

10.21518/2079-701X-2017-4-52-62

В.И. ШАХГИЛЬДЯН, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

# ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ — ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности ингибиторов интегразы ВИЧ (ралтегравира, долутегравира) в схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) у больных ВИЧ-инфекцией различных групп: с высокой концентрацией РНК ВИЧ в крови, низким количеством CD4-лимфоцитов в крови, беременных, при сочетании ВИЧ-инфекции с туберкулезом или хроническим гепатитом С, больных старшего возраста и/или с высоким сердечно-сосудистым риском, нейрокогнитивными расстройствами. Особое внимание уделяется минимальному риску развития поздних осложнений АРВТ при использовании в схемах АРВТ ралтегравира и возможности сочетания ралтегравира с лекарственными препаратами различных классов.

**Ключевые слова:** ингибиторы интегразы ВИЧ, ралтегравир, безопасность АРВТ.

V.I. SHAKHGILDYAN, PhD in Medicine,  
Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

**HIV INTEGRASE INHIBITORS: THE BASIS OF EFFECTIVE AND SAFE ANTIRETROVIRAL THERAPY**

The article examines the efficacy and safety of HIV integrase inhibitors (raltegravir, dolutegravir) in anti-retroviral therapy (ART) regimens in various groups of HIV-infected patients: patients with high HIV RNA blood levels, patients with low CD4-lymphocytes blood count, pregnant women, patients with tuberculosis or chronic hepatitis C, and patients in later years and /or with high cardiovascular risk, neurocognitive disorders. Particular attention is paid to the minimal risk of developing delayed ART complications in using raltegravir in ART regimens and combining raltegravir and drugs of various classes.

**Keywords:** HIV integrase inhibitors, raltegravir, ART safety.

**В** настоящее время в нашей стране каждый день около 300 человек заражается ВИЧ и около 70 человек умирает в связи с ВИЧ-инфекцией. По данным ФНМЦ ПБ СПИД, число ВИЧ-инфицированных российских граждан составляет более 1 млн. Среди вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией увеличивается доля лиц, имеющих поздние стадии заболевания (2005 г. — 11,1%, 2011 г. — 24,4%, 2015 г. — 28%). Значительно возрастает количество больных на стадии СПИДа (2005 г. — 1 600, 2011 г. — 17 881, 2016 г. — 54 160 чел.). Среди больных, имевших стадию СПИДа, большинство (83,1%) погибли. За весь период наблюдения в РФ погибло 233 152 больных ВИЧ-инфекцией (21,4% от числа зарегистрированных лиц). За 9 месяцев 2016 г. умерло 19 979 человек (на 9,2% больше, чем за тот же период 2015 г.). Решение столь драматических проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией, лежит не только в области информированности граждан страны по проблеме ВИЧ-инфекции, точной адресной профилактики заражения ВИЧ в различных слоях населения, не только в широком охвате обследованием на наличие ВИЧ наиболее уязвимых групп населения, но и в своевременном начале лечения у максимально большого количества людей, живущих с ВИЧ, а также высоком качестве предлагаемой и проводимой антиретровирусной терапии (АРВТ). И после

того, когда заражение ВИЧ, увы, произошло, когда диагноз заболевания был поставлен, когда человек уже обратился за медицинской помощью, именно качество АРВТ — ее эффективность, длительная безопасность и удобство приема препаратов — играют ключевое значение в решении больного начать лечение. Это особенно важно в условиях раннего начала терапии при отсутствии глубокой иммуносупрессии и, соответственно, каких-либо клинических признаков заболевания.

Согласно построенным каскадам помощи ВИЧ-инфицированным лицам в России в 2015 г., лишь 35—40% больных, состоящих на диспансерном учете в Центрах ПБ СПИД, получают АРВТ [1]. Результаты анкетирования 152 больных КИБ им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге по определению барьеров на пути получения специализированной медицинской помощи больными ВИЧ-инфекцией свидетельствуют, что наибольшую тревогу у пациентов (86% опрошенных) вызывает прием АРВ-препаратов, которая опережает «копание в связи с разглашением диагноза» (62%) и «тревогу за состояние здоровья» (52%) [2].

Безопасность, удобство приема, возможность сочетания с иными препаратами играют решающую роль и в сохранении высокой приверженности к АРВТ на протяжении многих лет, что является обязательным условием

для достижения длительной эффективности терапии. Проведенный опрос 289 людей, живущих с ВИЧ, показал, что именно большое количество таблеток (67% от числа опрошенных) и побочные эффекты (61%) являются основными трудностями в соблюдении режима АРВТ [3]. Основными причинами пропуска доз АРВТ по отзывам ВИЧ-инфицированных детей или ухаживающих за ними лиц были названы «развитие побочных эффектов» (16,3%) и «слишком много таблеток» (15,5% случаев); в 45% случаев причины низкой приверженности к лечению детей кроились в самой АРВТ [4]. Данные исследования В.Г. Канестри (2015) (467 больных; 264 получали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), 203 — ингибиторы протеазы (ИП), 385 — зидовудин, 82 — другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)) продемонстрировали, что доля больных ВИЧ-инфекцией, имевших клинически выраженные нежелательные явления в первые 6 месяцев приема препаратов, составила 41,8% [5]. К концу первого года частота нежелательных явлений снизилась до 11,1%, но только среди тех пациентов, которые остались на терапии [5]. И в прошлые годы, и в настоящий момент развитие побочных эффектов принимаемых препаратов остается основной причиной смены или отмены АРВТ. Анализ когорты 932 ВИЧ-инфицированных лиц в Великобритании (2009—2011 гг.) установил, что из-за токсичности препаратов 49% больных изменили схему терапии. Исследование ATLAS показало, что 57,4% пациентов прерывали прием препаратов из-за побочных эффектов, 27,3% больных предпочли вообще отказаться от терапии [6]. Более того, опросы людей, живущих с ВИЧ и принимающих АРВТ, вскрывают существующие большие пробелы в диалоге между лечащим врачом и пациентом, негативно сказывающиеся на долгосрочных результатах лечения: 25% пациентов никогда не обсуждали со своим врачом побочные эффекты, наблюдаемые на текущий момент времени; более четверти пациентов ждали, пока побочные эффекты станут невыносимыми или вызовут большие физические ограничения, прежде чем рассказать о них своему врачу [4,7].

