



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.В. Сизова¹, Ю.К. Плотникова², Т.Е. Шимонова³, О.Э. Чернова⁴, Э.С. Иванова⁵,
Е.С. Обижаева¹, В.Ф. Ачикян⁶

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

⁴ Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД, Самара, Россия

⁵ Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

⁶ MSD Фармасьютикалс, медицинский отдел, Москва, Россия

Durability of first-line antiretroviral treatment in the Russian Federation: retrospective study

N.V. Sizova¹, Yu.K. Plotnikova², T.E. Shimonova³, O.E. Chernova⁴, E.S. Ivanova⁵, E.S. Obizhaeva¹, V.F. Achikyan⁶

¹ Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Regional Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, Russia

³ Infectious Diseases Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

⁴ Samara Clinical Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Samara, Russia

⁵ Perm Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

⁶ MSD Pharmaceuticals, Medical Affairs, Russia

Резюме

Цель: изучить продолжительность антиретровирусной терапии первой линии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, а также определить взаимосвязь между клиническими и демографическими характеристиками пациентов и продолжительностью терапии.

Материалы и методы: в рамках неинтервенционного исследования в условиях реальной клинической практики ретроспективно собирались данные посредством изучения медицинских карт пациентов, которые в прошлом начали получать антиретровирусную терапию первой линии. Пациенты включались в исследование, если третьим компонентом получаемой ими антиретровирусной терапии был ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром (ИП/р), в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). Также обязательным условием включения было наблюдение пациента на протяжении до 96 недель с момента начала терапии. Продолжительность лечения оценивалась ретроспективно на 48 ± 8 и 96 ± 8 недель.

Результаты: в исследование было включено 536 пациентов. Доля пациентов без изменения схемы терапии составила около 76% и 60%, а средняя продолжительность терапии без изменений была около 47 месяцев и 79 месяцев через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель со-

Abstract

Objective. To assess durability of antiretroviral therapy in first line in HIV-infected patients in real clinical practice in the Russian Federation and determine association between basic clinical and demographic characteristics and durability of treatment.

Materials and methods. A non-interventional retrospective study was conducted collecting data from primary medical records of HIV-infected patients who signed informed consent form and had started antiretroviral therapy in first line. Patients were enrolled if the third component was a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or ritonavir boosted protease inhibitor (PI/r) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Also, patients must have been followed up for at least 96 since start of treatment. Durability of therapy was retrospectively assessed at 48 ± 8 and 96 ± 8 .

Results. 536 patients were enrolled. Percentage of patients without change of therapy was approximately 76% and 60%, and the mean duration of therapy without changes was approximately 47 and 79 weeks at 48 ± 8 and 96 ± 8 weeks, correspondingly. Durability of treatment was not different for NNRTI+2NRTIs and PI/r+2NRTIs. Only age ≥ 40 years as a basic characteristic was associated with ART change prior to 96 weeks: OR=1.391, 95% CI 1.005-1.925.

Conclusions. In real clinical practice in Russia, durability of first-line antiretroviral therapy corresponds published scientific data (in terms of percentage of patients without change of treatment and its duration without change). Dura-

ответственно. Показатели продолжительности для схем ННИОТ+2НИОТ и ИП/г+2НИОТ не различались. Возраст старше 40 лет был единственной клинико-демографической характеристикой, которая достоверно ассоциировалась с изменениями терапии через 96 недель наблюдения: ОШ=1,391, ДИ 95% 1,005–1,925.

Заключение: показатели продолжительности антиретровирусной терапии первой линии (доля пациентов без изменения терапии в течение определенного периода времени и время лечения без изменения его схемы) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации соответствуют опубликованным международным данным. Продолжительность терапии, а также прогностические факторы отмены/изменения терапии требуют дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия первой линии, продолжительность.

Введение

В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) на диспансерном учете состояло 803 796 пациентов с ВИЧ, из которых 660 821 пациент получали антиретровирусную терапию (АРТ) [1]. Продолжительность терапии данного хронического заболевания представляет собой важный фактор с точки зрения контроля ВИЧ-инфекции. Известно, что продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, значительно увеличилась благодаря комплексу мер по оказанию специализированной медицинской помощи и имеющимся лекарственным препаратам [2]. Несмотря на это, в популяции пациентов нередки случаи изменения и прерывания курса терапии по ряду причин, в том числе по причине отсутствия вирусологического ответа, нежелательных явлений или несоблюдения режима терапии [3–9]. Изменение или отмена терапии могут повлечь за собой неблагоприятные клинические исходы заболевания и увеличение прямых и непрямых расходов системы здравоохранения. В свете этого особое значение приобретает оценка продолжительности курсов АРТ и определение частоты изменения/отмены лечения, а также определение факторов, ассоциированных с изменением/отменой лечения.

