

# Современная антиретровирусная терапия

А.В. Кравченко<sup>✉</sup>, В.В. Малеев

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Аннотация

В статье представлен обзор клинических рекомендаций по современной антиретровирусной терапии. В настоящее время современные предпочтительные схемы антиретровирусной терапии 1-й линии представляют собой комбинации 2 или 3 антиретровирусных препаратов (АРВП) в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки и, как правило, включают препараты II поколения (ингибиторы интегразы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы). Эти схемы обладают высокой эффективностью и хорошим генетическим барьером при развитии мутаций резистентности ВИЧ. Ингибиторы протеазы ВИЧ используют в качестве альтернативных режимов. Преимущества имеют схемы с наименьшим количеством и спектром побочных эффектов, отсутствием влияния на метаболические процессы и минимальными лекарственными взаимодействиями. Переключение пациентов на инъекционные режимы терапии с кратностью введения препаратов 1 раз в 2 месяца позволяет существенно повысить качество жизни пациентов и, соответственно, приверженность их лечению. Разработка и внедрение в клиническую практику АРВП новых классов обеспечивает подавление репликации ВИЧ у большинства пациентов, имеющих штаммы ВИЧ, устойчивые к препаратам основных групп АРВП (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, современные режимы лечения, причины неэффективности терапии

**Для цитирования:** Кравченко А.В., Малеев В.В. Современная антиретровирусная терапия. Терапевтический архив. 2023;95(12):1044–1051.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202499

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Current antiretroviral therapy: A review

Alexey V. Kravchenko<sup>✉</sup>, Viktor V. Maleyev

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

## Abstract

The article presents an overview of clinical recommendations for current antiretroviral therapy. Currently, the current preferred first-line antiretroviral therapy regimens are combinations of 2 or 3 antiretroviral drugs (ARVs) in one tablet with a frequency of administration 1 time per day and, as a rule, include drugs of the 2nd generation (integrase inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). These schemes have high efficiency and a good genetic barrier in the development of HIV resistance mutations. HIV protease inhibitors are used as alternative regimens. Schemes with the least number and spectrum of side effects, no effect on metabolic processes and minimal drug interactions have advantages. Switching patients to injectable therapy regimens with a frequency of administration of drugs once every 2 months can significantly improve the quality of life of patients and, accordingly, adherence to their treatment. The development and introduction of new classes of ARVs into clinical practice ensures the suppression of HIV replication in most patients with HIV strains resistant to drugs of the main groups of ARVs (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors).

**Keywords:** HIV infection, antiretroviral therapy, current treatment regimens, causes of ineffective therapy

**For citation:** Kravchenko AV, Maleyev VV. Current antiretroviral therapy: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1044–1051.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202499

В последние годы в России эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается напряженной несмотря на то, что показатель заболеваемости в 2021 г. по сравнению с 2019 г. снизился на 25% (41,72 и 55,65 на 100 тыс. населения соответственно). В 2021 г. диагноз ВИЧ-инфекции впервые установлен у 61 098 граждан России, умерли 34 093 больных ВИЧ-инфекцией, то есть прирост количества людей, живущих с ВИЧ, в России за год составил 27 005 человек.

На диспансерном учете в 2021 г. состояли 803 796 ВИЧ-инфицированных россиян, из которых 82,2% (660 821 человек) получали антиретровирусную терапию (АРТ). При этом у 79,9% больных, получавших АРТ, регистриро-

вали неопределяемый уровень РНК ВИЧ, что свидетельствовало об эффективности лечения [1].

Основной целью АРТ является предотвращение заболеваемости и смертности, обусловленных ВИЧ. Эффективная АРТ позволяет подавить репликацию РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вирусная нагрузка) ниже 20–50 копий/мл (порог определения тест-систем) и сохранять неопределяемый уровень РНК ВИЧ-1 в течение многих лет. Стойкое подавление вирусной нагрузки позволяет организму человека постепенно восстанавливать количественные и функциональные параметры иммунной системы, в результате чего улучшается качество жизни пациента, снижается риск

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. специализированного научно-исследовательского отд. по профилактике и борьбе со СПИДом. E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7857-3763

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по науке. ORCID: 0000-0002-8508-4367

<sup>✉</sup>Alexey V. Kravchenko. E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7857-3763

Viktor V. Maleyev. ORCID: 0000-0002-8508-4367

развития как вторичных, так и сопутствующих заболеваний и увеличивается продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ [2].

Кроме того, в результате эффективной АРТ существенно снижается риск передачи ВИЧ половым партнерам, детям, рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами, и медицинским работникам в случае возникновения аварийной ситуации при оказании медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией. Широкое использование АРТ, ее высокая эффективность позволяют снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и распространенность вируса в популяции [2].

В настоящее время назначение АРТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания, количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки. Чем раньше будет назначена АРТ, тем больше вероятность восстановления иммунной системы и снижения риска прогрессирования вторичных и сопутствующих заболеваний [3–5].