На более поздних стадиях заболевания пациенты с ВИЧ-инфекцией испытывают многочисленные проявления болезни (не всегда выявляемые врачом). При исследовании нами 1 313 больных ВИЧ-инфекцией (состояние тяжелое — 14,7%, средней тяжести — 61,5% случаев) количество симптомов от 6 до 10 было установлено у 34,9% больных, 11—15 (27,3%), 16—20 (14%), >25 (2,1%). Естественно, что прибавление к общей симптоматики нежелательных явлений со стороны АРВТ ухудшает субъективное и/или объективное состояние больного и может привести к нарушению всего процесса лечения и отмене АРВТ [8].

Как результат, по данным ФНМЦ ПБ СПИД, не менее 10—20% больных ВИЧ-инфекцией прерывают лечение и лишь 12—18% от числа живущих с ВИЧ в России имеют неопределяемую вирусную нагрузку — отсутствие РНК ВИЧ в крови [1]. Соответственно, в настоящее время при назначении антиретровирусных препаратов (АРВ-препаратов) необходимо уделять особое внимание не только их эффективности, но также длительной безо-

пасности и удобству приема. **Согласно современным требованиям, АРВ-препараты должны иметь доказанную длительную эффективность, одинаковую эффективность при исходно высокой и низкой вирусной нагрузке, при исходно высоком и низком количестве CD4-лимфоцитов в крови; иметь хорошую переносимость, минимальный спектр нежелательных явлений, минимальные отдаленные последствия терапии, возможность эффективного и безопасного применения у разных групп пациентов, в т. ч. у беременных, возможность одновременного приема АРВ-препаратов и других лекарственных средств для лечения туберкулеза, вторичных заболеваний, вирусных гепатитов, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также иметь однократный суточный режим дозирования и входить в состав комбинированных лекарственных форм.**

Именно поэтому основным компонентом современных схем АРВТ стали препараты, относящиеся к классу ингибиторов интегразы: ралтегравир (Исентресс) (одобрен FDA в 2007 г., зарегистрирован МЗ РФ в 2008 г., включен в список ЖВНЛП), элвитегравир (в составе комплексного препарата Стрибилд) (2012, в РФ не зарегистрирован) или отдельного препарата Витекта (2014, в РФ не зарегистрирован), долутегравир (Тивикай) (2013, зарегистрирован МЗ РФ в 2014 г., не включен в список ЖВНЛП) и комплексного препарата Триумек (в РФ не зарегистрирован). Препараты этого класса, как основа первой линии АРВТ, рекомендованы протоколами ведущих стран мира (США, Британии, Голландии и др.), международными ассоциациями в области ВИЧ-инфекции (IAS, EACS), а также ВОЗ в 2016 г. — долутегравир как альтернатива эфавирензу в первой линии терапии [9—12].

Интеграса, наряду с обратной транскриптазой и протеазой, — один из трех ключевых ферментов цикла репликации ВИЧ. Интеграция вирусной ДНК проходит 4 этапа: связывание фермента интегразы в цитоплазме с вирусной ДНК и образование преинтеграционного комплекса — вырезание интегразой динуклеотида на обоих концах вирусной ДНК и образование новых 3'-гидроксильных концов внутри преинтеграционного комплекса («3'-процессинг») — проникновение измененного таким образом преинтеграционного комплекса в ядро клетки через ядерные поры и связывание интегразы с ДНК клетки хозяина, что обеспечивает стыковку гидроксильных концов вирусной ДНК с фосфодиэстеразными мостиками ДНК клетки-хозяина и их необратимое связывание («перенос цепи») (именно этот этап блокируют ингибиторы интегразы, в частности ралтегравир, являющийся ингибитором переноса цепи интегразой) — восстановление под действием репарационных ферментов клетки-хозяина разрывов в комбинации вирусной ДНК и ДНК клетки-хозяина («репарация разрывов») [13]. В 2000 г. был раскрыт принцип ингибирования переноса цепи и начата разработка ингибиторов интегразы, но только в 2007 г. был зарегистрирован первый ингибитор интегразы в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции — ралтегравир, а в настоящее время все большее количество врачей и людей, живущих с ВИЧ, предпочитают в качестве препаратов выбора в схемах АРВТ именно ингибиторы интегразы.

Эффективность ингибиторов интегразы была продемонстрирована в ходе целого ряда крупных исследований, в т. ч. сравнительных, включавших самые разнообразные когорты пациентов с различным статусом по ВИЧ-инфекции, различными анамнестическими признаками. Препаратами сравнения выступали как эфавиренз, так и ингибиторы протеазы ВИЧ. В исследовании III фазы STARTMRK ралтегравир в сочетании с тенофовиром и эмтрицитабином сравнивался с терапией, включавшей эфавиренз, тенофовир и эмтрицитабин. В исследовании вошли 583 взрослых больных, ранее не получавших АРВТ, без мутаций устойчивости к эфавирензу, тенофовиру или эмтрицитабину, с уровнем РНК ВИЧ >5 000 копий/мл. На 240-й неделе исследования вирусологическая эффективность (уровень РНК ВИЧ <50 копий/мл) терапии, включавшей ралтегравир, была достоверно выше, чем в группе больных, получавших эфавиренз: 89 и 81% соответственно. Важно отметить, что у пациентов в группе ралтегравира вирусная нагрузка становилась неопределяемой значительно быстрее, чем в группе эфавиренза. Медиана увеличения числа CD4-лимфоцитов была достоверна выше в группе лиц, получавших в качестве третьего препарата АРВТ ралтегравир, чем в группе, получавшей эфавиренз: 374 против 312 кл/мкл [14].

Отметим, что и в исследовании SINGLE зафиксировано сохраняющееся и на 144-й неделе исследования статистически значимое превосходство режима долутегравир, абакавир, ламивудин по сравнению с режимом эфавиренз, тенофовир, эмтрицитабин [15]. Доля больных с РНК ВИЧ <50 копий/мл в первой группе была 71% против 63% в группе эфавиренза. Медиана времени достижения РНК ВИЧ <50 копий/мл в группе долутегравира составила 28 дней против 84 дней в группе эфавиренза ( $p < 0,001$ ). Режим на основе долутегравира продемонстрировал статистически значимое превосходство и в иммунологическом ответе над режимом на основе эфавиренза через 144 недели лечения [15].

В сыгравшем существенную роль в изменении многих международных и национальных рекомендаций открытым рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ACTG-5257 1809 взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, были распределены в три группы терапии, включавшей, помимо НИОТ (тенофовира и эмтрицитабина), либо ралтегравир, либо усиленный ритонавиром атазанавир (атазанавир/р), либо усиленный ритонавиром дарунавир (дарунавир/р). Отсутствие резистентности к НИОТ и ИП было одним из критериев включения. Парные сравнения всех трех групп пациентов на 96 неделе исследования показали эквивалентность результатов вирусологической эффективности ( $\pm 10\%$ ). Кумулятивная частота зафиксированной вирусологической неэффективности составила 9% в группе ралтегравира, 14,9% в группе дарунавир/р и 12,6% в группе атазанавир/р [16].