На сегодняшний день объем данных относительно продолжительности терапии в группах ВИЧ-инфицированных пациентов в России, начинающих АРТ, ограничен. Понимание аспектов, связанных с продолжительностью лечения, имеет важное значение для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам для достижения целей по борьбе с ВИЧ-инфекцией, поставленных Минздравом РФ и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

В связи с этим было принято решение инициировать проведение неинтервенционного (наблюдательного) исследования по изучению

ability of treatment and factors associated with its early switch or stop should be investigated in prospective studies further.

Key words: HIV-infection, first-line antiretroviral treatment, durability.

продолжительности первой линии АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение в РФ. Наблюдательные исследования могут быть источником ценной информации о практике применения лекарственных средств в условиях реальной клинической практики, в частности, продолжительности лечения на протяжении длительного времени, а также данных о клинико-демографических характеристиках пациентов, которые могут быть прогностическими факторами изменения/отмены лечения.

На момент инициации данного исследования, согласно Национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017 г. [10] и Сводному руководству по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [11], рекомендованной схемой для применения в первой линии АРТ была комбинация 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТы, зидовудин (ZDV), тенофовир (TDF), 3ТС (ламивудин), FTC (эмтрицитабин), абакавир (ABC)) с третьим препаратом, которым могли быть ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТы, эфавиренз (EVF), невирапин (NVP), рилпивирин (RVP), этравириин (ETR)), ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром (лопинавир (LVP/г), дарунавир (DRV/г), атазанавир (ATV/г), фосампренавир (FPV/г) и др.), ингибиторы интегразы (ИИ, долутегравир (DTG), ралтегравир (RAL)). При этом на момент начала АРТ у пациентов, вошедших в исследование (в 2017 г.), ИИ не получили широкого распространения в качестве третьего агента в составе схемы первого ряда в России, в том числе по причине того, что они были рекомендованы для альтернативной схемы АРТ и схемы для особых случаев [10].

Ключевые результаты данного исследования были представлены в виде постерного доклада на международном конгрессе HIV Glasgow в 2022 г. [12]

Цель исследования — изучить продолжительность антиретровирусной терапии первой линии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования:

1. Определение продолжительности первой линии антиретровирусной терапии с оценкой через 48±8 и 96±8 недель лечения; продолжительность определялась как доля (процент) пациентов, которые получали лечение в первоначальном виде без замены или отмены компонента из группы ННИОТ или ИП/г.

2. Определение времени получения терапии без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП с оценкой через 48±8 и 96±8 недель лечения.

3. Получение данных об исходных клинических и демографических характеристиках пациентов на момент начала первой линии АРТ.

4. Определение взаимосвязи между клиническими и демографическими характеристиками пациентов и продолжительностью терапии, оцененной через 48±8 и 96±8 недель лечения.

Материалы и методы исследования

Данное исследование представляло собой неинтервенционное исследование, в рамках которого данные пациентов собирались ретроспективно посредством изучения первичной медицинской документации (медицинских карт) в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Пациенты получали диагностические процедуры и антиретровирусную терапию в соответствии с решениями, принимаемыми лечащими врачами в рамках повседневной клинической практики. В рамках данного исследования не проводились какие-либо специальные лечебно-диагностические процедуры.

Клинико-демографические данные пациентов собирались только после подписания ими информированных согласий на участие. Исследовательские центры были инициированы после одобрения проведения исследования центральным Независимым комитетом по этике, а также комитетами по этике ЛПУ, на базе которых проходило исследование.

В исследование включались пациенты, у которых первая линия АРТ была начата в период с 1 февраля 2017 г. по 30 апреля 2017 г. (согласно версии Протокола от 24 мая 2019 г.) либо с 1 февраля 2017 г. по 30 июня 2017 г. (согласно версии Протокола от 2 июля 2020 г.). Пациенты включа-

ются в исследование, если третьим компонентом получаемой ими АРТ первой линии был ННИОТ или ИП/г в сочетании с двумя НИОТ. Также обязательным условием включения было наличие информации в медицинской документации о наблюдении пациента на протяжении до 96 недель с момента начала терапии. Другими критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; вирусная нагрузка более 1000 копий/мл на момент начала АРТ, подписанная форма информированного согласия.

