и безопасности препарата у подростков; лицам в возрасте  $\geq 12$  лет, весящим  $\geq 35$  кг, рекомендовано назначать дозу для взрослых (58). Зидовудин помимо анемии оказывает побочное действие на желудочно-кишечный тракт, отмечающееся в начале лечения, вызывает проксимальную миопатию и гиперпигментацию кожи. Не все рекомендуемые схемы в настоящее время имеются в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами (зидовудин + ламивудин + эфавиренз, тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин).

До того как произойдет полный отказ от применения ставудина, применение препарата можно продолжить при условии лабораторного мониторинга за токсичностью и лечения побочных эффектов. В определенных ситуациях, таких как наличие противопоказаний к тенофовиру и зидовудину, ставудин можно сохранить и как резервный препарат.

## 14.5. Приемлемость и выполнимость

---

Поскольку, согласно современным научным данным, рекомендуемые схемы сравнимы по эффективности, странам следует выбрать одну из этих схем как предпочтительную для большинства пациентов, начинающих АРТ, на основании следующих факторов, определяющих приемлемость и выполнимость:

- Количество человек, нуждающихся в назначении АРТ, согласно прогнозам на 2010 г. и 2015 г.
- Количество человек, начинающих АРТ, с коинфекциями ВИЧ/ТБ и ВИЧ/ВГВ (хроническим активным гепатитом В).
- Количество человек, начинающих АРТ, которые страдают анемией (вследствие малярии, глистных инвазий, повторных беременностей и других причин).
- Количество беременных и женщин репродуктивного возраста, начинающих АРТ.
- Прогнозируемые затраты на одного человека, нуждающегося в АРТ (на основе национальных критериев начала терапии).
- Наличие комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами.
- Стоимость схем АРТ в стране.
- Решение страны относительно требований к лабораторному мониторингу токсичности.
- Потребность в обучении по назначению этих схем и наблюдению за ходом АРТ.

- Для принятия решений странам может понадобиться математическое моделирование.

**Таблица 10. Предпочтительные схемы АРТ первого ряда для взрослых и подростков, ранее не получавших лечения**

Целевой контингент	Предпочтительные схемы	Комментарии
Взрослые и подростки	Зидовудин или тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + эфавиренз или невирапин	Выбрать предпочтительные схемы, которые годятся для большинства ЛЖВ. Применять комбинированные лекарственные средства с фиксированными дозами
<b>Беременные</b>	Зидовудин + ламивудин + эфавиренз или невирапин	Не назначать эфавиренз в первом триместре. Можно использовать тенофовир. Для ВИЧ-инфицированных женщин, получавших АРВ-препараты для ППМР, см. рекомендации по АРТ в таблице 10
<b>Коинфекция ВИЧ/ТБ</b>	Зидовудин или тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + эфавиренз	АРТ начинать как можно быстрее (в первые 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения. Если нельзя использовать эфавиренз, можно назначать невирапин или схемы из трех НИОТ
<b>Коинфекция ВИЧ/ВГВ</b>	Тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + эфавиренз или невирапин	Перед началом АРТ желателен скрининг на HbsAg, особенно, если в предпочтительную схему первого ряда не входит тенофовир. Назначать два АРВ-препарата, активные в отношении ВГВ

#### 14.6. Выбор между невирапином и эфавирензом

В составе комбинированных схем АРТ невирапин и эфавиренз имеют сравнимую эффективность. Однако при выборе ННИОТ следует принять во внимание различия в профилях токсичности, возможность взаимодействий с другими лекарственными средствами и стоимость (54, 59).

Прием невирапина чаще сопровождается появлением сыпи, синдрома Стивенса—Джонсона и гепатотоксичности, чем прием эфавиренза (54). По возможности следует избегать одновременного начала лечения невирапином и другими новыми препаратами, также способными вызвать сыпь (к примеру, ТМП/СМК). В случае тяжелого побочного действия на печень или кожу невирапин следует отменить и больше не назначать. Невирапин — предпочтительный ННИОТ во время первого триместра беременности, а также для женщин, которые могут забеременеть. Комиссия рассмотрела имеющиеся противоречивые данные о повышенном риске гепатотоксичности у женщин с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл и сочла доказательства недостаточными, чтобы вызвать серьезное беспокойство, но все-таки призвала к осторожности в применении невирапина у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 клеток/мкл и женщин с неизвестным числом лимфоцитов CD4. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение (и, по возможности, лабораторный мониторинг) в течение первых 12 недель терапии при назначении невирапина женщинам с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл.

Эфавиренз можно принимать 1 раз в сутки; как правило, он хорошо переносится, но стоит дороже и в настоящее время не столь широко доступен, как невирапин. Свое основное побочное действие препарат оказывает на центральную нервную систему (ЦНС); кроме того, возможно (но не доказано), что он обладает тератогенностью при назначении в первом триместре беременности (но не во втором и третьем триместрах). Эфавиренз также вызывает сыпь, обычно легкую, разрешающуюся спонтанно и не требующую отмены препарата. Симптомы со стороны ЦНС встречаются часто. Обычно они разрешаются спустя 2—4 недели, но могут держаться месяцами и потребовать отмены препарата. Назначения эфавиренза следует избегать, если в анамнезе имеется тяжелое психическое заболевание, если возможно наступление беременности (за исключением случаев, когда обеспечена эффективная контрацепция), а также во время первого триместра беременности. Эфавиренз — это ННИОТ выбора у лиц с коинфекцией ТБ/ВИЧ, получающих рифампицин в качестве противотуберкулезного средства.

В некоторых клинических ситуациях может потребоваться замена эфавиренза на невирапин. Самые распространенные из них — это перевод пациента с невирапина на эфавиренз на время противотуберкулезного лечения, включающего рифампицин, и последующий, по окончании курса противотуберкулезного лечения, обратный перевод на невирапин, а также упорная симптоматика со стороны ЦНС на фоне приема эфавиренза. В таких случаях можно отменить эфавиренз и немедленно назначить полную дозу невирапина (200 мг 2 раза в сутки). Необходимости в назначении уменьшенной начальной дозы невирапина нет (60, 61).

#### **14.7. Схема зидовудин + ламивудин + эфавиренз**

---

Рекомендуя эту схему в качестве предпочтительной схемы первого ряда, комиссия придала большое значение возможности использовать эфавиренз при коинфекции ВИЧ/ТБ.

##### **Эффективность и безопасность**

Рекомендация поддержана, согласно профилю GRADE, научными данными низкого (для зидовудина) и среднего (для эфавиренза) качества по критическим исходам: смертности,

прогрессированию ВИЧ-инфекции и тяжелым побочным эффектам.

В систематическом обзоре данных токсичности зидовудина независимыми прогностическими факторами риска анемии, вызванной этим препаратом, оказались низкий вес и низкое число лимфоцитов CD4 (62, 63). Распространенность анемии в мире значительно варьирует. Малярия, беременность, истощение и поздние стадии ВИЧ-инфекции — хорошо известные факторы риска анемии. В исследовании Развитие антиретровирусной терапии в Африке (DART) оценивали распространенность, заболеваемость и прогностические факторы тяжелой анемии при назначении схем АРТ, содержащих зидовудин, взрослым больным в Африке (63). Более чем у 6% лиц, получавших зидовудин, через 12 месяцев развилась анемия 4-й степени (по шкале токсичности АСТГ — Группы по клиническим испытаниям, посвященным СПИДу). По данным из девяти фокусных стран Чрезвычайного плана Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом (PEPFAR), 12% пациентов прекращают прием зидовудина из-за анемии или побочного действия препарата на желудочно-кишечный тракт (64). В Уганде 25% из 1029 пациентов, которым была назначена схема АРТ, содержащая ставудин, были переведены на зидовудин вследствие токсичности ставудина (65) и 5% из-за токсичности зидовудина впоследствии были переведены на другой препарат.

При изучении данных по токсичности эфавиренза установлено, что сообщения о побочных эффектах препарата на ЦНС, разрешающихся спонтанно и переносимых, согласуются между собой, и что в отношении тератогенности эфавиренза у человека имеется некая неопределенность. По важному клиническому исходу (отличному от predetermined критических исходов: смертности, прогрессирования ВИЧ-инфекции и тяжелых побочных эффектов) — развитию устойчивости к АРВ-препаратам — эфавиренз может превосходить невирапин (66).

Эфавиренз не следует назначать в первом триместре беременности, но во втором и третьем триместрах его применение возможно. Имеются противоречивые научные данные очень низкого качества относительно риска дефектов нервной трубки при использовании эфавиренза. При лечении эфавирензом, невирапином, лопинавиром/ритонавиром и тенофовиром отмечается сходная общая частота врожденных дефектов, и эти цифры соответствуют показателям из регистров врожденных дефектов для всего населения. Однако дефекты нервной трубки редки: среди всего населения они встречаются с частотой 0,1%. Данных проспективных исследований в настоящее время недостаточно, чтобы оценить риск дефектов нервной трубки при использовании эфавиренза в первом триместре; они позволяют лишь исключить сильное — десятикратное или более — возрастание риска (к примеру, повышение риска с 0,1% до > 1%). Поскольку закрытие нервной трубки происходит приблизительно к 28-му дню беременности, а к этому времени большинство беременностей еще не распознается, риск применения эфавиренза у женщин, которые могут забеременеть в процессе лечения, с трудом поддается оценке. Женщинам, которые планируют беременность или могут забеременеть, во избежание воздействия препарата на плод в самый опасный период (от зачатия до 28-го дня беременности) следует назначать схемы, не включающие эфавиренз. Если беременность выявляют до достижения срока 28 дней, эфавиренз отменяют, заменяя его на невирапин или ИП. Если беременность выявляют после достижения срока

28 дней, прием эфавиренза следует продолжить. Если женщина получала эфавиренз в первом триместре, прерывание беременности не показано.

### **Риск, польза и приемлемость**

Зидовудин нужно принимать 2 раза в сутки, и в настоящее время нет трехкомпонентных комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами, которые бы содержали зидовудин (имеются только двухкомпонентные препараты, содержащие зидовудин/ламивудин).

Побочные эффекты зидовудина, с которыми бывает трудно справиться, — проксимальная миопатия, желудочно-кишечные нарушения, гиперпигментация кожи и липодистрофия — встречаются довольно часто.

Для больных, получающих рифампицин в качестве противотуберкулезного средства, предпочтителен эфавиренз. Эфавиренз не одобрен к применению у детей младше 3 лет (данных относительно доз препарата для этой возрастной группы недостаточно). Если женщине недавно проводили ППМР одной дозой невирапина, эффективность эфавиренза может оказаться сниженной из-за перекрестной устойчивости. Эфавиренз часто оказывает побочное действие на ЦНС.

## **14.8. Схема зидовудин + ламивудин + невирапин**

---

Рекомендуя эту схему в качестве предпочтительной схемы первого ряда, комиссия придала большое значение возможности использовать ее во время беременности. Схема широко доступна, накоплен обширный опыт ее применения, и она дешевле схемы, содержащей эфавиренз.

### **Эффективность и безопасность**

Невирапин может уступать эфавирензу по важному, но не критическому исходу (отличному от predetermined критических исходов: смертности, прогрессирования ВИЧ-инфекции и тяжелых побочных эффектов) — развитию устойчивости к АРВ-препаратам (53). Будучи обеспокоено вопросами безопасности, поднятыми в некоторых исследованиях, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США вынесло предостережение в отношении использования невирапина у женщин с высоким числом лимфоцитов CD4. Настоящий обзор данных по безопасности применения невирапина у женщин с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл не подтвердил повышенного риска тяжелых побочных эффектов. Большинство данных почерпнуто из ретроспективных обзоров или получено в открытых исследованиях; было всего только одно РКИ и два апостериорных анализа подгрупп (249 больных), проведенных в рамках РКИ (исследование 2NN) (54, 67). Полученные данные противоречивы: возрастание риска гепатотоксичности и гиперчувствительности отмечается в одних исследованиях (54, 67—72) и не подтверждается в других (73—80). Два из этих исследований проводились среди беременных. В ряде исследований сравнивали частоту побочных эффектов у женщин с низким и высоким числом лимфоцитов CD4, переведенных на невирапин после подавления репликации вируса, и разницы не обнаружили (76, 81, 82). Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что подавление репликации вируса

предохраняет от развития гиперчувствительности к невирапину в ситуациях, когда пациента необходимо перевести со схемы на основе эфавиренза (или ИП) на схему с невирапином. Несмотря на то, что многие исследования проводились в условиях ограниченных ресурсов, ключевая рекомендация, касающаяся осторожности при назначении невирапина больным с относительно высоким числом лимфоцитов CD4, почерпнута из исследований, проведенных в странах с высоким и средним доходом (54). Повышенный риск гиперчувствительности и гепатотоксичности был отмечен у мужчин с числом лимфоцитов CD4 > 400 клеток/мкл (83).

Комиссия сочла доказательства недостаточными, чтобы вызвать серьезное беспокойство относительно применения невирапина у женщин с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл, но призвала к осторожности в применении невирапина у женщин с числом лимфоцитов CD4 > 250 клеток/мкл и женщин с неизвестным числом лимфоцитов CD4. Придя к заключению, что польза от назначения невирапина в такой ситуации перевешивает риск отказа от начала АРТ, комиссия настаивает на проведении тщательного клинического наблюдения (и, по возможности, лабораторного мониторинга) в течение первых 12 недель терапии при назначении невирапина женщинам с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл, женщинам с неизвестным числом лимфоцитов CD4, а также мужчинам с числом лимфоцитов CD4 > 400 клеток/мкл или с неизвестным числом лимфоцитов CD4.

### **Риск, польза и приемлемость**

Схема широко доступна, годится для детей и для взрослых, предпочтительна при беременности; накоплен большой опыт ее применения. Имеются трехкомпонентные комбинированные лекарственные средства с фиксированными дозами, предназначенные для взрослых и для детей. Некоторые страны уже перешли или собираются перейти на эту схему. Малое количество таблеток и возможность принимать комбинированные препараты с фиксированными дозами приветствуются ЛЖВ, но побочные эффекты зидовудина и невирапина могут оказаться для них неприемлемыми. Гепатотоксичность и сыпь, вызываемые невирапином, могут угрожать жизни (однако связь этих побочных эффектов с числом лимфоцитов CD4 и полом неясна). Лекарственные взаимодействия между рифампицином и невирапином таковы, что не допускают одновременного применения этих препаратов, за исключением случаев, когда нет альтернативы. Необходимость назначать невирапин сначала в уменьшенной дозе затрудняет лечение. Если женщине недавно проводили ППМР одной дозой невирапина, вирусологический ответ может оказаться сниженным (84).

## **14.9. Схема тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз**

Рекомендуя эту схему в качестве предпочтительной схемы первого ряда, комиссия придала большое значение ее простоте (возможности приема одной таблетки 1 раз в сутки) и возможности использования при коинфекции ВИЧ/ВГВ.

### **Эффективность и безопасность**

Рекомендация схемы тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз поддержана, согласно профилю GRADE, научными данными низкого (для тенофовира) и среднего (для эфавиренза) качества по критическим исходам: смертности, прогрессированию ВИЧ-инфекции и тяжелым побочным эффектам. Имеющиеся данные по побочным эффектам

тенофовира свидетельствуют о низкой частоте нефротоксичности среди пациентов, которым предварительно оценивали функцию почек. Однако в Африке заболевания почек, по-видимому, распространены шире, чем на остальных континентах.

Согласно профилю GRADE, составленному для пересмотра данного руководства, различий в частоте побочных эффектов (изменение уровня креатинина, протеинурия, любые побочные эффекты 3-й и 4-й степени тяжести, отмена препарата) у пациентов, получающих схемы АРТ с тенофовиром и без него, нет. Качество имеющихся данных снижают неопределенность результатов (одно фармакокинетическое исследование) и недостатки дизайна исследований (малый размер выборки). Кумулятивная частота нефротоксичности при использовании схем, содержащих тенофовир, составила от 1 до 4%, а частота синдрома Фанкони — от 0,5 до 2,0%; связь между поражением почек и полом, возрастом или расовой принадлежностью не выявлена (85, 86). Лишь одно исследование (открытое, 86 участников) проведено в условиях ограниченных ресурсов (Бразилия, Аргентина и Доминиканская Республика); отмен препарата из-за нефротоксичности в нем не было (87). В докладе 2007 г. обо всех побочных эффектах препарата, выявленных во время постмаркетингового наблюдения, отмечается, что к апрелю 2005 г. у 10 343 пациентов из развитых стран, принимавших тенофовир, частота тяжелых побочных эффектов на почки составила 0,5%, а частота постепенного нарастания уровня креатинина в сыворотке — 2,2%. Факторами риска нарастания уровня креатинина в сыворотке были одновременный прием других нефротоксичных препаратов, исходно повышенный уровень креатинина в сыворотке, низкий вес, пожилой возраст и относительно низкое число лимфоцитов CD4. В одном исследовании с участием 15 беременных женщин, возможности лечения которых были ограничены, клиренс креатинина превысил 90 мл/мин у 14 пациенток, и только у одной пациентки отмечалось временное снижение этого показателя (88).

### **Риск, польза и приемлемость**

Имеются трехкомпонентные комбинированные лекарственные средства с фиксированными дозами, что позволяет свести к минимуму количество таблеток (до одной таблетки 1 раз в сутки), что приветствуется ЛЖВ.

Два препарата в этой схеме активны в отношении ВГВ, назначать начальную уменьшенную дозу не требуется, схему можно применять у пациентов, получающих рифампицин в качестве противотуберкулезного средства. Данных об использовании тенофовира без предварительной оценки функции почек и данных по мониторингу в условиях ограниченных ресурсов мало. Тенофовир не одобрен для использования у детей и подростков; данные по безопасности тенофовира при беременности малочисленны.

Врачи могут опасаться назначать тенофовир без наблюдения за функцией почек, особенно людям с повышенным риском почечных осложнений. Лабораторный мониторинг уровня креатинина приведет к дополнительным расходам. Переход на эту схему АРТ может оказаться реальным только там, где доступна предварительная оценка функции почек, или там, где она не является обязательным условием.

Для беременных на первом триместре беременности и для женщин, желающих забеременеть, требуется альтернативная схема, не содержащая эфавиренз.

## 14.10. Схема тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин

---

Рекомендуя эту схему в качестве предпочтительной схемы первого ряда, комиссия придала большое значение ее низкой стоимости в сравнении со схемами, содержащими эфавиренз, и возможности использования при коинфекции ВИЧ/ВГВ.

### Эффективность и безопасность

Тенофовир и невирапин обсуждены в предыдущих разделах.

### Риск, польза и приемлемость

Два препарата в схеме активны в отношении ВГВ. Количество таблеток относительно невелико, есть возможность приема препаратов 1 раз в сутки. Опыт применения этой схемы невелик; имеются сообщения о более высокой частоте вирусологических неудач по сравнению со схемой тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + эфавиренз (53).

## 14.11. Схемы из трех НИОТ

---

Схемы из трех НИОТ зидовудин + ламивудин + абакавир и зидовудин + ламивудин + тенофовир рекомендуется назначать лицам, не переносящим схемы на основе ННИОТ или имеющим к ним противопоказания, в частности, в следующих ситуациях:

- Коинфекция ВИЧ/ТБ.
- Беременность.
- Хронический гепатит В.
- Инфекция, вызванная ВИЧ-2.

*(Условная рекомендация, качество научных данных низкое)*

Эти две схемы из трех НИОТ могут рассматриваться в качестве альтернативных схем первого ряда в таких ситуациях, как непереносимость обоих ННИОТ; наличие противопоказаний к схемам, содержащим невирапин, и недоступность эфавиренза; сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом или хроническим гепатитом В; инфекция, вызванная ВИЧ-2. Результаты недавнего исследования DART, в котором подавляющее большинство пациентов принимали зидовудин + ламивудин + тенофовир, продемонстрировали хороший клинический ответ и пятилетнюю выживаемость около 90% (63). Однако некоторые комбинации из трех НИОТ, например абакавир + ламивудин + тенофовир и тенофовир + диданозин + ламивудин, дают высокую частоту вирусологических неудач и не должны назначаться. При инфекции, вызванной ВИЧ-2, согласно результатам ряда исследований, схема из трех НИОТ зидовудин/ламивудин/абакавир дает более высокую частоту вирусологических неудач, чем схемы, содержащие усиленный ритонавиром ИП.

## 14.12. Ставудин

---

В условиях ограниченных ресурсов, где около 56% схем до сих пор содержат ставудин, этот препарат продолжает играть важную роль для расширения масштабов АРТ (89). Альтернативные препараты (зидовудин и тенофовир) дороже, их применение требует лабораторного мониторинга в большем объеме и их чаще приходится отменять в начале лечения (35, 90). Кумулятивное побочное действие ставудина чревато искажением форм тела (липидистрофия), болью (периферическая нейропатия) и развитием угрожающих жизни состояний (лактацидоз) (91, 92).

Исследования выявили несколько факторов риска побочных эффектов ставудина. Периферическая нейропатия статистически значимо чаще развивается в зрелом возрасте (у людей старше 35 или 40 лет) (93—95), липидистрофия и гиперлактатемия — у людей с ИМТ > 25 и у женщин (93, 96, 97). В Южной Африке женский пол и большой исходный вес тоже оказались статистически значимо связанными с гиперлактатемией/лактацидозом с клиническими проявлениями и липидистрофией (98).

Что касается постепенного отказа от использования ставудина в условиях, где схемы со ставудином применяются как основные для начала АРТ, странам следует разработать план перехода на схемы первого ряда на основе зидовудина или тенофовира, основываясь на оценке стоимости и выполнимости. Нужно создать систему профилактики побочных эффектов ставудина, наблюдения за ними и лечения. Внедрять более безопасные, но в настоящее время и более дорогие схемы АРТ первого ряда необходимо постепенно, поскольку сейчас их использование может оказаться нереальным или недопустимым в силу тяжелого бремени ВИЧ-инфекции, низкого охвата АРТ, неразвитости систем здравоохранения, ограниченного лабораторного потенциала, нехватки денежных средств и наличия других медицинских приоритетов. В странах с высоким охватом АРТ и более развитыми системами здравоохранения переход на новые схемы лечения должен произойти быстрее. Если применение ставудина продолжается, препарат следует назначать по 30 мг 2 раза в сутки всем больным, независимо от веса (99).

## 14.13. НИОТ, которые нельзя применять одновременно

---

В трехкомпонентных схемах АРТ не должны использоваться некоторые основы из двух НИОТ. К таким основам относятся ставудин + зидовудин (доказан антагонизм), ставудин + диданозин (перекрывающийся профиль токсичности) и ламивудин + эмтрицитабин (препараты взаимозаменяемы, но использоваться вместе не должны). Комбинации тенофовир + ламивудин + абакавир и тенофовир + ламивудин + диданозин назначаются при мутации K65R, их применение сопряжено с высокой частотой ранних вирусологических неудач. Использование комбинаций тенофовир + диданозин + любой ННИОТ тоже сопряжено с высокой частотой ранних вирусологических неудач, поэтому их следует избегать.

## 15. ОСОБЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ – КОГДА И С ЧЕГО НАЧИНАТЬ

### 15.1. Рекомендации для ВИЧ-инфицированных беременных

---

1. Начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным беременным с числом лимфоцитов CD4  $\leq 350$  клеток/мкл, независимо от наличия клинической симптоматики.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
2. Беременным с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции 1 и 2 по ВОЗ для определения показаний к началу АРТ или назначению АРВ-препаратов в рамках ППМР требуется определение числа лимфоцитов CD4.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
3. Начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным беременным с клиническими стадиями 3 и 4 по ВОЗ, независимо от числа лимфоцитов CD4.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
4. У беременных, ранее не получавших АРТ и имеющих к ней показания, начинать лечение со следующих схем:
  - Зидовудин + ламивудин + эфавиренз.
  - Зидовудин + ламивудин + невирапин.
  - Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз.
  - Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин.*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
5. Не назначать эфавиренз в первом триместре беременности.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*

При вынесении этих рекомендаций комиссии по АРТ и ППМР исходили из того, что раннее начало лечения ВИЧ-инфицированных беременных, улучшение исходов для матери и ребенка и возможность избежать передачи ВИЧ от матери ребенку значительно важнее затрат и выполнимости.

#### Когда начинать

В систематическом обзоре, подготовленном для данного пересмотра руководства, не было выявлено исследований, специально посвященных срокам начала АРТ у беременных. Данные, относящиеся к населению в целом и свидетельствующие о снижении смертности, частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции и тяжелых побочных эффектов, риска ТБ и риска передачи ВИЧ окружающим (половым путем и от матери ребенку), поддерживают сильные рекомендации о сроках начала АРТ. Как и в случае рекомендаций по срокам начала лечения у ВИЧ-инфицированных в целом, комиссия учла неопределенную прогностическую ценность некоторых патологических состояний при клинической стадии 2 по ВОЗ, а также результаты математического моделирования и обсервационных исследований, показывающие, что более чем у 50% больных с этой стадией число лимфоцитов CD4 составляет  $\leq 350$  клеток/мкл. Поэтому комиссия рекомендует обеспечить всем ВИЧ-инфицированным беременным с клиническими стадиями 1 и 2 по ВОЗ доступ к определению числа лимфоцитов CD4 для решения вопроса о том, когда следует начать лечение.

## С чего начинать

Поскольку РКИ, посвященные сравнению различных схем АРТ у беременных, не проводились, профили GRADE для научных данных не составляли. Когортные исследования говорят о снижении частоты передачи ВИЧ окружающим и смертности (100). Данные об учащении тяжелых побочных эффектов у женщин отсутствуют; исследования, посвященные эффективности АРТ у женщин, не проводились. Данные регистра по использованию тенофовира во время беременности не содержат никаких сообщений, которые бы вызывали беспокойство; сведения о том, что схема тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) не является приемлемой альтернативой схеме зидовудин + ламивудин, отсутствуют (101, 102).

Как обсуждалось в разделе, посвященном эфавирензу, имеются противоречивые данные очень низкого качества о возрастании риска дефектов нервной трубки при назначении эфавиренза. Однако при лечении эфавирензом, невирапином, лопинавиром/ритонавиром и тенофовиром отмечается сходная общая частота врожденных дефектов, и эти цифры соответствуют показателям из регистров врожденных дефектов для всего населения. Для того чтобы установить, повышен ли риск таких редких аномалий, как дефекты нервной трубки, при приеме эфавиренза в первом триместре беременности, данных в настоящее время недостаточно.

Обзор данных по безопасности применения невирапина у беременных с числом лимфоцитов CD4 от 250 до 350 клеток/мкл не подтвердил повышенного риска тяжелых побочных эффектов. В двух проспективных когортных исследованиях связь между невирапином и повышением активности печеночных ферментов отсутствовала, однако беременность сама по себе сопряжена с риском повышения активности печеночных ферментов, и это не зависит от того, получала ли ранее женщина невирапин в рамках АРТ или ППМР (103). Комиссия пришла к выводу, что польза от применения невирапина во время беременности перевешивает риск. На основании имеющихся данных комиссия не смогла решить, обладает ли эфавиренз у беременных на втором и третьем триместре и беременных с относительно высоким или неизвестным числом лимфоцитов CD4 дополнительными преимуществами по сравнению с невирапином, хотя больше половины членов комиссии предпочитают в таких ситуациях назначать эфавиренз.

## 15.2. Рекомендации для женщин, получавших ранее антиретровирусные препараты с целью ППМР

---

1. Женщинам, получившим одну дозу невирапина, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, без «шлейфа» из НИОТ в течение 12 месяцев перед началом АРТ, проведение АРТ начинают со схем не на основе ННИОТ. Если назначена схема на основе ННИОТ, через 6 месяцев следует определить вирусную нагрузку и, если она превышает 5000 копий/мл, перейти на схему на основе усиленного ритонавиrom ИП.
2. Женщинам, получившим одну дозу невирапина, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, со «шлейфом» из НИОТ в течение 12 месяцев перед началом АРТ, проведение АРТ начинают со стандартных схем на основе

ННИОТ. Через 6 месяцев определяют вирусную нагрузку и, если она превышает 5000 копий/мл, переходят на схему на основе усиленного ритонавиром ИП.

3. Женщинам, получившим одну дозу невирапина, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, со «шлейфом» из НИОТ или без него более чем за 12 месяцев до начала АРТ, проведение АРТ начинают со стандартных схем на основе ННИОТ. Через 6 месяцев определяют вирусную нагрузку и, если она превышает 5000 копий/мл, переходят на схему на основе усиленного ИП.

