

Данный документ подготовлен Интернет-изданием MedMir.com "Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке" в сотрудничестве с Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» [www.eurasiahealth.org/](http://www.eurasiahealth.org/).

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу [library@eurasiahealth.org](mailto:library@eurasiahealth.org) и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» ([www.eurasiahealth.org](http://www.eurasiahealth.org)). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан  
возможным при поддержке  
американского народа через Агентство США  
по международному развитию (АМР США).  
Мнения, изложенные в данном документе не  
обязательно отражают мнения АМР США или  
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте  
[www.eurasiahealth.org/aids/](http://www.eurasiahealth.org/aids/)

**Оптимальный момент назначения антиретровирусной терапии находится в центре внимания ученых.**

**Источник.**

*Timothy J. Wilkin, Roy M. Gulick. When to Start Antiretroviral Therapy? Clinical Infectious Diseases 2008; 47:1580–6*

**Реферат.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990069>

Вопрос об оптимальном времени начала антиретровирусной терапии (АРТ) является одним из основных вопросов, стоящих на повестке дня врачей, оказывающих помощь ВИЧ инфицированным больным. Ученые из американского университета Корнелл провели систематический обзор имеющихся на сегодняшний день клинических доказательств по данной теме.

**Когортные исследования.**

Большие когортные исследования с убедительностью показали, что у начавших АРТ при уровне CD4 < 200 кл/мкл смертность значительно выше, чем у начавших АРТ при уровне CD4 > 200 кл/мкл. Исследовательская группа ART Cohort Collaboration <http://www.art-cohort-collaboration.org/> проанализировала данные 20 379 взрослых больных (61 798 человеко-лет), начавших АРТ в 1995–2003 гг. и обнаружила, что пятилетний риск смерти в 1,4 раза выше у больных, начавших АРТ при уровне CD4 200–350 кл/мкл, по сравнению с теми, кто начал АРТ при уровне CD4 > 350 кл/мкл (p < 0,05).

Схожие результаты были получены исследовательской группой CASCADE

<http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/>. 9858 больных наблюдались в среднем 8 лет: у начавших АРТ при CD4 < 350 кл/мкл был повышен риск смерти от СПИДа, инфекций, не связанных со СПИДом, болезней печени и не связанной со СПИДом онкопатологии.

Французское когортное исследование Aquitaine (4194 больных), а также ряд других больших исследований, показали, что длительность времени до начала лечения больных, имеющих уровень CD4 < 500 кл/мкл, прямо пропорционально риску развития не связанных со СПИДом онкологических заболеваний и общей смертности. То есть конечной целью терапии должно быть именно поддержание подсчета СВ4 на нормальных физиологических уровнях. В свою очередь, рядом исследователей было показано, что физиологических уровней CD4 клеток с большей вероятностью достигают те, кто начал АРТ при CD4 > 350 кл/мкл.

**Рандомизированные клинические испытания.**

До настоящего времени не было проведено больших рандомизированных исследований, ставящих основной целью определить оптимальный момент начала АРТ. Самым показательным из рандомизированных исследований в плане изучения данной проблемы было исследование SMART <http://www.nih.gov/news/pr/jan2006/niaid-18.htm>, которое изучало целесообразность перерывов АРТ. В ряде случаев терапия впервые назначалась в ходе исследования. Участники были рандомизированы либо на немедленное начало терапии, либо на отсроченное лечение при пороговом значении CD4 < 250 кл/мкл. В данной подгруппе риск смерти или жизнеугрожающих осложнений был в 4 раза выше у начавших лечение при CD4 < 250 кл/мкл по сравнению с группой немедленной терапии. При этом необходимо отметить, что абсолютное число неблагоприятных событий было низким – 21 в группе отсроченной и 6 – в группе немедленной терапии. Дополнительный анализ всей популяции исследования SMART показал, что среди больных с CD4 > 350 кл/мкл риск неблагоприятных исходов определялся уровнем вирусной нагрузки. Таким образом встает вопрос о том, что должно являться основным показателем для начала АРТ – уровень CD4 клеток или вирусной нагрузки.

Другим рандомизированным испытанием, отвечающим на данный вопрос, является исследование The Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER), которое проходит в

Южной Африке. В него вошли дети в возрасте 6–12 недель с перинатальным заражением ВИЧ и процентом CD4 клеток равным 25%. Участники были разделены на две группы, одна из которых начинала исследование немедленно, а другая – при наличии клинических или иммунологических признаков прогрессирования инфекции. В июне 2007 г. исследование было модифицировано по причине значительно более высокой смертности в группе отсроченной терапии (25 на 100 человеко-лет против 6 на 100 человеко-лет). Всем участникам была назначена АРТ и наблюдение за ними продолжается.

#### **Текущие и запланированные исследования.**

Исследовательская сеть INSIGHT (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials) <http://insight.cabr.umn.edu/> планирует большое рандомизированное испытание, в котором больные с CD4 > 500 кл/мкл будут или начинать АРТ немедленно, или ждать, когда уровень CD4 опустится до < 350 кл/мкл.