Посредством ретроспективного изучения медицинских карт собирались следующие исходные (на момент начала АРТ) данные: возраст, пол, статус занятости, семейное положение, время, прошедшее с момента диагностирования ВИЧ-инфекции, путь заражения, стадия ВИЧ/СПИД по классификации ВОЗ, содержание вируса в крови, количество CD4+ Т-лимфоцитов, сопутствующие препараты, сопутствующие заболевания.

Временными точками для сбора данных были время до начала лечения (исходно), 48±8 недель и 96±8 недель после начала лечения.

Через 48±8 недель и 96±8 недель ретроспективного наблюдения после начала АРТ исследователи проводили оценку, продолжал ли пациент получать курс АРТ без изменения компонентов схемы, то есть был ли отменен или изменен назначенный исходно ННИОТ и/или ИП/г. Если изменение компонента схемы имело место, то собиралась информация, через какое время после начала АРТ это происходило.

Для анализа собранных данных применялись методы описательной статистики с формированием стандартных таблиц, а также кривых Каплана — Майера. В связи с тем, что для контрольных временных точек 48 и 96 недель было допустимо «окно» в виде ±8 недель, финальные статистические данные представлены после проведения анализа чувствительности с оценкой до 56 и 104 недель. Для оценки взаимосвязи между характеристиками пациентов и изменением терапии до 48-й и 96-й недели применялся метод логистической регрессии для выявления потенциальных факторов риска среди клинико-демографических характеристик пациентов.

Данное исследование не предусматривало формальной проверки гипотез. Согласно опубликованным на момент начала исследования данным, показатель прогнозируемой доли пациентов, которые продолжали получать АРТ первой линии через 48 недель, составлял около 70%. [3] Планировалось включить в исследование от 500 до 1000 пациентов. При этом оценка погрешности (половина ширины 95% доверительного интервала Вальда для доли) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для доли пациентов составляли 8,0% (± 4,0%), 66,0% (нижняя

граница) и 74,0% (верхняя граница) для выборки из 500 пациентов, а также 5,7% ($\pm 2,8\%$), 67,2% (нижняя граница) и 72,8% (верхняя граница) для выборки из 1000 пациентов соответственно.

Результаты исследования

Набор пациентов проходил с ноября 2019 г. по апрель 2021 г. в исследовательских центрах на базе специализированных ЛПУ по лечению ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге, Иркутске, Москве, Самаре, Перми. В связи с тем, что проведение исследования совпало по времени с пандемией COVID-19, набор пациентов проходил значительно медленнее, чем ожидалось в начале исследовательского проекта.

В итоге в исследование было включено 536 пациентов. Большинство из них были мужчины (59,5%), моложе 40 лет (63,1%), работающие (66,2%), без алкогольной и/или наркотической зависимости (84,1%), со стадией ВИЧ IV по ВОЗ (87,3%). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были болезни печени (38,6%) и вирусный гепатит (48,7%). Подробно клинико-демографические характеристики популяции исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов на момент начала АРТ

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
<i>Пол</i>	
Мужской	319 (59,5%)
Женский	217 (40,5%)
<i>Возраст, лет</i>	
< 40	338 (63,1%)
40 – 60	187 (34,9%)
> 60	11 (2,1%)
<i>Статус занятости</i>	
Работающий	355 (66,2%)
Безработный	130 (24,3%)
Студент	3 (0,6%)
Пенсионер	14 (2,6%)
Нет данных	34 (6,3%)
<i>Семейное положение</i>	
Состоит в браке	188 (35,1%)
Холост	261 (48,7%)
Разведен	35 (6,5%)
Нет данных	52 (9,7%)
<i>Зависимость</i>	
Нет	451 (84,1%)