Женщинам, получившим для ППМР такие АРВ-препараты, как зидовудин в виде монотерапии, без одной дозы невирапина, проведение АРТ начинают со стандартных схем на основе ННИОТ.

**Таблица 11. Схемы АРТ, рекомендуемые женщинам, получавшим ранее АРВ-препараты с целью ППМР**

Применявшиеся при ППМР АРВ-препараты	Рекомендации по началу АРТ, когда лечение ВИЧ-инфекции необходимо в интересах матери
Одна доза невирапина <sup>1</sup> (± зидовудин до родов) без «шлейфа» из зидовудина/ламивудина <sup>2</sup> в последние 12 месяцев	Назначить схему без ННИОТ. Схемы с ИП предпочтительнее схем из трех НИОТ
Одна доза невирапина (± зидовудин до родов) со «шлейфом» из зидовудина/ламивудина в последние 12 месяцев	Назначить схему с ННИОТ. По возможности, через 6 месяцев определить вирусную нагрузку <sup>3</sup> , и, если она превышает 5000 копий/мл, перейти на схему АРТ второго ряда с ИП
Одна доза невирапина (± зидовудин до родов) со «шлейфом» из зидовудина/ламивудина или без него более 12 месяцев назад	Назначить схему с ННИОТ. По возможности, через 6 месяцев определить вирусную нагрузку <sup>3</sup> , и, если она превышает 5000 копий/мл, перейти на схему АРТ второго ряда с ИП

<p><b>Вариант А<sup>4</sup></b></p> <p>Зидовудин до родов (начиная с 14-й недели беременности).</p> <p>Одна доза невирапина с началом родовой деятельности*.</p> <p>Зидовудин + ламивудин в периоде раскрытия и изгнания родов*.</p> <p>«Шлейф» из зидовудина и ламивудина в течение 7 дней после родов*</p> <p>* Одну дозу невирапина и зидовудин+ламивудин можно опустить, если беременная получала зидовудин в течение 4 недель и более до родов</p>	<p>Назначить схему с ННИОТ.</p> <p>По возможности, через 6 месяцев определить вирусную нагрузку<sup>3</sup>, и, если она превышает 5000 копий/мл, перейти на схему АРТ второго ряда с ИП.</p> <p>Если одна доза невирапина не назначалась, АРТ начинают со стандартных схем на основе ННИОТ (вирусную нагрузку в отсутствие клинических показаний определять не нужно)</p>
<p>Все трехкомпонентные схемы АРТ (включая <b>вариант В</b>), независимо от длительности использования и времени, прошедшего после него</p> <p><b>Вариант В<sup>4</sup></b></p> <p>Три АРВ-препарата, начиная с 14-й недели беременности и до прекращения грудного вскармливания</p> <p>Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир</p> <p>Зидовудин + ламивудин + абакавир</p> <p>Зидовудин + ламивудин + эфавиренз</p> <p>Тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) + эфавиренз</p>	<p>Назначить стандартную схему с ННИОТ.</p> <p>Если для профилактики использовалась трехкомпонентная схема с эфавирензом без «шлейфа» (зидовудин/ламивудин или тенофовир/[ламивудин или эмтрицитабин]), назначаемого после отмены трехкомпонентной схемы по окончании грудного вскармливания (при искусственном вскармливании — по окончании родов), через 6 месяцев определить вирусную нагрузку<sup>3</sup>, и, если она превышает 5000 копий/мл, перейти на схему АРТ второго ряда с ИП</p>

<sup>1</sup> Одна доза невирапина — это одна таблетка невирапина 200 мг.

<sup>2</sup> «Шлейф» — это назначение двух НИОТ, обычно зидовудина/ламивудина, как минимум в течение 7 дней после одной дозы невирапина или после отмены любой схемы на основе ННИОТ с целью свести к минимуму риск возникновения устойчивости к ННИОТ.

<sup>3</sup> Если определение ВН недоступно, продолжить АРТ по схеме с ННИОТ и вести клиническое наблюдение (по возможности, и иммунологическое).

<sup>4</sup> Варианты А или В рассматриваются как равноэффективные для ППМР у женщин, не нуждающихся в лечении в интересах собственного здоровья. Они рекомендованы в обновленной версии «Применения антиретровирусных препаратов для лечения беременных женщин и профилактики ВИЧ-инфекции у младенцев» 2010 г.

## Научные данные

Длительный период полувыведения невирапина и низкий генетический барьер для развития устойчивости к этому препарату приводят к тому, что после назначения одной дозы невирапина препарат циркулирует в крови в течение 2—3 недель на фоне активной репликации вируса (104—106). Эфавиренз тоже имеет длительный период полувыведения, он определяется в крови более 21 дня после отмены лечения (107). Это обстоятельство имеет клиническое значение при беременности, когда АРВ-препараты назначаются исключительно в профилактических целях для предотвращения перинатальной передачи и отменяются после родов или после грудного вскармливания. При метаанализе 10 исследований распространенность устойчивости к невирапину через 4—8 недель после назначения одной дозы невирапина составляла 35,7%, а распространенность устойчивости к невирапину у детей, заразившихся несмотря на профилактику, — 52,6% (108). У большинства женщин через 6—12 месяцев после профилактики устойчивые штаммы ВИЧ перестают выявляться. Однако низкий уровень лекарственной устойчивости может сохраниться надолго, в некоторых случаях — благодаря клеткам, содержащим латентный вирус (109—111).

Имеющиеся данные говорят о том, что у женщин, начинающих АРТ со схемы на основе ННИОТ в пределах 6—24 месяцев после назначения одной дозы невирапина, частота вирусологических неудач выше, чем у женщин, не получавших одной дозы невирапина. Связь между временем, прошедшим после назначения одной дозы невирапина до начала АРТ по схеме на основе ННИОТ, и результатами лечения установлена, но цифры варьируют от одного исследования к другому от 6 до 24 месяцев; при этом прослеживается отчетливое улучшение ответа на лечение по истечении срока 12 месяцев и более (112—119). Если для предотвращения перинатальной передачи используют одну дозу невирапина или трехкомпонентную схему на основе ННИОТ, которую отменяют по окончании грудного вскармливания (а при искусственном вскармливании — по окончании родов), рекомендуется назначать «шлейф» из АРВ-препаратов как минимум в течение 7 дней. При использовании различных вариантов «шлейфа» распространенность устойчивости к ННИОТ через 2—6 недель после родов составляет 0—7% (120—125).

### 15.3. Рекомендации для больных с коинфекцией ВИЧ/ВГВ

---

1. Начинать АРТ всем больным, инфицированным ВИЧ и ВГВ и нуждающимся в лечении гепатита В (хронический активный гепатит) независимо от числа лимфоцитов CD4 и клинической стадии ВИЧ-инфекции по ВОЗ.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
2. Всем больным с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, нуждающимся в лечении, назначать схемы АРТ, содержащие тенофовир и ламивудин или эмтрицитабин.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*

При вынесении этих рекомендаций комиссия придавала особое значение улучшению диагностики гепатита В и более эффективному лечению коинфекции ВИЧ/ВГВ. Систематический обзор данных по этой теме не выявил РКИ, оценивавших критические исходы ВИЧ-инфекции (смерть, прогрессирование ВИЧ-инфекции, тяжелые побочные эффекты), поэтому профили

GRADE составлялись только для исходов гепатита В (содержание ДНК ВГВ в крови и лекарственная устойчивость ВГВ).

В большинстве стран с ограниченными ресурсами биопсия печени и определение ДНК ВГВ обычно недоступны. В настоящее время разрабатывается общее определение хронического активного гепатита для стран с ограниченными ресурсами, основанное на клинических признаках и результатах более простых лабораторных исследований.

#### **Когда начинать**

Что касается сроков начала АРТ при коинфекции ВИЧ/ВГВ, то РКИ, в которых бы сравнивалось раннее и позднее начало АРТ, отсутствуют. Однако результаты обсервационных исследований показывают, что у лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГВ риск развития хронического активного гепатита В в 3—6 раз выше, риск фиброза и цирроза печени повышен, а риск смерти в 17 раз выше, чем у лиц, инфицированных только ВГВ (126, 127). Данные обсервационных исследований поддерживают более раннее начало АРТ по схемам, активным в отношении ВГВ, так как это снижает частоту поражения печени (128).

#### **С чего начинать**

По вопросу о том, с чего начинать АРТ при коинфекции ВИЧ/ВГВ, есть данные одного РКИ в поддержку назначения как минимум двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир плюс ламивудин или эмтрицитабин): это улучшает вирусологический ответ на лечение (снижение содержания ДНК ВГВ) и уменьшает частоту развития лекарственной устойчивости ВГВ (129, 130).

### **15.4. Рекомендации для больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез**

---

1. Начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным с активным ТБ независимо от числа лимфоцитов CD4.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)*
2. Сначала назначить противотуберкулезное лечение, а затем как можно быстрее (в первые восемь недель после начала противотуберкулезного лечения) начать АРТ.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
3. Применять эфавиренз как предпочтительный ННИОТ у пациентов, начинающих АРТ на фоне противотуберкулезного лечения.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных высокое)*

При вынесении этих рекомендаций комиссия придавала особое значение возможности снизить раннюю смертность от коинфекции ВИЧ/ТБ и частоту заражения ТБ окружающих путем более раннего начала АРТ всем больным, а также возможности улучшить структуру заболеваемости и смертности, уменьшить частоту рецидивов ТБ и оптимизировать лечение ТБ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

#### **Когда начинать**

Что касается сроков начала АРТ у больных туберкулезом, то в одном РКИ (исследование SAPIT) получены данные среднего качества, показывающие, что раннее начало АРТ

сопровождается снижением смертности от всех причин и улучшением исходов ТБ (131). Участники были распределены на группы «комплексного» (назначение АРТ одновременно с противотуберкулезным лечением или в конце интенсивной фазы противотуберкулезного лечения) и «последовательного» лечения. Смертность в группе «комплексного» лечения оказалась на 55% ниже (5,1 на 100 человеко-лет), чем в группе «последовательного» лечения (11,6 на 100 человеко-лет), изучение которого было прекращено. Исследование продолжается для сравнения исходов при назначении АРТ одновременно с противотуберкулезным лечением и в конце интенсивной фазы противотуберкулезного лечения. До появления новых сведений рекомендуется начинать АРТ сразу после того, как становится ясной переносимость противотуберкулезной терапии. В идеале это можно сделать через 2 недели, но не позднее 8 недель после начала противотуберкулезного лечения.

Данных относительно сроков начала АРТ у больных ТБ с числом лимфоцитов CD4 > 350 клеток/мкл мало.

### **Воздействие на передачу инфекции и заболеваемость ТБ**

Сообщалось, что АРТ снижает частоту ТБ на 90% на индивидуальном уровне и приблизительно на 60% на популяционном уровне, а частоту рецидивов ТБ — на 50% (13, 132, 133). Результаты математического моделирования дают основания полагать, что назначение АРТ всем пациентам с коинфекцией ВИЧ/ТБ при условии высокого охвата и высокой приверженности к АРТ приведет к снижению количества случаев ТБ, смертности от ТБ и передачи этой инфекции на популяционном уровне (134).

### **С чего начинать**

Сохраняются рекомендации из руководства по АРТ 2006 г., а именно, рекомендуется использовать эфавиренз благодаря меньшему взаимодействию этого препарата с рифампицином по сравнению с невирапином. У лиц с коинфекцией ВИЧ/ТБ, не переносящих эфавиренз, используются альтернативные варианты — схемы на основе невирапина или схемы из трех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир или зидовудин + ламивудин + тенофовир). В присутствии рифампицина начальная уменьшенная доза невирапина не требуется (50, 135—138). Не требуется она и пациентам, которых перевели с невирапина на эфавиренз на время противотуберкулезного лечения, включающего рифампицин, при обратном переводе на невирапин по окончании противотуберкулезного лечения (60, 61).

## **15.5. Рифабутин**

---

### **Предыстория**

Лекарственные взаимодействия между рифампицином и ингибиторами протеазы, усиленными ритонавиром (У-ИП), заставляют отказаться от одновременного применения стандартных видов лечения ВИЧ-инфекции и ТБ. Рифампицин индуцирует изоферменты цитохрома Р450, что приводит к снижению концентрации У-ИП в плазме после приема стандартной дозы У-ИП на 75—90%. Все У-ИП (в стандартных дозировках) на фоне использования рифампицина противопоказаны. Лопинавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир могут применяться в модифицированных дозах, с «суперусилением» ритонавиром (лопинавир/ритонавир 400/400 мг 2 раза в сутки или саквинавир/ритонавир 400/400 мг 2 раза в сутки), возможно так-

же удвоение суточной дозы лопинавира/ритонавира (800/200 мг 2 раза в сутки), но этот подход сопряжен с усилением токсичности и требует тщательного клинического наблюдения и лабораторного мониторинга. Рекомендация об использовании лопинавира/ритонавира в дозе 800/200 мг 2 раза в сутки основана на научных данных низкого качества; токсичность схемы столь же высока, как и при назначении лопинавира/ритонавира в дозе 400/400 мг 2 раза в сутки. Однако в условиях ограниченных ресурсов данный вариант может оказаться более выполнимым благодаря широкой доступности лопинавира/ритонавира, в то время как ритонавир редко встречается в виде отдельно расфасованного препарата (139—142).

Аналогичная рекомендация по атазанавиру/ритонавиру, предпочтительному У-ИП с точки зрения ВОЗ, отсутствует (143). В отличие от рифампицина, рифабутин почти не влияет на концентрации У-ИП в плазме.

### **Научные данные**

Систематический обзор, подготовленный для пересмотра данного руководства, выявил десять клинических исследований (пять РКИ и пять когортных исследований), в которых оценивались эффективность и безопасность рифабутин при ТБ в присутствии ВИЧ-инфекции и без нее. Пять РКИ были включены в Кокрановский обзор, который не выявил различий между рифампицином и рифабутином по частоте излечения ТБ и частоте рецидивов (28).

В пяти когортных исследованиях 313 пациентов получали рифабутин и АРТ, из них 125 — схемы с ИП. Из-за методологических погрешностей точная оценка эффективности лечения оказалась невозможной, но никаких данных о том, что рифабутин уступает рифампицину, получено не было.

Рассматриваемые в совокупности, результаты этих исследований говорят о сравнимой безопасности и эффективности рифабутин и рифампицина. Однако результаты РКИ в основном относятся к лицам, не инфицированным ВИЧ, а сведения о применении рифабутин на фоне АРТ — к ИП первого поколения, как правило, не усиленным ритонавиром. Еще один недостаток полученных данных заключается в малой выборке: ВИЧ-инфицированных, получавших У-ИП и рифабутин, было всего 125. Клинический опыт применения рифабутин для лечения ТБ в условиях ограниченных ресурсов весьма скуден, особенно вместе с У-ИП, в настоящее время рекомендуемыми ВОЗ.

### **Клинические соображения**

#### ***Дозы***

Рекомендуемая доза рифабутин при одновременном применении У-ИП составляет 150 мг 3 раза в неделю (144). Следует заметить, однако, что при использовании этой дозы отмечались неадекватный уровень рифабутин в крови и развитие устойчивости к рифабутину (145). Рифабутин противопоказан при назначении этравирин (нового ННИОТ) плюс У-ИП из-за 37% снижения уровня этравирин.

#### **Побочные эффекты**

Самые распространенные побочные эффекты рифабутин — нейтропения, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов, сыпь, поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, реже встречается увеит. Согласно систематическому обзору,

отмена препарата из-за побочного действия наблюдалась нечасто. Выявлено описание одного случая увеита при использовании рифабутина одновременно с У-ИП (146).

### **Мониторинг и практические следствия для программ**

Данный систематический обзор поддерживает идею о том, что одновременное назначение У-ИП и рифабутина не требует тщательного мониторинга, так что этот вариант можно использовать в условиях общей врачебной практики. Однако программы контролируемой амбулаторной терапии (DOTS) рассчитаны на ежедневный прием противотуберкулезных препаратов, желательно в виде комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами (147). Прерывистый прием рифабутина осложнит проведение программ противотуберкулезного лечения и помешает созданию комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами, содержащих рифабутин. Требуются дальнейшие исследования фармакокинетики рифабутина, назначаемого в дозе 75 мг 1 раз в сутки одновременно с У-ИП. В то же время, возможность применения стандартных доз У-ИП перевешивает неудобства прерывистого приема рифабутина.

## 16. КОГДА ИЗМЕНЯТЬ СХЕМУ АРТ

### 16.1. Рекомендации

---

1. При наличии возможностей определять вирусную нагрузку (ВН) для подтверждения неудачи лечения.  
(Сильная рекомендация, качество научных данных низкое)
2. При широкой доступности определять ВН каждые 6 месяцев для выявления репликации вируса.  
(Условная рекомендация, качество научных данных низкое)
3. Сохранение ВН на уровне свыше 5000 копий/мл подтверждает неудачу лечения.  
(Условная рекомендация, качество научных данных низкое)
4. При недоступности определения ВН для подтверждения неудачи лечения применять иммунологические критерии.  
(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)

При составлении этих рекомендаций комиссия выразила озабоченность ограничениями клинического и иммунологического мониторинга для диагностики неудачи лечения и высоко оценила возможность избежать преждевременного или ненужного перехода на дорогую АРТ второго ряда. Комиссия также по достоинству оценила потребность в оптимизации вирусологического мониторинга и обеспечении приверженности.

### 16.2. Научные данные

---

Для оценки различных подходов к определению сроков изменения АРТ из-за неудачи лечения по схеме первого ряда у ЛЖВ в условиях ограниченных ресурсов проводился систематический обзор данных. Был применен стандартный Кокрановский метод систематических обзоров. Оценивались следующие исходы (в порядке приоритетности): смертность, заболеваемость, вирусологический ответ на лечение (ВН), иммунологический ответ на лечение (число лимфоцитов CD4) и развитие устойчивости к АРВ-препаратам.

### 16.3. Краткое описание данных

---

При анализе объединенных данных, полученных в двух рандомизированных исследованиях (*Помощь при СПИДе на дому* [НВАС] и *Развитие антиретровирусной терапии в Африке* [DART]), оказалось, что только клиническое наблюдение (в сравнении с комбинацией иммунологического и клинического мониторинга и с комбинацией вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга) приводило к повышению смертности, частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции и частоты необоснованного изменения схемы лечения; различий же в частоте тяжелых побочных эффектов не было (148, 149). Однако в одном из этих исследований (НВАС) комбинация иммунологического и клинического мониторинга сравнивалась с комбинацией вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга, и при этом не было выявлено различий по смертности, частоте прогрессирования ВИЧ-инфекции, частоте необоснованного изменения схемы лечения и частоте вирусологических неудач лечения (148).

Вирусная нагрузка (ВН) считается более чувствительным индикатором неудачи лечения по сравнению с клиническими и иммунологическими показателями. Измерение ВН может использоваться в рамках целенаправленного и обычного подходов. В рамках целенаправленного подхода ВН измеряют для подтверждения подозрения на клиническую или иммунологическую неудачу, извлечения максимальной пользы из схемы первого ряда и снижения числа необоснованных переходов на схемы второго ряда. Целенаправленное определение ВН можно использовать и в более ранние сроки (через 4—6 месяцев после начала АРТ) для оценки приверженности и принятия мер по ее повышению до начала накопления мутаций устойчивости у пациентов из группы риска (150).

В рамках обычного подхода измерение ВН проводят для раннего выявления вирусологических неудач с последующим принятием мер, направленных на повышение приверженности, или изменением терапии, что призвано остановить продолжающуюся репликацию вируса, снизить риск накопления мутаций устойчивости, сохранить чувствительность к препаратам второго ряда и последующей терапии.

Продолжение АРТ по схеме первого ряда, потерпевшей неудачу, сопряжено с повышенным риском смерти (151), однако остается неясным, отражается ли вирусологический мониторинг в сравнении с клиническим и иммунологическим мониторингом на критических исходах. Иммунологические критерии представляются более уместными для исключения, нежели подтверждения вирусологической неудачи (152). Математическое моделирование не выявило значимых различий в исходах при использовании трех способов наблюдения за ходом АРТ (153). Использование вирусологического мониторинга сопровождалось более ранним и более частым переходом на схемы второго ряда по сравнению с клиническим и иммунологическим мониторингом. Однако сведения о работе программ АРТ и систем снабжения позволяют предположить, что переход на новые схемы лечения в условиях ограниченных ресурсов происходил в более низком, по сравнению с ожидавшимся, темпе. Важными причинами этого были нехватка АРВ-препаратов второго ряда, трудности с диагностикой неудач лечения и ограниченная доступность вирусологического мониторинга. Имеются данные о том, что у приверженных к АРТ больных в отсутствие иных причин нарастания вiremии (например, лекарственных взаимодействий, нарушенного всасывания, интеркуррентного заболевания) ВН в диапазоне 5000—10 000 копий/мл свидетельствует о неудаче лечения: в ряде когортных исследований при этом диапазоне отмечено возрастание частоты клинического прогрессирования и иммунологического ухудшения (154, 155).

Иммунологическая неудача не является надежным прогностическим фактором вирусологической неудачи. В разных исследованиях у 8—40% больных с признаками иммунологической неудачи репликация ВИЧ была подавлена, и им угрожал необоснованный перевод на схему АРТ второго ряда (156).

Несмотря на то что по вопросам наблюдения за ходом АРТ и диагностики неудач лечения консенсус достигнут не был, комиссия поддержала тенденцию к снижению роли клинических критериев неудачи лечения, расширению применения иммунологических критериев и измерению вирусной нагрузки для подтверждения клинической/иммунологической неудачи и принятия решения о переходе на схему второго ряда.

## 16.4. Польза и риск

---

### Польза

Более точная диагностика неудач лечения сократит задержку с переходом на препараты второго ряда. Целенаправленное определение ВН может снизить число необоснованных переходов, а обычное — риск развития устойчивости. Будучи дорогостоящим, это исследование может быть экономически выгодным, если его использовать для подтверждения потребности в дорогих препаратах второго ряда.

### Риск

С позиций общественного здравоохранения оптимальный уровень ВН для констатации неудачи лечения до сих пор не установлен, а данных о диагностической точности ВН в условиях ограниченных ресурсов недостаточно. Существует опасение, что укрепление лабораторного потенциала и измерение ВН будут отвлекать на себя финансирование, предназначенное для расширения доступа к лечению.

### Доступность и приемлемость

Переход на новые схемы лечения в условиях ограниченных ресурсов происходил в более низком, по сравнению с ожидавшимся, темпе, и одной из важных причин этого была ограниченная доступность вирусологического мониторинга. Многие страны рассматривают возможность применять измерение ВН для оптимизации использования дорогих препаратов второго ряда. То же касается и препаратов третьего ряда, если таковые имеются. Врачи и ЛЖВ считают клинический и иммунологический мониторинг недостаточным для того, чтобы вовремя определять сроки перехода на новые схемы, и хотят применять вирусологический мониторинг, который требует высоких изначальных и эксплуатационных затрат. Измерение ВН для подтверждения клинической/иммунологической неудачи лечения (целенаправленный подход) будет стоить дешевле, чем обычный вирусологический мониторинг. При любом подходе в лабораториях, где будет проводиться измерение ВН, необходимо внедрить программы контроля качества. Представляется реальным создание централизованных лабораторий, определяющих ВН, при условии адекватной системы транспортировки в нее образцов из медицинских учреждений. В городах возможно организовать определение ВН на месте оказания помощи, в сельской местности при существующих технологиях это, скорее всего, окажется невозможным. Систематическая оценка выполнимости этих рекомендаций не проводилась, но целенаправленный подход к определению ВН кажется комиссии более реальным, чем обычный.

## 16.5. Клинические соображения

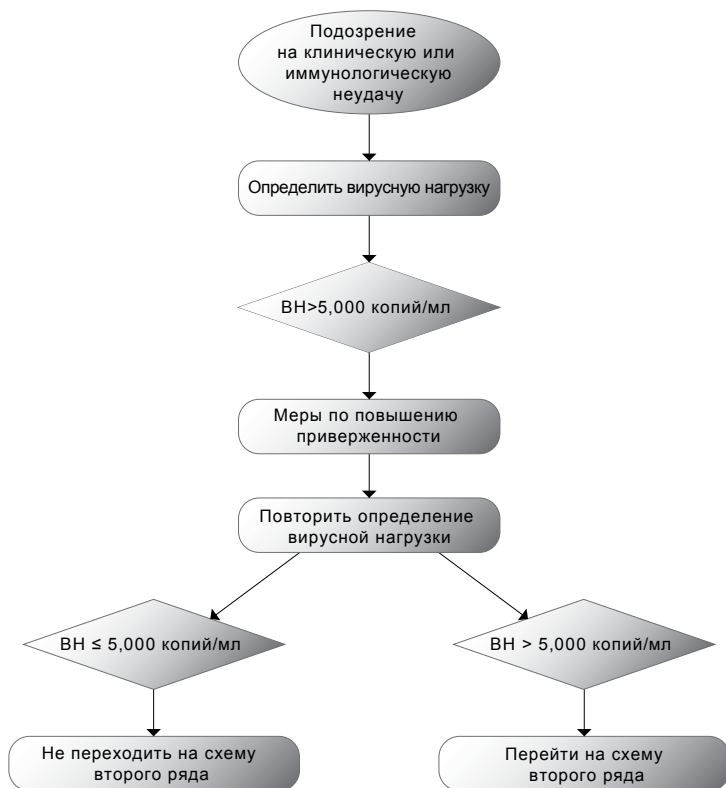
---

Определение сроков перехода с одной схемы на другую при неудаче лечения — одно из самых сложных решений при проведении АРТ. В руководстве ВОЗ 2006 г. «*Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков*» говорилось, что определения неудачи лечения не стандартизированы, и приводилось несколько определений на основе имевшихся в тот момент научных данных. Эти определения в основном остались прежними, за исключением порогового значения ВН при неудаче, которое изменилось с 10 000 (2006 г.) до 5000 копий/мл (настоящее руководство). Пациент должен получать АРТ по меньшей мере в течение 6 месяцев до констатации у него неудачи лечения.

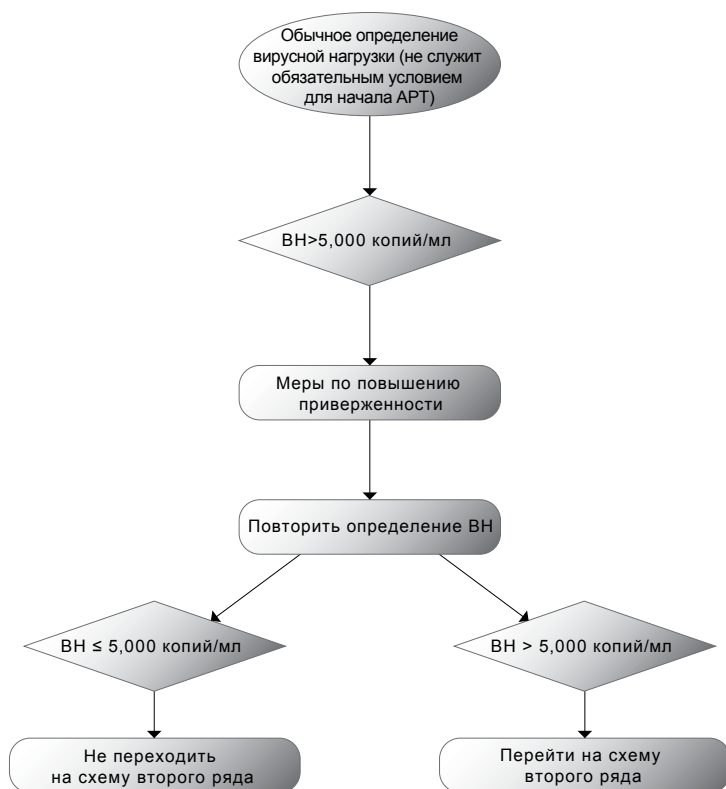
**Таблица 12. Критерии изменения схемы АРТ**

Неудача	Определение	Комментарии
<b>Клиническая неудача</b>	Возникновение (или возобновление) патологического состояния, характерного для клинической стадии 4 по ВОЗ	Необходим дифференциальный диагноз с воспалительным синдромом восстановления иммунитета. Некоторые патологические состояния, характерные для клинической стадии 3 по ВОЗ (например, легочный ТБ, тяжелые бактериальные инфекции), могут указывать на неудачу лечения
<b>Иммунологическая неудача</b>	Падение числа лимфоцитов CD4 до исходного значения (или ниже) ИЛИ 50% падение от максимального значения во время лечения ИЛИ сохранение числа лимфоцитов CD4 на уровне менее 100 клеток/мкл	В отсутствие сопутствующих инфекций, вызывающих временное снижение числа лимфоцитов CD4
<b>Вирусологическая неудача</b>	Вирусная нагрузка в плазме свыше 5000 копий/мл	Оптимальный уровень вирусной нагрузки для констатации вирусологической неудачи лечения не установлен. Значения свыше 5000 копий/мл сопряжены с клиническим прогрессированием и снижением числа лимфоцитов CD4

**Рисунок 1. Целенаправленный подход к определению вирусной нагрузки при неудаче и изменении лечения**



**Рисунок 2. Обычный подход к определению вирусной нагрузки при неудаче и изменении лечения**



**ПРИМЕЧАНИЕ.** Данный алгоритм относится также к рекомендации об определении вирусной нагрузки через 6 месяцев после начала АРТ у женщин, получавших одну дозу невирапина в целях ППМР.