В исследованиях START и TEMPRANO оценивали оптимальное время для начала АРТ [6, 7]. В обоих исследованиях показано, что начало АРТ при количестве CD4+ Т-лимфоцитов более 500 клеток/мкл существенно снижало заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией, которые рандомизированы в группу отложенного начала АРТ (до снижения количества CD4-клеток). Как правило, существует прямая корреляционная связь между восстановлением количества CD4+ лимфоцитов и их числом перед началом АРТ, поэтому при их исходном количестве менее 350 клеток/мкл показано незамедлительное начало АРТ [3–5].

В большинстве существующих рекомендаций по АРТ у больных ВИЧ-инфекцией специалисты выделяют схемы первого, второго и так далее ряда (линии) и схемы резерва (схемы спасения) [5].

Среди схем АРТ 1-й линии выделяют предпочтительные, альтернативные схемы и режимы для особых категорий больных [4, 5].

В настоящее время в арсенале врачей имеется более 30 антиретровирусных препаратов (АРВП) с различным механизмом действия.

1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ: абакавир (ABC), диданозин (DDI), зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), ставудин (d4T), тенофовир (ТДФ), тенофовира алафенамид (ТАФ), фосфазид (ФАЗТ), эмтрицитабин (FTC).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ: доравирин (DOR), невирапин (NVP), рилпивирин (RPV), элсульфавирин (ESV), этравирин (ETR).
3. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ: атазанавир (ATV), дарунавир (DRV), индинавир (IDV), лопинавир (LPV), нелфинавир (NFV), ритонавир (RTV), саквинавир (SQV), типранавир (TPV), фосампренавир (FPV).
4. Ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ: биктегравир (BIC), долутегравир (DTG), каботегравир (CAB), ралтегравир (RAL), элвитегравир (EVG).
5. Блокаторы процесса прикрепления ВИЧ к клетке и процесса подтягивания вирусной частицы с последующим слиянием мембран (процесс фузии) и проникновением генетического материала вируса в клетку: маравирик (MVC) – блокатор CCR5-рецепторов, энфувиргид (ENF) – блокатор процесса фу-

зии, ибализумаб (IZB) – моноклональные антитела к CD4-рецептору на поверхности клеток, фостемсавир (FTR) – блокатор gp120, при помощи которого вирус прикрепляется к клетке.

6. Ленакапавир (GS-6207) – ингибитор репликации ВИЧ путем стабилизации и последующего предотвращения функционального расщепления его капсида (внутренняя оболочка вируса вокруг генетического материала) в инфицированных клетках.
7. Ислатравир (MK-8591, EFdA) – первый представитель нового антиретровирусного класса нуклеозидных ингибиторов транслोकации обратной транскриптазы (НИОТТ). EFdA прочно связывается с консервативным гидрофобным карманом в обратной транскриптазе ВИЧ-1, препятствует транслोकации удлинённого ДНК-праймаера, что приводит к немедленному обрыву цепи. Препарат обладает очень высокой аффинностью к обратной транскриптазе ВИЧ, сниженной чувствительностью к дезаминированию, что обеспечивает длительный период полувыведения препарата из клетки.

Необходимо отметить, что ряд препаратов в настоящее время используют редко либо вовсе не применяют (DDI, d4T, NVP, FPV, IDV, NFV, SQV, ENF), препарат ритонавир назначают только в сочетании с другими ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r, TPV/r) в качестве фармакологического усилителя (бустера). Другим бустерным препаратом является кобицистат (Cobi), который применяют только вместе с ИП (DRV/Cobi) или ИИ (EVG/Cobi). Препараты ибализумаб, фостемсавир, ленакапавир, ислатравир и дарунавир, усиленный кобицистатом, не зарегистрированы на территории Российской Федерации (июнь 2023 г.).

В лечении больных ВИЧ-инфекцией сложилась уникальная ситуация, обусловленная большим количеством АРВП с различным механизмом действия. В настоящее время пациент вынужден принимать препараты в течение всей жизни, поэтому успех АРТ зависит не только от эффективности схемы лечения, но и от количества принимаемых таблеток, кратности их приема, безопасности терапии и в итоге от приверженности пациентов лечению.

В 1980–90-е годы апробированы различные варианты подходов к лечению больных ВИЧ-инфекцией, начиная с монотерапии препаратом ZDV и битерапии (ZDV+DDI, ZDV+ЗТС, другие сочетания препаратов). В конце 1990-х годов доказана высокая эффективность режимов АРТ, состоящих не менее чем из 3 АРВП. При назначении именно таких схем АРТ у большинства больных ВИЧ-инфекцией удалось достичь полного подавления репликации вируса [2]. Определенную аналогию можно провести между терапией больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, для лечения которого используют схемы, включающие 4 и более противотуберкулезных препарата с различным механизмом действия. Разработка и успешное внедрение в клиническую практику схем АРТ позволило создать препараты подобных классов и для других хронических вирусных заболеваний, в частности для хронического вирусного гепатита С. В результате применения терапевтических режимов, состоящих из 2–3 препаратов прямого противовирусного действия, у 95–98% больных хроническим вирусным гепатитом С достигнут устойчивый вирусологический ответ, который в настоящее время приравнивают к полному излечению [8].