Продолжение таблицы 1

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
Алкогольная	17 (3,2%)
Наркотическая	55 (10,3%)
Алкогольная и наркотическая	3 (0,6%)
Нет данных	10 (1,9%)
<i>Время с момента диагностирования ВИЧ, лет</i>	
0 – 0,5	159 (29,7%)
0,5 – 1	43 (8,0%)
1 – 2	32 (6,0%)
2 – 3	36 (6,7%)
3 – 5	73 (13,6%)
> 5	193 (36,0%)
<i>Путь заражения</i>	
Гетеросексуальный контакт	300 (56,0%)
Гомосексуальный контакт (МПСМ)	38 (7,1%)
Внутривенное введение наркотиков	172 (32,1%)
Нет данных	26 (4,9%)
<i>Стадия ВИЧ по классификации ВОЗ</i>	
I	0 (0,0%)
II	10 (1,9%)
III	57 (10,6%)
IV	468 (87,3%)
V	1 (0,2%)
<i>Содержание вируса в крови, копий/мл</i>	
< 50 000	215 (40,1%)
50 000 – 100 000	84 (15,7%)
> 100 000	222 (41,4%)
Нет данных	15 (2,8%)
<i>Количество CD4+T-лимфоцитов, клеток/мкл</i>	
< 50	63 (11,8%)
50 – 100	44 (8,2%)
101 – 200	98 (18,3%)
201 – 350	174 (32,5%)
> 350	157 (29,3%)
<i>Сопутствующие лекарственные препараты</i>	
0	200 (37,3%)
1 – 2	138 (25,7%)
3 – 5	125 (23,3%)
> 5	39 (7,3%)
Нет данных	34 (6,3%)
<i>Антиретровирусная терапия</i>	
ННИОТ в сочетании с 2 НИОТ	387 (72,2%)
уИП в сочетании с 2 НИОТ	149 (27,8%)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Сердечно-сосудистые заболевания	48 (9,0%)
Сахарный диабет	10 (1,9%)
Хроническая болезнь почек	34 (6,3%)

Окончание таблицы 1

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
Заболевание печени	207 (38,6%)
Вирусный гепатит	261 (48,7%)
Заболевание легких	88 (16,4%)
Туберкулез	58 (10,8%)
Заболевание ЦНС	79 (14,7%)
Психическое расстройство	32 (6,0%)

Из 536 пациентов 387 (72,2%) получали АРТ первой линии по схеме ННИОТ + 2НИОТ (эфавиренз + 2НИОТ – 343, неврирапин + 2НИОТ – 41, рилпивирин + 2НИОТ – 2, этравирин + 2НИОТ – 1), а 149 (27,8%) – по схеме ИП/г + 2НИОТ (лопинавир/г + 2НИОТ – 96, атазанавир/г + 2НИОТ – 42, саквинавир/г + 2НИОТ – 6, дарунавир/г + 2НИОТ – 5).

По результатам финального анализа, доля пациентов без изменения схемы терапии (отмены или замены ННИОТ и/или ИП/г) составила около 76% и 60% через 48 и 96 недель от начала первой линии АРТ соответственно. При этом средняя продолжительность лечения без отмены или замены ННИОТ и/или ИП/г составила около 47 и 79 недель с оценкой через 48 и 96 недель соответственно. Более подробно результаты по продолжительности первой линии АРТ представлены в таблицах 2 и 3. Также на рисунках 1 и 2 в виде

кривых Каплана – Майера графически представлена вероятность изменения компонентов терапии в зависимости от времени. В ходе оценки взаимосвязи между исходными клинико-демографическими характеристиками пациентов и изменением терапии через 48 и 96 недель не было выявлено такой статистически достоверной ассоциации, кроме изменения терапии через 96 недель и возраста старше 40 лет (ОШ = 1,391, ДИ95% 1,005 – 1,925). Результаты анализа представлены в таблице 4.

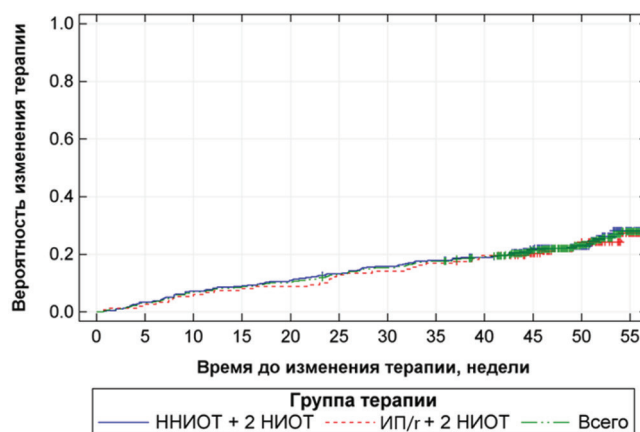


Рис. 1. Длительность лечения до изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 48±8 недель после начала АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 недель)

Таблица 2

Доля пациентов, продолживших получение АРТ первой линии без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 48±8 и 96±8 недель после начала терапии (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 и 104 недель)