В исследовании FLAMINGO ингибитор интегразы долутегравир также показал достоверное превосходство по эффективности над ингибитором протеазы дарунавир/р у «наивных» больных ВИЧ-инфекцией: через 96 недель терапии доля больных с РНК ВИЧ <50 копий/мл

в группе долутегравира составила 80%, в группе дарунавир — 68%. Более быстрый вирусологический ответ к 8 неделе АРВТ был на фоне долутегравира: 87 против 31%. Иммунологическая эффективность двух терапевтических режимов была сопоставима [17, 18].

Эффективность терапии с применением ралтегравира у пациентов с опытом предыдущей АРВТ изучали в сравнении с ИП в исследованиях SWITCHMRK и SPIRAL. В первом приняли около 700 больных, имевших вирусную нагрузку менее 50 копий/мл на протяжении как минимум 3 месяцев приема АРВТ на основе лопинавира/ритонавира. Пациенты либо продолжали прием лопинавира/р, либо переходили на ралтегравир. Несмотря на улучшение липидного профиля при смене лопинавира/р на ралтегравир, у 6% больных данной группы после 24 недель лечения вирусная нагрузка вновь стала определяемой, что свидетельствовало об осторожности замены бустированного ингибитора протеазы на ралтегравир у опытных пациентов [19]. Второе исследование включило взрослых пациенты с ВИЧ-инфекцией и неопределяемой вирусной нагрузкой в результате приема терапии с применением одного из ИП. Пациенты были рандомизированы в две группы: одна продолжила текущую терапию (44% получали лопинавир/р, 38% — атазанавир/р, 16% — другие ИП/р), вторая группа пациентов была переключена на терапию с ралтегравиром. Через 48 недель лечения вирусологической неудачи не было у 96,9% в группе ралтегравира и у 95,1% в группе ИП/р, что подтвердило не меньшую эффективность ралтегравира. Значимой разницы между группами по медиане изменения числа лимфоцитов также не наблюдали [20].

Опубликованные в 2016 г. данные WIP — проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования реальной клинической практики применения ралтегравира у 451 пациента в Германии длительностью 48 недель включали результаты лечения различных групп взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией: без опыта АРВТ, имеющие неопределяемую вирусную нагрузку на фоне лечения, получающие терапию с определяемой вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ >50 копий/мл), бывшие на АРВТ, но прервавшие ее более чем 3 месяца назад. Результаты работы подтвердили данные регистрационных исследований о высокой вирусологической эффективности ралтегравира у лиц, ранее не получавших терапию или с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне текущей АРВТ (75 и 81,5% соответственно). Статистический мультифакторный анализ подтвердил независимость вирусологической эффективности ралтегравира от таких показателей, как возраст, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей лекарственной терапии [21].

Дальнейшее изучение подгрупп пациентов, включенных в вышеперечисленные исследования, показало, что вирусологическая эффективность терапии с применением ралтегравира не зависит от пола, возраста, этнической принадлежности, исходного иммунного статуса (число CD4-лимфоцитов >200 или <200 кл/мкл), исходной вирусной нагрузки ВИЧ (количество РНК ВИЧ >100 000 или <100 000 копий/мл) и различных сопутствующих заболеваний пациентов, включая гепатиты В и С [14, 16,

20]. По результатам масштабного метаанализа, собранного данные 21 исследования (12 370 больных ВИЧ-инфекцией), было выявлено, что вирусологическая эффективность АРВТ в целом ниже у пациентов с вирусной нагрузкой  $>100\ 000$  копий/мл, но в наименьшей степени страдает эффективность именно ингибиторов интегразы. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой ( $>100\ 000$  копий/мл) к 48-й неделе лечения препараты этого класса были менее эффективны на 6%, препараты класса ННИОТ — на 6,9%, класса ИП — на 8,9% [22].

Также стоит отметить, что ралтегравир обладает способностью хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и подавлять циркуляцию вируса в спинномозговой жидкости, что, наряду с лопинавиром/р, делает его препаратом выбора в схемах АРВТ у пациентов с нейрокогнитивными расстройствами ВИЧ-этиологии и другими поражениями ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции [23].

Отдельно стоит подчеркнуть ту роль, которую ралтегравир может играть для женщин, у которых ВИЧ-инфекция выявляется во время беременности, в частности в III триместре. Опубликованы данные о 278 женщинах, получавших ралтегравир во время беременности: 9% из них ранее не получали терапию, 33% находились на АРВТ, в 58% случаев данные отсутствовали. Ралтегравир был назначен как в связи с необходимостью быстрого снижения вирусной нагрузки, для оптимизации текущей АРВТ (необходимость смены терапии по причине ее непереносимости или неэффективности), так и в качестве одного из компонентов АРВТ первой линии. Стандартная дозировка препарата показала себя как эффективная опция, позволяющая предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку даже в случаях выявления инфекции на поздних сроках беременности. Ралтегравир хорошо проникает через плацентарный барьер, а его период полувыведения в организме плода больше, чем у взрослого человека. Поэтому, несмотря на более низкую концентрацию препарата в крови матери в связи с физиологическими изменениями, связанными с беременностью, стандартная дозировка ралтегравира достаточна для поддержания вирусологической эффективности ралтегравира [24]. Тем не менее у двух новорожденных, чьи данные зафиксированы в метаанализе, был подтвержден диагноз *ВИЧ-инфекция* вскоре после рождения. Высокая скорость снижения вирусной нагрузки ВИЧ в результате терапии ралтегравиром позволила добиться неопределяемой концентрации РНК вируса практически у всех женщин, вошедших в метаанализ. Средняя скорость снижения уровня РНК ВИЧ составила 1,12 логарифма после 7 дней терапии. Быстрое снижение количества РНК ВИЧ в крови играет существенную роль для профилактики интранатального заражения ребенка ВИЧ при позднем выявлении ВИЧ-инфекции у беременной и, соответственно, коротком периоде времени приема АРВТ до момента родов.