Большинству пациентов, впервые начинающих АРТ, как правило, рекомендуют трехкомпонентную схему, включающую 2 препарата из группы НИОТ (ТДФ+FTC, ТДФ+ЗТС, ТАФ+FTC, ABC+ЗТС, ZDV+ЗТС, ЗТС+ФАЗТ) в сочетании с

ННИОТ (DOR, EFV, ESV, RPV), или с ИИ (BIC, DTG, EVG/Cobi, RAL), или с ИП (ATV, ATV/r, DRV/r, DRV/Cobi, LPV/r). При выборе препаратов предпочтение отдают комбинированным формам, включающим 2 или 3 препарата в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки [2–5].

В качестве третьего препарата в составе схемы АРТ рекомендуют препараты II поколения ННИОТ (DOR или ESV) или ИИ (BIC или DTG), обладающие хорошим генетическим барьером к развитию мутаций резистентности (табл. 1) [5].

### Схемы АРТ, включающие 2 НИОТ+ННИОТ

Первым исследованием, в котором провели прямое сравнение двух схем АРТ, включавших 2 НИОТ+ННИОТ в виде режима в одной таблетке, было исследование Single-Tablet Regimen [9]. Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость схем RPV/TDF/FTC и EFV/TDF/FTC у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не принимавших АРТ.

Спустя 96 нед терапии у 77,9% больных, получавших в составе схемы АРТ RPV, и у 72,4%, получавших EFV, уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл ( $p=0,076$ ).

В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировали препарат элсульфавирин (ESV) – новый отечественный ННИОТ ВИЧ II поколения [10]. В 2022 г. зарегистрирована комбинированная форма, включающая 3 препарата в 1 таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки (ESV/TDF/FTC). Мы провели оценку эффективности и безопасности отечественной схемы АРТ, включающей ФАЗТ+3ТС+ESV, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапии [11, 12].

Неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<50 копий/мл) через 24 и 60 нед лечения достигнут у 95,4 и 95,3% пациентов, а прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов составил 62 и 190 клеток/мкл соответственно. Ни у одного пациента схема ФАЗТ+3ТС+ESV не отменена из-за неэффективности лечения. Только у 4 пациентов через 24–36 нед схема АРТ изменена частично (у 2 пациентов) или полностью из-за развития нежелательных явлений (НЯ), которые, возможно, связаны с получаемой терапией, при этом во всех случаях эффективность лечения сохранялась [11].

Доравирин (DOR) – ННИОТ II поколения – относят к препаратам с хорошим генетическим барьером. Так, в двух крупных исследованиях DRIVE-FORWARD и DRIVE-HEAD у 747 ранее не получавших лечения больных среди пациентов из групп терапии DOR через 4 года наблюдения неэффективность лечения отмечена у 11,1%, при этом мутации резистентности к DOR выявлены только у 1,6% больных [13].

Таким образом, схемы на основе ННИОТ (которые включают DOR, ESV, EFV или RPV+2 НИОТ) могут быть рекомендованы значительной части пациентов, хотя препараты EFV и RPV имеют низкий барьер резистентности. При исходно высоком уровне РНК ВИЧ комбинация EFV с ABC+3ТС может быть недостаточно эффективной. Среди препаратов данного класса наиболее высокая частота побочных эффектов, связанных с центральной нервной системой (ЦНС), зарегистрирована при применении EFV. В качестве режима терапии в одной таблетке в Российской Федерации зарегистрированы комбинации TDF/FTC/EFV, TDF/3ТС/EFV, TDF/FTC/ESV и DOR/3ТС/TDF. Сочетание RPV/TDF/FTC имеет меньше НЯ, чем TDF/FTC/EFV, и более благоприятное влияние на обмен липидов. Однако у RPV/TDF/FTC более низкая вирусологическая эффективность у пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ более 100 тыс. копий/мл и числом CD4 меньше 200 клеток/мкл. ESV и DOR обладают лучшей переносимостью со стороны

**Таблица 1. Предпочтительные, альтернативные и приемлемые препараты для схем АРТ первого ряда**

**Table 1. Preferred, alternative and acceptable first-line antiretroviral therapy regimens**

Градация препаратов	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные	TDF (TAF**), или ABC+FTC, или 3ТС	ИИ DTG или BIC ННИОТ DOR или ESV ННИОТ EFV, или RPV, или NVP
Альтернативные*	ФАЗТ, или ZDV+FTC, или 3ТС	ИИ RAL или EVG+Cobi ИП ATV/r, или DRV/r, или LPV/r, ATV
Приемлемые	DDI+FTC или 3ТС	FPV/r, SQV/r

\*Для особых групп пациентов альтернативные препараты и схемы могут быть предпочтительными; \*\*в России зарегистрирован для лечения ВИЧ-инфекции только в виде комбинированных препаратов (EVG/Cobi/TAF/FTC и BIC/TAF/FTC).

ЦНС по сравнению с EFV, а DOR – еще и более благоприятным влиянием на профиль липидов крови, чем DRV/r и EFV. DOR также имеет меньше потенциальных лекарственных взаимодействий, чем EFV или RPV, и в отличие от RPV вирусологическая эффективность DOR не снижается у пациентов с высоким уровнем РНК ВИЧ и низким количеством CD4+-лимфоцитов. Использование в схемах АРТ DOR не связано с увеличением массы тела, в отличие от EFV или DRV/r [13].