Показатель	Доля пациентов через 48±8 недель			Доля пациентов через 96±8 недель		
	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536
Число пациентов, n (%)	293 (75,9%)	113 (76,4%)	406 (76,0%)	236 (61,0%)	87 (58,4%)	323 (60,3%)

Таблица 3

Длительность лечения без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП/г через 48±8 и 96±8 недель после начала курса АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 и 104 недель)

Показатель	Длительность первой линии АРТ через 48±8 недель			Длительность первой линии АРТ через 96±8 недель		
	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536
n 1 / n 2	93 / 293	35 / 113	128 / 406	151 / 236	62 / 87	213 / 323
Среднее (СО)	46,0 (15,0)	47,2 (14,7)	46,8 (15,1)	78,9 (34,2)	75,7 (31,2)	78,8 (33,8)

n 1 – пациенты с изменением препарата из группы ННИОТ или ИП в течение времени до 56 недель
n 2 – пациенты без изменения препарата из группы ННИОТ или ИП в течение времени до 56 недель.

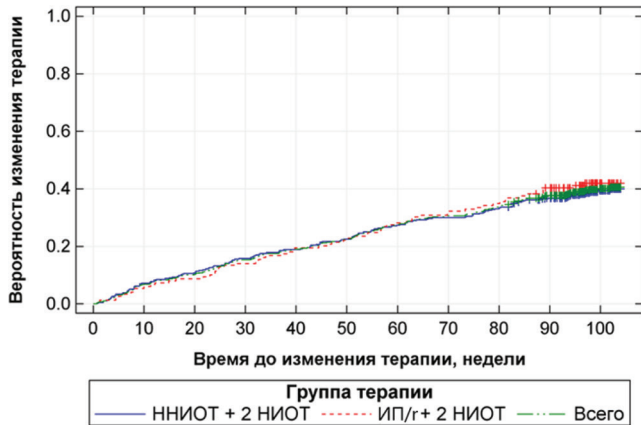


Рис. 2. Длительность терапии до изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 96 ± 8 недель после начала АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 104 недель)

Обсуждение

В связи с хроническим характером ВИЧ-инфекции и необходимостью многолетнего приема антиретровирусных препаратов вопрос о продолжительности терапии представляется нам очень важным. На долгосрочную приверженность тому или иному виду лечения могут влиять показатели эффективности, профиля безопасности и переносимости, а также удобства и простоты применения лекарственных препаратов.

В настоящее время в литературе доступны публикации научных работ, в которых оценивалась продолжительность АРТ в первой и более поздних линиях лечения, а также делались попытки определить факторы, ассоциированные с отменой или изменением лечения, как среди клинико-демографических характеристик пациентов, так и среди

Таблица 4

Взаимосвязь между исходными характеристиками пациентов и изменением терапии через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель первой линии АРТ

Показатель	Референсный показатель	Оценка на 48 ± 8 неделе АРТ		Оценка на 96 ± 8 неделе АРТ	
		ОШ	95% ДИ для ОШ	ОШ	95% ДИ для ОШ
Пол	Мужской	1,359	0,915 – 2,019	1,164	0,820 – 1,653
Возраст, лет	< 40	1,377	0,960 – 1,977	1,391	1,005 – 1,925
Статус занятости	Работающий	0,978	0,712 – 1,344	0,947	0,715 – 1,254
Семейное положение	Состоит в браке	0,843	0,595 – 1,194	0,954	0,704 – 1,291
Зависимость	Нет	1,064	0,795 – 1,425	0,949	0,728 – 1,238
Время с момента диагностирования ВИЧ, лет	0 – 0,5	0,964	0,880 – 1,057	0,969	0,894 – 1,050
Путь заражения	Гетеросексуальный контакт	0,947	0,764 – 1,175	0,995	0,823 – 1,203
Стадия ВИЧ	I	0,980	0,604 – 1,592	0,719	0,471 – 1,096
Содержание вируса в крови, копий/мл	< 50 000	1,047	0,843 – 1,300	1,133	0,936 – 1,371
Кол-во CD4 + Т-лимфоцитов, клеток/мкл	< 50	0,937	0,808 – 1,087	0,972	0,851 – 1,109
Сопутствующие препараты	0	1,179	0,961 – 1,445	1,033	0,862 – 1,238
Антиретровирусная терапия	ННИОТ в сочетании с 2 НИОТ	0,958	0,617 – 1,488	1,139	0,777 – 1,671
Заболевание сердечно-сосудистой системы	Нет	1,577	0,836 – 2,977	1,515	0,837 – 2,745
Сахарный диабет	Нет	0,330	0,041 – 2,629	0,620	0,159 – 2,424
Хроническая болезнь почек	Нет	0,630	0,255 – 1,556	1,498	0,747 – 3,002
Заболевание печени	Нет	0,977	0,653 – 1,462	0,931	0,653 – 1,327
Вирусный гепатит	Нет	1,083	0,732 – 1,604	0,907	0,642 – 1,281
Заболевание легких	Нет	1,159	0,692 – 1,943	1,132	0,713 – 1,796
Туберкулез	Нет	1,453	0,800 – 2,639	1,529	0,885 – 2,641
Заболевание ЦНС	Нет	0,670	0,367 – 1,220	0,772	0,469 – 1,268
Психическое расстройство	Нет	0,541	0,204 – 1,435	1,144	0,556 – 2,352