Несмотря на продемонстрированные выше данные о стабильно высокой вирусологической эффективности ингибиторов интегразы в различных популяциях пациентов на протяжении длительного времени лечения, необходимо отметить более низкий барьер к развитию ре-

зистентности ралтегравира по сравнению с ингибиторами протеазы ВИЧ, но более высокий по сравнению с эфавирензом. Метаанализ опубликованных клинических исследований показал, что у пациентов, получавших ралтегравир, резистентность ВИЧ к нему развивалась в 3,9% случаев, резистентность к эфавирензу возникала чаще [25]. Согласно результатам упомянутого исследования STARTMRK, вирусологическая неудача терапии и мутации резистентности к ралтегравиру были зафиксированы у 1,4% пациентов, рандомизированных в группу ралтегравира, тогда как в группе эфавиренза резистентность к нему развилась в 3,5% случаев. Важно подчеркнуть, что все эпизоды развития устойчивости вируса к ралтегравиру возникли в первые 96 недель терапии, далее на протяжении оставшихся 144 недель исследования случаев резистентности к ралтегравиру у пациентов с вирусологической неудачей терапии зафиксировано не было. В то время как лишь половину случаев развития устойчивости ВИЧ к эфавирензу наблюдали в первые 96 недель терапии, а вторую половину в последующие 144 недели [14]. На полях статьи отметим, что низкий барьер к развитию резистентности ВИЧ к эфавирензу никак не препятствует в выборе его препаратом первой линии терапии как в рекомендациях ВОЗ, так и отечественных клинических протоколов. К настоящему времени в трех клинических исследованиях с участием 1 067 пациентов, ранее не получавших лечения, не было зарегистрировано случаев возникновения резистентности к долутегравиру и НИОТ, входивших в терапевтическую схему, что свидетельствует о высоком барьере долутегравира для развития резистентности ВИЧ.

Ралтегравир является одним из самых безопасных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции благодаря минимальному риску развития нежелательных явлений. Исследования показали их сходную низкую частоту развития как у ранее не получавших АРВТ, так и у имеющих опыт терапии ВИЧ-инфицированных лиц. Как было сказано профессором Юргеном К. Рокштро, «безопасность ралтегравира приравнивается к безопасности молока». Отметим, что желание человека получать более современные и безопасные препараты, это не каприз с его стороны. Побочные эффекты АРВТ имеют значимое влияние на все стороны жизни людей, живущих с ВИЧ, вызывая сексуальные дисфункции (40% опрошенных) и нарушения в личной жизни (29%), приводя к проблемам в профессиональной деятельности (31%) и социальной жизни (24%) [4].

Переносимость ралтегравира в сравнении с другими препаратами для лечения ВИЧ-инфекции была изучена в ходе нескольких исследований, включавших пациентов, ранее не получавших АРВТ. В ходе 5-летнего исследования STARTMRK сравнивалась в том числе безопасность применения ралтегравира и эфавиренза. Частота зафиксированных нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией, составила 52% в группе ралтегравира и 80% в группе эфавиренза. Частота умеренных и серьезных нежелательных явлений, связанных с ралтегравиром, была низкой. К ним относились бессонница (4%), головная боль (4%), тошнота (3%), слабость (3%) и головокружение (2%). Эти нежелательные явления

привели в итоге к отмене терапии лишь у 1,1% пациентов в группе ралтегравира, в то время как в группе эфавиренза 5% пациентов не смогли продолжить прием препарата по данной причине [14]. Обратим внимание читателя, что ралтегравир был первым препаратом, показавшим лучшую переносимость и безопасность по сравнению с эфавирензом. В дальнейшем и долутегравир показал лучшую переносимость по сравнению с эфавирензом: в исследовании SINGLE частота отмены лечения по причине нежелательных явлений в группе ингибитора интегразы составила 4%, в группе эфавиренза — 14% [15].

В исследовании ACTG-5257 кумулятивная частота отмены терапии по окончании 96 недель исследования составила 1% в группе ралтегравира, 5% в группе дарунавира/р и 16% в группе атазанавира/р. Желтуха и гипербилирубинемия были наиболее частыми причинами прекращения лечения атазанавиром/р. Возможно, специалисты, проводившие данное исследование, проявили излишнюю осторожность в отношении атазанавира, и не все случаи гипербилирубинемии требовали отмены препарата, но частота это нежелательного явления была высокой. Развитие желудочно-кишечных нарушений чаще влекло отмену терапии атазанавиром/р и дарунавиrom/р в сравнении с ралтегравиром. В остальном структура нежелательных явлений, ставших причиной прекращения лечения, была одинакова в сравниваемых группах. Также в исследовании ACTG-5257 была оценена комбинированная кумулятивная частота неудачи терапии по причине вирусологической неэффективности и непереносимости. Парное сравнение групп пациентов выявило статистически достоверное преимущество ралтегравира по терапевтической эффективности как над атазанавиром/р (разница в 14,9%), так и над дарунавиrom/р (разница в 7,5%) [16].

И вновь исследование с долутегравиром FLAMINGO поддержало результаты по беспрецедентной безопасности ингибиторов интегразы: частота отмены лечения в связи с нежелательными явлениями в группе долутегравира составила 3%, в группе дарунавира/р — 6%; частота диареи, связанной с приемом препарата, — 10 и 24% соответственно [17, 18].

В сравнительных исследованиях эффективности и безопасности ралтегравира и ингибиторов протеазы ВИЧ у «опытных» пациентов на стабильной APBT наблюдали сходную низкую частоту прекращения лечения в связи с непереносимостью терапии. В исследовании SWITCHMRK в группе пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, продолживших терапию лопинавиrom/р в сочетании с двумя НИОТ, частота нежелательных явлений на 24-й неделе лечения, повлекших отмену терапии, составила 0,3%, а в группе ралтегравира с двумя НИОТ — 0,6% [19]. Отметим, что на сегодняшний день совершенно ясно: минимальная частота отдаленных нежелательных явлений ралтегравира не идет ни в какое сравнение с высокими показателями метаболических нарушений на терапии лопинавиrom/р.

Другое сравнительное исследование эффективности и безопасности переключения пациентов со стабильно неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне терапии

ингибиторами протеазы SPIRAL продемонстрировало 2% частоту отмены терапии по причине развития нежелательных явлений к моменту окончания протокола исследования (48 недель) в обеих группах: переключение на терапию ралтегравиром или продолжение приема ИП. Частота нежелательных явлений 3-й и 4-й степени также была сопоставима: 11 и 13% соответственно [20].

Согласно данным исследованию WIP, о котором речь шла выше, непереносимость предыдущей терапии была наиболее частой причиной переключения на ралтегравир в реальной клинической практике — 42% случаев. Частота отмены терапии ралтегравиром по причине развития нежелательных явлений составила 4,9% к моменту окончания исследования (48 недель). Из всех случаев возникновения клинических и лабораторных нежелательных явлений лишь 8 и 2,9% соответственно сочли связанными с получаемой терапией. Частота серьезных клинических и лабораторных нежелательных явлений терапии составила 0,9 и 0,4% соответственно [13].