### Схемы АРТ на основе ИП ВИЧ

В настоящее время в международных рекомендациях в качестве схемы АРТ на основе ИП присутствует режим, не зарегистрированный на территории Российской Федерации (июнь 2023 г.) и включающий в одной таблетке DRV/Cobi/FTC/TAF [3, 4]. В рекомендациях Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского в составе альтернативных режимов указаны схемы АРТ, содержащие ИП (ATV/r, DRV/r, LPV/r или не усиленный ритонавиром ATV) [5]. В настоящее время усиленные ИП обладают максимально высоким генетическим барьером (особенно DRV/r), и при неэффективности режима АРТ устойчивость вируса к препаратам этого класса развивается исключительно редко [14].

Открытое исследование III фазы ARTEMIS посвящено изучению эффективности и безопасности DRV/r по сравнению с LPV/r в составе схемы АРТ 1-й линии [15].

Через 192 нед лечения схема АРТ, включавшая DRV/r, эффективнее схемы, содержащей LPV/r, поскольку доля пациентов с уровнем вирусной нагрузки в плазме менее 50 копий/мл выше в группе DRV/r (68,8% по сравнению с 57,2%;  $p=0,002$ ), иммунологический ответ у пациентов обеих групп сопоставим.

Поскольку в большинстве случаев ИП применяются в сочетании с ритонавиром (комбинации ИП с Cobi в России не зарегистрированы), они существенно влияют на метаболические процессы и имеют высокую частоту лекарственных взаимодействий по сравнению с другими классами АРВП. Пациентам, которым необходимо сроч-

но начать АРТ, DRV/r может быть подходящим выбором, потому что уровень передающейся резистентности к ИП низкий, а DRV/r имеет высокий генетический барьер для вируса. ATV/r, как и DRV/r, относительно мало влияет на метаболические процессы, однако в рандомизированном клиническом исследовании в группе пациентов, получавших ATV/r, чаще регистрировали отмену препарата в связи с НЯ (гипербилирубинемия) по сравнению с пациентами групп DRV/r или RAL [16].

Таким образом, в определенных клинических ситуациях больным ВИЧ-инфекцией в качестве стартового режима можно рекомендовать назначение схемы АРТ на основе ИП (в первую очередь DRV/r) [3–5].

### Схемы АРТ на основе ИИ

В настоящее время в большинстве рекомендаций в качестве режима АРТ 1-й линии указаны ИИ II поколения (BIC и DTG), поскольку генетический барьер у этих препаратов выше, чем у ИИ I поколения (EVG/Cobi и RAL). В исследовании ACTG5257 прямое сравнение эффективности схем АРТ, включавших усиленные ИП (ATV/r или DRV/r) или ИИ I поколения (RAL), показало сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность всех режимов в течение 144 нед терапии с некоторым преобладанием доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ среди больных группы RAL. Вместе с тем при вирусологической неэффективности лечения мутации резистентности вируса в группах пациентов, получавших ИП, регистрировали в 2–3 раза реже, чем среди больных группы RAL. Ни у одного из пациентов не обнаружены мутации резистентности к ИП, что свидетельствует о высоком генетическом барьере современных препаратов этой группы [16].

Схемы АРТ, включающие ИИ II поколения (DTG и BIC), имеют более высокий барьер для резистентности и содержат меньше таблеток, чем схемы, содержащие ИИ I поколения (EVG или RAL). В трех крупных рандомизированных исследованиях более 1000 пациентов получали трехкомпонентную АРТ на основе DTG+2 НИОТ [17–19]. В группах сравнения пациенты получали 2 НИОТ+EFV, RAL или DRV/r соответственно. Через 96 нед терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<50 копий/мл) отмечали у 80–81% больных, получавших DTG, тогда как в группах сравнения доля таких пациентов была либо существенно меньше – 72% (EFV;  $p<0,05$ ) и 68% (DRV/r;  $p<0,05$ ), либо сопоставима с основной группой – 76% (RAL).

Эффективность и безопасность препарата BIC (ингибитора ИИ II поколения) вполне соответствовали показателям DTG, что продемонстрировано в течение 144 нед в двух исследованиях III фазы у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения. В исследовании 1489 препарат BIC в составе схемы с фиксированной комбинацией (BIC/TAF/FTC) сравнивали с другой комбинацией (ABC/3TC/DTG), а в исследовании 1490 схему BIC/TAF/FTC сравнивали с DTG в сочетании с TAF/FTC [20, 21].

Результаты исследований показали, что схемы на основе BIC (эффективность 91%) не уступают режимам, включающим DTG (93%), а резистентность вируса, возникающую при лечении, регистрировали очень редко при использовании схем тройной терапии. Кроме того, передача вируса, резистентного к BIC и DTG, встречается крайне редко. Учитывая эффективность и хорошую переносимость, а также высокий барьер резистентности схем, содержащих BIC и DTG, эти режимы рекомендуют пациентам, которым АРТ назначают до получения результатов теста

на резистентность (например, при быстром начале АРТ после постановки диагноза).

Одним из новых направлений в стартовых схемах АРТ является упрощение режима терапии до двух препаратов: ИИ+НИОТ (DTG+3TC). В исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 проведено сравнение эффективности традиционного трехкомпонентного (DTG+TDF/FTC) и двухкомпонентного (DTG+3TC) режимов. Все препараты принимали 1 раз в день. В оба идентичных исследования суммарно включены 1433 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, не получавших ранее АРТ [22].