## 17. СХЕМЫ ВТОРОГО РЯДА

### 17.1. Рекомендации

---

1. Для схем АРТ второго ряда рекомендуются усиленный ингибитор протеазы (У-ИП) плюс два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ).  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
2. Из У-ИП для схем АРТ второго ряда предпочтительны атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*
3. Рекомендуется упростить выбор НИОТ для схем второго ряда.
  - Если в схеме первого ряда применялся ставудин или зидовудин, основа из двух НИОТ в схеме второго ряда — тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин).
  - Если в схеме первого ряда применялся тенофовир, основа из двух НИОТ в схеме второго ряда — зидовудин + ламивудин.  
*(Сильная рекомендация, качество научных данных среднее)*

При вынесении этих рекомендаций комиссия придавала особое значение упрощению схем второго ряда, а также наличию термостабильных лекарственных форм и комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами.

### 17.2. Научные данные

---

Для поиска оптимальной схемы АРТ второго ряда у ЛЖВ с неудачей лечения в странах с ограниченными ресурсами был проведен систематический обзор. Был применен стандартный Кокрановский метод систематических обзоров. Оценивались следующие исходы (в порядке приоритетности): смертность, заболеваемость (объединенный показатель: прогрессирование ВИЧ-инфекции и тяжелые побочные эффекты), вирусологический ответ на лечение, иммунологический ответ на лечение (число лимфоцитов CD4) и развитие устойчивости к АРВ-препаратам.

### 17.3. Краткое описание данных

---

#### НИОТ второго ряда

Несмотря на исчерпывающий поиск, было выявлено всего несколько исследований, посвященных данному вопросу. В одном из них не было найдено различий в вирусологических исходах среди тех, кто в схеме второго ряда продолжал принимать ламивудин, и тех, кто этого не делал (качество данных низкое) (157). Эти результаты согласуются с результатами обсервационных исследований (158).

#### **Сравнение усиленных ИП**

У-ИП обеспечивают основную антивирусную активность в схемах второго ряда. Данных по критическим исходам недостаточно, чтобы сравнить различные У-ИП в схемах второго ряда. Рандомизированные исследования, в которых дарунавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир

и фосампренавир/ритонавир сравнивались с лопинавиром/ритонавиром у пациентов, ранее не получавших АРТ, показали, что на 48-й неделе эти три препарата не уступали лопинавиру/ритонавиру (качество данных низкое или среднее) (159—163). Дарунавир/ритонавир на 96-й неделе превосходил лопинавир/ритонавир (161). Есть данные среднего качества о том, что атазанавир/ритонавир не уступает лопинавиру/ритонавиру (в комбинации с тенофовиrom и оптимальным вторым НИОТ) у ранее получавших АРТ больных (164). Легкие и среднетяжелые побочные эффекты у разных У-ИП различались, по тяжелым побочным эффектам значимых различий не было (165, 166). Все неусиленные ИП уступали усиленным.

### **Монотерапия ИП**

По вопросу о том, можно ли применять монотерапию ИП в качестве АРТ второго ряда, есть данные среднего качества, полученные из целевого обзора (отличного от формального систематического обзора) девяти РКИ и отчетов об отдельных исследованиях, которые говорят о более слабом подавлении вирусной репликации и более частой возвратной виремии при монотерапии ИП в сравнении со стандартными трехкомпонентными схемами АРТ (167—173). Других значимых различий в критических исходах — смертность, прогрессирование ВИЧ-инфекции, тяжелые побочные эффекты, иммунологический ответ на лечение и развитие устойчивости к АРВ-препаратам — не было (качество данных низкое или среднее). Для других показателей, например, для легких и среднетяжелых побочных эффектов и липоатрофии, профили GRADE не составлялись. Комиссия пришла к выводу о необходимости сохранять основу из двух НИОТ в схемах второго ряда с У-ИП.

## **17.4. Польза и риск**

---

### **Польза**

Эти рекомендации будут способствовать упрощению тактики лечения и снабжения лекарственными препаратами, поскольку НИОТ, рекомендуемые для схем второго ряда, применяются и в схемах первого ряда (в разных комбинациях) и должны закупаться всеми программами. Есть возможности для упрощения схем лечения.

### **Риск**

Возможна некоторая путаница, поскольку зидовудин, тенофовир и ламивудин — единственные НИОТ, рекомендуемые для схем второго ряда, — рекомендуются также для схем первого ряда. Некоторые страны уже выбрали другие У-ИП (индинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир) вместо рекомендуемых (атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир).

## **17.5. Приемлемость и выполнимость**

---

ЛЖВ хотят принимать лучшие препараты второго ряда с меньшим количеством побочных эффектов. Рекомендуемые У-ИП доступны в большинстве стран. На рынок уже выпущен термостабильный генерический препарат лопинавир/ритонавир. Разрабатывается термостабильный генерический комбинированный препарат с фиксированными дозами атазанавир/ритонавир и тенофовир/ламивудин (в блистерной упаковке). Другие У-ИП (саквинавир, ин-

динавир, фосампренавир и дарунавир) дороже рекомендуемых, и для нет комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами. Лечение саквинавиром сопряжено с приемом большого количества таблеток, индинавир — с высоким риском токсичности, а фосампренавир дорог. Врачи могут быть обеспокоены тем, что при переходе на схему второго ряда оба НИОТ не заменяются на новые.

## 17.6. Клинические соображения

Таблица 13. Предпочтительные схемы АРТ второго ряда

Целевой контингент		Предпочтительные схемы	Комментарии
Взрослые и подростки (включая беременных женщин)	Если в схеме первого ряда использовали stavudin или zidovudine	Тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир	Последовательность назначения НИОТ основана на их доступности в виде комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами и шансов на сохранность антивирусной активности в зависимости от варианта перехода — раннего или позднего.  Атазанавир/ритонавир и лопинавир сопоставимы друг с другом и доступны в виде термостабильных комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами или лекарственных форм в общей упаковке
	Если в схеме первого ряда использовали тенофовир	Зидовудин + ламивудин + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир	

<b>Коинфекция ВИЧ/ТБ</b>	<b>При наличии рифабутина</b>	Те же схемы, что рекомендуются взрослым	Рифабутин и рифампицин равноэффективны.  Рифабутину свойственно значительно меньшее число лекарственных взаимодействий с У-ИП, что позволяет назначать стандартные дозы У-ИП
	<b>В отсутствие рифабутина</b>	Та же основа (два НИОТ), что рекомендуется взрослым и подросткам, плюс лопинавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир с «суперусилением» ритонавиром  (лопинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки, или лопинавир/ритонавир, 800/200 мг 2 раза в сутки, или саквинавир/ритонавир, 400/400 мг 2 раза в сутки)	Рифампицин значительно снижает уровни У-ИП, ограничивая возможности лечения. Назначение дополнительных доз ритонавира с избранными У-ИП (лопинавир и саквинавир) нивелирует этот эффект, но повышает риск токсичности
<b>Коинфекция ВИЧ/ВГВ</b>		Зидовудин + тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин + атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир	При неудаче лечения продолжают прием тенофовира + ламивудина или эмтрицитабина для подавления ВГВ, а в схему АРТ второго ряда включают другие препараты, активные в отношении ВИЧ

## 17.7. Выбор НИОТ второго ряда

Выбор НИОТ для схемы второго ряда сводится к поиску наиболее логичной комбинации в зависимости от того, какие препараты входили в схему первого ряда. Чем раньше выявлена неудача лечения и происходит изменение схемы АРТ, тем больше вероятность, что НИОТ первого ряда (возможно, за исключением ламивудина/эмтрицитабина) сохранили свою активность. И наоборот, при позднем выявлении неудачи лечения и позднем переходе на другую схему любые новые НИОТ могут оказаться неактивными. Рекомендации по чередованию

НИОТ основаны на вероятности мутаций устойчивости и шансах на сохранность антивирусной активности.

Есть два клинических сценария перехода на другую схему АРТ:

- ранний переход при выявлении неудачи лечения чувствительными методами, то есть на основании вирусной нагрузки;
- поздний переход при выявлении неудачи лечения нечувствительными методами, то есть на основании клинических или иммунологических критериев.

Если в схеме первого ряда использовались зидовудин + ламивудин, мониторинг велся чувствительными методами и переход осуществляется рано, то НИОТ, которые вероятнее всего сохранят активность, — тенофовир и диданозин. Если же мониторинг велся нечувствительными методами и переход осуществляется поздно, активность тенофовира и диданозина менее вероятна.

Если в схеме первого ряда использовались тенофовир + ламивудин, то и при раннем, и при позднем переходе НИОТ с сохранной активностью окажутся зидовудин и ставудин (для обоих препаратов вероятность очень высока). Вероятность того, что ламивудин сохранит свою активность, высока при раннем переходе и низка при позднем (174).

Абакавир и диданозин более не считаются предпочтительными препаратами для схем второго ряда. Комиссия пришла к выводу, что использование абакавира и диданозина не дает никаких конкретных преимуществ и лишь повышает сложность лечения и затраты на него, однако в настоящее время ведутся исследования, которые могут дать новые данные (175). В одном из попавших в обзор исследований не было отмечено различий в степени подавления репликации ВИЧ при использовании лопинавир/ритонавир-содержащих схем второго ряда с диданозином в качестве одного из НИОТ и без него, назначаемых после схем первого ряда со ставудином (176). В другом исследовании были получены одинаковые вирусологические исходы у больных с мутацией ВИЧ M184V и без нее, получавших схему второго ряда с диданозином или без этого препарата (158). Исследований, посвященных неудачам лечения после схем первого ряда, содержащих абакавир (или тенофовир), не было.

## **17.8. Сохранение ламивудина в схеме второго ряда**

---

Остается неясным, следует ли добавлять ламивудин в качестве четвертого НИОТ к схемам второго ряда, если их основу составляют диданозин или абакавир. Этому вопросу было посвящено лишь одно РКИ, которое не выявило значимых различий в снижении уровня РНК ВИЧ у лиц, продолжавших принимать ламивудин в схеме второго ряда, и у тех, кто этого не делал (157). В одном обсервационном исследовании отмечен одинаковый вирусологический ответ у лиц с мутацией ВИЧ M184V (придающей устойчивость к ламивудину и эмтрицитабину), которые последовательно получали схемы с ламивудином или эмтрицитабином либо схемы без ламивудина или эмтрицитабина (177).

## **17.9. НИОТ при коинфекции ВИЧ/ВГВ**

---

Нуждающимся в лечении гепатита В больным с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, у которых схема первого ряда тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) потерпела неудачу, следует продолжить прием этих НИОТ в схеме второго ряда из-за их активности в отношении ВГВ для снижения риска обострений гепатита, независимо от выбранной схемы второго ряда, которой должна быть зидовудин + тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) + У-ИП.

## **17.10. Выбор усиленного ингибитора протеазы**

---

Рекомендуемые У-ИП равноэффективны. Появляется все больше данных, полученных в условиях высокой распространенности устойчивости к ИП, в пользу схем АРТ с однократным приемом У-ИП в день, в которых доза ритонавира составляет лишь 100 мг в сутки. Эти схемы отличаются меньшим числом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и меньшей метаболической токсичностью по сравнению со схемами, использующими для усиления дозу ритонавира 200 мг в сутки (178, 179). Крупные исследования по прямому сравнению препаратов показали, что атазанавир/ритонавир не уступает лопинавиру/ритонавиру или превосходит его, обладая при этом меньшей желудочно-кишечной токсичностью и меньшим действием на липидный обмен (159).

## 18. СХЕМЫ АРТ ТРЕТЬЕГО РЯДА

### 18.1. Рекомендации

---

1. Национальным программам следует разработать стратегию проведения АРТ третьего ряда, принимая во внимание вопросы финансирования, стабильности и обеспечения равноправного доступа к лечению.  
*(Условная рекомендация, качество научных данных низкое)*
2. Схемы третьего ряда должны включать новые препараты, которые с большой вероятностью будут активны в отношении ВИЧ, в частности ингибиторы интегразы и ННИОТ и ИП второго поколения.  
*(Условная рекомендация, качество научных данных низкое)*
3. В отсутствие новых вариантов АРТ пациентам, у которых схема второго ряда потерпела неудачу, следует продолжить лечение по переносимой ими схеме.  
*(Условная рекомендация, качество научных данных очень низкое)*

Комиссия выразила озабоченность неопубликованными данными когортных исследований относительно высокой смертности больных, у которых схема второго ряда потерпела неудачу, но придала особое значение равновесию между потребностью в разработке стратегии АРТ третьего ряда и расширением доступа к АРТ первого ряда. Было признано, что во многих странах недостаток финансирования может сдерживать внедрение АРТ третьего ряда.

### 18.2. Научные данные

---

Целевой обзор исследований по этому вопросу выявил мало данных, которыми можно было бы руководствоваться при разработке стратегии АРТ третьего ряда в условиях ограниченных ресурсов; оценке новых препаратов в этих условиях было посвящено всего несколько исследований. Имеются результаты РКИ, проводившихся в основном в развитых странах, по усиленному дарунавир (дарунавир/ритонавир), этравирину и ралтегравир. В совокупности эти данные говорят об эффективности указанных препаратов у пациентов, ранее получавших многие схемы АРТ. Среди членов комиссии не было сомнений в необходимости схем третьего ряда. Были сомнения в том, как доступность схем третьего ряда отразится на проведении АРТ первого и второго ряда, а также в том, какие препараты следует включать в схемы третьего ряда, потому что многие исследования еще не завершены.

### 18.3. Краткое описание данных

---

Данных очень мало, особенно относящихся к условиям ограниченных ресурсов. Однако по мере улучшения доступа к мониторингу и продолжающегося расширения масштабов АРТ первого ряда потребность в схемах второго и третьего ряда будет увеличиваться. Диагностические критерии неудачи лечения по схеме второго ряда такие же, что применяются для диагностики неудачи лечения по схеме первого ряда.

При анализе объединенных подгрупп было показано, что у пациентов, ранее получавших многие схемы АРТ, дарунавир/ритонавир плюс оптимизированная основа схемы (ООС), выбранная по данным генотипирования и фенотипирования, превосходит схему сравнения

(усиленный ИП, выбранный исследователем, плюс ООС) (180, 181). Эти результаты получены в странах со средним (Аргентина и Бразилия) и высоким доходом. Дальнейший анализ показал хорошую переносимость дарунавира/ритонавира у пациентов с коинфекциями ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС, ранее получавших многие схемы АРТ; различий в частоте побочных эффектов на печень между дарунавиром/ритонавиром и препаратом сравнения (усиленным ИП) не было (182). В развитых странах лечение дарунавиром/ритонавиром оказалось более рентабельным в сравнении с лопинавиром/ритонавиром (183). У лиц с ограниченными вариантами лечения ралтегравир плюс ООС сильнее подавлял репликацию ВИЧ на протяжении как минимум 48 недель, чем только ООС (184, 185). Этравирин плюс ООС тоже сильнее подавлял репликацию ВИЧ, а также улучшал иммунологический ответ по сравнению с только ООС (186). У больных с множественной лекарственной устойчивостью ВИЧ, у которых осталось мало вариантов лечения, комбинация ралтегравир, этравирин и дарунавир/ритонавир хорошо переносилась, а частота вирусологического ответа была сопоставима с той, которая отмечается у ранее не леченных больных (187).

## **18.4.     Польза и риск**

---

### **Польза**

Терапия новыми препаратами позволяет снизить частоту клинического прогрессирования и иммунологического ухудшения. Генетический барьер для развития устойчивости к дарунавиру/ритонавиру ниже, чем к ИП первого поколения; этот препарат активен в отношении штаммов ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью. Устойчивость к этравирину после неудачи лечения невирапином или эфавирензом встречается нечасто, однако умеренная устойчивость к этому препарату распространена (188—190).

### **Риск**

Проведено всего несколько исследований, посвященных новым препаратам для схем третьего ряда в условиях ограниченных ресурсов (191). Большинство исследований, проведенных в странах с высоким и средним доходом, продемонстрировали их преимущества по некритическим исходам (снижение вирусной нагрузки и иммунологическое улучшение). Постмаркетинговое наблюдение выявило более высокую частоту гиперчувствительности к этравирину, чем сообщалось ранее (192). Этравирин и ралтегравир не одобрены для применения у лиц младше 16 лет. Данных о применении новых препаратов во время беременности, в том числе об их фармакокинетике и безопасности, мало.

## **18.5.     Доступность и выполнимость**

---

Врачи и ЛЖВ хотят, чтобы схемы третьего ряда стали доступными. В исследованиях, проведенных в условиях достаточных ресурсов, и при математическом моделировании рентабельности была продемонстрирована экономическая эффективность дарунавира/ритонавира в сравнении с другими усиленными ИП у пациентов, ранее получавших многие схемы АРТ. Закупочная стоимость этравирина в 1—2 раза выше стоимости эфавиренза и невирапина. Закупочная стоимость дарунавира и ралтегравира в условиях ограниченных ресурсов не ус-

тановлена, но ожидается, что она будет высокой. Доступность этих препаратов в условиях ограниченных ресурсов и в настоящее время, и в будущем сомнительна.

## 18.6. Клинические соображения

Таблица 14. Токсичность АРВ-препаратов третьего ряда

Токсичность АРВ-препаратов третьего ряда	
<b>Дарунавир (DRV)</b>	<p>Сыпь (10%) — дарунавир содержит сульфонамидную группу; сообщалось о синдроме Стивенса—Джонсона и полиморфной экссудативной эритеме</p> <p>Гепатотоксичность</p> <p>Понос, тошнота</p> <p>Головная боль</p> <p>Гиперлипидемия</p> <p>Повышение активности аминотрансфераз</p> <p>Гипергликемия</p> <p>Перераспределение жировых отложений</p> <p>Возможно учащение кровотечений у больных гемофилией</p>
<b>Ритонавир (RTV) (как фармакологический усилитель)</b>	<p>Непереносимость со стороны ЖКТ, тошнота, рвота, понос</p> <p>Парестезии — вокруг рта и в конечностях</p> <p>Гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия)</p> <p>Гепатит</p> <p>Астения</p> <p>Извращение вкуса</p> <p>Гипергликемия</p> <p>Перераспределение жировых отложений</p> <p>Возможно учащение кровотечений у больных гемофилией</p>
<b>Ралтегравир (RAL)</b>	<p>Тошнота</p> <p>Головная боль</p> <p>Понос</p> <p>Лихорадка</p> <p>Повышение активности КФК</p>
<b>Этравирин (ETV)</b>	<p>Сыпь (из-за сыпи препарат отменили у 2% участников клинических исследований)</p> <p>Сообщалось о реакции гиперчувствительности, характеризующейся сыпью, ухудшением общего состояния и иногда дисфункцией органов, включая печеночную недостаточность</p> <p>Тошнота</p>

## 19. ПАКЕТ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

### 19.1. Основные принципы

---

1. В дополнение к АРТ странам следует разработать пакет медицинских вмешательств, направленных на снижение передачи ВИЧ, профилактику заболеваний и улучшение качества жизни.
2. Ключевым компонентом пакета медицинских вмешательств является содействие ранней диагностике ВИЧ-инфекции и раннему определению показаний к АРТ с помощью подсчета числа лимфоцитов CD4, чтобы свести к минимуму случаи позднего назначения АРТ и максимально усилить профилактику ВИЧ-инфекции.
3. ВОЗ продолжает пропагандировать расширение доступа к мониторингу АРТ, в том числе к определению числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки.
4. Пакет медицинских вмешательств следует компоновать в соответствии с документом ВОЗ «Жизненно важные профилактические и лечебные вмешательства для взрослых и подростков, живущих с ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов» (193).

Не все ЛЖВ имеют показания к АРТ. Однако необходимо, чтобы максимальное количество ЛЖВ начинали получать помощь до появления у них первой оппортунистической инфекции или глубокого иммунодефицита (число лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл), который повышает риск оппортунистических заболеваний. Для выявления людей, нуждающихся в помощи, требуется расширенный доступ к тестированию на ВИЧ и консультированию, как добровольному, так и, что особенно важно, по инициативе медицинских работников. Охват медицинской помощью до назначения АРТ создает условия для вмешательств, направленных на профилактику передачи ВИЧ окружающим, лечение и профилактику других заболеваний, подготовку ко времени, когда АРТ станет необходимой, и максимальное увеличение сроков оказания помощи.

### 19.2. Добровольное консультирование и тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников

---

При добровольном консультировании и тестировании клиент сам обращается с просьбой об обследовании. Однако в любом лечебно-профилактическом учреждении можно включить беседу о ВИЧ-инфекции и тестирование на ВИЧ в обычное медицинское обслуживание, если проводить тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников (22). Тестирование и консультирование по инициативе медицинских работников содействует ранней диагностике ВИЧ-инфекции, установлению диагноза партнеру, привлечению в систему оказания помощи до назначения АРТ и сведению к минимуму случаев позднего начала АРТ.

### 19.3. Профилактика передачи ВИЧ окружающим

---

Для общественного здравоохранения ЛЖВ составляют наиболее важную группу, на которую должны быть направлены профилактические вмешательства (194). Для снижения частоты передачи ВИЧ окружающим более важно, чтобы от рискованного поведения отказывались ВИЧ-инфицированные, чем не инфицированные люди (195). Охват медицинской помощью способствует выявлению ЛЖВ с рискованным поведением и принятию мер, направленных на

снижение риска, содействует выявлению клинических факторов риска, таких как инфекции, передающиеся половым путем, и их лечению, а также предупреждению незапланированных беременностей и передачи ВИЧ от матери ребенку (196).

В медицинскую помощь до назначения АРТ входят программы по снижению вреда для потребителей инъекционных наркотиков (поддерживающее окружение, заместительная терапия опиоидами, предоставление чистых игл и шприцев). Эти вмешательства не только помогают снизить частоту передачи ВИЧ, но и упорядочить образ жизни, ограничив активное потребление наркотиков, при подготовке к назначению АРТ.

К профилактическим вмешательствам на групповом и индивидуальном уровне, которые способствуют отказу ВИЧ-инфицированных от рискованных форм поведения, относятся пропаганда регулярного применения презервативов, недопущение совместного использования игл и незащищенных половых контактов среди потребителей инъекционных наркотиков и уменьшение числа половых партнеров (197—199).

#### 19.4. Три «И»

---

Среди людей, живущих с ВИЧ, самой частой угрожающей жизни оппортунистической инфекцией и ведущей причиной смерти является ТБ. Медицинская помощь до назначения АРТ создает условия для внедрения стратегии трех «И», предложенной ВОЗ: профилактическое лечение Изониазидом по показаниям, Интенсификация выявления случаев активного ТБ и противоэпидемические мероприятия (Инфекционная безопасность) в отношении ТБ во всех клинических ситуациях как основные направления деятельности общественного здравоохранения по снижению воздействия ТБ на отдельных людей и общество. Три «И» должны стать центральной частью помощи и лечения при ВИЧ-инфекции, необходимой для расширения масштабов АРТ (200). Противоэпидемические мероприятия (инфекционная безопасность) в отношении ТБ нужны для предотвращения заражения туберкулезом уязвимых пациентов, работников здравоохранения и их окружения (200). Информацию о ТБ следует предоставлять всем ЛЖВ. Консультирование должно включать информацию о риске заражения ТБ, мерах по предупреждению заражения, клинических проявлениях ТБ, риске заражения ТБ окружающих.

#### 19.5. Профилактика ТМП/СМК

---

Профилактика ТМП/СМК рекомендуется всем лицам с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (клинические стадии 2, 3 и 4 по ВОЗ), включая беременных. При доступности определения числа лимфоцитов CD4 профилактика ТМП/СМК рекомендуется лицам с числом лимфоцитов CD4 < 350 клеток/мкл, особенно в условиях ограниченных ресурсов, где высока распространенность среди ЛЖВ бактериальных инфекций и малярии. Если основной целью профилактики ТМП/СМК служит предотвращение пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, и токсоплазмоза, ее можно назначать при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 200 клеток/мкл. Данные наблюдательного исследования DART показали, что применение ТМП/СМК в профилактических целях на 50% снизило смертность среди ВИЧ-инфицированных взрослых с глубоким иммунодефицитом, начинающих АРТ, причем этот эффект просле-

живался на протяжении как минимум 72 недель. Кроме того, профилактика ТМП/СМК уменьшала среди этих больных заболеваемость малярией (201).

## **19.6. Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)**

---

Медицинская помощь до назначения АРТ (и на ее фоне) дает возможность предоставить комплекс венерологических услуг, который должен включать синдромную диагностику или лабораторное обследование, проведение эффективного лечения при первом посещении, уведомление и лечение партнеров, борьбу с рискованными формами поведения и заражением окружающих путем обучения, консультирования и раздачи презервативов. В лабораторный скрининг должны входить серодиагностика сифилиса, особенно у беременных, и тестирование на ВИЧ всех лиц с диагнозом ИППП (196).

## **19.7. Готовность к лечению**

---

Есть данные о том, что некоторые ЛЖВ не имеют достаточных знаний о ВИЧ, эффективности АРТ и проблемах, связанных с приверженностью к лечению (202). В условиях ограниченных ресурсов основными факторами, способствующими приверженности, являются бесплатные АРВ-препараты, легкость их применения и готовность к их применению (203). Математическое моделирование показывает, что готовность к лечению сопряжена с высокой приверженностью к АРТ после ее назначения (204). Охват медицинской помощью до начала АРТ позволяет ЛЖВ узнать о возможностях и задачах долгосрочной АРТ и подготовиться к ней.

## **19.8. Раннее начало АРТ**

---

Охват медицинской помощью до начала АРТ критически важен для раннего начала АРТ; он позволяет добиться максимального ответа на лечение и свести к минимуму риск его осложнений, таких как воспалительный синдром восстановления иммунитета (205, 206). Однако сейчас большинство людей обращаются к врачу на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и не получают никакой помощи до начала АРТ, поэтому АРТ назначается с опозданием. Смертность в течение первого года АРТ высока (3—26%), большинство смертей происходит в первые несколько месяцев, и главной причиной этого служит позднее обращение (207). Потребность в ранней диагностике ВИЧ и раннем охвате медицинской помощью, в идеале с мониторингом числа лимфоцитов CD4 для определения показаний к АРТ и ее назначения до ухудшения состояния больных, трудно переоценить (208).

## **19.9. АРВ-терапия как средство профилактики**

---

Результаты исследований продолжают доказывать пользу назначения АРТ в целях профилактики (209). Есть данные, что лица, получающие АРТ, которая привела к полному подавлению репликации вируса, и приверженные к лечению, реже заражают ВИЧ своих половых партнеров. И наоборот, лица с нераспознанной ВИЧ-инфекцией вносят значительный вклад в передачу ВИЧ половым путем. АРТ снижает вирусную нагрузку и заразность болезни (210). Доказано, что применение АРВ-препаратов снижает частоту передачи ВИЧ от матери ребенку.

## 20. ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ

### 20.1. Основные принципы

1. Лабораторный мониторинг не является обязательным условием для назначения АРТ.
2. Определение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки не является обязательным для наблюдения за ходом АРТ.
3. Пациентам, получающим АРТ, рекомендуется лабораторный мониторинг безопасности и токсичности, проводимый по клиническим показаниям.
4. Если ресурсы позволяют, для подтверждения подозрений на неудачу лечения, основанных на иммунологических и/или клинических критериях, показано измерение вирусной нагрузки в рамках целенаправленного подхода.
5. Если ресурсы позволяют, показано измерение вирусной нагрузки каждые 6 месяцев в рамках обычного подхода с целью выявления неудачи лечения раньше, чем это было бы при использовании иммунологических и/или клинических критериев.