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее частыми нежелательными явлениями терапии ралтегравиром явились симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея), а также головокружение и головная боль [14, 26]. Отклонения лабораторных показателей в ходе клинических исследований включали умеренное повышение активности АЛТ и АСТ. Перечисленные нежелательные события были редкими и во многих исследованиях не имели статистической значимости [14, 26, 27]. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом ралтегравира, включали рабдомиолиз (синдром, заключающийся в выраженной миопатии, характеризующийся деструкцией мышечных клеток, увеличением концентрации миоглобина и креатинкиназы, развитием острой почечной недостаточности) и тяжелые кожные и аллергические реакции [28, 29]. В исследованиях, сконцентрированных на изучении безопасности и эффективности ралтегравира, были отмечены несколько случаев увеличения уровня креатинкиназы, что у небольшого числа пациентов привело к развитию рабдомиолиза [27]. Для определения частоты развития подобных нежелательных явлений было проведено поперечное исследование, сфокусированное на риске возникновения рабдомиолиза у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших ралтегравир. Ни у одного из 318 пациентов в этом исследовании не было отмечено случаев рабдомиолиза [30].

Для препаратов, относящиеся к классу ННИОТ, в частности эфавиренза, характерно развитие нежелательных явлений со стороны ЦНС, включающих такие симптомы, как головокружение, головная боль, сонливость, тяжелые сновидения и др. В сравнительном исследовании эффективности и безопасности терапии схем APBT, основанных на ралтегравире или эфавирензе, частота любых нежелательных явлений со стороны ЦНС была выше в группе эфавиренза (49,6%), чем в группе ралтегравира (18,5%). Ту же тенденцию наблюдали при анализе частоты нарушений психического состояния пациентов. Такие явления, как бессонница, ночные кошмары встречались у 30,9% пациентов в группе эфавиренза и у 18,5% в группе ралтегравира [14]. При приеме эфави-

ренза зафиксировано более чем двукратное, по сравнению с другими АРВ-препаратами, повышение риска суицида [31]. По данным клинических исследований, и ралтегравир, и долутегравир показали себя хорошо переносимыми препаратами, в том числе с точки зрения ЦНС. Нарушения со стороны ЦНС (например, депрессия), особенно у пациентов с отягощенным психиатрическим анамнезом, встречались у пациентов, получавших ралтегравир, но с низкой частотой (<2%) [14, 27, 32]. Опыт реальной клинической практики применения ингибиторов интегразы показал, что частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных явлений была практически в 2 раза выше в группе больных, получавших долутегравир, чем в группе пациентов на ралтегравире, в основном за счет различных симптомов со стороны ЦНС, что, видимо, связано с очень высоким индексом проникновения через ГЭБ долутегравира. Подобные выводы можно сделать на основании нескольких последних публикаций, относящихся к обзору реальной клинической практики применения ингибиторов интегразы [33].

**Ценен в применении тот АРВ-препарат, который показывает свою эффективность и безопасность в разных группах больных. Ибо необходимо помнить, что больной человек — не некая средняя величина, отличающаяся лишь одним показателем. Чаще всего у него имеется несколько патологических состояний, например высокая концентрация РНК ВИЧ в крови и хронический вирусный гепатит; низкое количество CD4-клеток, гепатит С и туберкулез; пожилой возраст, нарушения липидного профиля и ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства.**

В настоящее время в России отмечается увеличение числа ВИЧ-инфицированных больных среднего и старшего возраста. По данным ФНМЦ ПБ СПИД, доля больных ВИЧ-инфекцией 40—50 лет составляет 9% от числа зарегистрированных, 51—60 лет — 3%, старше 60 лет — около 1%. Увеличивается число ВИЧ-инфицированных лиц с существенными нарушениями липидного обмена, высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, который уже имеют, согласно работам, проведенным в Иркутске, Перми, Санкт-Петербурге, не менее 2—3% наблюдаемых больных. Показано, что у больных ВИЧ-инфекцией в возрасте 41—50 лет количество связанных с возрастом патологий сопоставимо с неинфицированными людьми возраста 51—60 лет [34, 35]. При этом частота развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, переломов костей и почечной недостаточности была статистически независимой после корректировки по полу, возрасту и гипертонии и имела доказанную корреляцию с наличием ВИЧ. Так, частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте более 60 лет составила 5,9% при отсутствии ВИЧ-инфекции и 16,2% при заражении ВИЧ, частота артериальной гипертонии 55,4 и 59,6%, сахарного диабета 15,9 и 39%, почечной недостаточности 0,5 и 24,3%, патологических переломов костей 2,4 и 12,5 соответственно [34]. Следовательно, при выборе схем АРВТ логично отдавать предпочтение АРВ-препаратам, не влияющим на липидный и углеводный обмен, не повышающим риск возникновения и/или неблагоприятного течения вышеперечислен-

ных болезней, особенно у больных ВИЧ-инфекцией старшего возраста или имеющих изначально метаболические нарушения.

Исследование реальной клинической практики применения ралтегравира в Германии, помимо подтверждения независимости вирусологической эффективности от возраста, показало, что частота нежелательных явлений, повлекших прекращение лечения, не имела статистически достоверной разницы у молодых и пожилых пациентов. Отмена терапии в связи с развитием клинических нежелательных явлений произошла у 3,4% моложе 50 лет и у 5,1% пациентов старше 50 лет. Нежелательные явления, связанные с ралтегравиром, встречались с одинаковой частотой в исследуемых возрастных группах: 7,9% у пациентов моложе 50 лет и 8% возраста старше 50 лет [21].

Одной из важнейших конечных точек в целом ряде исследований безопасности применения ралтегравира являлась динамика изменения уровня липидов плазмы крови. В исследовании STARTMRK 5% пациентов в группе ралтегравира и 3% пациентов в группе эфавиренза на момент включения в исследование принимали препараты, снижающие уровень липидов в плазме крови. На момент окончания исследования (240-я неделя) гиполлипидемическую терапию принимали 9% пациентов в группе ралтегравира и 15% пациентов в группе эфавиренза. Также было зафиксировано достоверно более низкое увеличение уровня липидов у пациентов, принимавших ралтегравир, по сравнению с пациентами, получавшими эфавиренз [14].