По результатам объединенного анализа через 144 нед исследования схема АРТ, включавшая два препарата (DTG+3TC), не менее эффективна по сравнению с трехкомпонентным режимом (DTG+TDF/FTC). Через 3 года терапии критериям вирусологической неудачи, согласно протоколу исследования, соответствовали 12 пациентов группы DTG+3TC и 9 – группы DTG+TDF/FTC. При этом ни у одного пациента не выявили мутаций резистентности ВИЧ к ИИ и/или НИОТ, возникших во время лечения.

Применение двухкомпонентного режима АРТ, включающего ИИ II поколения (DTG+3TC), в качестве стартовой схемы лечения может быть реализовано только при проведении теста на резистентность до начала терапии (отсутствие главных мутаций резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП), при исходном уровне РНК ВИЧ менее 500 тыс. копий/мл и отсутствии гепатита В. Поскольку в России в рутинной практике до начала лечения тест на резистентность ВИЧ не проводят, применение двухкомпонентного режима АРТ, как правило, рекомендуют для упрощения схемы лечения после достижения неопределяемого уровня РНК ВИЧ [5].

Особый интерес представляет комбинация инъекционных форм нового ИИ каботегавира (САВ) и RPV. В исследовании ATLAS сделано сравнение САВ+RPV, вводимых внутримышечно 1 раз в месяц, и схемы, включавшей DTG+2 НИОТ. Через 96 нед терапии обе схемы одинаково высокоэффективны (более чем у 90% пациентов РНК ВИЧ меньше 50 копий/мл). Большинство НЯ, обусловленных лечением, в группе САВ+RPV связаны с реакциями в местах введения препаратов и, как правило, имели легкую степень тяжести [23]. В продолжение исследования ATLAS проведено исследование ATLAS 2M, в котором показана равная эффективность терапии САВ+RPV при введении препаратов 1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца [24]. Клинические исследования II фазы завершил новый отечественный инъекционный препарат пролонгированного действия VM1500-LAI, созданный на основе элсульфавирина [12].

В настоящее время в завершающую стадию вступили исследования двухкомпонентного режима АРТ, включающего препарат нового класса НИОТТ ислатравир (EFdA) и ННИОТ (DOR).

### Критерии неэффективности АРТ

Поскольку все АРВП являются препаратами прямого противовирусного действия, наиболее точный критерий неэффективности (или эффективности) терапии – динамика количества РНК ВИЧ в плазме крови. АРТ считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) в следующих случаях [2, 5, 14].

- Вирусологические критерии.

- Отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови менее 400 копий/мл ( $2,6 \lg_{10}$ ) через 12–16 нед или 50 копий/мл ( $1,7 \lg_{10}$ ) через 24 нед после начала лечения. Необходимо отметить, что при использовании схем АРТ на основе ИИ отмечают быстрое сни-

жение РНК ВИЧ и более чем у 80% пациентов через 12 нед терапии регистрируют неопределяемый уровень РНК ВИЧ.

- Повышение РНК ВИЧ свыше 1000 копий/мл ( $3,0 \log_{10}$ ) в двух повторных исследованиях с интервалом не менее 4 нед, если до этого достигнут неопределяемый уровень.
- Иммунологические критерии.
  - Отсутствие повышения количества CD4+-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение 1 года лечения. Динамика прироста числа CD4+-лимфоцитов часто зависит от их исходного количества. При количестве CD4+-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (особенно менее 50 клеток/мкл) прирост числа клеток может быть очень небольшим, несмотря на отсутствие репликации ВИЧ.
  - Снижение количества CD4+-лимфоцитов менее уровня, отмеченного до начала АРТ, или более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения.
- Клинические критерии.
  - Появление новых или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 нед после начала лечения). Клинический критерий является наименее точным, поскольку при исходно низком количестве CD4+-лимфоцитов от нескольких месяцев до 1-2 лет может сохраняться вероятность развития вторичных заболеваний, несмотря на вирусологическую эффективность лечения. Необходимо помнить о синдроме восстановления иммунной системы в результате вирусологически и иммунологически эффективной терапии.

Не следует рассматривать в качестве достоверных признаков неэффективности АРТ снижение количества CD4+-лимфоцитов и/или повышение уровня РНК ВИЧ, если исследования этих показателей были проведены менее чем через 4 нед после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации.

При получении лабораторных результатов, свидетельствующих о неэффективности терапии, для их подтверждения исследование следует повторить с интервалом не менее 4 нед.

### Причины вирусологической неудачи

Среди причин, приводящих к вирусологической неудаче терапии, как правило, выделяют причины, связанные с пациентом, обусловленные непосредственно вирусом или назначенным режимом АРТ [2–5, 14].

Причины, связанные с пациентом (неполная приверженность терапии):

- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на приверженность (например, злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем, психические расстройства, нейрокогнитивные нарушения);
- социальные факторы (семья, жилье, работа и др.);
- нерегулярные визиты в клинику, прерывание АРТ, отсутствие или недостаточная консультативная поддержка специалистами;
- стоимость и доступность АРВП, в том числе ограниченный выбор современных лекарств, наличие побочных эффектов при приеме препаратов, большое количество таблеток и/или частота приема.