применяемых схем лечения. Обзор ряда публикаций по данной проблеме представлен ниже.

В испанском ретроспективном исследовании оценивалась продолжительность первой линии АРТ у 600 пациентов, из которых 65% получали лечение по схеме ННИОТ + 2НИОТ, а 35% – по схеме ИП/г + 2НИОТ. Медиана продолжительности терапии составила 31 месяц, а частота изменения терапии через 1 год от её начала – 28,6%. Причинами изменения были непереносимость лечения (20,5%), потеря пациента из-под наблюдения (8,3%) и вирусологическая неудача (5,3%). Также авторы показали, что применение ННИОТ ассоциировалось с большей продолжительностью лечения, чем применение ИП (43 месяца по сравнению с 21 месяцем; $P = 0,001$) [3].

В другом исследовании ретроспективно изучались данные 770 пациентов, которые получали АРТ первой линии. Продолжительность измерялась от начала терапии до изменения схемы лечения, отмены, смерти или до 24 месяцев наблюдения. Среднее время до изменения терапии (СО) составило 10,93 (7,4) месяца. Причинами изменения терапии были токсичность (41,3%), развитие туберкулеза (30,7%), неэффективность (19,6%) и другие причины (8,4%). С более высоким риском смены терапии ассоциировались наличие симптомов туберкулеза и терапия зидовудином (по сравнению со ставудином), а такие характеристики, как проживание в городской среде, стадия 2 по ВОЗ (по сравнению со стадией 1), исходное число CD4 клеток ≥ 301 (по сравнению с числом ≤ 200), ассоциировались с более низким риском смены терапии [4].

Первичной задачей в ретроспективном исследовании с участием 174 пациентов, которые получали первую линию АРТ в виде EFV + 2НИОТ, было определение продолжительности лечения от момента назначения до момента изменения схемы терапии. Время наблюдения составило до 2 лет. Причинами изменения терапии, которые учитывались в исследовании, были неэффективность лечения, непереносимые побочные эффекты, межлекарственное взаимодействие, неприверженность лечению более 60 дней, потеря пациента из-под наблюдения. Продолжительность первой линии АРТ в течение 2 лет наблюдения составила 72%. 17 пациентов прекратили прием терапии по схеме EFV + 2НИОТ по причине побочных эффектов, 8 пациентов – по причине неэффективности, 24 пациента – по другим причинам (ко-инфекция с вирусным гепатитом/туберкулезом, неудобство приёма, потеря из-под наблюдения) [5].

В ретроспективном исследовании, проведенном на Тайване, были проанализированы данные 232 пациентов, которые получали первую линию АРТ в режиме 1 таблетки. Продолжительность лечения определялась от начала лечения до отмены/

изменения лечения. Медиана наблюдения составила 73,9 недель (IQR 48,0 – 101,6). Частота прекращения/изменения терапии по схемам по причине неэффективности или побочных эффектов выглядела следующим образом: EFV/FTC/TDF – 22,9% (16/70) и 50,0% (35/70), FTC/RPV/TDF – 24,1% (13/54) и 10% (7/54), ABC/DTG/ЗТС – 24,2% (24/99) и 14,1% (14/99) соответственно. По данным этого исследования, с отменой/изменением терапии ассоциировались возраст ≤ 30 лет и лечение по схеме EFV/FTC/TDF [6]. Эти наблюдения отличаются от результатов нашего исследования, что говорит о необходимости дальнейших исследований в области продолжительности АРТ.