Аналогично уровень ЛПНП и холестерина у пациентов, получавших ралтегравир, вырос в достоверно меньшей степени, чем у пациентов, получавших ИП/р в исследовании ACTG-5257 [16]. В исследовании SPIRAL у пациентов, перешедших с ИП/р на терапию ралтегравиром, наблюдали устойчивое снижение не только уровня липидов плазмы, но и соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение ИП/р, что указывает на существенное улучшение липидного профиля при переклещении на ралтегравир [20]. В исследованиях SWITCHMRK также наблюдали статистически значимую разницу между группами терапии на основе ралтегравира и лопинавиром/р в изменении уровня триглицеридов и общего холестерина за 12 недель, однако изменения холестерина ЛПНП и ЛПВП за тот же период времени не были статистически значимыми [19]. Как и в предыдущих сообщениях о замене ИП другими препаратами [36], улучшение показателей липидного профиля у пациентов, перешедших на ралтегравир в исследовании SPIRAL, проявлялось быстро, и интенсивность динамики положительных изменений оставалась относительно стабильной на всем протяжении исследования. Снижение уровня триглицеридов (но не холестерина) у участников SPIRAL, перешедших на ралтегравир, было выражено меньше, чем у участников SWITCHMRK 1 и 2, что, по-видимому, может отражать различия в дозировке ритонавира и типе ингибитора протеазы в исследовании SPIRAL [14, 20]. В субанализе SPIRAL, ограниченном наиболее часто используемыми ингибиторами протеазы, разница в изменении

уровня триглицеридов и общего холестерина у пациентов в группе ралтегравира была существенной при переходе с лопинавира/р, но не с атазанавира/р [37]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за недостаточной статистической мощности. Помимо снижения уровня липидов плазмы и соотношения ОХ/Х-ЛПВП, отмечена достоверно меньшая частота применения гиполлипидемических средств за 48 недель исследования у пациентов, перешедших на ралтегравир, по сравнению с продолжавшими лечение ИП/р. У условного типичного пациента снижение общего холестерина (-22,09%) и холестерина ЛПВП (-3,17%), наблюдаемые в группе ралтегравира за 48 недель терапии, приведет к уменьшению риска тяжелых сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале на 1,2%. У такого же пациента повышение общего холестерина (+1,82%) и холестерина ЛПВП (+5,84%), наблюдаемые в группе ИП/р, снизит риск всего на 0,4% [37]. Кроме того, снижение уровня триглицеридов в группе ралтегравира может сопровождаться дополнительным, хотя и небольшим, уменьшением риска инфаркта миокарда, который нельзя напрямую оценить по Фрамингемской шкале [20].

В субисследовании SPIRAL-LIP, запланированном еще до начала исследования SPIRAL, основным показателем, подвергшимся анализу, было абсолютное изменение площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ), к дополнительным относились изменения жировой ткани конечностей, туловища, общей жировой ткани (ОЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ), соотношения ПЖТ/ВЖТ, изменение минеральной плотности кости (МПК) и Т-показателей для организма в целом, позвонков (L1—LIV) и бедра (шейка бедра и бедро в целом). Один из самых важных выводов заключался в том, что, несмотря на длительное (медиана 32 месяца) применение ИП/р у больных, продолжавших лечение ими, через 48 недель наблюдали статистически значимое повышение ВЖТ и ОЖТ, а значит, изменения распределения жировой ткани при лечении ИП/р не ограничиваются первыми месяцами терапии, а происходят и в дальнейшем [37].

В том же субисследовании SPIRAL-LIP у пациентов, перешедших с ИП/р на ралтегравир, отмечено улучшение состояния костной ткани практически по всем локализациям. Эти улучшения в группе были статистически значимыми по общей МПК и общей МПК бедра (МПК и Т-показатель), также была статистически значимой разница в пользу ралтегравира по МПК и Т-показателю шейки бедра по сравнению с группой ИП/р. Эти данные указывают на положительное влияние ралтегравира на костную ткань [37]. Анализ изменений минерализации костей через 96 недель терапии ралтегравиром, атазанавиром/р или дарунавиром/р в рамках исследования АСТG-5257 выявил достоверно меньшее снижение минерализации бедренной кости и поясничного отдела позвоночника на фоне приема ралтегравира по сравнению с ИП/р [16].

Очень важной характеристикой АРВ-препарата является безопасность его применения у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих вторичную патологию, в т. ч. туберкулез, хронические вирусные гепатиты и возможность

сочетанного лечения ВИЧ-инфекции и вторичного заболевания. Безопасность применения ралтегравира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез оценивали в исследовании II фазы ANRS 12 180 REFLATE TB. В него вошли пациенты с соответствующей ко-инфекцией, ранее не получавшие АРВТ. Пациенты стратифицировались в соотношении 1 к 2 на терапию эфавирензом с тенофовиром и ламивудином и на терапию ралтегравиром с теми же НИОТ. Часть пациентов, получавших ралтегравир, принимали его в двойной дозировке, так как одновременно проходили курс противотуберкулезной терапии (ПТТ), включавшей рифампицин. Результаты исследования подтвердили не только хороший профиль переносимости ралтегравира, но и отсутствие статистически достоверных различий между стандартной и двойной дозировкой ралтегравира [38]. Российское исследование NCT01059422 доказало эффективность ралтегравира в дозе 800 мг х 2 р/д у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших рифабутин (через 48 недель лечения РНК ВИЧ <50 копий/мл у 75%, РНК ВИЧ <400 копий/мл — у 91,7% больных), показало безопасность одновременного назначения ПТТ и АРВТ на основе ралтегравира, а также рекомендовало применение ралтегравира у взрослых больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне ПТТ с использованием рифабутина [39]. Ралтегравир не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома Р-450 и не изменяет фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся ферментами этой системы. Соответственно, в отличие от ИП он хорошо сочетается с основными противотуберкулезными препаратами, рифампицином, рифабутином, рифампентином и, по нашему мнению, является препаратом выбора в схеме АРВТ у больного ВИЧ-инфекцией с хроническим гепатитом С и туберкулезом, имеющего повышение активности АЛТ и АСТ >2,5 норм, при невозможности замены рифампицина на рифабутин. Совместное применение с рифампицином требует двукратного повышения суточной дозы ралтегравира. Рифабутин и рифапентин назначают со стандартной дозой препарата [40].