Причины, обусловленные ВИЧ:

- наличие первичной резистентности ВИЧ к ряду лекарственных препаратов при отсутствии возможно-

сти проведения теста на резистентность до начала лечения;

- предшествующая вирусологическая неудача лечения с развитием мутаций резистентности вируса к лекарственным препаратам;
  - высокий уровень РНК ВИЧ (больше 100 тыс. или 500 тыс. копий/мл) до начала лечения (некоторые схемы могут быть менее эффективными при высоких уровнях РНК ВИЧ).
- Причины, связанные с выбором режима АРТ:
- субоптимальная фармакокинетика лекарственных препаратов (например, особенности всасывания в кишечнике, метаболизм или проникновение в резервуары вируса);
  - субоптимальная вирусологическая активность назначенной схемы;
  - отсутствие в схеме АРТ препаратов с высоким генетическим барьером резистентности;
  - снижение эффективности из-за предшествующего применения неоптимальных схем АРТ;
  - требования к приему АРТ-препаратов натощак или вместе с пищей. В отдельных случаях (например, при использовании схемы RPV/TDF/FTC) специально оговаривается калорийность пищи (до 1000 калорий при совместном приеме с АРТ);
  - наличие лекарственных взаимодействий с сопутствующими лекарствами или пищевыми добавками, которые могут снижать концентрацию АРВП в крови;
  - самостоятельное приобретение пациентом несертифицированных лекарственных препаратов, не разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

Часто причины вирусологической неудачи можно выявить, но в ряде случаев они не очевидны. Важно определить причины вирусологической неудачи, поскольку подходы к последующей терапии могут отличаться в зависимости от причины.

### Ведение пациентов с вирусологической неудачей

При неэффективности или потере эффективности ранее проводимой АРТ рекомендуется выполнение теста на определение резистентности ВИЧ к АРВП. Если это невозможно, рекомендуется смена всех трех препаратов [2–5, 14].

Если в составе схемы АРТ первого ряда пациент получал 2 НИОТ (ABC+3ТС или TDF+FTC либо 3ТС), то при вирусологической неэффективности лечения наиболее часто отмечают развитие мутации резистентности M184V (устойчивость вируса к FTC и 3ТС). В таком случае сохраняется чувствительность вируса к ABC, DDI, ставудину, а к ZDV, ФАЗТ и TDF даже повышается. В качестве 2 НИОТ второго ряда можно использовать сочетания ABC, TDF+ZDV или ФАЗТ, ZDV, ABC+DDI. При использовании в составе схемы АРТ второго ряда препаратов TDF, ZDV или ФАЗТ желательно не отменять 3ТС, поскольку при сохранении мутации M184V чувствительность вируса к этим препаратам возрастает [14].

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРТ второго, третьего и последующих рядов целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к АРВП. Новая схема АРТ может включать два полностью активных препарата, если хотя бы один из них обладает высоким барьером резистентности, например ИИ II поколения DTG или усиленный ИП DRV/r. ИИ ВІС, который доступен только в комбинированной таблетке с TAF+FTC, также облада-



**Таблица 2. Выбор третьего препарата в схемах АРТ второго ряда****Table 2. Selection of the third drug in second-line antiretroviral therapy**

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
	основные	альтернативные (в порядке приоритетности)
DTG	ATV/r, DRV/r, LPV/r	ННИОТ
EFV	DTG	ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или ETR, DOR, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
DOR, или ESV, или NVP, или RPV	DTG	ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
ATV, или ATV/r, или LPV/r, или FPV/r, или SQV/r	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP, или ИП DRV/r, или ИИ (BIC, RAL либо EVG+Cobi), или MVC
DRV/r	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP, или ИИ (BIC, RAL либо EVG/Cobi), или MVC
RAL или EVG+Cobi	DTG	ННИОТ ESV, DOR, ETR, EFV, NVP. ИП ATV/r, DRV/r, LPV/r, или MVC

ет высоким барьером резистентности. Если один из этих препаратов полностью активен, их можно комбинировать с 2 НИОТ, если хотя бы один из них полностью активен. В качестве альтернативы, если и ИИ II поколения, и усиленный ИП полностью активны, их можно использовать в комбинации, и они будут высокоэффективны у пациентов с вирусологической неудачей без НИОТ. Если отсутствует возможность включить в схему АРТ полностью активный препарат с высоким барьером резистентности, следует включить в схему лечения три полностью активных препарата [2–5, 14].

При невозможности проведения теста на резистентность выбор третьего препарата в схеме АРТ возможен эмпирически на основании знаний о предшествующих режимах терапии. Рекомендации по выбору третьего препарата в схеме АРТ второго ряда представлены в табл. 2 [5, с изменениями, 14].

Препараты группы ИП используются в схемах второго и последующих рядов только в бустированном виде. Все они, кроме ATV/r, применяются не менее 2 раз в сутки. Существуют данные, что DRV/r в режиме 800/100 мг также может применяться однократно у пациентов, ранее получавших терапию и не имеющих мутаций, вызывающих резистентность к DRV.