**Таблица 15. Лабораторный мониторинг до начала АРТ и в ходе ее проведения**

Период ведения больного	Рекомендуемое исследование	Желательное исследование
При постановке диагноза ВИЧ-инфекции	CD4	HBsAg
До назначения АРТ	CD4	
В момент назначения АРТ	CD4	Гемоглобин при приеме зидовудина <sup>1</sup> . Клиренс креатинина при приеме тенофовира <sup>2</sup> . АлАТ при приеме невирапина <sup>3</sup>
В ходе АРТ	CD4	Гемоглобин при приеме зидовудина <sup>1</sup> . Клиренс креатинина при приеме тенофовира <sup>2</sup> . АлАТ при приеме невирапина <sup>3</sup>
При клинической неудаче	CD4	Вирусная нагрузка
При иммунологической неудаче	Вирусная нагрузка	

Женщины, которые в целях ППМР получили одну дозу невирапина с «шлейфом» из НИОТ за 12 месяцев до начала АРТ или без «шлейфа» из НИОТ за 6 месяцев до начала АРТ	Вирусная нагрузка через 6 месяцев после начала АРТ	
---	--	--

<sup>1</sup> Рекомендуется пациентам с высоким риском побочных эффектов зидовудина (низкое число лимфоцитов CD4 или низкий ИМТ).

<sup>2</sup> Рекомендуется пациентам с высоким риском побочных эффектов тенофовира (заболевание почек, пожилой возраст, низкий ИМТ, сахарный диабет, артериальная гипертония либо одновременное применение усиленного ИП или нефротоксических препаратов).

<sup>3</sup> Рекомендуется пациентам с высоким риском побочных эффектов невирапина (ВИЧ-инфицированные женщины с числом лимфоцитов CD4 > 250 клеток/мкл, ранее не получавшие АРТ, или коинфекция ВИЧ/ВГС).

Пациентам, у которых пока еще нет показаний к АРТ, следует определять число лимфоцитов CD4 каждые шесть месяцев, а по мере приближения к пороговому значению для начала АРТ — чаще. По возможности, следует провести тест на HBsAg для выявления пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, которым показано назначение АРТ с включением тенофовира.

## 20.2. Лабораторный мониторинг в ходе АРТ

Стратегии лабораторного мониторинга изучались в двух РКИ (DART и HBAC) и двух обсервационных исследованиях. В исследовании DART сравнили обычный лабораторный мониторинг (определение числа лимфоцитов CD4 каждые 3 месяца) с лабораторным мониторингом, проводимым по клиническим показаниям (211). Было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение смертности и частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции при использовании обычного лабораторного мониторинга, но только начиная с третьего года АРТ. В исследовании HBAC сравнили клинический мониторинг без лабораторного сопровождения с клиническим мониторингом, дополненным определением числа лимфоцитов CD4 или определением числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, причем оба теста выполнялись каждые 3 месяца. Клинический мониторинг без лабораторного сопровождения был сопряжен с увеличением частоты СПИД-индикаторных состояний и тенденцией к повышению смертности. Добавление ежеквартальных измерений вирусной нагрузки к определению числа лимфоцитов CD4 в первые 3 года АРТ дополнительных преимуществ не дало (148).

Согласно двум обсервационным исследованиям, в программах АРТ с вирусологическим, иммунологическим и клиническим мониторингом переход на схемы второго ряда происходил раньше, чаще и при более высоком числе лимфоцитов CD4, чем в программах, использовавших иммунологический и клинический мониторинг (212). В Замбии, Таиланде и Камеруне идут исследования, в которых оцениваются различные стратегии вирусологического мониторинга (измерение ВН) (213—215).

Для схем, содержащих **ННИОТ**, рекомендуется лабораторный мониторинг активности печеночных ферментов по клиническим показаниям. Это означает, что обследование назначается только тогда, когда медицинский работник распознает признаки побочных эффектов АРТ.

Для женщин, начинающих принимать **невирапин** при числе лимфоцитов CD4 250—350 клеток/мкл, рекомендуется (но не требуется) определение активности печеночных ферментов на 2, 4 и 12-й неделе после начала лечения.

Для схем, содержащих зидовудин, рекомендуется определение гемоглобина (Hb) до назначения зидовудина, а затем по клиническим показаниям. У пациентов с низким весом и/или низким числом лимфоцитов CD4, получающих схемы с зидовудином, повышен риск анемии. Всем таким пациентам следует определять Hb спустя месяц после начала АРТ, а затем, по меньшей мере, каждые 3 месяца. Зидовудин не следует назначать при Hb < 7 г/дл.

Для схем, содержащих тенофовир, рекомендуется, по возможности, рассчитывать клиренс креатинина до начала лечения и каждые 6 месяцев. Невозможность определения клиренса креатинина не является препятствием к назначению тенофовира. Мониторинг клиренса креатинина рекомендуется при заболеваниях почек, в пожилом возрасте, при низком весе тела и иных факторах риска нефротоксичности, таких как сахарный диабет и артериальная гипертония.

Есть основания полагать, что у лиц, принимающих тенофовир и усиленный ИП, медиана клиренса креатинина снижается в большей степени, чем у тех, кто принимает тенофовир и ННИОТ (216). Следует внимательнее наблюдать за клиренсом креатинина при использовании тенофовира с усиленным ИП.

Лицам с коинфекциями **ВИЧ/ВГВ** и **ВИЧ/ВГС** рекомендуется определение активности печеночных ферментов, по возможности, на 4 и 12-й неделе после начала АРТ.

**Таблица 16. Мониторинг при проведении АРТ у лиц с высоким риском побочных эффектов**

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основная токсичность</b>	<b>Факторы риска</b>
Ставудин	Липодистрофия. Нейропатия. Лактацидоз	Возраст > 40 лет. Число лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл. ИМТ > 25 (или вес > 75 кг). Одновременное применение с ИН или диданозином
Зидовудин	Анемия. Нейтропения	Число лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл. ИМТ < 18,5 (или вес < 50 кг). Анемия до начала АРТ
Тенофовир	Дисфункция почек	Заболевание почек. Возраст > 40 лет. ИМТ < 18,5 (или вес < 50 кг). Сахарный диабет. Артериальная гипертония. Одновременное применение с усиленным ИП или нефротоксическими препаратами
Эфавиренз	Тератогенность	Первый триместр беременности (не применять эфавиренз)
	Психические расстройства	Депрессия или психическое заболевание (в анамнезе или на момент начала АРТ)
Невирапин	Гепатотоксичность	Коинфекции ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ

## 21. ПРИЛОЖЕНИЯ

### 21.1. О сочетании ВИЧ-инфекции с гепатитом С

---

Гепатит С (ВГС) у ВИЧ-инфицированных значительно увеличивает риск смерти и тяжелого поражения печени. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование ВГС и увеличивает смертность от него (217—219), однако обратное воздействие ВГС на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции с трудом поддается количественной оценке из-за гетерогенности результатов исследований. Недавний метаанализ показал повышение общего риска смерти, но не риска СПИД-индикаторных заболеваний среди пациентов с этой коинфекцией (220).

В крупном наблюдательном когортном исследовании, посвященном побочным эффектам АРТ у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС, не обнаружено значимых различий между отдельными схемами (221). Однако систематический обзор лекарственных взаимодействий, подготовленный для данного руководства, выявил важные фармакологические взаимодействия рибавирина с абакавиром, атазанавиром, зидовудином, ставудином и диданозином, способные увеличить риск токсичности при одновременном назначении этих препаратов (222—226).

Результаты многих исследований показывают, что частота устойчивого вирусологического ответа на терапию гепатита С у ВИЧ-инфицированных значительно ниже, чем у не инфицированных ВИЧ (227—230), но есть и исследования, где получена более высокая частота устойчивого вирусологического ответа при коинфекции ВИЧ/ВГС (231).

Ввиду значительной неопределенности этих данных и важности лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных (пробел в руководстве, отмеченный членами комиссии, в частности представителями сообщества ЛЖВ), ВОЗ планирует пересмотреть рекомендации по профилактике и лечению основных оппортунистических инфекций и сопутствующей ВИЧ-инфекции патологии, включая гепатит С. Более того, ожидается, что Всемирная ассамблея здравоохранения в 2010 г. задаст стратегическое направление в отношении рекомендаций по ведению вирусных гепатитов, которое поддержит комплексный подход к профилактике, лечению и помощи при коинфекции ВИЧ/ВГС.

Тем временем, при назначении АРТ людям с коинфекцией ВИЧ/ВГС следует придерживаться тех же принципов и рекомендаций, что и при назначении АРТ ВИЧ-инфицированным без гепатита С. Однако за пациентами необходимо внимательно наблюдать из-за повышенного риска побочных эффектов препаратов и лекарственных взаимодействий между некоторыми АРВ-препаратами и средствами для лечения ВГС.

## 21.2. Дозировка рекомендуемых антиретровирусных препаратов

Международное непатентованное название	Доза
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>	
Абакавир (ABC)	300 мг два раза в сутки или 600 мг один раз в сутки
Диданозин (ddI)	400 мг один раз в сутки (> 60 кг) 250 мг один раз в сутки (< 60 кг)
Эмтрицитабин (FTC)	200 мг один раз в сутки
Ламивудин (3TC)	150 мг два раза в сутки или 300 мг один раз в сутки
Ставудин (d4T)	30 мг два раза в сутки
Зидовудин (AZT)	250—300 мг два раза в сутки
<b>Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Тенофовир (тенофовира дизопроксил фумарат; TDF)	300 мг один раз в сутки <sup>1</sup>
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>	
Эфавиренз (EFV)	600 мг один раз в сутки
Этравирин (ETV)	200 мг два раза в сутки
Невирапин (NVP)	200 мг один раз в сутки в течение 14 суток, затем 200 мг два раза в сутки <sup>2</sup>
<b>Ингибиторы протеазы (ИП)</b>	
Атазанавир + ритонавир (ATV/r)	300 мг + 100 мг один раз в сутки
Дарунавир + ритонавир (DRV/r)	600 мг + 100 мг два раза в сутки
Фосампренавир + ритонавир (FPV/r)	700 мг + 100 мг два раза в сутки
Индинавир + ритонавир (IDV/r)	800 мг + 100 мг два раза в сутки

Международное непатентованное название	Доза
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>	
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ (лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг) Две таблетки (400/100 мг) два раза в сутки <sup>3</sup>
	<b>Для лиц, получающих противотуберкулезное лечение</b> В присутствии рифабутина модификация доз не требуется В присутствии рифампицина применяют «суперусиление» ритонавиром (лопинавир 400 мг + ритонавир 400 мг два раза в сутки) или лопинавир 800 мг + ритонавир 200 мг два раза в сутки с внимательным клиническим наблюдением и мониторингом активности печеночных ферментов
Саквинавир + ритонавир (SQV/r)	1000 мг + 100 мг один раз в сутки
	<b>Для лиц, получающих противотуберкулезное лечение</b> В присутствии рифабутина модификация доз не требуется В присутствии рифампицина применяют «суперусиление» ритонавиром (саквинавир 400 мг + ритонавир 400 мг два раза в сутки) с внимательным клиническим наблюдением и мониторингом активности печеночных ферментов
<b>Ингибиторы интегразы (ИИ)</b>	
Ралтегравир (RAL)	400 мг два раза в сутки

<sup>1</sup> Модификация дозы тенофовира для лиц со сниженным клиренсом креатинина (по формуле Кокрофта—Голта:

Клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин — 300 мг один раз в сутки

Клиренс креатинина 30—49 мл/мин — 300 мг каждые 48 часов

Клиренс креатинина 10—29 мл/мин (или диализ) — 300 мг каждые 72—96 часов

Формула Кокрофта—Голта:  $СКФ = (140 - \text{возраст}) \times (\text{Вес в кг}) \times (0,85, \text{ если женщина}) / (72 \times Кр)$

<sup>2</sup> В присутствии рифампицина и при переводе пациентов с эфавиренза на невирапин начальная уменьшенная доза невирапина не требуется.

<sup>3</sup> Пациентам менее чем с тремя мутациями устойчивости к лопинавиру, выявленными при генотипировании, лопинавир/ритонавир можно назначать по 4 таблетки один раз в сутки (лопинавир 800 мг + ритонавир 200 мг один раз в сутки). Беременным и пациентам более чем с тремя мутациями устойчивости к лопинавиру прием препарата один раз в сутки не рекомендуется.

### 21.3. Токсичность и рекомендуемые замены препаратов

АРВ-препарат	Распространенные побочные эффекты	Предлагаемая замена
<b>Тенофовир</b>	<p>Астения, головная боль, понос, тошнота, рвота, метеоризм.</p> <p>Почечная недостаточность, синдром Фанкони.</p> <p>Остеомаляция.</p> <p>Снижение плотности кости.</p> <p>У больных с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, прекративших прием тенофовира, возможно тяжелое обострение гепатита</p>	<p>В схеме первого ряда</p> <p>Зидовудин (или ставудин в отсутствие других вариантов)</p> <p>В схеме второго ряда</p> <p>В рамках общественного здравоохранения, если схема первого ряда с зидовудином/ ставудином была неэффективна, варианты отсутствуют. По возможности, перевод на более высокий уровень оказания помощи, где доступен индивидуальный подход к лечению</p>
<b>Зидовудин</b>	<p>Угнетение кроветворения: макроцитарная анемия, нейтропения.</p> <p>Непереносимость со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, астения.</p> <p>Дисхромия кожи и ногтей.</p> <p>Лактацидоз с жировой дистрофией печени</p>	<p>В схеме первого ряда</p> <p>Тенофовир (или ставудин в отсутствие других вариантов)</p> <p>В схеме второго ряда</p> <p>Ставудин</p>
<b>Эфавиренз</b>	<p>Реакция гиперчувствительности.</p> <p>Синдром Стивенса—Джонсона.</p> <p>Сыпь.</p> <p>Гепатотоксичность.</p> <p>Упорное или тяжелое побочное действие на ЦНС (депрессия, спутанность сознания).</p> <p>Гиперлипидемия.</p> <p>Гинекомастия.</p> <p>Возможна тератогенность (первый триместр беременности и женщины, не использующие надежную контрацепцию)</p>	<p>Невиррапин.</p> <p>Усиленный ИП при непереносимости обоих ННИОТ.</p> <p>Схема из трех НИОТ в отсутствие других вариантов</p>

<p><b>Невирапин</b></p>	<p>Реакция гиперчувствительности. Синдром Стивенса—Джонсона. Гепатотоксичность. Гиперлипидемия</p>	<p>Эфавиренз. Усиленный ИП при непереносимости обоих ННИОТ. Схема из трех НИОТ в отсутствие других вариантов</p>
<p><b>Атазанавир/ритонавир</b></p>	<p>Непрямая гипербилирубинемия. Желтуха. Удлинение интервала PQ — АВ-блокада первой степени с клиническими проявлениями у некоторых больных. Гипергликемия. Перераспределение жировых отложений. Возможно учащение кровотечений у больных гемофилией. Нефролтиаз</p>	<p>Лопинавир/ритонавир</p>
<p><b>Лопинавир/ритонавир</b></p>	<p>Непереносимость со стороны ЖКТ, тошнота, рвота, понос. Астения. Гиперлипидемия (особенно триглицеридемия). Повышение активности аминотрансфераз. Гипергликемия. Перераспределение жировых отложений. Возможно учащение кровотечений у больных гемофилией. Удлинение интервала PQ. Удлинение интервала QT и пируэтная тахикардия</p>	<p>Атазанавир/ритонавир</p>

## 21.4. Побочные эффекты АРВ-препаратов и рекомендации

Таблица 17. Тактика ведения при симптомах токсичности

Побочные эффекты	Основные АРВ-препараты первого ряда	Рекомендации
Острый панкреатит	Ставудин	Прервать АРТ. Назначить поддерживающее лечение с лабораторным мониторингом. Возобновить АРТ, назначив НИОТ с низким риском побочного действия на поджелудочную железу, например зидовудин или тенофовир
Сыпь (от легкой до тяжелой, включая синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)	Невирапин, эфавиренз (реже)	В легких случаях симптоматическое лечение. Сыпь при лечении эфавирензом часто разрешается спонтанно спустя 3—5 дней без необходимости изменения АРТ. При среднетяжелой непрогрессирующей сыпи без поражения слизистых или ухудшения общего состояния возможна замена только ННИОТ (например, невирапин на эфавиренз). В среднетяжелых и тяжелых случаях прервать АРТ и назначить поддерживающее лечение. После разрешения сыпи продолжить АРТ, назначив схему с усиленным ИП или, в отсутствие других вариантов, схему из трех НИОТ
Дислиппротеидемия	Все НИОТ (особенно ставудин). Эфавиренз	Возможна замена АРВ-препарата, вызвавшего дислиппротеидемию
Анемия и нейтропения	Зидовудин	При тяжелой анемии (Hb < 7,0 г/дл и/или абсолютном количестве нейтрофилов < 750 клеток/мкл) заменить на АРВ-препарат с меньшим или отсутствующим действием на костный мозг (например, ставудин или тенофовир). Возможно переливание крови

Гепатит	Все АРВ-препараты (особенно невирапин)	При повышении АлАТ более чем в 5 раз от исходного уровня прервать АРТ и наблюдать. После восстановления возобновить АРТ, заменив вызвавший гепатит препарат (например, невирапин на эфавиренз)
Лактацидоз	Все НИОТ (особенно ставудин)	Прервать АРТ и назначить поддерживающее лечение. После восстановления возобновить АРТ с тенофовиром
Липоатрофия и липодистрофия	Все НИОТ (особенно ставудин)	Ранняя замена АРВ-препарата, вызвавшего осложнение (например, ставудина на тенофовир или зидовудин)
Неврологические и психические нарушения	Эфавиренз	Обычно проходят самостоятельно без необходимости отмены АРТ. При непереносимости заменить эфавиренз на невирапин или усиленный ИП. Рекомендуется замена одного препарата без прерывания АРТ
Нефротоксичность (дисфункция почечных канальцев)	Тенофовир	Возможна замена на зидовудин
Периферическая нейропатия	Ставудин	Замена ставудина на зидовудин, тенофовир. Симптоматическое лечение (амитриптилин, витамин В <sub>6</sub> )

## 21.5. Диагностические критерии клинических состояний при ВИЧ-инфекции

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
<b>Клиническая стадия 1</b>		
Бессимптомное течение	Связанные с ВИЧ-инфекцией жалобы отсутствуют, равно как и симптомы при осмотре	Неприменимо
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	Безболезненные увеличенные лимфоузлы двух или более несмежных групп (за исключением паховых) диаметром > 1 см в течение по крайней мере 3 месяцев в отсутствие иной причины	Гистология
<b>Клиническая стадия 2</b>		
Необъяснимое умеренное похудание (до 10% веса)	Жалобы на необъяснимое похудание. При беременности — отсутствие прибавки веса	Документально подтвержденное похудание (потеря до 10% веса)
Рецидивирующие бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (текущий эпизод плюс один или более за последние 6 месяцев)	Симптомокомплекс, к примеру, боль на одной стороне лица с отделяемым из носа (синусит), болезненная воспаленная барабанная перепонка (средний отит) или тонзиллофарингит без признаков вирусной инфекции (например, насморк, кашель)	При доступности — лабораторные исследования, к примеру, посев соответствующей биологической жидкости
Опоясывающий лишай	Болезненная везикулярная сыпь в пределах дерматома без пересечения срединной линии	Клинический диагноз
Ангулярный хейлит	Трещины в углах рта в отсутствие дефицита железа и авитаминозов, поддающиеся противогрибковой терапии	Клинический диагноз

<b>Клиническое состояние</b>	<b>Клинический диагноз</b>	<b>Окончательный диагноз</b>
Рецидивирующие язвы слизистой рта (два или более эпизодов за последние 6 месяцев)	Афты, обычно болезненные, с воспалительным ободком и желто-серыми псевдомембранами	Клинический диагноз
Папулезная зудящая сыпь	Папулезные зудящие элементы сыпи, нередко со значительной послевоспалительной гиперпигментацией	Клинический диагноз
Себорейный дерматит	Зуд и шелушение кожи, обычно на волосистых участках (волосистая часть головы, подмышечные впадины, верхняя часть туловища, пах)	Клинический диагноз
Онихомикозы	Паронихия (боль, покраснение и отек ногтевого ложа) или онихолиз (отделение ногтя от ногтевого ложа) на пальцах рук (побеление ногтя, особенно проксимальной части ногтевой пластинки, утолщение и отделение ногтя от ногтевого ложа)	Посев на грибы материала из ногтевой пластинки
<b>Клиническая стадия 3</b>		
Необъяснимое сильное похудание (свыше 10%)	Жалобы на сильное похудание (свыше 10%); заметное похудание лица, талии и конечностей с очевидным истощением или индексом массы тела ниже 18,5. При беременности потеря веса может быть замаскирована	Документально подтвержденное похудание (потеря свыше 10% веса)

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца	Хронический понос (жидкий или водянистый стул три или более раз в сутки), продолжающийся дольше месяца	Не требуется, однако диагноз подтверждается, если три или более раз в истории болезни отмечен неоформленный стул, а при двух или более посевах кала патогенные микроорганизмы не выявлены
Необъяснимая персистирующая лихорадка (перебегающая или постоянная, длительностью более месяца)	Жалобы на лихорадку (или ночной пот) в течение более чем одного месяца, перемежающуюся или постоянную, не устраняемую антибиотиками и противомаларийными средствами, без иных очагов инфекции, отмеченных пациентом или найденных при осмотре. В эндемических районах необходимо исключить малярию	Документально подтвержденная лихорадка с температурой выше 37,6 °С, отрицательными результатами посева крови, окраски мазка по Цилю—Нильсену и исследования толстой капли на малярию, нормальной или неизменной рентгенологической картиной грудной клетки, в отсутствие очага инфекции
Кандидозный стоматит	Персистирующие или рецидивирующие кремово-белые творожистые налеты, которые можно соскоблить (псевдомембранозный кандидоз) или красные пятна на языке, небе или дне рта, обычно болезненные при надавливании (атрофический кандидоз)	Клинический диагноз
Волосатая лейкоплакия полости рта	Нежные белые небольшие линейные или складчатые налеты на боковых поверхностях языка, которые невозможно соскоблить	Клинический диагноз

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Туберкулез легких (текущий)	Постоянные симптомы (длящиеся как минимум 2—3 недели): кашель, кровохарканье, одышка, боль в груди, похудание, лихорадка, ночной пот, плюс ЛИБО положительный мазок мокроты, ЛИБО отрицательный мазок мокроты И характерная рентгенологическая картина грудной клетки (затемнения в верхушках легких, каверны, пневмосклероз, сморщивание легких и другие признаки). Отсутствуют признаки внелегочного туберкулеза	Выделение <i>M. tuberculosis</i> при посеве мокроты или гистологическое исследование биоптата легких (наряду с укладывающимися в картину заболевания симптомами)
Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, менингит, эмпиема плевры, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, бактериемия, тяжелое воспаление органов малого таза)	Лихорадка, сопровождающаяся жалобами и симптомами, соответствующими локализации инфекции, и ответ на грамотное лечение антибиотиками	Выделение бактерий из соответствующего клинического материала (полученного из тканей, в норме стерильных)
Острый язвенно-некротический гингивит или пародонтит	Сильная боль, изъязвление десневых сосочков, утрата зубов, спонтанные кровотечения, дурной запах изо рта, быстрая утрата кости и/или мягких тканей	Клинический диагноз

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
<p>Необъяснимая анемия (ниже 8 г/дл), нейтропения (ниже <math>0,5 \times 10^9/\text{л}</math>) и/или хроническая (дольше месяца) тромбоцитопения (ниже <math>50 \times 10^9/\text{л}</math>)</p>	<p>Предположительный клинический диагноз отсутствует</p>	<p>Диагностируются лабораторными методами и не объясняются другой патологией, не связанной с ВИЧ-инфекцией. Не отвечают на стандартную терапию препаратами, повышающими уровень гемоглобина, противомалярийными и противоглистными средствами, согласно национальным рекомендациям по лечению, Руководству ВОЗ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» и другим уместным рекомендациям</p>
<p><b>Клиническая стадия 4</b></p>		
<p>Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ</p>	<p>Жалобы на сильное похудание (свыше 10%); очевидное истощение или индекс массы тела ниже 18,5 плюс  <b>ЛИБО</b>  хронический понос (жидкий или водянистый стул три или более раз в сутки), продолжающийся дольше месяца,  <b>ЛИБО</b>  жалобы на лихорадку (или ночной пот) в течение более чем одного месяца, не устраняемую антибиотиками и противомалярийными средствами, в отсутствие иной причины; в эндемических районах необходимо исключить малярию</p>	<p>Документально подтвержденное похудание (потеря свыше 10% веса)  плюс  два или более неоформленных стула с отрицательными результатами посева  <b>ИЛИ</b>  документально подтвержденная лихорадка с температурой выше <math>37,6 \text{ }^\circ\text{C}</math>, отрицательными результатами посева крови и исследования крови на малярию, нормальной или неизменной рентгенологической картиной грудной клетки, в отсутствие иной причины</p>

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Пневмоцистная пневмония	Недавно появившиеся одышка при физической нагрузке или непродуктивный кашель (в последние 3 месяца), тахикардия и лихорадка ПЛЮС двусторонняя сетчатая перестройка легочного рисунка на рентгенограмме грудной клетки ПЛЮС отсутствие признаков бактериальной пневмонии. При аускультации двусторонняя крепитация, иногда с ослабленным дыханием	Цитологическое исследование или иммунофлюоресцентная микроскопия мокроты, взятой после стимуляции, или промывных вод бронхов либо гистологическое исследование ткани легкого
Рецидивирующая бактериальная пневмония (текущий эпизод плюс один или более эпизодов за последние 6 месяцев)	Текущий эпизод плюс один или более эпизодов за последние 6 месяцев. Внезапное появление (менее 2 недель назад) симптомов (например, лихорадка, кашель, одышка, боль в груди) ПЛЮС вновь появившиеся клинические или рентгенологические признаки уплотнения легочной ткани. Ответ на антибиотики	Положительные результаты посева или выявление антигена патогенного микроорганизма
Хронический герпес (оролабиальный, генитальный или аноректальный) длительностью более месяца или висцеральный любой продолжительности	Болезненные прогрессирующие аногенитальные или оролабиальные изъязвления; высыпания, вызванные реактивацией ВПГ, сохраняющиеся дольше месяца. Аналогичные эпизоды в анамнезе. Висцеральный герпес требует постановки окончательного диагноза	Выделение ВПГ в культуре клеток, либо обнаружение ДНК ВПГ (ПЦР), либо цитологическое/гистологическое исследование
Кандидозный эзофагит	Недавно появившиеся загрудинная боль или затрудненное глотание (твердой пищи и жидкостей) наряду с кандидозным стоматитом	Макроскопическая картина при эндоскопии или бронхоскопии либо гистологическое исследование

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Внелегочный туберкулез	<p>Ухудшение общего состояния (например, лихорадка, ночной пот, слабость, худание). Прочие признаки внелегочного ТБ зависят от локализации поражения: плеврит, перикардит, менингит, туберкулез брюшины, брыжеечных лимфоузлов или лимфоузлов средостения, остеит.</p> <p>Милярный ТБ: множественные мельчайшие очаговые тени на рентгенограмме грудной клетки.</p> <p>Поражение <i>M. tuberculosis</i> шейных лимфоузлов обычно считается менее тяжелой формой внелегочного туберкулеза</p>	Выделение <i>M. tuberculosis</i> или характерная гистологическая картина в материале из очага поражения наряду с характерными жалобами/симптомами (если материал для посева/гистологического исследования получен из дыхательных путей, должны быть другие признаки внелегочного ТБ)
Саркома Капоши	Появление на коже или слизистой ротоглотки типичных розовых или багровых пятен, которые обычно превращаются в фиолетовые бляшки или узлы	Макроскопическая картина при эндоскопии или бронхоскопии либо гистологическое исследование
Цитомегаловирусная инфекция (локализация, отличная от печени, селезенки и лимфоузлов)	Изолированный ретинит может диагностировать опытный врач. Типичные поражения глаз, выявляемые при офтальмоскопии: белые очаги на сетчатке с четкими границами, распространяющиеся от центра к периферии, нередко по ходу кровеносных сосудов, в сочетании с васкулитом, кровоизлияниями и некрозом сетчатки	Характерная гистологическая картина либо обнаружение ЦМВ в СМЖ (выделение в культуре клеток или ПЦР на ДНК ЦМВ)

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Токсоплазмоз ЦНС	Недавнее появление очаговой неврологической симптоматики или сниженного уровня сознания ПЛЮС ответ в течение 10 дней на специфическую терапию	Антитела к токсоплазмам в сыворотке ПЛЮС (при доступности) солитарные/множественные внутрисеребрные объемные образования при КТ или МРТ
Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ	Клинические признаки когнитивной и/или моторной дисфункции, нарушающей повседневную активность, прогрессирующей в течение недель и месяцев в отсутствие сопутствующего заболевания или патологического состояния, отличного от ВИЧ-инфекции, которое могло бы объяснить клиническую картину	Диагностика методом исключения и, при доступности, КТ или МРТ головы
Внелегочный криптококк (включая менингит)	Менингит: начало обычно подострое, лихорадка с нарастающей головной болью, менингизм, спутанность сознания, поведенческие изменения; ответ на лечение криптококкоза	Выделение <i>Cryptococcus neoformans</i> из внелегочных очагов или обнаружение криптококкового антигена в СМЖ/крови
Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Обнаружение атипичных микобактерий в кале, крови, биологических жидкостях или тканях, за исключением легких

Клиническое состояние	Клинический диагноз	Окончательный диагноз
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Прогрессирующие неврологические расстройства (когнитивная дисфункция, нарушение походки/речи, утрата зрения, слабость конечностей и поражение черепно-мозговых нервов) наряду с очагами пониженной плотности в белом веществе при нейровизуализации либо ПЦР на полиомавирус JC в СМЖ
Криптоспоридиоз (с поносом, продолжающимся более месяца)	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Обнаружение цист в неоформленном стуле с помощью модифицированной окраски по Цилю—Нильсену
Хронический изоспориаз	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Выявление <i>Isospora spp.</i>
Диссеминированные грибковые инфекции (кокцидиоидоз, гистоплазмоз)	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Гистология, выявление антигена либо посев клинического материала или крови
Рецидивирующий сальмонеллезный сепсис	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Посев крови
Лимфома (первичная лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома) и иные солидные опухоли, ассоциированные с ВИЧ	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Гистология или, при опухолях ЦНС, нейровизуализация
Инвазивный рак шейки матки	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Гистология или цитология
Атипичный диссеминированный лейшманиоз (висцеральный лейшманиоз)	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Гистология (визуализация амастигот) или посев клинического материала

<b>Клиническое состояние</b>	<b>Клинический диагноз</b>	<b>Окончательный диагноз</b>
Нефропатия, обусловленная ВИЧ	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Биопсия почек
Кардиомиопатия, обусловленная ВИЧ	Предположительный клинический диагноз отсутствует	Кардиомегалия и ухудшение функции левого желудочка, подтвержденные эхокардиографией

Источник: *Пересмотренная классификация ВОЗ клинических и иммунологических стадий ВИЧ-инфекции и диагностические критерии ВИЧ-инфекции. 2006.*

## 21.6. Степени тяжести клинических и лабораторных проявлений токсичности

(Источник: Отдел СПИДа Национального института аллергических и инфекционных заболеваний, версия 1.0 от декабря 2004 г., уточнение от августа 2009 г.)