В другом испанском ретроспективном когортном исследовании оценивалась продолжительность двухкомпонентной АРТ: ИИ + НИОТ или ННИОТ ($n = 29$), ИП/г + НИОТ или ННИОТ ($n = 15$), ИИ + ИП/г ($n = 7$). На протяжении 48 недель на исходной терапии оставались 76,4% (39/51) пациентов, среднее время терапии без изменений (СО) составило 40,5 ($\pm 14,8$) недель. Причинами её изменения/прекращения были неэффективность ($n = 1$), необходимость упрощения схемы лечения ($n = 3$), отказ от терапии ($n = 2$), межлекарственное взаимодействие ($n = 2$), почечная недостаточность ($n = 1$), смерть ($n = 1$), потеря из-под наблюдения ($n = 2$) [7].

В ретроспективном регистровом исследовании изучалась продолжительность терапии долутегавиром в составе двухкомпонентной схемы ($n = 257$), а также TAF/FTC + DTG ($n = 118$), TDF/FTC + DTG ($n = 166$), ЗТС/ABC/DTG ($n = 422$). Включались пациенты, которые получали ранее лечение по другим схемам, а также пациенты, которым лечение на основе долутегавира было назначено в первой линии. Общая частота прерывания терапии составила 7,8%, 8,4%, 6,5%, 9,1% и 10,8% с 1-го по 5-й год наблюдения соответственно. Прерывание терапии долутегавиром по причине нежелательных явлений было максимальным (56,0%) на 1-м году и минимальным (15,8%) на 5-м году наблюдения ($p < 0,0001$). Прерывание терапии по причине необходимости упрощения схемы АРТ было относительно стабильным на протяжении с 1-го по 5-й год. Всего 0,8% ($n = 8$) пациентов прекратили лечение долутегавиром по причине неэффективности. Факторами риска прерывания приема долутегавира по причине нежелательных явлений были возраст ≥ 50 лет, низкий расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации, а также назначение схемы с DTG в первой линии АРТ (при анализе прерывания терапии по причине нежелательных явлений). При этом более высокий показатель индекса массы тела ассоциировался с меньшим риском прерывания терапии по причине нежелательных явлений [8].

В исследовании I. Lumu et al. изучалась продолжительность терапии во второй линии АРТ у пациентов, которые получали лечение минимум 6 месяцев. Продолжительность терапии определялась как время на второй линии АРТ до рецидива (вирусная нагрузка ≥ 200 копий на мл) с момента достижения вирусной супрессии. В анализ вошли 1101 пациент, которые были включены на протяжении 2007–2017 гг. Продолжительность терапии составила 62%, в то время как у 32,2% пациентов был рецидив, 1,5% были выведены из исследования, 2,1% были потеряны для наблюдения и 2,2% умерли до развития рецидива. Медиана выживаемости без рецидива составила 8,7 лет. Возраст 18–24 года, вирусная нагрузка 100 000 копий/мл и более перед началом 2-й линии терапии, а также схема ATV/r ассоциировались с увеличением риска рецидива [9].

В нашем исследовании ретроспективно изучалась продолжительность первой линии АРТ в реальной клинической практике в Российской Федерации на базе 5 специализированных ЛПУ. Данные собирались у пациентов, которые наблюдались минимум 2 года (96 недель). В связи с тем, что проведение исследования совпало с пандемией COVID-19, набор пациентов был серьезно затруднен. Всего было включено 536 пациентов, что укладывалось в запланированную выборку. Полученные данные в целом соответствуют опубликованным в научной литературе данным: доля пациентов без изменения терапии составила около 76% и 60%, а средняя продолжительность терапии без изменений была около 47 месяцев и 79 месяцев через 1 год и через 2 года наблюдения соответственно. Показатели продолжительности для схем ННИОТ+2НИОТ и ИП/r+2НИОТ не различались. Среди клинико-демографических характеристик возрастом старше 40 лет достоверно ассоциировался с изменениями терапии через 96 недель наблюдения (ОШ = 1,391, ДИ95% 1,005 – 1,925).

К ограничениям исследования следует отнести то, что по организационным причинам не было возможности включить в дизайн исследования количественную оценку причин изменения/отмены АРТ (таких как непереносимость лечения, вирусологическая неудача, потеря пациента из-под наблюдения, необходимость упрощения схемы).