Не следует добавлять один эффективный АРВП к схеме с вирусологической неудачей, поскольку это редко приводит к полному подавлению репликации ВИЧ, вследствие чего вероятно развитие резистентности ВИЧ уже ко всем препаратам текущей схемы лечения.

Основная цель изменения режима терапии – снижение уровня РНК ВИЧ менее 20–50 копий/мл. У пациентов с вирусологической неудачей крайне важно обеспечить пост-

янную поддержку приверженности до и после изменения режима АРТ.

При смене схемы АРТ у пациента с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В/ВИЧ при выборе нового режима терапии следует продолжать прием АРВП, активных в отношении вируса гепатита В. Прекращение приема этих препаратов может привести к реактивации вируса гепатита В и серьезному поражению печени.

Для отдельных пациентов, длительно получавших различные схемы АРТ и имеющих широкую лекарственную устойчивость, полное подавление репликации ВИЧ может быть недостижимо. В таких случаях целесообразно продолжить АРТ с выбором режима с минимальной токсичностью для сохранения количества CD4 и замедления клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции. Также следует рассмотреть вопрос о включении пациента в клиническое исследование препаратов с иным механизмом действия или спектром мутаций резистентности [2–5, 14].

Прекращение или краткосрочное прерывание АРТ может привести к быстрому увеличению уровня РНК ВИЧ, снижению количества CD4+-лимфоцитов и повышению риска клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, поэтому при вирусологической неудаче подобная стратегия неприемлема.

Появление симптомов нарушений со стороны ЦНС на фоне вирусологически эффективной АРТ (неопределяемый уровень РНК ВИЧ в плазме) может свидетельствовать о ее поражении непосредственно ВИЧ. У пациентов, как правило, выявляют подострую неврологическую симптоматику, нейрокогнитивные нарушения, изменения на магнитно-резонансной томографии и аномальные результаты анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) с характерным лимфоцитарным плеоцитозом. Определение содержания РНК ВИЧ в СМЖ показывает более высокие (или определяемые) концентрации в ликворе, чем в плазме. В большинстве случаев обнаруживают наличие мутаций резистентности вируса в СМЖ. Тестирование лекарственной устойчивости ВИЧ в СМЖ может быть использовано для изменения схемы лечения в соответствии с принципами, изложенными выше, с учетом степени проникновения АРВП через гематоэнцефалический барьер [25].

При появлении симптоматики со стороны ЦНС (особенно при количестве CD4+-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл) необходимо исключить вторичные заболевания, при которых также может кратковременно возрастать содержание РНК ВИЧ в ликворе. Возможно случайное обнаружение бессимптомного временного повышения уровня РНК ВИЧ в СМЖ, похожего на вирусологическую вспышку. При таких ситуациях обычно изменение схемы АРТ не требуется [3, 5, 14].

При выборе новой схемы АРТ для пациента с вирусологической неудачей решающее значение для прогнозирования вирусологической эффективности имеет наличие в новом режиме терапии по крайней мере двух полностью активных АРВП (если хотя бы один из них обладает высоким барьером резистентности). Полностью активный препарат, как ожидается, будет обладать бескомпромиссной активностью после рассмотрения анамнеза АРТ пациента, текущих и предыдущих результатов теста на резистентность, а также при наличии АРВП с иным спектром мутаций резистентности (по сравнению с препаратом, который пациент получал ранее) или препарата с новым механизмом действия. К таким препаратам относят ибализумаб (моноклональные антитела к CD4-рецепторам), фостемсавир (блокатор gp120) и ленакапавир (нарушает функцию

капсида вируса). Необходимо отметить, что ленакапавир – препарат пролонгированного действия, который вводят 1 раз в 6 месяцев. Несмотря на довольно высокий генетический барьер развития резистентности у ИИ II поколения (BIC и DTG), к этим препаратам также возможно появление комплекса мутаций, приводящих к устойчивости вируса [14]. Поэтому при подтвержденной неэффективности схемы АРТ следует провести анализ возможных причин неудачи. Чаще всего она связана с нарушением приверженности пациента к приему препаратов, в связи с чем сначала следует исключить причины, не связанные с устойчивостью вируса к принимаемым препаратам.

### Заключение

В настоящее время современные предпочтительные схемы АРТ 1-й линии представляют собой комбинации 2 или 3 АРВП в одной таблетке с кратностью приема 1 раз в сутки и, как правило, включают ИИ или ННИОТ II поколения. Эти схемы обладают высокой эффективностью и хорошим генетическим барьером при развитии мутаций резистентности ВИЧ. ИП используют в качестве альтернативных режимов. Преимущества имеют схемы с наименьшим количеством и спектром НЯ, отсутствием влияния на метаболические процессы и минимальными лекарственными взаимодействиями. Переключение на инъекционные режимы терапии с кратностью введения препаратов 1 раз в 2 месяца позволяет существенно повысить качество жизни пациентов и, соответственно, приверженность их лечению.