ПРИМЕЧАНИЕ: данное уточнение вводит токсичность 5 степени, что означает смерть.

По поводу патологических изменений, не указанных в таблице, используйте информацию по оценке степени тяжести из первой строки.

Оценка степени тяжести	Легкая степень 1	Умеренная степень 2	Тяжелая степень 3	Угрожающая жизни степень 4
Клиническое нежелательное явление. НЕ приведенное в таблице	Симптомы, вызывающие минимальные изменения социальной и повседневной активности или не оказывающие на нее никакого влияния	Симптомы, вызывающие более значительные изменения социальной и повседневной активности	Симптомы, препятствующие социальной и повседневной активности	Симптомы, приводящие к неспособности ухаживать за собой, ЛИБО терапевтическое или оперативное вмешательство, показанное для предотвращения постоянных нарушений, стойкой нетрудоспособности или смерти
Гемоглобин	8,0—9,4 г/дл ИЛИ 80—94 г/л ИЛИ 4,93—5,83 ммоль/л	7,0—7,9 г/дл ИЛИ 70—79 г/л ИЛИ 4,31—4,92 ммоль/л	6,5—6,9 г/дл ИЛИ 65—69 г/л ИЛИ 4,03—4,30 ммоль/л	< 6,5 г/дл ИЛИ < 65 г/л ИЛИ < 4,03 ммоль/л
Абсолютное число нейтрофилов	1000—1500/мкл ИЛИ 1,0—1,5 x 10 <sup>9</sup> /л	750—999/мкл ИЛИ 0,75—0,99 x 10 <sup>9</sup> /л	500—749/мкл ИЛИ 0,5—0,749 x 10 <sup>9</sup> /л	< 500/мкл ИЛИ < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л
Тромбоциты	75 000—99 000/мкл ИЛИ 75—99 x 10 <sup>9</sup> /л	50 000—74 999/мкл ИЛИ 50—74,9 x 10 <sup>9</sup> /л	20 000—49 999/мкл ИЛИ 20—49,9 x 10 <sup>9</sup> /л	< 20 000/мкл ИЛИ < 20 x 10 <sup>9</sup> /л

Биохимические показатели	Легкая степень 1	Умеренная степень 2	Тяжелая степень 3	Угрожающая жизни степень 4
Гипербилирубинемия	> 1,0—1,5 x ВГН	> 1,5—2,5 x ВГН	> 2,5—5 x ВГН	> 5 x ВГН
Глюкоза (натощак)	110—125 мг/дл	126—250 мг/дл	251—500 мг/дл	> 500 мг/дл
Гипогликемия	55—64 мг/дл ИЛИ 3,01—3,55 ммоль/л	40—54 мг/дл ИЛИ 2,19—3,00 ммоль/л	30—39 мг/дл ИЛИ 1,67—2,18 ммоль/л	< 30 мг/дл ИЛИ < 1,67 ммоль/л
Гипергликемия (не натощак и в отсутствие сахарного диабета)	116—160 мг/дл ИЛИ 6,44—8,90 ммоль/л	161—250 мг/дл ИЛИ 8,91—13,88 ммоль/л	251—500 мг/дл ИЛИ 13,89—27,76 ммоль/л	> 500 мг/дл ИЛИ > 27,76 ммоль/л
Триглицериды	–	400—750 мг/дл ИЛИ 4,52—8,47 ммоль/л	751—1200 мг/дл ИЛИ 8,48—13,55 ммоль/л	> 1200 мг/дл ИЛИ > 13,55 ммоль/л
Креатинин	> 1,0—1,5 x ВГН	> 1,5—3,0 x ВГН	> 3,0—6,0 x ВГН	> 6,0 x ВГН
АсАТ	1,25—2,5 x ВГН	> 2,5—5,0 x ВГН	> 5,0—10,0 x ВГН	> 10,0 x ВГН
АлАТ	1,25—2,5 x ВГН	> 2,5—5,0 x ВГН	> 5,0—10,0 x ВГН	> 10,0 x ВГН
ГГТ	1,25—2,5 x ВГН	> 2,5—5,0 x ВГН	> 5,0—10,0 x ВГН	> 10,0 x ВГН
Щелочная фосфатаза	1,25—2,5 x ВГН	> 2,5—5,0 x ВГН	> 5,0—10,0 x ВГН	> 10,0 x ВГН
Билирубин	1,1—1,5 x ВГН	1,6—2,5 x ВГН	2,6—5,0 x ВГН	> 5 x ВГН
Амилаза	> 1,0—1,5 x ВГН	> 1,5—2,0 x ВГН	> 2,0—5,0 x ВГН	> 5,0 x ВГН
Панкреатическая амилаза	> 1,0—1,5 x ВГН	> 1,5—2,0 x ВГН	> 2,0—5,0 x ВГН	> 5,0 x ВГН
Липаза	> 1,0—1,5 x ВГН	> 1,5—2,0 x ВГН	> 2,0—5,0 x ВГН	> 5,0 x ВГН

Лактат	< 2,0 x ВГН без ацидоза	> 2,0 x ВГН без ацидоза	Повышенный лактат с рН < 7,3 с угрожающими жизни последствиями	Повышенный лактат с рН < 7,3 с угрожающими жизни последствиями
--------	-------------------------	-------------------------	--	--

ЖКТ	Легкая степень 1	Умеренная степень 2	Тяжелая степень 3	Угрожающая жизни степень 4
Тошнота	Легкая ИПИ преходящая; удовлетворительный прием пищи	Умеренный дискомфорт ИПИ нарушенный прием пищи в течение < 3 дней	Сильный дискомфорт ИПИ минимальный прием пищи в течение $\geq 3$ дней	Требуется госпитализация
Рвота	Легкая ИПИ преходящая; 2—3 эпизода в день ИПИ легкая рвота в течение < 1 недели	Среднетяжелая ИПИ упорная; 4—5 эпизодов в день ИПИ рвота в течение $\geq 1$ недели	Тяжелая рвота после приема любой пищи/жидкости в течение 24 часов ИПИ ортостатическая гипотония ИПИ требуется внутривенное введение лекарственных средств	Гиповолемический шок ИПИ потребность в госпитализации для внутривенного введения лекарственных средств

Понос	Легкий ИЛИ преходящий; жидкий стул 3—4 раза в день ИЛИ легкий понос в течение < 1 недели	Среднетяжелый ИЛИ упорный; жидкий стул 5—7 раз в день ИЛИ понос в течение ≥ 1 недели	Кровавый понос ИЛИ ортостатическая гипотония ИЛИ жидкий стул > 7 раз в день ИЛИ требуется внутривенное введение лекарственных средств	Гиповолемический шок ИЛИ потребность в госпитализации
<b>Дыхание</b>	<b>Легкая степень 1</b>	<b>Умеренная степень 2</b>	<b>Тяжелая степень 3</b>	<b>Угрожающая жизни степень 4</b>
Одышка	Одышка при физической нагрузке	Одышка при нормальной активности	Одышка в покое	Одышка, требующая кислородотерапии
<b>Анализ мочи</b>	<b>Легкая степень 1</b>	<b>Умеренная степень 2</b>	<b>Тяжелая степень 3</b>	<b>Угрожающая жизни степень 4</b>
<b>Протеинурия</b>				
Разовая проба	1+	2+ или 3+	4+	Нефротический синдром
Суточная моча	От 200 мг до 1 г потерь в день ИЛИ < 0,3% ИЛИ < 3 г/л	От 1 до 2 г потерь в день ИЛИ от 0,3% до 1,0% ИЛИ от 3 до 10 г/л	От 2 до 3,5 г потерь в день ИЛИ > 1,0% ИЛИ > 10 г/л	Нефротический синдром ИЛИ > 3,5 г потерь в день
Гематурия	Только микрогематурия	Макрогематурия без сгустков	Макрогематурия со сгустками	Обструкция

Разное	Легкая степень 1	Умеренная степень 2	Тяжелая степень 3	Угрожающая жизни степень 4
Лихорадка (температура в полости рта, > 12 часов)	37,7—38,5 °С ИЛИ 100,0—101,5 °F	38,6—39,5 °С ИЛИ 101,6—102,9 °F	39,6—40,5 °С ИЛИ 103—105 °F	> 40,5 °С ИЛИ > 105 °F в течение ≥ 12 часов подряд
Головная боль	Легкая; не требующая медикаментозного лечения	Среднетяжелая ИЛИ требующая назначения ненаркотических анальгетиков	Сильная ИЛИ купируемая только наркотическими анальгетиками	Некупируемая
Аллергическая реакция	Зуд без сыпи	Локализованная крапивница	Генерализованная крапивница, ангионевротический отек	Анафилаксия
Сыпь, реакция гиперчувствительности	Эритема, зуд	Диффузная пятнисто-папулезная сыпь ИЛИ сухая десквамация	Везикулярная сыпь ИЛИ влажная десквамация ИЛИ изъязвление	ЛЮБОЕ ИЗ СЛЕДУЮЩЕГО: поражение слизистых, подозрение на синдром Стивенса—Джонсона (токсический эпидермальный некролиз), полиморфная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит
Утомляемость	Нормальная активность снижена на < 25%	Нормальная активность снижена на 25—50%	Нормальная активность снижена на > 50%; невозможность работать	Невозможность ухаживать за собой

## 21.7. Профилактика и оценка лекарственной устойчивости ВИЧ

---

Появление устойчивых штаммов ВИЧ вызвало обеспокоенность стран, широко применяющих АРТ и профилактику АРВ-препаратами, поскольку это может помешать достижению длительных результатов лечения. Быстрое или неуправляемое возникновение устойчивых штаммов ВИЧ может привести к возрастанию частоты неудач лечения и передачи устойчивых штаммов окружающим, а также к снижению возможностей лечения, эффективности программ по АРТ и выживаемости. Чтобы сохранить эффективность небольшого числа АРВ-препаратов, применяемых многими странами, требуются такие системные изменения, которые позволят свести к минимуму возможность появления устойчивых штаммов ВИЧ: повышение доступности АРТ, помощь в выборе подходящей АРТ и обеспечении приверженности к ней, а также укрепление надежности регулярных поставок препаратов<sup>1</sup>. Среди ВИЧ-положительных пациентов проводятся профилактические меры.

Совместно с партнерами из Глобальной сети ученых, занимающихся проблемами лекарственной устойчивости ВИЧ (HIVResNet), в целях систематизации принимаемых мер ВОЗ разработала стратегию по профилактике развития лекарственной устойчивости ВИЧ и наблюдению за ней и выступила на международном уровне с предложением принять ее. Задача стратегии, за исполнением которой внутри страны следит национальная рабочая группа по лекарственной устойчивости ВИЧ, — содействовать сбору фактических данных для подкрепления предусмотренных планом мер, направленных на поддержание эффективности схем АРТ и ограничение передачи устойчивых штаммов ВИЧ. В задачи общественного здравоохранения по поддержке усилий по расширению масштабов АРТ на национальном, региональном и мировом уровнях входят:

- постоянный контроль основных ранних признаков развития лекарственной устойчивости в местах проведения АРТ для своевременного принятия мер с целью свести к минимуму возможность появления устойчивых штаммов ВИЧ;
- контрольные обследования групп больных, получающих АРТ, через 12 месяцев после ее начала в опорных пунктах АРТ для оценки лекарственной устойчивости ВИЧ и сопутствующих факторов;
- наблюдение за поведением устойчивых штаммов ВИЧ-1 у свежеинфицированных пациентов.

Более подробная информация о стратегии ВОЗ по профилактике развития лекарственной устойчивости ВИЧ и наблюдению за ней представлена по адресу: <http://www.who.int/hiv/drugresistance/>.

---

<sup>1</sup> Важно: ВОЗ не рекомендует проводить тесты на устойчивость ВИЧ у пациентов в условиях, когда невозможно провести такие основные лабораторные исследования, как подсчет числа лимфоцитов CD4 и определение вирусной нагрузки.

## 21.8. О фармаконадзоре за АРВ-препаратами

---

### Вводная информация

Фармаконадзор — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку и предупреждение побочных явлений и любых других проблем, связанных с лекарственными препаратами<sup>2</sup>. В фармаконадзор входит также повышение квалификации в вопросах выявления побочных явлений, сбора данных, их обработки, анализа и отчетности. Фармаконадзор — ключевой элемент комплексного медицинского обслуживания пациентов и безопасного использования медикаментов. Побочные явления и тяжелые побочные явления отмечались при использовании всех АРВ-препаратов как до поступления в продажу, так и в постмаркетинговый период. Отсутствие контроля за побочными явлениями, понимания их причин и лечения может привести к снижению приверженности, неудачам лечения и потере доверия к АРТ как со стороны ЛЖВ, так и работников здравоохранения.

### Задачи фармаконадзора

Основные задачи фармаконадзора в программах АРТ — это обеспечение безопасности больных и результативности программ общественного здравоохранения, раннее выявление побочных эффектов препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных, контроль безопасности АРВ-препаратов у определенных групп больных, в том числе беременных и детей, выявление лекарственных взаимодействий, статистический учет этих событий и информирование руководителей служб здравоохранения и врачей. В функции фармаконадзора также входят методическая деятельность и вопросы, связанные с неупорядоченным выписыванием рецептов, контролем качества препаратов и поддельными лекарствами.

### Фармаконадзор в странах с ограниченными ресурсами

В странах с ограниченными ресурсами фармаконадзор за АРВ-препаратами развит слабо, но имеет крайне важное значение в силу некоторых специфических для таких стран факторов, среди которых быстрый рост популярности генерических комбинированных АРВ-препаратов, которые не применяются в странах с достаточным финансированием. Фармаконадзор требуется не только в случае пожизненной АРТ, но и в случае профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, а также при лечении сопутствующих заболеваний (туберкулез, малярия) и лекарственных взаимодействиях.

### Методы

Есть два основных метода контроля: когортный анализ и внеплановая отчетность. Третий метод заключается в анализе сообщений больных о явлениях, которые могут быть побочными эффектами.

В системе внеплановой отчетности врачи и производители лекарственных средств добровольно предоставляют сведения о побочных явлениях, связанных с приемом препаратов, в государственный регулирующий орган. Эта форма отчетности наиболее распространена, ей занимаются национальные центры фармаконадзора, участвующие в международной про-

---

<sup>2</sup> The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool (WHO 2006).

грамме ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных препаратов». Для системы внеплановой отчетности требуется меньше кадровых и финансовых ресурсов по сравнению с когортным анализом, потому в обозримом будущем этот метод, вероятно, будет основным в большинстве стран с ограниченными ресурсами. Но и у него есть недостатки. Успех или неудача системы внеплановой отчетности зависят от активности лиц, предоставляющих сведения. В любой стране, независимо от уровня финансирования, сообщается не обо всех побочных явлениях. Без информации о количестве назначений и реальном потреблении препарата внеплановая отчетность не позволяет определить ни частоту возникновения побочных явлений, связанных с приемом препарата, ни его безопасность относительно препарата сравнения<sup>3</sup>.

Когортный анализ — это проспективное обсервационное исследование побочных явлений, связанных с применением одного или нескольких лекарственных средств. При когортном анализе собирают все сведения о побочных явлениях, которые возникли у пациентов, принимающих АРТ-препараты, независимо от причинно-следственных связей. Преимущества когортного анализа (по сравнению с внеплановой отчетностью) заключаются в получении данных о частоте побочных явлений, скорости получения результатов, раннем выявлении побочных эффектов, меньшем количестве утраченных данных и меньшей погрешности отчетности. Однако когортный анализ более затратен.

ВОЗ совместно с партнерами занимается разработкой методического пакета для стран, готовых использовать фармаконадзор в своих программах по АРТ. Уже сейчас можно ознакомиться со следующей информацией:

- Фармаконадзор за АРТ-препаратами  
<http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/en/index.html>
- Практический справочник по фармаконадзору за АРТ-препаратами (ВОЗ, 2009 г.)  
[http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/arv\\_pharmacovigilance\\_handbook.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/arv_pharmacovigilance_handbook.pdf)
- Фармаконадзор за АРТ-препаратами в странах с ограниченными ресурсами (ВОЗ, 2007 г.)  
[http://www.who.int/medicines/publications/PhV\\_for\\_antiretrovirals.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/PhV_for_antiretrovirals.pdf)
- Безопасность препаратов в программах общественного здравоохранения: фармаконадзор как необходимая мера (ВОЗ, 2006 г.)  
[www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)
- Важность фармаконадзора: контроль безопасности препаратов  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>

<sup>3</sup> Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety 1999; 21(6): 429-447.

## 21.9. Профили GRADE для научных данных

Когда начинать АРТ

Автор(ы): Nandi L Siegfried, Ololaken Uthman, George W Rutherford

Дата: 1 1-09-2009

Вопрос: Раннее начало АРВ-терапии в сравнении со стандартным или отсроченным (CD4 ≤ 200 или CD4 ≤ 250 клеток/мкл) для взрослых ВИЧ-инфицированных без клинической симптоматики, ранее не получавших лечения

Библиография: Siegfried NL, Uthman O, Rutherford GW. Optimal time of initiation for asymptomatic, HIV-infected, treatment naive adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.

Оценка качества	Краткое описание данных							Значение					
	Количество пациентов			Эффект									
	Ранняя АРТ в сравнении со стандартной	Конт-роль	Абсолютный	Относительный (95% ДИ)	Качество	Значение	Значение						
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Ранняя АРТ в сравнении со стандартной или отсроченной АРТ (CD4 ≤ 200 или CD4 ≤ 250 клеток/мкл)	Конт-роль	Абсолютный	Относительный (95% ДИ)	Качество	Значение	
Смерть													
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>2</sup>	6/539 (1,1%)	24/526 (4,6%)	Меньше на 34 на 1000 (от уменьшения на 17 до уменьшения на 41)	ОР 0,26 (от 0,11 до 0,62)	⊕⊕⊕⊕	СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ
Туберкулез													
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>2</sup>	19/539 (3,5%)	36/526 (6,8%)	Меньше на 31 на 1000 (от уменьшения на 51 до увеличения на 8)	ОР 0,54 (от 0,26 до 1,12)	⊕⊕⊕⊕	СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ

Прогрессирование заболевания, определяемое по оппортунистическому заболеванию (средний период наблюдения 18 месяцев; эпизоды оппортунистического заболевания)											
1	Рандомизи- рованные исследования	Без серьезных недостат- ков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречи- вости	Серьезная <sup>3</sup> без серьезной неопреде- ленности	Публика- ционные ошибки <sup>2</sup>	1/131 (0,8%)	3/118 (2,5%)	ОР 0,30 (от 0,03 до 2,85)	Меньше на 18 на 1000 (от уменьшения на 25 до увеличения на 44)	€€00 НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Любое нежелательное явление 3 или 4 степени — ожидается подтверждение степени и частоты серьезных нежелательных явлений</b>											
<b>Передача половым путем — не регистрировалась</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ВАЖНОЕ
<b>Иммунологический ответ — не регистрировался</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ВАЖНОЕ
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении — не регистрировались</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ВАЖНОЕ
<b>Лекарственная устойчивость ВИЧ — не регистрировалась</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ВАЖНОЕ
<b>Вирусологический ответ — не регистрировался</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ВАЖНОЕ

1 Исследование SMART — апостериорный анализ подгрупп в рамках крупного исследования.

2 Поскольку в исследовании SMART проводился апостериорный анализ подгрупп, могут быть и другие исследования, в рамках которых либо не проводился аналогичный анализ, либо его результаты не были опубликованы. Это разнообразие публикационных ошибок, и потому мы понизили рейтинг результатов.

3 Это результаты апостериорного анализа подгрупп лишь одного исследования, поэтому данные не способны напрямую ответить на вопрос о прогрессировании заболевания.

## С чего начинать АРТ

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять эфавиренз вместо неврирапина в схемах АРТ первого ряда? (Рандомизированные клинические исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. Ayala Gaytan JJ, de la Garza ERZ, Garcia MC, Chavez SBV. Nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in HIV infected antiretroviral naïve patients. *Med Intern Mex* 2004; 20:24. 2. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantathathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, Burapatarawong S, Thongyen S, Likanonsakul S, Thawornwa U, Prommool V, Kuxrungham K, 2NR Study Team. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1752-9. 3. Nuñez M, Soriano V, Martín-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, García-Benayas T, González-Lahoz J. SENC (Spanish Efavirenz vs. Nevirapine Comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clin Trials* 2002; 3:186-94. 4. Sow PG, Badiane M, Diallo PD, Lo I, Ndiaye B, Gaye AM. Efficacy and safety of lamivudine+zidovudine+efavirenz and lamivudine+zidovudine+névirapine in treatment HIV1 infected patients. *A retrospective cross study analysis [Abstract CDB0584]*. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13-18 August 2006. 5. van den Berg-Wolf M, Hulsiek KH, Peng G, Kozal MJ, Novak RM, Chen L, Crane LR, Macarthur RD; CPCRA 058 Study Team, the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA), and The International Network for Strategic Initiative in Global HIV Trials (INSIGHT). Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin Trials* 2008; 9:324-36. 6. van Leth F, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmarek A, Saag MS, Hall DB, Leith J, Huitema AD, Wit FW, Beijnen JH, Lange JM; 2NN Study Group. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22:232-39.

Оценка качества		Краткое описание данных										Значение	
		Количество пациентов					Эффект						Качество
		Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Эффект	Эффект	Эффект		
<b>Смерть (период наблюдения 2 исследований — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев)</b>													
3	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	29/582 (5%)	33/575 (5,7%)	ОР 0,89 (от 0,5 до 1,57)	Меньше на 6 на 1000 (от уменьшения на 29 до увеличения на 33)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ	
<b>Клинический ответ (период наблюдения 2 исследований — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев)</b>													
3	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	44/541 (8,1%)	34/532 (6,4%)	ОР 1,31 (от 0,78 до 2,2)	Меньше на 20 на 1000 (от уменьшения на 14 до увеличения на 77)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ	
<b>Серьезные нежелательные явления (период наблюдения 2 исследований — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев)</b>													
4	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>4</sup>	96/612 (15,7%)	140/603 (23,2%)	ОР 0,68 (от 0,54 до 0,86)	Меньше на 74 на 1000 (от уменьшения на 33 до уменьшения на 107)	⊕⊕⊕⊕⊕ ВЫСОКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	
<b>Вирусологический ответ (период наблюдения 2 исследований — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев)</b>													
5	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>4</sup>	508/643 (79%)	500/639 (78,2%)	ОР 0,99 (от 0,91 до 1,09)	Меньше на 8 на 1000 (от уменьшения на 70 до увеличения на 70)	⊕⊕⊕⊕⊕ ВЫСОКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	

Приверженность/переносимость/удержание на лечении (период наблюдения 4 исследования — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев, в 1 исследовании период наблюдения не указан)												
6	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>4</sup>	335/678 (49,4%)	304/674 (45,1%)	ОР 1,11 (от 0,95 до 1,28)	Большее на 50 на 1000 (от уменьшения на 23 до увеличения на 126)	⊕⊕⊕⊕⊕ ВЫСОКОЕ	⊕⊕⊕⊕⊕ КЛЮЧЕВОЕ
Иммунологический ответ (период наблюдения 4 исследований — 48 недель, 1 исследования — 65 месяцев, 1 исследования — 6 месяцев; отчетливее выражен при более высоких значениях)												
5	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Нет <sup>4</sup>	643	639	-	Среднее отклонение на 3,95 выше (от ниже на 11,58 до выше на 19,48)	⊕⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	⊕⊕⊕⊕⊕ ВАЖНОЕ
Лекарственная устойчивость (медиана периода наблюдения 65 месяцев)												
1	Рандомизированные исследования <sup>1,6</sup>	Серьезные <sup>1,6</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Нет <sup>4</sup>	32/111 (28,8%)	49/117 (41,9%)	ОР 0,69 (от 0,48 до 0,99)	Меньше на 130 на 1000 (от уменьшения на 4 до уменьшения на 218)	⊕⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	⊕⊕⊕⊕⊕ ВАЖНОЕ
Передача ВИЧ половым путем — не сообщалось												
0	-	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-	-	-

<sup>1</sup> 4 из 6 исследований были открытыми; из оставшихся исследований одно не предоставило достаточной информации об ослеплении (Sow), а другое было слепым (van den Berg-Wolf), но на основании этих фактов рейтинг исследований не понижался.

<sup>2</sup> В 1 исследовании (van den Berg et al.) проводились множественные не прямые сравнения. Кроме того, лишь 1 из 6 исследований проводилось только в условиях развитой страны (Maposuthi).

<sup>3</sup> Количество событий < 300 или широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>4</sup> 1 из 6 исследований финансировалось промышленностью (van Leth et al.), еще 1 из 6 исследований имело неясный источник финансирования.

<sup>5</sup> Ни одно из включенных исследований не опубликовало стандартные отклонения (SD) средних, поэтому одно и то же расчетное значение SD применялось ко всем исследованиям.

<sup>6</sup> Только 1 исследование отметило лекарственную устойчивость (van den Berg-Wolf et al.), что предполагает выборочную публикацию результатов.