Профиль безопасности применения ралтегравира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ был сопоставим с таковым у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Единственным отличием была несколько большая частота повышения АЛТ и АСТ у пациентов с ко-инфекцией (является характерным для всех классов АРВ-препаратов), однако большинство случаев были умеренной или незначительной степени выраженности, также не было зафиксировано соответствующих клинических симптомов ни у одного из больных ко-инфекцией [14]. Повышение печеночных трансаминаз в целом менее характерно для пациентов, получающих ралтегравир, чем при назначении других классов АРВП [38]. Более того, при неопределяемой вирусной нагрузке и наличии ХГС переключение с текущей АРВТ на схему с ралтегравиром приводило к достоверному снижению медианы АЛТ: с 254 МЕ/л до 176 МЕ/л через месяц после переключения и до 90 МЕ/л через 6 месяцев. Этот факт говорит в пользу относительно низкой гепатотоксичности ралтегравира по сравнению с другими классами АРВ-препаратов [41]. Также согласно российскому протоколу исследова-

ния №39320 через 24 недели после изменения схемы АРВТ и назначения ралтегравира у 90% больных сохранялась вирусологическая эффективность лечения и увеличение количества CD4-лимфоцитов; замена ИП или ННИОТ на ингибитор интегразы в схеме АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС обусловила уменьшение частоты и степени выраженности явлений гепатотоксичности (отмечено снижение активности АЛТ, АСТ и общего билирубина), что позволило рекомендовать ралтеграбир для включения в состав схемы АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС [42].

Ралтеграбир в стандартной дозировке продемонстрировал хороший профиль безопасности для беременных женщин при различных клинических сценариях его применения, включающих усиление схемы лечения для быстрого подавления репликации вируса при позднем выявлении ВИЧ-инфекции, оптимизацию текущей АРВТ или назначение ралтегравира в первой линии терапии. Единственным отмечавшимся стойким нежелательным явлением у беременных женщин, получавших ралтеграбир, были случаи обратимого и транзитного повышения активности печеночных трансаминаз. Хотя взаимосвязь данного нежелательного явления с препаратом остается неизвестной, возможно, повышение активности АЛТ и АСТ более характерно для ВИЧ-инфицированных беременных женщин, получающих АРВТ, чем для остальной популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией. Большая часть детей родились без каких-либо нежелательных явлений. Оценка зафиксированных нежелательных явлений не выявила каких-либо закономерностей ни по их типу, ни по тяжести [24].

Ралтеграбир метаболизируется через систему глюкуронирования, главным ферментом в которой является УДФ-глюкуронилтрансфераза. В отличие от метаболизма через цитохром P450 глюкуронированию подвергается лишь 2% из 200 наиболее часто используемых в клинической практике препаратов вне зависимости от нозологии [43]. Таким образом, ралтеграбир, благодаря особенностям метаболизма, может быть назначен одновременно с большинством препаратов, применяющихся в рутинной клинической практике, например с антигистаминными средствами, бета-блокаторами, статинами и другими сердечно-сосудистыми средствами, гормональной терапией, включая как кортикостероиды, так и эстроген-содержащие лекарственные средства. Обезболивающие, седативные, противогрибковые и противобактериальные, гипогликемические препараты и средства для коррекции минерального обмена также могут применяться совместно с ралтеграбиром без необходимости лекарственного мониторинга или коррекции дозы. Ралтеграбир может быть назначен одновременно с любой существующей схемой противовирусной терапии гепатита С, тогда как большинство препаратов групп ННИОТ и ИП/р имеют неблагоприятное взаимодействие со многими зарегистрированными в РФ препаратами прямого противовирусного действия в отношении ВГС. Переход на схему АРВТ с ралтеграбиром (возможно временный на период лечения ХГС) позволит сохранить подавление репликации ВИЧ и успешно провести лечение гепатита С. Данный вопрос безусловно актуален, так как

ХГС и цирроз печени вирусной этиологии являются одной из основных причин смерти ко-инфицированных пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Так же как и у больных на поздних стадиях заболевания: среди умерших стационарных 326 больных ВИЧ-инфекцией, имевших вторичные заболевания, цирроз печени был выявлен у 50 (15,3%). О возможности сочетания ралтегравира с противотуберкулезной терапией было сказано выше [38, 39].

Одним из важнейших факторов, влияющих на приверженность к АРВТ, является режим дозирования препарата. Такие нюансы, как число принимаемых таблеток, зависимость дозирования от массы тела пациента, кратность приема, необходимость принимать лекарственное средство вместе или сразу после пищи, отрицательно влияют на приверженность пациентов к лечению, особенно тех, кто ведет активный образ жизни. Ралтеграбир рассчитан на прием по одной таблетке два раза в сутки. Влияние числа принимаемых таблеток и кратности приема различных АРВ-препаратов (один раз в день либо дважды в день) на приверженность и вирусологическую эффективность терапии было оценено в метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (6 312 взрослых пациентов). Было показано, что и число таблеток, и кратность приема статистически достоверно влияют на приверженность терапии пациентов как ранее не получавших лечения, так и имеющих опыт АРВТ. Снижение приверженности уменьшало вирусологическую эффективность только при увеличении числа принимаемых в день таблеток. Повышение кратности приема приводило к статистически достоверному снижению приверженности (медиана снижения 2,55%), но не влекло за собой снижения вирусологической эффективности. Результаты метаанализа говорят о том, что режим приема два раза в день не приводит к статистически достоверному снижению эффективности АРВТ [44].

На сегодняшний день в нашей стране зарегистрированы и разрешены к применению несколько современных антиретровирусных препаратов, в частности ингибиторы интегразы. Понятно, что обеспечить всех ВИЧ-инфицированных российских граждан АРВ-препаратами последнего поколения невозможно. Но согласно «Национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» 2016 г., ранее одобренный к применению МЗ РФ и включенный в список ЖВНЛП препарат ралтеграбир является одним из препаратов выбора в схемах лечения для особых групп больных, а именно для пациентов старше 50 лет или имеющих нарушения липидного и углеводного обмена, больных с риском сердечно-сосудистой патологии; пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ ± ВГД; пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС; пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом; пациентов с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами) [45]. Использование ралтегравира у больных вышеперечисленных групп обеспечит длительную эффективность и главное безопасность АРВТ на протяжении многих лет лечения, а также соблюдение одного из основных принципов медицины — «не навреди». Ингибиторы интегразы также важны в схемах ре-

зерва и как альтернативные препараты замены при составлении схем 2-й линии [45].