### Список сокращений

АРВП – антиретровирусные препараты  
 АРТ – антиретровирусная терапия  
 ИИ – ингибиторы интегразы  
 ИП – ингибиторы протеазы  
 НИОТ – нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы  
 НИОТТ – нуклеозидные ингибиторы транслокации обратной транскриптазы  
 ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
 НЯ – нежелательные явления  
 СМЖ – спинномозговая жидкость  
 ФАЗТ – фосфазид  
 ЦНС – центральная нервная система  
 АВС – абакавир  
 ATV – атазанавир  
 BIC – биктегравир  
 CAB – каботегравир  
 Cobi – кобицистат  
 DDI – диданозин  
 DOR – доравирин  
 DRV – дарунавир  
 DTG – долутегравир

Разработка и внедрение в клиническую практику АРВП новых классов обеспечивают подавление репликации ВИЧ у большинства пациентов, имеющих штаммы ВИЧ, устойчивые к препаратам основных групп АРВП (НИОТ, ННИОТ, ИП, ИИ).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ENF – энфувиртид  
 ESV – элсульфавирин  
 ETR – этравирин  
 EVG – элвитегравир  
 FPV – фосампренавир  
 FTC – эмтрицитабин  
 FTR – фостемсавир  
 IDV – индинавир  
 IZB – ибализумаб  
 LPV – лопинавир  
 MVC – маравирик  
 NFV – неффинавир  
 NVP – невирапин  
 RAL – ралтегравир  
 RPV – рилпивирин  
 RTV – ритонавир  
 SQV – сакинавир  
 TAF – тенофовира алафенамид  
 TDF – тенофовир  
 TPV – типранавир  
 ZDV – зидовудин

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. Режим доступа: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=21796](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796). Ссылка активна на 21.11.2023 [О sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2022. Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=21796](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796). Accessed: 21.11.2023 (in Russian)].
- ВИЧ-инфекция и СПИД (Серия «Национальное руководство»). 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [VICH-infektsiia i SPID (Seriiia «Natsional'noe rukovodstvo»). 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. VV Pokrovskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-3-2020-VIC-1-696
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). March 23, 2023. Available at: [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov). Accessed: 21.11.2023.
- Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. Version 11.1. October, 2022. European AIDS Clinical Society. Available at: <http://www.eacsociety.org>. Accessed: 21.11.2023.
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний

- ний, химиофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2022;12(4):3-107 [Pokrovsky VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues.* 2022;12(4):3-107 (in Russian)].
6. INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. DOI:10.1056/NEJMoa1506816
  7. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22. DOI:10.1056/NEJMoa1507198
  8. European Association for the Study of the Liver; Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-218. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.018
  9. Рахманова А.Г., Кравченко А.В. Первый, зарегистрированный в Российской Федерации, комбинированный антиретровирусный препарат с приемом один раз в сутки. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2014;6(3):78-85 [Rakhmanova AG, Kravchenko AV. He first antiretroviral drug combination licensed for STR use in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2014;6(3):78-85 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2014-6-3-78-85
  10. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., и др. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель. *Журнал инфектологии.* 2018;10(2):76-82 [Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, et al. Efficacy and safety of novel Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elvitegravir in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study. *Journal Infectology.* 2018;10(2):76-82 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82
  11. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., и др. Результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией отечественной схемой АРТ в течение 60 недель. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021;11(3):90-5 [Kravchenko AV, Pokrovskaya AV, Kuimova UA, et al. Results of treatment of patients with HIV infection with the domestic ART scheme for 60 weeks. *Epidemiology and infectious diseases. Current Issues.* 2021;11(3):90-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.3.90-5
  12. Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровская А.В. 25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023;12(2):75-82 [Kravchenko AV, Yurin OG, Pokrovskaya AV. 25 years of the use of domestic original antiretroviral drugs in first-line ART regimens of HIV-infection. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2023;12(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82
  13. Molina JM, Orkin Ch, Cahn P, et al. Safety and Efficacy of Doravirine in Treatment-Naïve Adults with HIV-1: 4 Years of Experience From the DRIVE-FORWARD and DRVIVE-AHEAD Clinical Trials. 192-week Data. Oral Presentation EACS 2021. Available at: [https://natap.org/2021/EACS/EACS\\_16.htm](https://natap.org/2021/EACS/EACS_16.htm). Accessed: 21.11.2023.
  14. Кравченко А.В., Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Беляева В.В. Резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Kravchenko AV, Kirichenko AA, Kireev DE, Belyaeva VV. *Rezistentnost' VICH k antiretrovirusnoi terapii.* Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-7620-8-RAT-2023-1-112
  15. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily Darunavir/Ritonavir compared with Lopinavir/Ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve Patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14(1):49-59. DOI:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x
  16. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):461-71. DOI:10.7326/M14-1084
  17. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96-week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.* 2015;2(4):e127-36. DOI:10.1016/S2352-3018(15)00027-2
  18. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-35. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70257-3
  19. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(5):515-9. DOI:10.1097/QAI.0000000000000790
  20. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2019;6(6):e364-72. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
  21. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bicitgravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2019;6(6):e355-63. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30077-3
  22. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS.* 2022;36(1):39-48. DOI:10.1097/QAD.0000000000003070
  23. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1112-23. DOI:10.1056/NEJMoa1904398
  24. Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV.* 2021;8(11):e679-89. DOI:10.1016/S2352-3018(21)00185-5
  25. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS.* 2012;26(14):1765-74. DOI:10.1097/qad.0b013e328355e6b2

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2023



OMNIDOCTOR.RU