## С чего начинать АРТ

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять эфавиренз вместо неврирапина в схемах АРТ первого ряда? (Обсервационные исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. Annan T, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. *The effect of year of treatment and nucleoside analogue backbone on durability of NNRTI based regimens* [Abstract WePe12.2C03]. 3rd Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005. 2. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Dronda F, Marin A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S. *Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis* 2005;40:588-93. 3. Aupibul L, Puthanakit T, Lee B, Manglabruks A, Sirisanthana T, Sirisanthana V. *Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. Antivir Ther* 2007;12:1247-54. 4. Bannister WP, Ruiz L, Cozzi-Lepri A, Mocroft A, Kirk O, Staszewski S, Loveday C, Karlsson A, Monforte A, Clotet B, Lundgren JD. *Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. AIDS* 2008;22:367-76. 5. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosin J, Lopez JC, Sanchez Conde M, Padilla B, Resino S. *Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis* 2008;46:137-43. 6. Boulle A, Orrel C, Kaplan, Van Cutsem G, McNally M, Hilderbrand K, Myer L, Egger M, Coetzee D, Maartens G, Wood R. *Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. Antivir Ther* 2007;12:753-60. 7. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, Goemaere E, Coetzee D, Maartens GT. *Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA* 2008;300:530-9. 8. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, Mole L, Justice AC. *Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. AIDS* 2007;21:1579-89. 9. de Beaudrap P, Etard JF, Guèye FN, Guèye M, Landman R, Girard PM, Sow PS, Ndoye I, Delaporte E; ANRS 1215/1290 Study Group. *Long-term efficacy and tolerance of efavirenz- and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:753-60. 10. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. *Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. Int J STD AIDS* 2003;14:776-81. 11. George C, Yesoda A, Jayakumar B, Lal L. *A prospective study evaluating clinical outcomes and costs of three NNRTI-based HAART regimens in Kerala, India. J Clin Pharm Ther* 2009;34:33-40. 12. Hartmann M, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump JA, Klinker H, Petzoldt D. *Comparison of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients (NEEF Cohort). Int J STD AIDS* 2005;16:404-9. 13. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. *Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. HIV Clin Trials* 2002;3:296-303. 14.

Maded Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C, Moeung S, Song S, Balkan S, Ferradini L, Quillet C, Fontanet A. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immunocompromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS* 2007;21:351-9. 15.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, Rattanasiri S, Thakkintham A. Nevirapine- versus efavirenz-based highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. *HIV Med* 2004;5:105-9. 16.

Manosuthi W, Mankatitham W, Lu-eangniyomkul A, Chimsuntorn S, Sungkanuparph S. Standard-dose nevirapine vs. standard-dose efavirenz in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Med* 2008;9:294-99. 17.

Martin-Carbonero L, Núñez M, González-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4:115-20. 18.

Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, Bower M, Johnson MA, Gazzard BG. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61. 19.

Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Gallant JE, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. *AIDS* 2008;22:2117-25. 20.

Palmon R, Koo BC, Shoultz DA, Dieterich DT. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:340-5. 21.

Patel AK, Pujari S, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Gupte N. Nevirapine versus efavirenz based antiretroviral treatment in naïve Indian patients: comparison of effectiveness in clinical cohort. *J Assoc Physicians India* 2006;54:915-18. 22.

Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825-9. 23.

Shipton LK, Wester CW, Stock S, Ndwapu N, Gaolathe T, Thior I, Avalos A, Moffat HJ, Mboya JJ, Widenfelt E, Essex M, Hughes MD, Shapiro RL. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:360-6. 24.

Varma J, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatitham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, Burapat C, Kittikraisak W, Monkongdee P, Cain KP, Wells CD, Tappero JW. HIV care and treatment factors associated with survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis* 2009;9:42.

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Число исследований	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения		Эффект	Качество		
		Количество пациентов	Невирапин	Эффект (95% ДИ)	Абсолютный							
<b>Смерть (обсервационные данные)</b>												
5	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	270/2899 (9,3%)	108/2542 (4,2%)	ОР 1,47 (от 0,67 до 3,22)	Большее на 20 на 1000 (от уменьшения на 14 до увеличения на 94)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Серьезные нежелательные явления (обсервационные данные)</b>												
14	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	256/3066 (8,3%)	373/3281 (11,4%)	ОР 0,7 (от 0,49 до 1,01)	Меньше на 34 на 1000 (от уменьшения на 58 до увеличения на 1)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Вирусологический ответ (обсервационные данные)</b>												
11	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	4023/6661 (60,4%)	3263/4731 (69%)	ОР 1,03 (от 0,92 до 1,15)	Большее на 21 на 1000 (от уменьшения на 55 до увеличения на 103)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (обсервационные данные)</b>												
5	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	3791/4784 (79,2%)	1894/2635 (71,9%)	ОР 1,11 (от 0,94 до 1,32)	Большее на 79 на 1000 (от уменьшения на 43 до увеличения на 230)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Иммунологический ответ (обсервационные данные) (отчетливее выражен при более низких значениях)</b>												
4	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности <sup>1</sup>	Нет	1523	1566	-	Среднее отклонение на 7,51 выше (от ниже на 0,7 до выше на 15,73)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

<sup>1</sup> Ни одно из включенных исследований не опубликовало стандартные отклонения (SD) средних, поэтому одно и то же расчетное значение SD применялось ко всем исследованиям.

## С чего начинать АРТ

**Автор(ы):** George Rutherford, Aileen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять тенофовир вместо абакавира в схемах АРТ первого ряда? (Рандомизированные клинические исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Godfrey C, Jahed N, Droll K, Peeples L, Myers L, Thal G, Rooney J, Ha B, Woodward W, Daar E. ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA  $\geq 100,000$  c/mL [Abstract THAB0303]. XVII International Conference on AIDS, Mexico City, August 3-8, 2008. 2. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro, C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS, HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 2009 Jun 17.

Оценка качества		Краткое описание данных							Значение	
		Количество пациентов			Эффект		Качество			
Число исследований	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Тенофовир	Абакавир	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
0	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-	
Клинический ответ (средний период наблюдения — 96 недель)										
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>1</sup>	Нет <sup>3</sup>	1/345 (0,3%)	0/343 (0%)	ОР 2,98 (от 0,12 до 72,96)	Большее на 0 на 1000 (от уменьшения на 0 до увеличения на 0)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ
<b>Тяжелые нежелательные явления (средний период наблюдения — 96 недель)</b>										
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>3</sup>	97/345 (28,1%)	103/343 (30%)	ОР 0,94 (от 0,74 до 1,18)	Меньше на 18 на 1000 (от уменьшения на 78 до увеличения на 54)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ

Вирусологический ответ (период наблюдения 1 исследования — 48 недель, 1 исследования — 96 недель)												
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости <sup>4</sup>	Серьезная <sup>1</sup>	Без серьезной деленности	Нет <sup>3</sup>	550/744 (73,9%)	533/741 (71,9%)	ОР 1,03 (от 0,95 до 1,11)	Большее на 22 на 1000 (от уменьшения на 36 до увеличения на 79)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ
Приверженность/переносимость/удержание на лечении (средний период наблюдения — 96 недель)												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>1</sup>	Без серьезной деленности	Нет <sup>3</sup>	221/345 (64,1%)	234/343 (68,2%)	ОР 0,94 (от 0,84 до 1,05)	Меньше на 41 на 1000 (от уменьшения на 109 до увеличения на 34)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ
Иммунологический ответ (средний период наблюдения — 96 недель; отчетливее выражен при более высоких значениях)												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>1</sup>	Серьезная <sup>2</sup>	Нет <sup>3</sup>	345	343	-	Среднее отклонение на 3 выше (от ниже на 12,69 до выше на 18,69)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
Лекарственная устойчивость — не сообщалось												
0	-	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-	-	-
Передача ВИЧ половым путем — не сообщалось												
0	-	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-	-	-

<sup>1</sup> В обоих исследованиях были непрямыми базовые сравнения схем тенофовир + эмтрицитабин и абакавир + ламивудин. Одно исследование проводилось только в условиях развитой страны (Smith); в заключительном отчете не указано место проведения исследования.

<sup>2</sup> Количество событий < 300 или широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>3</sup> Одно исследование финансировалось промышленностью (Smith), источник финансирования другого (Sax) остался неясен; на основании этих фактов рейтинг исследований не понижался.

<sup>4</sup> Частота неудач лечения в группе больных с высокой ВН (вирусная нагрузка  $\geq 100\ 000$  копий/мл) не соответствует данным метаанализа (Perra et al. 2008) исследований схемы первого ряда с абакавиром + ламивудин, согласно которому у больных с уровнями РНК ВИЧ-1 < 100 000 и  $\geq 100\ 000$  была одинаковая частота вирусологических неудач, а у 87—95% участников вирусологической неудачи не было.

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять тенофовир вместо ставудина или зидовудина в схемах ART первого ряда? (Рандомизированные клинические исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292:191-201. 2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejsa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354(3):251-60. 3. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Peytavin G, Spire B, Allavena C, Diemer M, May T, Schmit JL, Duong M, Calvez V, Lang JM. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother 2009; 63:380-8.

Оценка качества		Краткое описание данных							Значение			
		Количество пациентов			Эффект		Качество					
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Тенофовир	Ставудин или зидовудин	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (средний период наблюдения — 144 недели)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1,2</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Серьезная <sup>4</sup>	Нет	6/303 (2%)	5/299 (1,7%)	ОР 1,18 (от 0,37 до 3,84)	Больше на 3 на 1000 (от уменьшения на 11 до увеличения на 47)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Клинический ответ — не сообщалось</b>												
0	-	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-	-	-

Тяжелые нежелательные явления (период наблюдения 1 исследования — 36 недель, 1 исследования — 48 недель, 1 исследования — 144 недели)												
3	Рандомизированные исследования	Без серьезных побочных эффектов <sup>5</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>6</sup>	250/591 (42,3%)	247/595 (41,5%)	ОР 1,04 (от 0,81 до 1,34)	Большее на 10 на 1000 (от уменьшения на 50 до увеличения на 72)	⊕⊕⊕⊕ ВЫСОКОЕ	⊕⊕⊕⊕ КЛЮЧЕВОЕ
Вирусологический ответ (период наблюдения 1 исследования — 36 недель, 1 исследования — 48 недель, 1 исследования — 144 недели)												
3	Рандомизированные исследования	Без серьезных побочных эффектов <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>6</sup>	384/595 (64,5%)	384/593 (64,8%)	ОР 1 (от 0,76 до 1,3)	Меньше на 0 на 1000 (от уменьшения на 155 до увеличения на 194)	⊕⊕⊕⊕ ВЫСОКОЕ	⊕⊕⊕⊕ КЛЮЧЕВОЕ
Приверженность/переносимость/удержание на лечении (период наблюдения 1 исследования — 36 недель, 1 исследования — 48 недель, 1 исследования — 144 недели)												
3	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>5</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>6</sup>	445/591 (75,3%)	400/597 (67%)	ОР 1,13 (от 1,05 до 1,21)	Большее на 87 на 1000 (от увеличения на 34 до увеличения на 141)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	⊕⊕⊕⊕ КЛЮЧЕВОЕ
Иммунологический ответ (период наблюдения 1 исследования — 48 недель, 1 исследования — 144 недели)												
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных побочных эффектов <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Серьезная <sup>7</sup>	Нет <sup>6</sup>	559	558	-	Среднее отклонение на 5,88 выше (от ниже на 45,08 до выше на 56,84)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ

Лекарственная устойчивость (период наблюдения 1 исследования — 36 недель, 1 исследования — 144 недели)							
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных побочных эффектов <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>3</sup>	Серьезная <sup>4</sup> Нет <sup>6</sup>	18/335 (5,4%) 2/338 (0,6%) OP 6,12 (от 1,43 до 26,15) Большее на 30 на 1000 (от увеличения на 3 до увеличения на 149)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ ⊕⊕⊕⊕⊕ ВАЖНОЕ
<b>Передача ВИЧ половым путем — не сообщалось</b>							
0	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%) 0/0 (0%) -	-

<sup>1</sup> Только в 1 из 3 исследований опубликованы данные о смертности (Gallant et al), что предполагает выборочную публикацию результатов.

<sup>2</sup> Исследования из 3 были открытыми (Gallant et al и Rey et al), но на основании этих фактов рейтинг исследований не понижался.

<sup>3</sup> В 1 исследовании из 3 были непрямые сравнения тенофовира/эмтрицитабина/эфаверенза с ZDV/ламивудином/эфаверензом (Gallant et al), а 2 исследования из 3 (Gallant et al, Rey et al) проводились лишь в условиях развитых стран, но на основании этих фактов рейтинг исследований не понижался.

<sup>4</sup> Количество событий < 300 и/или широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>5</sup> Оценка приверженности/удержания на лечении/переносимости и оценка нежелательных явлений в открытых исследованиях подвержена погрешностям, и по этим исходам рейтинг был понижен.

<sup>6</sup> Все 3 исследования финансировались промышленностью, однако рейтинг по этому поводу не понижался: поскольку преимуществу изучавшегося препарата не были доказаны, погрешность не имеет большого значения.

<sup>7</sup> Ни одно из включенных исследований не опубликовало стандартные отклонения (SD) средних, поэтому одно и то же расчетное значение SD применялось ко всем исследованиям.

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять тенофовир вместо стафудина или зидовудина в схемах АРТ первого ряда? (Обсервационные исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, Knysz B, Antunes F, Reiss P, Lundgren JD. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006;20:1141-50.

Оценка качества		Краткое описание данных					Значение				
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Качество				
							Тенофовир или зидовудин	Эффект (95% ДИ)			
Иммунологический ответ (обсервационные данные) (отчетливее выражен при более высоких значениях)											
2	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности <sup>2</sup>	Нет	3618	20377	-	Среднее отклонение на 6,33 ниже (от ниже на 22,5 до выше на 9,84)	ВАЖНОЕ

<sup>1</sup> Данные одного исследования, в котором проводились два сравнения.

<sup>2</sup> Ни одно из включенных исследований не опубликовало стандартные отклонения (SD) средних, поэтому одно и то же расчетное значение SD применялось ко всем исследованиям.

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять зидовудин вместо ставудина в схемах АРТ первого ряда? (Рандомизированные клинические исследования)

**Место:** Многоцентровое

**Библиография:** 1. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo I study. *AIDS* 2000; 14:1171-80. 2. Eron JJ Jr, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, Swindells S, Sepulveda G, Bellos N, Rashbaum BC, Esinhart J, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M. A comparison of stavudine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS*. 2000; 14:1601-10. 3. French M, Amin J, Roth N, Carr A, Law M, Emery S, Drummond F, Cooper D; OzCombo 2 investigators. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:177-85. 4. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, Abrams L, Kleszczewski K, Cross A, McLaren C. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:399-403. 5. Geijo Martínez MP, Maciá Martínez MA, Solera Santos J, Barberá Farré JR, Rodríguez Zapata M, Marcos Sánchez F, Martínez Alfaro E, Cuadra García-Tenorio F, Sanz Moreno J, Moreno Mendaña JM, Beato Pérez JL, Sanz Sanz J; GECMEI. Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes con infección por VIH avanzada. *Rev Clin Esp* 2006; 206:67-76. 6. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, Williams VC, Shaefer MS, Pakes GE, Pappa KA, ESS40002 Study Team. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006; 7:85-98. 7. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dubé MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003; 349:2293-303. 8. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, Yangco B, Marlowe SI, Wright D, Cohen C, Cooley T, Mauney J, Uffelman J, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000; 14:1591-600. 9. Li T, Dai Y, Kuang J, Jiang Y, Han Y, Qiu Z, Xie J, Zuo L, Li Y. Three generic nevirapine-based antiretroviral treatments in Chinese HIV/AIDS patients: multicentric observation cohort. *PLoS One* 2008;3:e3918.

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Количество пациентов			Эффект			Качество				
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Зидовудин	Ставудин	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (период наблюдения 3 исследования — 48 недель, 1 исследование — 52 недели, 1 исследование — 96 недель<sup>1</sup>)</b>												
6	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Серьезная <sup>4</sup>	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	3/593 (0,5%)	5/586 (0,9%)	ОР 0,74 (от 0,18 до 2,93)	Меньше на 2 на 1000 (от уменьшения на 7 до увеличения на 16)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Клинический ответ (период наблюдения 3 исследований — 48 недель, 2 исследования — 52 недели)</b>												
7	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	8/360 (2,2%)	6/361 (1,7%)	ОР 1,26 (от 0,46 до 3,45)	Больше на 4 на 1000 (от уменьшения на 9 до увеличения на 41)	⊕○○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Тяжелые нежелательные явления (период наблюдения 3 исследований — 48 недель, 2 исследований — 52 недели)</b>												
9	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	137/680 (20,1%)	169/685 (24,7%)	ОР 0,85 (от 0,71 до 1,02)	Меньше на 37 на 1000 (от уменьшения на 72 до увеличения на 5)	⊕○○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

<b>Вирусологический ответ (период наблюдения 3 исследования — 48 недель, 1 исследование — 52 недели, 1 исследование — 96 недель)</b>												
10	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	396/771 (51,4%)	409/768 (53,3%)	ОР 0,97 (от 0,89 до 1,07)	Меньше на 16 на 1000 (от уменьшения на 59 до увеличения на 37)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (период наблюдения 3 исследований — 48 недель, 1 исследование — 52 недели, 1 исследование — 96 недель, 1 исследование — 144 недели)</b>												
12	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	632/1081 (58,5%)	585/1078 (54,3%)	ОР 1,08 (от 0,97 до 1,2)	Больше на 43 на 1000 (от уменьшения на 16 до увеличения на 109)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Иммунологический ответ (период наблюдения 3 исследования — 48 недель, 1 исследование — 52 недели, 1 исследование — 96 недель; отчетливее выражен при более высоких значениях)</b>												
10	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>2</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>5</sup>	771	768	-	Среднее отклонение на 9,61 ниже (от ниже на 36,82 до выше на 17,6)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
<b>Лекарственная устойчивость (период наблюдения — 96 недель)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>6</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Серьезная <sup>4</sup>	Нет	10/91 (11%)	6/83 (7,2%)	ОР 1,52 (от 0,58 до 4)	Больше на 38 на 1000 (от уменьшения на 30 до увеличения на 217)	⊕⊕⊕ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

**Передача ВИЧ половым путем — не сообщалось**

0	-	-	-	-	Нет	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-
---	---	---	---	---	-----	----------	----------	---	---

<sup>1</sup> Отдельные группы сравнения 3 исследований (Carr et al, French et al, Robbins et al) при подсчете исходов были учтены более одного раза. В общей сложности было 9 исследований.

<sup>2</sup> 6 из 9 исследований были открытыми, а в некоторых исследованиях отмечалась высокая частота выбытия из-под наблюдения, но на основании этих фактов рейтинг исследований не понижался.

<sup>3</sup> В 5 из 9 исследований были не прямые сравнения схем лечения.

<sup>4</sup> Количество событий < 300 и/или широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>5</sup> 7 из 9 исследований финансировались промышленностью, но некоторые одновременно финансировались конкурентами.

<sup>6</sup> Лишь в 1 исследовании (Kumar et al) опубликованы данные по лекарственной устойчивости, что предполагает выборочную публикацию результатов.

**Автор(ы):** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Дата:** 08-10-2009

**Вопрос:** Следует ли применять зидовудин вместо ставудина в схемах АРТ первого ряда? (Обсервационные исследования)

**Место:** Многоцентровые

**Библиография:** 1. George C, Yesoda A, Jayakumar B, Lal L. A prospective study evaluating clinical outcomes and costs of three NNRTI-based HAART regimens in Kerala, India. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:33-40. 2. Laurent C, Bourgeois A, Mpoudi-Ngolé E, Ciaffi L, Kouanfack C, Mougnotou R, Nkoué N, Calmy A, Koulla-Shiro S, Delaporte E. Tolerability and effectiveness of first-line regimens combining nevirapine and lamivudine plus zidovudine or stavudine in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:393-9. 3. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, Knyaz B, Antunes F, Reiss P, Lundgren JD. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006;20:1141-50. 4. Njoroge J, Reidy W, Johnston G, Attwa M, Kiguru J, Ngumo R, Wambua N, Chung MH. *Incidence of peripheral neuropathy among patients receiving HAART regimens containing stavudine vs. zidovudine in Kenya* [Abstract TUPEB179]. 5th Conference on HIV Pathogenesis and Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009. 5. Pazare AR, Khirsagar N, Gogtay N, Bajpai S. *Comparative study of incidence of hyperlactatemia/lactic acidosis in stavudine vs. AZT based regime* [Abstract TPPE0159]. XVII International AIDS Conference, Mexico City, Mexico, 3-8 August 2008.

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Количество пациентов		Эффект		Качество						
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Зидовудин	Ставудин	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (обсервационные данные)</b>												
1	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	8/85 (9,4%)	11/84 (13,1%)	ОР 0,72 (от 0,3 до 1,7)	Меньше на 37 на 1000 (от уменьшения на 92 до увеличения на 92)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

<b>Тяжелые нежелательные явления (обсервационные данные)</b>												
3	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	14/415 (3,4%)	383/1941 (19,7%)	ОР 0,42 (от 0,07 до 2,62)	Меньше на 114 на 1000 (от уменьшения на 184 до увеличения на 320)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Вирусологический ответ (обсервационные данные)</b>												
1	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Серьезная <sup>1</sup>	Нет	33/85 (38,8%)	49/84 (58,3%)	ОР 0,67 (от 0,48 до 0,92)	Меньше на 192 на 1000 (от уменьшения на 47 до уменьшения на 303)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (обсервационные данные)</b>												
2	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	112/137 (81,8%)	108/135 (80%)	ОР 1,02 (от 0,91 до 1,14)	Больше на 16 на 1000 (от уменьшения на 72 до увеличения на 112)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Иммунологический ответ (обсервационные данные) (отчетливые выражены при более высоких значениях)</b>												
2	Обсервационные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Публикационные ошибки <sup>2</sup>	13123	7423	-	Среднее отклонение на 16,4 ниже (от ниже на 19,39 до ниже на 13,41)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

Лекарственная устойчивость (обсервационные данные)												
1	Обсервационные исследования	Серьезные <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Серьезная <sup>1</sup>	Нет	4/85 (4,7%)	7/84 (8,3%)	ОР 0,56 (от 0,17 до 1,86)	Меньше на 37 на 1000 (от уменьшения на 69 до увеличения на 72)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

<sup>1</sup> Количество событий < 300 и/или широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>2</sup> 1 из 5 обсервационных исследований финансировались промышленностью, но некоторые одновременно финансировались конкурентами.

<sup>3</sup> Лишь в 1 исследовании (Laurent et al) опубликованы данные по лекарственной устойчивости, что предполагает выборочную публикацию результатов.

## Стратегии мониторинга для определения сроков изменения ART

Автор(ы): Lary William Chang, Jamal Harris

Дата: 12-08-2009

Вопрос: Следует ли в условиях ограниченных ресурсов использовать клинический мониторинг вместо иммунологического и клинического мониторинга для определения сроков изменения ART первого ряда у взрослых?

Место: Условия ограниченных ресурсов

Библиография: HBAC 2008; DART 2009

Оценка качества		Краткое описание данных							Значение			
		Количество пациентов			Эффект		Качество					
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Клинический мониторинг	Иммунологический и клинический мониторинг	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	Качество	
<b>Смерть (медиана периода наблюдения 3—5 лет)</b>												
2	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	?/2037 <sup>5</sup>	?/2027 <sup>5</sup>	ОР 1,35 (от 1,12 до 1,63)	-	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>СПИД-индикаторное заболевание — не сообщалось</b>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕВОЕ
<b>СПИД-индикаторное заболевание или смерть (медиана периода наблюдения 3—5 лет)</b>												
2	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>4</sup>	547/2037 (26,9%) <sup>5</sup>	414/2027 (20,4%) <sup>5</sup>	ОР 1,33 (от 1,16 до 1,51)	Большее на 58 на 1000 (от увеличения на 29 до увеличения на 88)	⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ

Серьезные нежелательные явления (медиана периода наблюдения 5 лет)														
1 <sup>7</sup>	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной противоречивости <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	?	?	1/1660 <sup>8</sup>	2/1656 <sup>8</sup>	ОР 1,12 (от 0,94 до 1,31)	-	⊕⊕OO НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ-ВОЕ
Необоснованный переход (переход на схему второго ряда при неопределяемой вирусной нагрузке) (медиана периода наблюдения 3—5 лет)														
1 <sup>7</sup>	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной противоречивости <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	15/377 (4%)	0/371 (0%)	ОР 30,5 (от 1,83 до 508)	-	⊕⊕OO НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ-ВОЕ		
Переход на схему второго ряда (медиана периода наблюдения 3—5 лет)														
2	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	серьезное <sup>9</sup>	Без серьезной противоречивости <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет <sup>4</sup>	331/2037 (16,2%)	365/2027 (18%)	ОР 1,73 (от 0,37 до 8,06)	Большее на 13 на 1000 (от уменьшения на 11 до увеличения на 127)	⊕⊕OO НИЗКОЕ			

<sup>1</sup> Неясны способы формирования случайной выборки и сокрытия порядка отнесения пациентов к той или иной группе; ослепление в обоих исследованиях было невозможным; анализ выбытия из-под наблюдения не был представлен в подробностях ни по одному из исследований, но абсолютные количества выбывших были относительно невелики.

<sup>2</sup> Заранее выбранные группы пациентов в программах ART с относительно хорошим обеспечением; однако рейтинг не понижался, поскольку исследование проводилось в условиях ограниченных ресурсов.

<sup>3</sup> Общее количество событий невелико.

<sup>4</sup> Опубликованы только тезисы, отсутствуют публикации в рецензируемых журналах; однако рейтинг не понижался, поскольку в тезисах/докладах на конференциях имелась большой объем данных.

<sup>5</sup> О количестве событий ни в одном из исследований не сообщалось. В исследовании DART смертность в группе клинического мониторинга составила 2,94/100 человеко-лет, в группе иммунологического и клинического мониторинга — 2,18/100 человеко-лет.

<sup>6</sup> В исследовании DART в группе клинического мониторинга было 6,94 события на 100 человеко-лет, в группе иммунологического и клинического мониторинга — 5,24 события на 100 человеко-лет. В исследовании HBAC в группе клинического мониторинга было 7,57 события на 100 человеко-лет, в группе иммунологического и клинического мониторинга — 5,97 события на 100 человеко-лет.

<sup>7</sup> Только исследование DART.

<sup>8</sup> О числе событий не сообщалось.

<sup>9</sup> Количество событий и точечные оценки сильно различались между двумя исследованиями.

Автор(ы): Larry William Chang, Jamal Harris

Дата: 12-08-2009

Вопрос: Следует ли в условиях ограниченных ресурсов использовать клинический мониторинг вместо вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга для определения сроков изменения ART первого ряда у взрослых?

Место: Условия ограниченных ресурсов

Библиография: HBAC 2008

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение					
		Количество пациентов	Эффект	Качество		Значение							
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность		Прочие соображения	Клинический мониторинг	Вирусологический, иммунологический и клинический мониторинг	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (медиана периода наблюдения 3 года)</b>													
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	?/377 <sup>5</sup>	?/368 <sup>5</sup>	ОР 1,58 (от 0,97 до 2,6)	-	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	
<b>СПИД-индикаторное заболевание — не сообщалось</b>													
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>СПИД-индикаторное заболевание или смерть (медиана периода наблюдения 3 года)</b>													
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	72/377 (19,1%) <sup>6</sup>	47/368 (12,8%) <sup>6</sup>	ОР 1,88 (от 1,25 до 2,84)	Больше на 99 на 1000 (от увеличения на 29 до увеличения на 194)	⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	

Необоснованный переход (переход на схему второго ряда при неопределяемой вирусной нагрузке) (медиана периода наблюдения 3 года)											
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	15/377 (4%)	OP 30,3 (от 1,82 до 504)	-	⊕⊕OO НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
Вирусологическая неудача лечения (медиана периода наблюдения 3 года)											
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	19/377 (5%)	OP 1,16 (от 0,6 до 2,19)	Больше на 7 на 1000 (от уменьшения на 17 до увеличения на 52)	⊕⊕OO НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
Переход на схему второго ряда (медиана периода наблюдения 3 года)											
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	17/377 (4,5%)	OP 2,37 (от 0,99 до 5,65)	Больше на 26 на 1000 (от уменьшения на 0 до увеличения на 88)	⊕⊕OO НИЗКОЕ	

<sup>1</sup> Неясны способы формирования случайной выборки и сокрытия порядка отнесения пациентов к той или иной группе; анализ выбытия из-под наблюдения не был представлен в подробностях, но абсолютное количество выбывших было относительно невелико; ослепление было невозможным.

<sup>2</sup> Заранее выбранные группы пациентов в программах АРТ с относительно хорошим обеспечением; однако рейтинг не понижался, поскольку исследование проводилось в условиях ограниченных ресурсов.

<sup>3</sup> Общее количество событий<sup>1</sup> невелико.

<sup>4</sup> Опубликованы только тезисы, отсутствуют публикации в рецензируемых журналах; однако рейтинг не понижался, поскольку в тезисах/докладах на конференциях имелся большой объем данных.

<sup>5</sup> О количестве событий не сообщалось.

<sup>6</sup> В группе клинического мониторинга было 7,57 события на 100 человеко-лет; в группе вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга — 4,80 события на 100 человеко-лет.

Автор(ы): Lary William Chang, Jamal Harris

Дата: 12-08-2009

Вопрос: Следует ли в условиях ограниченных ресурсов использовать клинический и иммунологический мониторинг вместо вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга для определения сроков изменения ART первого ряда у взрослых?