Заключение

Показатели продолжительности АРТ первой линии в условиях реальной клинической практики соответствуют опубликованным международным данным. Продолжительность терапии как интегральная характеристика эффективности, переносимости и удобства лечения хронического заболевания, а также прогностические факторы

отмены/изменения терапии требуют дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.

Финансирование

Спонсором представленного исследования было ООО «МСД Фармасьютикалс», дочерняя компания корпорации Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>
2. Michaels S.H., Clark R., Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1998 339:6 (405-406). <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390612>
3. De La Torre-Lima J. et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clinical Trials* 2014 15:1 (27-35) <https://doi.org/10.1310/hct1501-27>
4. Alema N.M. et al. Magnitude and predictors of first-line antiretroviral therapy regimen change among HIV infected adults: A retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* 81 (2022) 104303. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104303>
5. Fahrni M.L. et al. Clinical predictors of efavirenz-based regimen treatment durability: A two-year case-control study of antiretroviral-naïve patients. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 96–103 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.001>
6. Chang H.-M. et al. Durability of single tablet regimen for patients with HIV infection in Southern Taiwan: data from a real-world setting. Chang et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:2. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06919-6>
7. Perez-Cordon L. et al. Durability of oral dual antiretroviral therapy in HIV patients. *Eur J Hosp Pharm* 2022;29(Suppl 1): A1–A218; 4CPS-164. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-eahp.400>
8. Taramasso L. et al. Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, Volume 35, Number 9, 2021; 342-353. <https://doi.org/10.1089/apc.2021.0089>
9. Lumu I., Musaazi J., Castelnovo B. Durability of second-line anti-retroviral therapy in a resource-limited setting: an 11-year analytical cohort. *AIDS* 2022, 36:1791–1800. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003340>
10. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №6 (приложение) / 2017.
11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. World Health Organization 2016.
12. Sizova N. et al. Durability of first-line antiretroviral treatment in Russia: retrospective study. *Journal of the International AIDS Society* 2022, 25(S6): e26009. Abstract P100. <https://doi.org/10.1002/jia2.26009>

References

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>

2. Michaels S.H., Clark R., Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1998 339:6 (405-406). <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390612>
3. De La Torre-Lima J. et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clinical Trials* 2014 15:1 (27-35) <https://doi.org/10.1310/hct1501-27>
4. Alema N.M. et al. Magnitude and predictors of first-line antiretroviral therapy regimen change among HIV infected adults: A retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* 81 (2022) 104303. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104303>
5. Fahrni M.L. et al. Clinical predictors of efavirenz-based regimen treatment durability: A two-year case-control study of antiretroviral-naïve patients. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 96–103 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.001>
6. Chang H.-M. et al. Durability of single tablet regimen for patients with HIV infection in Southern Taiwan: data from a real-world setting. Chang et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:2. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06919-6>
7. Perez-Cordon L. et al. Durability of oral dual antiretroviral therapy in HIV patients. *Eur J Hosp Pharm* 2022;29(Suppl 1): A1 – A218; 4CPS-164. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-eahp.400>
8. Taramasso L. et al. Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, Volume 35, Number 9, 2021; 342-353. <https://doi.org/10.1089/apc.2021.0089>
9. Lumu I., Musaaazi J., Castelnuovo B. Durability of second-line anti-retroviral therapy in a resource-limited setting: an 11-year analytical cohort. *AIDS* 2022, 36:1791 – 1800. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003340>
10. Nacional'nye rekomendacii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nyh VICH-infekciej. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy №6 (prilozhenie) / 2017.*
11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. World Health Organization 2016.
12. Sizova N. et al. Durability of first-line antiretroviral treatment in Russia: retrospective study. *Journal of the International AIDS Society* 2022, 25(S6): e26009. Abstract P100. <https://doi.org/10.1002/jia2.26009>

Авторский коллектив:

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Плотникова Юлия Кимовна — главный врач Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(3952)48-62-28, e-mail: plot18@yandex.ru

Шимонова Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Инфекционной клинической больницы № 2, к.м.н.; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: tshimonova@yandex.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — главный врач Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(846)374-31-74, e-mail: 23oks@mail.ru

Иванова Эльвира Сергеевна — заведующий отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(342)285-03-75, e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Обижаева Елена Сергеевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-91, e-mail: el.obizhaeva@yandex.ru

Ачикян Владимир Фердинандович — руководитель онкологического направления ООО «МСД Фармасьютикалс»; тел.: 8(495)916-71-00, e-mail: vladimir.achikyan@merck.com