**В «Государственной Стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации 20.10.2016 г. №2203-р, одной из приоритетных задач является увеличение охвата АРВТ лиц, зараженных ВИЧ. При этом в выступлениях официальных лиц не раз подчеркивалось, что расширение охвата АРВТ не должно сопровождаться снижением качества лечения. Важно соблюдать данный принцип в реальной клинической практике и стремиться обеспечить максимально возможное число больных ВИЧ-инфекцией современными максимально безопасными АРВ-препаратами. Важно не только охватить, но и сохранить больных на АРВТ многие годы.**

По данным проведенного в 2014 г. исследования ФНМЦ ПБ СПИД «Портрет пациента» (23 региона РФ, 7 000 больных ВИЧ-инфекцией, 60% больных на АРВТ,

средний возраст 35 лет, среднее количество CD4-лимфоцитов 408 кл/мкл), основными используемыми в схемах АРВТ препаратами в России были зидовудин, ламивудин, эфавиренз и лопинавир/ритонавир. При сравнительно небольшом стаже лечения ведущей причиной смены первой и второй схем АРВТ явилось развитие нежелательных явлений, следующая по частоте причина — желание пациента (что также связано с наличием или риском наступления побочных эффектов и/или неудобством приема препаратов). У больных развивались и приводили к смене (если не к отмене) терапии, характерные для указанных препаратов, анемия, дислипидемия, гепатотоксичность, лейкопения, побочные эффекты со стороны ЦНС. Применение современных (безопасных и удобных для приема) АРВ-препаратов в первой линии терапии могло бы предотвратить вышеуказанные неблагоприятные явления и сохранять пациента на выбранной оптимальной схеме АРВТ длительное время.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Дементьева Л.А., Покровский В.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2015, 1: 15-18.
2. Лиознов Д.А. Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы. Санкт-Петербург, 1-2 декабря 2011. [health.elsevier.ru/attachments/editor/file/115/1\\_M\\_2\\_5.pdf](http://health.elsevier.ru/attachments/editor/file/115/1_M_2_5.pdf).
3. Survey on Treatment Adherence by HIV+ People. Savitz Research, September 2000. (Sponsored by GlaxoSmithKline).
4. BASELINE (2013), Involvement of people living with HIV in their care: Survey [http://static.squarespace.com/static/5152d54fe4b0b3e0d1106165/t/5209dd21e4b0f89d3273bdc/d/1376378145610/Survey\\_Results\\_2013.pdf](http://static.squarespace.com/static/5152d54fe4b0b3e0d1106165/t/5209dd21e4b0f89d3273bdc/d/1376378145610/Survey_Results_2013.pdf).
5. Канестри В.Г. Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. Автореф. Дис. ... д-ра мед наук. М., 2014.
6. Patients Spurn AIDS Drugs Due to Side Effects Aug 6, 2008 By: George Koroneos, Online Content & News Editor PharmExec Direct.
7. ATLLIS International Survey 2010 <http://www.iapac.org/ATLLIS/ATLLIS2010/Fact%20Sheet%20Key%20Regional%20Findings%20with%20Stigma%20FINAL.pdf>.
8. Шахильдян В.И., Беляева В.В. Паллиативная помощь больным ВИЧ-инфекцией. Глава в ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 391-413.
9. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1, October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.eacsociety.org>).
10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) July 14, 2016 (<http://aidsinfo.nih.gov>).
11. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, Hoy JF, Mugavero MJ, Sax PE, Thompson MA, Gandhi RT, Landovitz RJ, Smith DM, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2016 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*, 2016, 316(2): 191-210. doi: 10.1001/jama.2016.8900.
12. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection: recommendations for a public health approach — 2<sup>nd</sup> edition, WHO, 2016.
13. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016 [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com). Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015. С. 756.
14. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013 May 1, 63(1): 77-85. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412015>.
15. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, Kilby JM, Lutz T, Podzamczar D, Portilla J, Roth N, Wong D, Granier C, Wynne B, Pappa K. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015 Dec 15, 70(5): 515-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790.
16. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis*, 2015 Jun 15, 60(12): 1842-1851. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767256>.
17. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S. ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2
18. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, de Oliveira CF, Brennan C on behalf of the FLAMINGO study team. 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: e127-36. Published Online March 10, 2015; doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2.
19. Eron JJ, Young B, Cooper DA. SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Lancet*, 2010, 375(9712): 396-407.

20. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*, 2010, 24(11): 1697-1707. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467288>.
21. Naumann U et al. Real-life analysis of the German 'WIP' cohort. *International Journal of STD & AIDS*, 2016, 0(0) 1-9 The Author(s)
22. Stephan C. Impact of baseline HIV-1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome — a meta-analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials. 2013.
23. Letendre S et al. *CROI*, 2010, Abstract 172.
24. Maliakkal A et al. Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 72: 153-161.
25. You J et al. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*, 2016, 11(8).
26. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 587-596. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664333>.
27. Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwana W, Protocol 004 Study Team. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 73-77.
28. Tsai WJ, Lee SS, Tsai HC, et al. Rapid onset of rhabdomyolysis after switching to a raltegravir-based antiretroviral regimen. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013, Epub April 20.
29. Croce F, Vitello P, Dalla Pria A, Riva A, Galli M, Antinori S. Severe raltegravir-associated rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Int J STD AIDS*, 2010, 21(11): 783-785.
30. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 62(5): 525-533.
31. Raffi F, Pozniak AL, Wainberg MA. Has the Time Come to Abandon Efavirenz for First-line Antiretroviral Therapy? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, 69(7): 1742-1747
32. Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, CISAI Group. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS*, 2012, 26(18): 2412-2415.
33. Lepik KJ et al. Adverse drug reactions associated with integrase strand transfer inhibitors (INSTI) in clinical practice: Post-marketing experience with raltegravir, elvitegravir-cobicistat and dolutegravir. IAS 2015, Toronto. Poster abstract TuPEB258.
34. Giovanni Guaraldi et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *HIV/AIDS, CID*, 2011: 53(1 December).
35. Keren Meir-Shafir et al. Accelerated Aging in HIV Patients. *RMMJ*, 2012 October, 3(Issue 4): e0025.
36. Martinez E, Leyes P, Ros E. Effectiveness of lipid-lowering therapy in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3: 240-246.
37. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, et al. (2012) Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP sub-study. *AIDS*, 26: 475-481.
38. Vispo E, Mena A, Maida I, Blanco F, Cordoba M, Labarga P, et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65: 543-547.
39. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Попова А.А. и др., Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших рифабутин. *Тер. архив*, 2014, 86(11): 34-41.
40. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
41. Cevik M et al. Aswitch to Raltegravir improves antiretroviral associated hepatotoxicity in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *Journal of Infection*, 2014 August, 69(Issue 2): 190-193.
42. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю. Устойчивый вирусологический ответ при терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от схемы антиретровирусной терапии. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*, 2012, 10(Приложение 1): 202-203.
43. Rx List. The Internet Drug Index for prescription drugs, medications and pill identifier. <http://www.rxlist.com>. Accessed August 16, 2015.
44. Nachega JB et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *HIV/AIDS, CID*, 2014, 58(1 May): 1297-1307.
45. Покровский В.В., Юрин О.Г., Краченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2016, 6(приложение): 1-72.