Место: Условия ограниченных ресурсов

Библиография: HВАС 2008

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение					
		Количество пациентов			Эффект				Качество				
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Клинический и иммунологический мониторинг	Вирусологический, иммунологический и клинический мониторинг		Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (медиана периода наблюдения 3 года)</b>													
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	?/371 <sup>5</sup>	?/368 <sup>5</sup>	ОР 1,14 (от 0,7 до 1,9)	-	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	
<b>СПИД-индикаторное заболевание — не сообщалось</b>													
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>СПИД-индикаторное заболевание или смерть (медиана периода наблюдения 3 года)</b>													
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	58/371 (15,6%) <sup>6</sup>	47/368 (12,8%)	ОР 1,28 (от 0,84 до 1,97)	Больше на 33 на 1000 (от уменьшения на 19 до увеличения на 108)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ	

Необоснованный переход (переход на схему второго ряда при неопределяемой вирусной нагрузке) (медиана периода наблюдения 3 года)												
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	очень резкая <sup>7</sup>	Нет <sup>4</sup>	0/371 (0%)	Не подается оценке	-	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	○○○○ КЛЮЧЕВОЕ	
<b>Вирусологическая неудача лечения (медиана периода наблюдения 3 года)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	26/371 (7%)	16/368 (4,3%)	ОР 1,61 (от 0,88 до 2,95)	Больше на 27 на 1000 (от уменьшения на 5 до увеличения на 85)	⊕○○○ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
<b>Переход на схему второго ряда (медиана периода наблюдения 3 года)</b>												
1	Рандомизированные исследования	серьезное <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	4/371 (1,1%)	7/368 (1,9%)	ОР 0,57 (от 0,17 до 1,92)	Меньше на 8 на 1000 (от уменьшения на 16 до увеличения на 18)	⊕○○○ НИЗКОЕ	

<sup>1</sup> Неясны способы формирования случайной выборки и сокрытия порядка отнесения пациентов к той или иной группе; анализ выбытия из-под наблюдения не был представлен в подробностях, но абсолютное количество выбывших было относительно невелико; ослепление было невозможным.

<sup>2</sup> Заранее выбранные группы пациентов в программах АРТ с относительно хорошим обеспечением; однако рейтинг не понижался, поскольку исследование проводилось в условиях ограниченных ресурсов.

<sup>3</sup> Общее количество событий невелико.

<sup>4</sup> Опубликованы только тезисы, отсутствуют публикации в рецензируемых журналах; однако рейтинг не понижался, поскольку в тезисах/докладах на конференциях имелся большой объем данных.

<sup>5</sup> О количестве событий не сообщалось.

<sup>6</sup> В группе клинического и иммунологического мониторинга было 5,97 события на 100 человеко-лет, в группе вирусологического, иммунологического и клинического мониторинга — 4,80 события на 100 человеко-лет.

<sup>7</sup> Общее число событий крайне мало.

Автор(ы): Larry William Chang, Jamal Harris

Дата: 14-09-2009

Вопрос: Следует ли в условиях ограниченных ресурсов использовать вирусологический, иммунологический и клинический мониторинг вместо иммунологического и клинического мониторинга для определения сроков изменения ART первого ряда у взрослых?

Место: Условия ограниченных ресурсов

Библиография: ARTLINC 2006, 2008

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Количество пациен- тов			Эффект				Качество			
Чис- ло ис- сле- до- ва- ний	Дизайн	Недо- статки дизайна	Проти- воречи- вость	Косвен- ность	Неопреде- ленность	Прочие сообра- жения	Вирусоло- гический, иммуноло- гический и клиничес- кий мони- торинг	Имму- нологиче- ский и клиничес- кий мони- торинг		Отно- ситель- ный (95% ДИ)	Абсолют- ный	
<b>Смерть (период наблюдения 12 месяцев)</b>												
1	Обсерва- ционные исследова- ния	Серьез- ные <sup>1</sup>	Без се- рьезной противо- речивос- ти	Без се- рьезной косвен- ности	Без се- рьезной неопреде- ленности	Нет	См. приме- чание <sup>2</sup>	См. при- мечание <sup>2</sup>	ОР 2,28 (от 0,76 до 6,79)	-	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ- ВОЕ
<b>Частота переходов</b>												
1	Обсерва- ционные исследова- ния	Серьез- ные <sup>3</sup>	Без се- рьезной противо- речивос- ти	Без се- рьезной косвен- ности	Без се- рьезной неопреде- ленности	Нет	236/6369 (3,7%)	340/13744 (2,5%)	ОР 1,60 (от 1,35 до 1,89) <sup>4</sup>	Больше на 15 на 1000 (от увеличе- ния на 9 до увеличения на 22)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	

<b>Время до перехода (7—18 месяцев)</b>											
1	Обсервационные исследования	Серьезные <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	?/6369 <sup>5</sup>	?/13744 <sup>5</sup>	ОР 1,38 (от 0,97 до 1,98)	-	⊕000 ОЧЕНЬ НИЗКОЕ
<b>Время до перехода (19—30 месяцев)</b>											
1	Обсервационные исследования	Серьезные <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	?/2701 <sup>5</sup>	?/6488 <sup>5</sup>	ОР 0,97 (от 0,58 до 1,6)	-	⊕000 ОЧЕНЬ НИЗКОЕ
<b>Время до перехода (31—42 месяца)</b>											
1	Обсервационные исследования	Серьезные <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	?/923 <sup>5</sup>	?/2802 <sup>5</sup>	ОР 0,29 (от 0,11 до 0,79)	-	⊕000 ОЧЕНЬ НИЗКОЕ
<b>Число лимфоцитов CD4 во время перехода</b>											
1	Обсервационные исследования	Серьезные <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Без серьезной косвенности	Без серьезной неопределенности	Нет	141 пациент	261 пациент	См. примечание <sup>6</sup>	-	⊕000 ОЧЕНЬ НИЗКОЕ

<sup>1</sup> Данные получены при анализе подгрупп; сравниваемые группы отбирались из разных сообществ.

<sup>2</sup> Не сообщались ни частота событий, ни риск.

<sup>3</sup> Сравнимые группы отбирались из разных сообществ; неполные данные о наблюдениях по многим пациентам.

<sup>4</sup> В программах с вирусологическим мониторингом частота переходов составила 3,2/100 человеко-лет (95% ДИ 2,2—2,6), в программах без него — 2,0/100 человеко-лет (95% ДИ 1,9—2,3) ( $p < 0,0001$ ); ОР здесь — соотношение частот.

<sup>5</sup> О количестве событий не сообщалось.

<sup>6</sup> В программах с вирусологическим мониторингом число лимфоцитов CD4 в момент перехода на схему второго ряда было 161 клетка/мкл, в программах без него — 102 клетки/мкл ( $p = 0,001$ ).

Что использовать в схемах второго ряда

Автор(ы): Humphreys E and Harris J

Дата: 21-08-2009

Вопрос: Следует ли сохранять ламивудин (ЗТС) в схемах АРТ второго ряда у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда?

Библиография: Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. Antiviral Therapy 2006;11(6):761-770.

Оценка качества										Значение		
Краткое описание данных										Качество		
Эффект										Качество		
Качество										Качество		
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Сохранение ламивудина в схеме второго ряда	Отсутствие ламивудина в схеме второго ряда (контроль)	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	Качество	
											Качество	
Смерть — не регистрировалась <sup>1</sup>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕ-ВОЕ
Прогрессирование заболевания — не регистрировалось												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕ-ВОЕ
Тяжелые нежелательные явления (период наблюдения 48 недель)												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>3</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>4</sup>	Серьезная <sup>5</sup> Нет	Нет	-	-	-	Не подается оценке <sup>2</sup>	⊕⊕○○	НИЗКОЕ
Приверженность/переносимость/удержание на лечении — не сообщалось												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕ-ВОЕ

<b>Вирусологический ответ (период наблюдения 48 недель; измерен как среднее уменьшение <math>\log_{10}</math> копий/мл РНК ВИЧ от исходного уровня; отчетливые выражены при более высоких значениях)</b>										
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>5</sup> Нет	28 <sup>6</sup>	27	-	Среднее отклонение на 0,4 ниже (от ниже на 0,87 до выше на 0,07)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
<b>Доля достигших ВН &lt; 50 копий/мл (период наблюдения 48 недель)</b>										
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>3</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>5</sup> Нет	38/65 (58,5%)	30/66 (45,5%)	ОР 1,29 (от 0,92 до 1,80)	Больше на 132 на 1000 (от уменьшения на 36 до увеличения на 364)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ
<b>Иммунологический ответ (период наблюдения 48 недель; измерен как медиана увеличения числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня; отчетливые выражены при более высоких значениях)</b>										
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>5</sup> Нет	65	66	-	Медиана повышения 11	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

- 1 В Таблице 1 есть указание на 1 смерть в группе без ламивудина среди пациентов, которым лечение было назначено, а затем отменено.
- 2 Сообщалось отношение числа несмертельных клинических нежелательных явлений в группе к общему числу нежелательных явлений (среди 49 участников). Более подробная информация не предоставлена. Между группами нет различий по этому показателю; 43/94 (45,7%) в группе с ламивудином и 51/94 (54,3%) в группе без ламивудина ( $p = 0,25$ ).
- 3 Исследование открытое, из-за чего рейтинг не снижался. Частичное финансирование промышленностью на ранних фазах исследования, что также не повлияло на рейтинг (низкий риск погрешности, поскольку результаты были не совсем в пользу изучаемого препарата).
- 4 Оптимизированные врачом схемы; пациенты не из стран с ограниченными ресурсами (а из 12 европейских стран).
- 5 Малое число событий или малое количество пациентов.
- 6 Представлены результаты по страте А — подгруппе пациентов лишь с одной ламивудин-содержащей схемой в анамнезе ( $n = 55$ ). Аналогичные результаты получены по страте В — подгруппе пациентов более чем с одной ламивудин-содержащей схемой в анамнезе ( $n = 76$ ). Среднее снижение РНК ВИЧ от исходного уровня составило  $1,4 \log_{10}$  копий/мл (95% ДИ 1,1—1,6) в группе с ламивудином и  $1,5$  (95% ДИ 1,2—1,7) в группе без ламивудина.
- 7 Отсутствуют SD или 95% ДИ (указана интерквартильная широта); невозможно установить среднее различие между группами, хотя медиана различия указана как статистически незначимая (+87 в группе с ламивудином по сравнению с 76 в группе без ламивудина,  $p = 0,41$ ).

**Вопрос:** Следует ли применять монотерапию ИП у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда?

**Библиография:** Arribas 2005; Arribas 2009a; Arribas 2009b; Cameron 2008; Delfraissy 2008; Guttman 2008; Katlama 2009; Nunes 2007; Singh 2007 & Waters 2008.

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Количество пациентов		Эффект		Качество						
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Монотерапия ИП	Комбинированная ART	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	Значение	
<b>Смерть (период наблюдения 96 недель)</b>												
2	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет <sup>4</sup>	3/207 (1,4%)	1/153 (0,7%)	ОР 1,46 (от 0,22 до 9,8)	Больше на 3 на 1000 (от уменьшения на 5 до увеличения на 58)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Клиническое прогрессирование заболевания — не сообщалось</b>												
0	-	-	-	-	-	Нет	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Серьезные нежелательные явления (степень тяжести 3 или 4; период наблюдения 1 исследования 24 недели, 4 исследований 48 недель, 2 исследований — 96 недель)<sup>5</sup></b>												
7	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	25/499 (5%)	26/472 (5,5%)	ОР 1,02 (от 0,5 до 2,07)	Больше на 1 на 1000 (от уменьшения на 28 до увеличения на 59)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

Приверженность/переносимость/удержание на лечении (доля оставшихся в группе рандомизации к концу исследования; период наблюдения 1 исследования 24 недели, 4 исследований — 48 недель, 2 исследования — 96 недель)												
8	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезных неопределенности	Нет	506/607 (83,4%)	448/529 (84,7%)	OP 0,99 (от 0,95 до 1,04)	Меньше на 8 на 1000 (от уменьшения на 42 до увеличения на 34)	⊕⊕⊕O СРЕДНЕЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Вирусологический ответ (доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ &lt; 50 копий/мл или иным самым низким значением; период наблюдения 6 исследований — 48 недель, 3 исследований — 96 недель)</b>												
9	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезных неопределенности	Нет	470/636 (73,9%)	460/560 (82,1%)	OP 0,94 (от 0,89 до 0,99)	Меньше на 49 на 1000 (от уменьшения на 8 до увеличения на 90)	⊕⊕⊕O СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Иммунологический ответ (измерен как среднее увеличение числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня; отчетливей выражен при более высоких значениях; период наблюдения 1 исследования — 24 недели, 2 исследований — 48 недель, 2 исследований — 96 недель)</b>												
5	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезных неопределенности	Нет	338	256	-	Данные не объединялись <sup>6</sup>	⊕⊕⊕O СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ

Лекарственная устойчивость (приобретенные основные мутации устойчивости к ИП; период наблюдения 4 исследований — 48 недель, 2 исследований — 96 недель)												
6	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	10/551 (1,8%)	4/470 (0,9%)	ОР 1,55 (от 0,48 до 5,01)	Большее на 5 на 1000 (от уменьшения на 4 до увеличения на 34)	НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

<sup>1</sup> Исследования открыты, из-за чего рейтинг не понижался, за исключением данных по тяжелым нежелательным явлениям, которые более подвержены погрешности в открытых исследованиях. 6 из 9 исследований финансировались промышленностью, еще 3 исследования имели неясный источник финансирования.

<sup>2</sup> Во всех исследованиях, кроме двух (Sametop 2008 и Delfraissy 2008), изучалась монотерапия у пациентов с подавленной репликацией вируса и/или ранее не получавших АРВ-препараты; не прямое сравнение с большими, которые бы получали активный ИП в схеме второго ряда после неудачи лечения по схеме первого ряда.

<sup>3</sup> Малое количество событий (< 300) и широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>4</sup> Некоторую озабоченность вызывает отсутствие четких данных по смертности, поскольку только в 2 исследованиях зарегистрированы смерти. Смерти, отмеченные в Sametop 2008 и Agibas 2009a, не были связаны с изучавшимися препаратами; предполагается, что в остальных исследованиях не было смертей (и смерть во всех этих исследованиях не была основным конечным критерием).

<sup>5</sup> Анализ в соответствии с назначаемым вмешательством проводился среди всех пациентов, которые хотя бы один раз получили исследуемый препарат. Разнородность в публикациях; используются термины «серьезные нежелательные явления» и «нежелательные явления, приведшие к отмене лечения»; данные Sametop 2008 не включены, потому что в статье говорится «3 пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений», но не указывается, в какой группе.

<sup>6</sup> Данные не сведены воедино из-за разнородности отчетов (медианы против средних арифметических) или отсутствия первичных цифр. Во всех исследованиях сообщалось о статистической незначимости различий между группами по иммунологическим критериям.

**Вопрос:** Следует ли применять атазанавир/ритонавир вместо лопинавира/ритонавира у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда?

**Библиография:** Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. 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;372:646-55. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Atazanavir/ritonavir vs. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral naïve HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week Efficacy and Safety. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA Meeting, October 25-28, 2008, Washington DC. Abstract H-1250d.

Оценка качества		Краткое описание данных						Значение				
		Количество пациен- ентов			Эффект				Качество			
Чис- ло ис- сле- дова- ний	Дизайн	Недо- статки дизайна	Проти- воречи- вость	Косвен- ность	Неопреде- ленность	Прочие сообра- жения	Атаза- навир/ ритона- вир	Лопина- вир/ рито- навир		Относи- тельный (95% ДИ)	Абсолют- ный	
Смерть (период наблюдения — 48 недель)												
1	Рандо- миро- ванные исследо- вания	Без се- рьезных недостат- ков <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	6/440 (1,4%)	6/443 (1,4%)	ОР 1,01 (от 0,33 до 3,1)	Больше на 0 на 1000 (от уменьше- ния на 9 до увеличения на 28)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ- ВОЕ
Тяжелые нежелательные явления (период наблюдения — 96 недель) <sup>4</sup>												
1	Рандо- миро- ванные исследо- вания	Серьез- ные <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	63/441 (14,3%)	50/437 (11,4%)	ОР 1,25 (от 0,88 до 1,77)	Больше на 29 на 1000 (от уменьше- ния на 14 до увеличения на 88)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ- ВОЕ

Клиническое прогрессирование заболевания — не сообщалось										КЛЮЧЕ- ВОЕ		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	КЛЮЧЕ- ВОЕ	
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (период наблюдения — 48 недель; вопросник по приверженности)</b>												
1	Ран-доминированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	330/440 (75%)	316/443 (71,3%)	ОР 1,05 (от 0,97 до 1,14)	Большее на 36 на 1000 (от уменьшения на 21 до увеличения на 100)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕ- ВОЕ
<b>Вирусологический ответ, доля пациентов с уровнем ВП &lt; 50 копий/мл (период наблюдения — 96 недель)</b>												
1	Ран-доминированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	308/440 (70%)	279/443 (63%)	ОР 1,08 (от 0,99 до 1,18) <sup>5</sup>	Большее на 54 на 1000 (от уменьшения на 7 до увеличения на 121)	⊕⊕⊕○○ СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Иммунологический ответ (период наблюдения — 96 недель; отчетливей выражен при более высоких значениях)</b>												
1	Ран-доминированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	440	443	-	Среднее отклонение на 21,2 ниже (от ниже на 43,3 до выше на 0,9) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○○ СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Лекарственная устойчивость (период наблюдения — 96 недель), регистрируемая как основная мутация устойчивости к ИП</b>												
1	Ран-доминированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	1/440 (2,3%)	0/443 (1,8%)	ОР 1,26 (от 0,5 до 3,16)	Большее на 5 на 1000 (от уменьшения на 9 до увеличения на 39)	⊕⊕⊕○○ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

- 1 Исследование открытое, финансировалось промышленностью. За открытость рейтинг не понижался, за исключением данных по тяжелым нежелательным явлениям и приверженности, которые более подвержены погрешности в открытых исследованиях.
- 2 В исследовании участвовали ранее не получавшие АРТ пациенты; непрямо сравнение с не получавшими ранее ИП больными, которые бы получали ИП в схеме второго ряда после неудачи лечения по схеме на основе ННИОТ.
- 3 Малое количество событий (< 300) и широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.
- 4 В публикациях указаны как «серьезные нежелательные явления». Однако в исследовании были участники, прекратившие лечение из-за поноса в группе лопинавира/ритонавира, и 3 участника, прекратившие лечение из-за желтухи/гипербилирубинемии в группе атазанавира/ритонавира.
- 5 Анализ в соответствии с назначаемым вмешательством включал пациентов, не завершивших лечение, и тех, у которых была возвратная вирусемия (время до утраты вирусологического ответа — алгоритм TLOVR). Через 48 недель данные, полученные по алгоритму TLOVR, и данные по числу подтвержденных вирусологических ответов (алгоритм CVR) были сходными: 343/440 для атазанавира/ритонавира и 338/443 для лопинавира/ритонавира (CVR) в сравнении с 343/440 для атазанавира/ритонавира и 337/443 для лопинавира/ритонавира (TOLVR). Алгоритм CVR классифицирует больных с возвратной вирусемией, у которых повторно произошло подавление репликации вируса, как ответивших на лечение. Алгоритм TLOVR определяет ответ по 2 измерениям: < 50 копий/мл с последующим поддержанием (без прекращения лечения и возвратной вирусемии).
- 6 Среднее увеличение числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня в обеих группах было одинаковым: 268 клеток/мкл в группе атазанавира/ритонавира в сравнении с 290 клетками/мкл в группе лопинавира/ритонавира на 96-й неделе.

**Вопрос:** Следует ли применять дарунавир/ритонавир вместо лопинавира/ритонавира у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда?

**Условия:**

**Библиография:** Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679-1688.

Оценка качества		Обобщение полученных данных							Значение			
		Количество пациентов			Эффект					Качество		
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Дарунавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир	Относительный (95% ДИ)		Абсолютный	
<b>Смерть (период наблюдения 96 недель)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Серьезная <sup>2</sup>	Нет	1/343 (0,3%)	5/346 (1,4%)	ОР 0,2 (от 0,02 до 1,72)	Меньше на 12 на 1000 (от уменьшения на 14 до увеличения на 10)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Тяжелые нежелательные явления (период наблюдения — 96 недель)<sup>4</sup></b>												
1	Рандомизированные исследования	Серьезные <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>3</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	34/343 (9,9%)	55/346 (15,9%)	ОР 0,62 (от 0,42 до 0,93)	Меньше на 60 на 1000 (от уменьшения на 11 до уменьшения на 92)	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

Клиническое прогрессирование заболевания — не сообщалось										КЛЮЧЕ- ВОЕ		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (период наблюдения — 96 недель; регистрировалось как число пациентов, все еще получающих препарат, назначенный при рандомизации<sup>6</sup>)</b>												
1	Рандомизи- рованные иссле- дования	Без серьезных недо- статков <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>3</sup>	Без се- рьезной неопреде- ленности	Нет	284/343 (82,8%)	265/346 (76,6%)	ОР 1,08 (от 1 до 1,17)	Больше на 61 на 1000 (от увеличения на 0 до увеличения на 130)	⊕⊕⊕⊕ СРЕД- НЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Вирусологический ответ, доля пациентов с РНК ВИЧ-1 &lt; 50 копий/мл (период наблюдения — 96 недель)</b>												
1	Рандомизи- рованные иссле- дования	Без серьезных недо- статков <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>3</sup>	Без се- рьезной неопреде- ленности	Нет	271/343 (79%)	246/346 (71,1%)	ОР 1,11 (от 1,02 до 1,21)	Больше на 78 на 1000 (от увеличения на 14 до увеличения на 149)	⊕⊕⊕⊕ СРЕД- НЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Иммунологический ответ (период наблюдения — 96 недель; отчетливее выражен при более высоких значениях)</b>												
1	Рандо- миро- ванные исследо- вания	Без серьезных недо- статков <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>3</sup>	Без се- рьезной неопреде- ленности	Нет	343	346	-	Не под- дается оценке <sup>6</sup>	⊕⊕⊕⊕ СРЕД- НЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Лекарственная устойчивость (период наблюдения — 96 недель) , регистрируемая как основная мутация устойчивости к ИП</b>												
1	Рандомизи- рованные иссле- дования	Без серьезных недо- статков <sup>1</sup>	Без серьезной противо- речивости	Серьез- ная <sup>3</sup>	Серьез- ная <sup>2</sup>	Нет	0/343 (0%)	0/346 (0%)	-	Не под- дается оценке <sup>7</sup>	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

- 1 Исследование открытое, финансировалось промышленностью. За открытость рейтинг не понижался, за исключением данных по тяжелым нежелательным явлениям.
- 2 Малое количество событий (< 300) и широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.
- 3 В исследовании участвовали ранее не получавшие АРТ пациенты; прямое сравнение с не получавшими ранее ИП больными, которые бы получали усиленный ИП в схеме второго ряда после неудачи лечения по схеме на основе ННИОТ.
- 4 В публикациях указаны как «любые серьезные нежелательные явления», «Любые нежелательных явлений, приведших к отмене препарата», в группе дарунавира/ритонавира было 19/343, в группе лопинавира/ритонавира — 35/346.
- 5 При апостериорном анализе подгрупп по приверженности, согласно самоотчетам больных, среди приверженных пациентов (соблюдаемость > 95% назначений) отмечалась одинаковая частота вирусологического ответа (< 50 копий/мл) в обеих группах (82 и 78% в группах дарунавира/ритонавира и лопинавира/ритонавира соответственно). Среди пациентов с субоптимальной приверженностью (< 95%), частота вирусологического ответа была 76% в группе дарунавира/ритонавира и 53% в группе лопинавира/ритонавира ( $p < 0,0001$ ).
- 6 Медиана изменения числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня составила 188 клеток/мкл в группе лопинавира/ритонавира и 171 клетку/мкл в группе дарунавира/ритонавира.
- 7 Среди пациентов с ВН > 50 копий/мл, которым при включении в исследование и после его окончания провели генотипирование, основные мутации устойчивости к ИП не выявлены.

**Вопрос:** Следует ли применять фосампренавир/ритонавир вместо лопинавира/ритонавира у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда?

**Условия:**

**Библиография:** Eron J, Yeni P, Gathe J 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 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-82.

Оценка качества		Краткое описание данных							Значение			
		Количество пациентов	Эффект		Качество							
Число исследований	Дизайн	Недостатки дизайна	Противоречивость	Косвенность	Неопределенность	Прочие соображения	Фосампренавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
<b>Смерть (медиана периода наблюдения — 48 недель)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	4/443 (0,9%)	1/444 (0,2%)	ОР 4,01 (от 0,45 до 35,73)	Больше на 7 на 1000 (от уменьшения на 1 до увеличения на 78)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Тяжелые нежелательные явления (медиана периода наблюдения — 48 недель; нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения)</b>												
1	Рандомизированные исследования	серьезное <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	53/436 (12,2%)	43/443 (9,7%)	ОР 1,25 (от 0,86 до 1,83)	Больше на 24 на 1000 (от уменьшения на 14 до увеличения на 81)	⊕⊕⊕⊕ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ

<b>Клиническое прогрессирование заболевания или смерть (медиана периода наблюдения — 48 недель)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	11/443 (2,5%)	11/444 (2,5%)	ОР 1 (от 0,44 до 2,29)	Меньше на 0 на 1000 (от уменьшения на 14 до увеличения на 32)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Приверженность/переносимость/удержание на лечении (медиана периода наблюдения — 48 недель; приверженность согласно подсчету таблеток, выраженная как медиана доли принятых доз)</b>												
1	Рандомизированные исследования	серьезное <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	427/443 (96,4%)	435/444 (98%)	ОР 0,98 (от 0,96 до 1,01)	Меньше на 20 на 1000 (от уменьшения на 39 до увеличения на 10)	⊕⊕⊕⊕ НИЗКОЕ	КЛЮЧЕВОЕ
<b>Иммунологический ответ (медиана периода наблюдения — 48 недель; измеренный как медиана увеличения числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня; отчетливее выражен при более высоких значениях)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	443	444	-	Не поддается оценке <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ
<b>Вирусологический ответ, доля пациентов с ВП &lt; 50 копий/мл (медиана периода наблюдения — 48 недель)</b>												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезной противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Без серьезной неопределенности	Нет	285/443 (64,3%)	288/444 (64,9%)	ОР 0,99 (от 0,9 до 1,09)	Меньше на 6 на 1000 (от уменьшения на 65 до увеличения на 58)	⊕⊕⊕⊕ СРЕДНЕЕ	ВАЖНОЕ

Лекарственная устойчивость (медиана периода наблюдения — 48 недель), регистрируемая как приобретенные основные мутации устойчивости к ИП												
1	Рандомизированные исследования	Без серьезных недостатков <sup>1</sup>	Без серьезных противоречивости	Серьезная <sup>2</sup>	Серьезная <sup>3</sup>	Нет	0/443 (0%)	0/444 (0%)	-	Не поддается оценке <sup>5</sup>	⊕⊕○○ НИЗКОЕ	ВАЖНОЕ

<sup>1</sup> Исследование открытое, финансировалось промышленностью. За открытость рейтинг не понижался, за исключением данных по тяжелым нежелательным явлениям и приверженности, которые более подвержены погрешности в открытых исследованиях.

<sup>2</sup> В исследовании участвовали ранее не получавшие АРТ пациенты; не прямое сравнение с не получавшими ранее ИП больными, которые бы получили ИП в схеме второго ряда после неудачи лечения по схеме первого ряда на основе ННИОТ.

<sup>3</sup> Малое количество событий (< 300) и широкий доверительный интервал, указывающий на возможность и вреда, и пользы.

<sup>4</sup> Медиана увеличения числа лимфоцитов CD4 от исходного уровня составила 176 клеток/мкл (интерквартильная широта 106—281) в группе FRV/ритонавира и 191 клеток/мкл (интерквартильная широта 124—287) в группе лопинавира/ритонавира.

<sup>5</sup> Среди 35 пациентов из обеих групп с неудачей лечения согласно протоколу, которым при включении в исследование и после его окончания провели генотипирование, основные мутации устойчивости к ИП не выявлены.

## 22. ЛІТЕРАТУРА

1. WHO. WHO antiretroviral treatment working group treatment white paper. 2010.
2. Siegfried NL UO, Rutherford GW. . Optimal time for initiation of antiretroviral therapy for asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. 2010(Issue 2 (In press)).
3. Severe P PJ, Fitzgerald D et al. . A randomized Clinical trial of Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-infected Patients with a CD4 Cell Count of 200-350 cells/mm<sup>3</sup> (CIPRATH-001). 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Fransisco2009.
4. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1133-44.
5. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
6. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *Aids.* 2007 Nov 30;21(18):2483-91.
7. Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F, Wood R. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS.* 2004 May 21;18(8):1159-68.
8. Wong KH, Chan KC, Cheng KL, Chan WK, Kam KM, Lee SS. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. *AIDS Patient Care STDS.* 2007 Feb;21(2):106-15.
9. UNAIDS. Cost Estimates: AIDS Financing and Economics. 2009.
10. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):48-57.
11. 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 randomised trial. *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
12. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *Jama.* 2008 Jul 23;300(4):423-30.
13. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 Jul;4(4):325-33.
14. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama.* 2008 Aug 6;300(5):555-70.

15. Gange SJ, Kitahata MM, Saag MS, Bangsberg DR, Bosch RJ, Brooks JT, et al. Cohort profile: the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). *Int J Epidemiol.* 2007 Apr;36(2):294-301.
16. Ngoma D, Makombe SD, Kamoto K, Harries AD. World Health Organization Clinical Stage 3 disease conditions in HIV-infected patients who start antiretroviral therapy in Malawi. *Trop Doct.* 2008 Jul;38(3):159-60.
17. Teck R, Ascurra O, Gomani P, Manzi M, Pasulani O, Kusamale J, et al. WHO clinical staging of HIV infection and disease, tuberculosis and eligibility for antiretroviral treatment: relationship to CD4 lymphocyte counts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Mar;9(3):258-62.
18. Edathodu J, Ali B, Alrajhi AA. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *Int J Infect Dis.* 2009 Mar;13(2):243-6.
19. Kassa E, Rinke de Wit TF, Hailu E, Girma M, Messele T, Mariam HG, et al. Evaluation of the World Health Organization staging system for HIV infection and disease in Ethiopia: association between clinical stages and laboratory markers. *AIDS.* 1999 Feb 25;13(3):381-9.
20. Annam V, Yelikar BR, Inamadhar AC, Palit A. Histopathological study of pruritic papular eruptions in HIV-infected patients in relationship with CD4, CD8 counts. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009 Jul-Sep;52(3):321-4.
21. Lakshmi SJ, Rao GR, Rao KA, Prasad PG, Kumar YH. Pruritic papular eruptions of HIV: a clinicopathologic and therapeutic study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Sep-Oct;74(5):501-3.
22. WHO. Guidance on Provider-Initiated HIV Testing And Counselling in Health Facilities. 2007.
23. Hoffmann CJ, Charalambous S, Sim J, Ledwaba J, Schwikkard G, Chaisson RE, et al. Viremia, resuppression, and time to resistance in human immunodeficiency virus (HIV) subtype C during first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 15;49(12):1928-35.
24. Amin J, Moore A, Carr A, French MA, Law M, Emery S, et al. Combined analysis of two-year follow-up from two open-label randomized trials comparing efficacy of three nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones for previously untreated HIV-1 infection: OzCombo 1 and 2. *HIV clinical trials.* 2003 Jul-Aug;4(4):252-61.
25. French M, Amin J, Roth N, Carr A, Law M, Emery S, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV clinical trials.* 2002 May-Jun;3(3):177-85.

26. Eron JJ, Jr., Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS*. 2000 Jul 28;14(11):1601-10.
27. Gathe J, Jr., Badaro R, Grimwood A, Abrams L, Kleczewski K, Cross A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dec 1;31(4):399-403.
28. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS*. 2000 Jun 16;14(9):1171-80.
29. Geijo Martínez MP MMM, Solera Santos J, Barberá Farré JR, Rodríguez Zapata M, Marcos Sánchez F, Martínez Alfaro E, Cuadra García-Tenorio F, Sanz Moreno J, Moreno Mendaña JM, Beato Pérez JL, Sanz Sanz J; GECMEI. .; . Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes con infección por VIH avanzada [Test comparative clinical efficacy and safety of four treatment guidelines highly active antiretroviral (TARGA) in patients with advanced HIV infection]. *Rev Clin Esp* 2006(206:67-76).
30. Kumar PN, Rodríguez-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-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med*. 2006 Mar;7(2):85-98.
31. Li T, Dai Y, Kuang J, Jiang J, Han Y, Qiu Z, et al. Three generic nevirapine-based antiretroviral treatments in Chinese HIV/AIDS patients: multicentric observation cohort. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e3918.
32. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2293-303.
33. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS*. 2000 Jul 28;14(11):1591-600.
34. The Adult Antiretroviral Treatment and Resistance Study Tshupo [database on the Internet]2009 [cited November 11, 2009]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00197613?term=Tshupo&rank=1>.
35. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *Jama*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.

36. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Feb;63(2):380-8.
37. 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.
38. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, Calabresi A, Izzo I, Carosi G, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):1127-9.
39. Towner W KH, LaRivie`re M et al. , editor. Efficacy of a once daily regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naive HIV infected patients: a pilot study. Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2004.
40. Vicente Soriano SK, Horacio Migrone et al, editor. Prospective randomised 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 Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2009 July 19th-22nd 2009; Capetown, South Africa.
41. Alexandra Calmy AN, J Lange, M Battegay, F de Wolf, P Reiss, B Hirschel, F Wit, and for the Swiss HIV Cohort Study and the Netherlands ATHENA Observational Cohort, editor. Nevirapine Administered Once Daily Is as Efficient as a Twice-daily Dosing. A Collaborative Cohort Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009; Boston.
42. Havlir DV, Koelsch KK, Strain MC, Margot N, Lu B, Ignacio CC, et al. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. *J Infect Dis.* 2005 Apr 1;191(7):1164-8.
43. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS.* 2008 May 31;22(9):1039-46.
44. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Oct 1;22(15):1951-60.
45. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, et al. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS.* 2006 May 12;20(8):1141-50.
46. Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, Furrer H, Cavassini M, Hasse B, et al. CD4+ T-cell count increase in HIV-1-infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2007;12(6):889-97.

47. Sanchez-de la Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients. *Clin Ther.* 2008 Feb;30(2):372-81.
48. Fernandez Lison L.C. PDLLE, Hevia Alonso A., Garrido Martinez M.T., Bocanegra Martin C. Cost-effectiveness analysis of tenofovir versus zidovudine in combination therapy with efavirenz and lamivudine for the treatment of HIV in naïve patients. *Farmacia Hospitalaria.* 2005(29):11-7.
49. Ayala Gaytan JJ dIGE, Garcia MC, Chavez SBV. Nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in HIV infected antiretroviral naïve patients. *Med Intern Mex* 2004(20:24).
50. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1752-9.
51. 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 naïve individuals. *HIV clinical trials.* 2002 May-Jun;3(3):186-94.
52. Sow PG BM, Diallo PD, Lo I, Ndiaye B, Gaye AM, editor. Efficacy and safety of lamivudine+zidovudine+efavirenz and lamivudine+zidovudine+nevirapine in treatment HIV1 infected patients. A retrospective cross study analysis. XVI International AIDS Conference; 2006 13-18 August 2006; Toronto, Canada.
53. van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, Kozal MJ, Novak RM, Chen L, et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV clinical trials.* 2008 Sep-Oct;9(5):324-36.
54. van Leth F, 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 randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004 Apr 17;363(9417):1253-63.
55. Clinicaltrials.gov. Comparison of Nevirapine and Efavirenz for the Treatment of HIV-TB co-Infected Patients (ANRS 12146 CARINEMO). 2009; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495326?term=ANRS+12146&rank=1>.
56. Evaluation of 4 New Simplified Antiretroviral Treatments in Naïve HIV-1 Infected Patients in Africa (ANRS 12115 DAYANA) [database on the Internet]2009. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00573001?term=DAYANA&rank=1>.

57. Rajesh L, Karunaianantham R, Narayanan PR, Swaminathan S. Antiretroviral drug-resistant mutations at baseline and at time of failure of antiretroviral therapy in HIV type 1-coinfected TB patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Nov;25(11):1179-85.
58. Sciences G. Viread prescribing information. 2010 (Revised 03/2010 )
59. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *Aids*. 2005 Jan 28;19(2):185-92.
60. Winston A, Pozniak A, Smith N, Fletcher C, Mandalia S, Parmar D, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS*. 2004 Feb 20;18(3):572-4.
61. Laureillard D, Prak N, Fernandez M, Ngeth C, Moeung S, Riel V, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med*. 2008 Aug;9(7):514-8.
62. Isaakidis P, Raguenaud ME, Phe T, Khim SA, Kuoch S, Khem S, et al. Evaluation of a systematic substitution of zidovudine for stavudine-based HAART in a program setting in rural Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Sep 1;49(1):48-54.
63. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther*. 2006;11(6):741-9.
64. Amoroso A. Antiretroviral-associated Drug Toxicities Leading to a Switch in Medication: Experience in Uganda, Kenya, and Zambia. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 25-28 February, 2007; Los Angeles 2007.
65. Fatu F, editor. Hematologic Changes Associated with Zidovudine after Single-drug Substitution from Stavudine in a Home-based AIDS Care Program in Rural Uganda. 15th CROI; 2008; Boston.
66. Bannister WP, Ruiz L, Cozzi-Lepri A, Mocroft A, Kirk O, Staszewski S, et al. Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. *AIDS*. 2008 Jan 30;22(3):367-76.
67. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):772-6.
68. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Apr 1;44(4):371-6.
69. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasirowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther*. 2007;12(3):325-33.

70. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med.* 2006 May;7(4):255-60.
71. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W. Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Curr HIV Res.* 2008 Jan;6(1):65-9.
72. Taiwo BO. Nevirapine toxicity. *Int J STD AIDS.* 2006 Jun;17(6):364-9; quiz 70.
73. Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N, et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naive patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med.* 2008 Jan;9(1):14-8.
74. Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL, et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis.* 2007 Dec;11(6):544-8.
75. Bonjoch A, Paredes R, Domingo P, Cervantes M, Pedrol E, Ribera E, et al. Long-term safety and efficacy of nevirapine-based approaches in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006 Apr;22(4):321-9.
76. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med.* 2008 Apr;9(4):221-6.
77. Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, Quiros-Roldan E, Lapadula G, Cologni G, et al. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf.* 2007;30(12):1161-9.
78. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS.* 2006 Nov 14;20(17):2233-6.
79. Manfredi R, Calza L. Safety issues about nevirapine administration in HIV-infected pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jul 1;45(3):365-8.
80. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaithongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Mangclaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med.* 2007 Sep;8(6):357-66.
81. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenal B, Palanivel V, Cecelia AJ, Muthu S, et al. Safety of switching to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy at elevated CD4 cell counts in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Aug 15;45(5):598-600.
82. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior

treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):933-40.

83. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15;35(5):538-9.
84. Feinberg J. Report from the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Lopinavir/r is superior to nevirapine in women who previously received single-dose nevirapine. *AIDS Clin Care*. 2009 Apr;21(4):33.
85. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read*. 2007 Feb;17(2):90-2, 9-104, C3.
86. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1488-95.
87. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV clinical trials*. 2007 May-Jun;8(3):164-72.
88. Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1581-5.
89. UNICEF WU. Towards Universal Access: Scaling up of priority HIV/AIDS interventions in the health sector: Progress report 20092009 [cited 2009 Nov 11, 2009]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/>.
90. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
91. Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 15;45(8):1093-101.
92. McComsey G, Loneragan JT. Mitochondrial dysfunction: patient monitoring and toxicity management. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Sep 1;37 Suppl 1:S30-5.
93. Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, Ngare D, Murphy R. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1;45(3):304-10.
94. van Griensven J, Zachariah R, Rasschaert F, Mugabo J, Atte EF, Reid T. Stavudine- and nevirapine-related drug toxicity while on generic fixed-dose antiretroviral treatment: incidence, timing and risk factors in a three-year cohort in Kigali, Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Sep 2.

95. Kallianpur AR, Hulgan T. Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics*. 2009 Apr;10(4):623-37.
96. van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Aug;101(8):793-8.
97. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 1;46(4):451-5.
98. Geddes R, Knight S, Moosa MY, Reddi A, Uebel K, Sunpath H. A high incidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-induced lactic acidosis in HIV-infected patients in a South African context. *S Afr Med J*. 2006 Aug;96(8):722-4.
99. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.
100. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, et al. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007 Oct 1;196(7):1044-52.
101. The antiretroviral pregnancy registry [database on the Internet]. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. 2009. Available from: [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf).
102. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS*. 2009 Nov 27;23(18):2415-23.
103. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*. 2009 Nov 27;23(18):2425-30.
104. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):479-86.
105. Kunz A, Frank M, Mugenyi K, Kabasinguzi R, Weidenhammer A, Kurowski M, et al. Persistence of nevirapine in breast milk and plasma of mothers and their children after single-dose administration. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jan;63(1):170-7.
106. Muro E, Droste JA, Hofstede HT, Bosch M, Dolmans W, Burger DM. Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug 1;39(4):419-21.

107. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7.
108. Arrive E, Kyabayinze DJ, Marquis B, Tumwesigye N, Kieffer MP, Azondekon A, et al. Cohort profile: the paediatric antiretroviral treatment programmes in lower-income countries (KIDS-ART-LINC) collaboration. *Int J Epidemiol*. 2008 Jun;37(3):474-80.
109. Flys TS, Mwatha A, Guay LA, Nakabiito C, Donnell D, Musoke P, et al. Detection of K103N in Ugandan women after repeated exposure to single dose nevirapine. *AIDS*. 2007 Oct 1;21(15):2077-82.
110. Flys TS, Donnell D, Mwatha A, Nakabiito C, Musoke P, Mmiro F, et al. Persistence of K103N-containing HIV-1 variants after single-dose nevirapine for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J Infect Dis*. 2007 Mar 1;195(5):711-5.
111. Wind-Rotolo M, Durand C, Cranmer L, Reid A, Martinson N, Doherty M, et al. Identification of nevirapine-resistant HIV-1 in the latent reservoir after single-dose nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis*. 2009 May 1;199(9):1301-9.
112. Coovadia H. Current issues in prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jul;4(4):319-24.
113. Coovadia A, Hunt G, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Barry G, et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):462-72.
114. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):135-47.
115. Lockman S, McIntyre JA. Reduction of HIV-1 drug resistance after intrapartum single-dose nevirapine. *Lancet*. 2007 Nov 17;370(9600):1668-70.
116. Chi BH, Sinkala M, Stringer EM, Cantrell RA, Mtonga V, Bulterys M, et al. Early clinical and immune response to NNRTI-based antiretroviral therapy among women with prior exposure to single-dose nevirapine. *AIDS*. 2007 May 11;21(8):957-64.
117. Lockman S, editor. Lopinavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabine is superior to nevirapine + tenofovir/emtricitabine for women with prior exposure to single-dose nevirapine: A5208 ("Octane"). 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 February 8-11 2009; Montreal, Canada.
118. Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Clarisse AB, Becquet R, et al. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):611-21.
119. Kuhn L, Semrau K, Ramachandran S, Sinkala M, Scott N, Kasonde P, et al. Mortality and virologic outcomes after access to antiretroviral therapy among a cohort of HIV-

infected women who received single-dose nevirapine in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Sep 1;52(1):132-6.

120. McIntyre JA MN, Gray GE, et al. Addition of short course combivir to single-dose viramune for the prevention of mother to child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil 2005.
121. Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, Cantrell RA, Kruse G, Chintu N, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet*. 2007 Nov 17;370(9600):1698-705.
122. Van Dyke R JG, Shapiro D, et al. . A Phase II Study of the Incidence of Nevirapine Resistance Mutations in HIV-infected Thai Women Receiving a Single Intrapartum Dose of NVP followed by a Postpartum Tail of ZDV/ddl or ZDV/ddl/LPV/r: IMPAACT P1032. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada 2009.
123. Farr S NJ, Ng'ombe T, et al. Addition of 7 Days of Zidovudine + Lamivudine to Peripartum Single-dose Nevirapine Effectively Reduces Nevirapine Resistance at 2 and 6 Weeks Post-partum in HIV-infected Mothers. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada 2009.
124. Lallemand M JG, Ngo-Giang-Huong N, et al. Efficacy and Safety of 1-Month Post-partum Zidovudine and Didanosine to Prevent HIV-1 Nevirapine Resistance Mutations following Intrapartum Single-dose Nevirapine. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada 2009.
125. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Coffie PA, et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):825-33.
126. Marra F BR, Galastri editor. GP120 induces directional migration of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Hepatology* 2007; 2007.
127. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1921-6.
128. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunato K, Phair J, et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1881-9.
129. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1062-9.

130. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS*. 2009;23(13):1707-15 10.097/QAD.0b013e32832b43f2.
131. Baleta A. Trial finds simultaneous HIV/tuberculosis treatment beneficial. *The Lancet infectious diseases*. 2008 Nov;8(11):669.
132. Middelkoop, editor. Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a high HIV prevalence community. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009.
133. Golub JE, Astemborski J, Ahmed M, Cronin W, Mehta SH, Kirk GD, et al. Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Dec 15;49(5):532-7.
134. Atun RA, Lebcir RM, Drobniewski F, McKee M, Coker RJ. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS*. 2007 Apr;18(4):267-73.
135. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther*. 2008;13(4):529-36.
136. Chang SY, Lin SW, Hung CC. Do we still need lead-in dosing of nevirapine in HIV-infected patients who are receiving rifampicin-containing antituberculous therapy? *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1452-3; author reply 3-4.
137. Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Jan;5(1):61-9.
138. N.B. Bhatt EB, I.V. Jani, L. Ciaffi, M. Luggli, R. Bastos, P. Samo Gudo, D. Arakaki, C. Michon, A. Calmy, M. Bonnet, and the ANRS 12146 Study Group, editor. Preliminary safety results of co-administration of nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV), and rifampicin (RMP) in HIV-tuberculosis (TB) co-infected patients in Maputo (Mozambique): CARINEMO-ANRS 12146 Trial. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009.
139. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553-60.
140. Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*. 2008 May 11;22(8):931-5.
141. Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenco MC, de Jesus Cda S, Goncalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir

400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig*. 2006;26(8):469-79.

142. L'Homme R F, Nijland HM, Gras L, Aarnoutse RE, van Crevel R, Boeree M, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):863-5.
143. WHO. Prioritizing Second-Line Antiretroviral Drugs for Adults and Adolescents: a Public Health Approach - Report of a WHO Working Group Meeting. Geneva: WHO2007 22 May 2007.
144. DHHS PoAGfAaADoHaHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents2009: Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
145. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1471-4.
146. Ebraert H, Salu P. Toxic uveitis caused by pharmacodynamic interactions of Rifabutin and protease inhibitors: a case report. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2007(303):57-60.
147. WHO. Operational guide for national tuberculosis control programmes on the introduction and use of fixed-dose combination drugs.2002: Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_CDS\\_TB\\_2002.308.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_TB_2002.308.pdf).
148. Coutinho A MJ, Ekwaru J, Were W, R Bunnell, Kaharuza F et al. , editor. Utility of Routine Viral Load, CD4 Cell Count, and Clinical Monitoring among HIV-infected Adults in Uganda: A Randomized Trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston.
149. Mugenyi P WSHJ, Munderi P , Gibb D , Kityo C , et al. , editor. Impact of routine laboratory monitoring over 5 years after antiretroviral therapy (ART) initiation on clinical disease progression of HIV-infected African adults: the DART trial final results 2009. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town.
150. Wilson D, Keiluhu AK, Kogrum S, Reid T, Seriratana N, Ford N, et al. HIV-1 viral load monitoring: an opportunity to reinforce treatment adherence in a resource-limited setting in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Jun;103(6):601-6.
151. Keiser O, Tweya H, Braitstein P, Dabis F, Macphail P, Boulle A, et al. Mortality after failure of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2009 Dec 9.
152. Keiser O, MacPhail P, Boulle A, Wood R, Schechter M, Dabis F, et al. Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2009 Oct;14(10):1220-5.
153. Phillips AN, Pillay D, Miners AH, Bennett DE, Gilks CF, Lundgren JD. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral

load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *Lancet*. 2008 Apr 26;371(9622):1443-51.

154. 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.
155. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS*. 2001 May 25;15(8):983-90.
156. NHMvOJWRMDS, editor. Validating clinical and immunological definitions of antiretroviral treatment failure in Malawi. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007.
157. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther*. 2006;11(6):761-70.
158. Sproat M, Pozniak AL, Peeters M, Winters B, Hoetelmans R, Graham NM, et al. The influence of the M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase on the virological outcome of highly active antiretroviral therapy regimens with or without didanosine. *Antivir Ther*. 2005;10(2):357-61.
159. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):646-55.
160. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
161. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
162. Pulido F, Estrada V, Baril JG, Logue K, Schewe K, Plettenberg A, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV clinical trials*. 2009 Mar-Apr;10(2):76-87.
163. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.

164. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006 Mar 21;20(5):711-8.
165. J Lundgren RP, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D Study. . 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, Canada2009.
166. S Lang M-KM, Cotte L. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: A case-control study nested within FHDH ANRSC04. . 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, Canada2009.
167. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):280-7.
168. Escobar I, Pulido F, Perez E, Arribas JR, Garcia MP, Hernando A. [Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Oct;24(8):490-4.
169. Cameron DW, da Silva Barbara A, Arribas Jose R, Myers Robert A, Bellos Nicholaos C, Gilmore N, et al. A 96/Week Comparison of Lopinavir/Ritonavir Combination Therapy Followed by Lopinavir/Ritonavir Monotherapy versus Efavirenz Combination Therapy. *J Infect Dis*. 2008;198(2):234-40.
170. Arribas J, JG, G. Fatkenheuer, M. Nelson, N. Clumeck, F. Pulido et al. ; 2009. The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. . 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town2009.
171. C Katlama VM, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al. . Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town.
172. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS*. 2008 Jan 30;22(3):385-93.
173. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*. 2009 Jan 28;23(3):279-91.
174. Elliott JH, Lynen L, Calmy A, De Luca A, Shafer RW, Zolfo M, et al. Rational use of antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: optimizing regimen sequencing and switching. *AIDS*. 2008 Oct 18;22(16):2053-67.

175. Evaluation of Three Strategies of Second-line Antiretroviral Treatment in Africa (Dakar - Bobo-Dioulasso - Yaoundé) (2LADY) [database on the Internet]2009. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00928187?term=2LADY&rank=1>.
176. Murphy R SH, et al, editor. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 nucleoside analogues as second-line ART in Protease-inhibitor naïve adults in South Africa: Outcomes and Adverse Effects. . 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008 February 3-6, 2008; Boston.
177. M Hull DMea, editor. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 September 12-15, 2009; San Francisco.
178. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Nov 1;52(3):382-6.
179. Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, Sension MG, Wohl DA, Liao Q, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Apr;25(4):395-403.
180. 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 randomised trials. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.
181. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Oct;24(10):1275-80.
182. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV clinical trials*. 2007 Jul-Aug;8(4):213-20.
183. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*. 2009;69(4):477-503.
184. 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.
185. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):355-65.

186. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther*. 2009 Apr;31(4):692-704.
187. 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.
188. Llibre JM, Santos JR, Puig T, Molto J, Ruiz L, Paredes R, et al. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):909-13.
189. Poveda E, Anta L, Blanco JL, Perez-Elias MJ, Garcia F, Leal M, et al. Etravirine resistance associated mutations in HIV-infected patients failing efavirenz or nevirapine in the Spanish antiretroviral resistance database. *AIDS*. 2010 Jan 6.
190. Geretti AM. Shifting paradigms: the resistance profile of etravirine. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Oct;62(4):643-7.
191. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chantratita W. Evaluating the role of etravirine in the second-line antiretroviral therapy after failing an initial non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen in a resource-limited setting. *Curr HIV Res*. 2008 Sep;6(5):474-6.
192. Tibotec Therapeutics icwtUSFaDA. Dear Healthcare Professional letter2009: Available from: [http://www.tibotectherapeutics.com/tibotectherapeutics/documents/INTELENCE\\_DHCP.pdf](http://www.tibotectherapeutics.com/tibotectherapeutics/documents/INTELENCE_DHCP.pdf).
193. WHO. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings 2008. Available from: [http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev\\_care/OMS\\_EPP\\_AFF\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
194. DiClemente RJ, Wingood GM, Del Rio C, Crosby RA. Prevention interventions for HIV positive individuals. *Sex Transm Infect*. 2002 Dec;78(6):393-5.
195. King-Spooner S. HIV prevention and the positive population. *Int J STD AIDS*. 1999 Mar;10(3):141-50.
196. WHO HADWHO. Priority Interventions HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. 2009.
197. Kalichman SC, Cain D, Ketch J, Hill J. Patterns of sexual risk behavior change among sexually transmitted infection clinic patients. *Arch Sex Behav*. 2005 Jun;34(3):307-19.
198. Margolin A, Avants SK, Warburton LA, Hawkins KA, Shi J. A randomized clinical trial of a manual-guided risk reduction intervention for HIV-positive injection drug users. *Health Psychol*. 2003 Mar;22(2):223-8.

199. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW, Kidder D. HIV risk reduction among African-American women who inject drugs: a randomized controlled trial. *AIDS Behav.* 2003 Mar;7(1):73-86.
200. WHO. WHO Three I's Meeting: Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV  
Report of a Joint World Health Organization, HIV/AIDS and TB Department Meeting. Geneva, Switzerland 2008.
201. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet.* 2010 Apr 10;375(9722):1278-86.
202. Mitchell SK, Kelly KJ, Potgieter FE, Moon MW. Assessing social preparedness for antiretroviral therapy in a generalized AIDS epidemic: a diffusion of innovations approach. *AIDS Behav.* 2009 Feb;13(1):76-84.
203. Orrell C. Antiretroviral adherence in a resource-poor setting. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005 Nov;2(4):171-6.
204. Sodergard B, Hofer S, Halvarsson M, Sonnerborg A, Tully MP, Lindblad AK. A structural equation modeling approach to the concepts of adherence and readiness in antiretroviral treatment. *Patient Educ Couns.* 2007 Jul;67(1-2):108-16.
205. Tabarsi P, Saber-Tehrani AS, Baghaei P, Padyab M, Mansouri D, Amiri M, et al. Early initiation of antiretroviral therapy results in decreased morbidity and mortality among patients with TB and HIV. *J Int AIDS Soc.* 2009;12(1):14.
206. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE.* 2009;4(5):e5575.
207. Lawn SD, Harries AD, Wood R. Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Jan;5(1):18-26.
208. WHO. TOWARDS UNIVERSAL ACCESS Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector 2009 Progress Report. 2009.
209. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet.* 2001 Apr 14;357(9263):1149-53.
210. Pao D, Pillay D, Fisher M. Potential impact of early antiretroviral therapy on transmission. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 May;4(3):215-21.

211. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010 Jan 9;375(9709):123-31.
212. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):817-24.
213. Effectiveness of HIV Viral Load Monitoring of Patient Outcome in Resource-Poor Settings [database on the Internet]2009 [cited February 28, 2010]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929604?term=Saag&cntry1=AF:ZM&rank=1>.
214. Monitoring Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-infected Parents in Thailand [database on the Internet]2009 Last Updated: September 14 [cited February 18, 2010]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00162682?term=Lallemant&cntry1=SE:TH&rank=4>.
215. Antiretroviral Treatment Simplified Follow-up Management Assessment (ANRS 12110 STRATALL)  
[database on the Internet]2008 Last Updated: April 16, 2008. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301561?term=Laurent&cntry1=AF:CM&rank=1>.
216. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):102-8.
217. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1035-40.
218. Smit C, van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Feb 1;47(2):221-5.
219. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):1054-8.
220. Chen TY, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(10):1605-15.
221. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, et al. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther*. 2005;10(7):779-90.
222. Roche. Copegus (ribavirin, USP) prescribing information. 2010.

223. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 May 1;45(1):123-5.
224. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, Borucki MJ, Lissen E, Sulkowski M, et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Oct;49(10):3997-4008.
225. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Dec;62(6):1365-73.
226. Montes Ramírez ML RZM. Report of three cases of hyperlactacidemiae/lactic acidosis after treatment of hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in HIV coinfected patients *Rev Clin Esp*. 2002;202:543-5.
227. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.
228. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
229. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438-50.
230. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):451-9.
231. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):22-31.







За дополнительной  
информацией обращаться  
по адресу:

Всемирная организация  
здравоохранения  
Департамент по ВИЧ/СПИДу

World Health Organization  
Department of HIV/AIDS

20, avenue Appia  
1211 Geneva 27  
Switzerland

E-mail: [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

ISBN 978 92 4 459976 1