В развивающихся странах продолжаются два исследования на данную тему.

Исследовательская сеть The HIV Prevention Trials Network <http://www.hptn.org/index.htm> проводит исследование с целью прояснить, как раннее начало АРТ влияет на риск заражения партнера в дискордантных гетеросексуальных парах (HPTN 052 [http://www.hptn.org/research\\_studies/hptn052.asp](http://www.hptn.org/research_studies/hptn052.asp)). Несмотря на то, что основной конечной точкой исследования является трансмиссия ВИЧ, его авторы будут иметь возможность оценить и общий эффект раннего начала АРТ.

Исследовательская сеть Comprehensive International Program of Research on AIDS (CIPRA) <http://www.ciprathailand.org/> завершила набор более 800 ВИЧ инфицированных больных на Гаити. Участники рандомизированы на начало АРТ либо при CD4 200–350 кл/мкл, либо при CD4 < 200 кл/мкл.

#### **Экономическая целесообразность раннего начала АРТ.**

Исследование Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complication ставило целью определить экономическую эффективность трехпрепаратного режима АРТ. Был проведен математический анализ и моделирование нескольких когортных исследований.

Исследователи обнаружили, что цена дополнительного года жизни больных определяется не только видом режима АРТ, но и напрямую зависит от уровня CD4 клеток.

Подход с использованием математического моделирования был применен и в развивающихся странах (Южная Африка, Индия, Карибский регион). Все исследования показали сходные результаты, а именно, что начало АРТ при CD4 > 350 кл/мкл экономически более выгоден, чем при CD4 от 200 до 350 кл/мкл и при CD4 < 200 кл/мкл.

#### **Действующие рекомендации.**

Рекомендации по лечению ВИЧ инфекции постоянно подвергаются ревизии и изменениям.

Так, согласно американским национальным рекомендациям 1998 г. при CD4 < 200 кл/мк больных начинали лечить в обязательном порядке, при CD4 200-350 кл/мкл и выше лечение предлагали при ВН > 20 000 копий/мл. В 2001 г. больным с CD4 > 350 кл/мкл предлагали лечение только при ВН > 55 000 копий/мл, а в 2006 г. – только при ВН > 100 000 копий/мл.

Американские рекомендации по лечению ВИЧ инфицированных больных были обновлены в январе 2008 года, и в соответствии с ними АРТ должна быть иницирована у всех больных с CD4 < 350 кл/мкл. В Европейских рекомендациях те же правила установлены с декабря 2007 года, а отдельным подгруппам больных АРТ рекомендуется начинать при CD4 от 350 до 500 кл/мкл; больным же с CD4 > 500 кл/мкл АРТ должна быть однозначно отсрочена.

Рекомендации ВОЗ для развивающихся стран были обновлены в последний раз в августе 2006 года, и в соответствии с ними АРТ должна обязательно начинаться у больных с CD4 < 200 кл/мкл, может рассматриваться у больных с CD4 от 350 до 500 кл/мкл и должна быть отсрочена при CD4 > 350 кл/мкл.

**Table 2. Guidelines for initiation of antiretroviral therapy.**

Guideline	AIDS and/or symptomatic HIV disease	Asymptomatic, by CD4 cell count		
		<200 Cells/ $\mu$ L	200–350 Cells/ $\mu$ L	350–500 Cells/ $\mu$ L
US Department of Health and Human Services, 2008 [7]	Yes	Yes	Yes	Consider
International AIDS Society–USA, 2008 [30]	Yes	Yes	Yes	Consider
British HIV Association, 2008 [31]	Yes <sup>a</sup>	Yes	Yes	Clinical trial
European AIDS Clinical Society, 2007 [32]	Yes	Yes	Yes	Consider
World Health Organization, 2006 [31]	Yes <sup>a</sup>	Yes	Consider	No

<sup>a</sup> Except for patients who also have tuberculosis.

### Назначение АРТ в специфических подгруппах пациентов.

Для ряда подгрупп ВИЧ инфицированных больных более раннее назначение АРТ несомненно считается более эффективным.

#### *Острая оппортунистическая инфекция (ООП).*

Исследование АСТG5164 (исключались больные с туберкулезом) сравнивало исходы больных с ООП, АРТ которым назначалась либо через 14 и менее дней после начала лечения ООП, либо через 30 дней. Было показано, что процент умерших или ухудшившихся больных составил 14% в группе раннего начала АРТ против 24% в группе позднего начала. При этом не отмечалось различий между группами в проявлениях токсичности препаратов, частоте синдрома иммунной реконструкции или вирусологическом ответе в течение 48 недель после лечения ООП.

В настоящее время проводится несколько исследований, изучающих оптимальное время начала АРТ при ООП.

#### *Новорожденные и дети.*

Упомянутое выше исследование СHER представило убедительные доказательства целесообразности раннего назначения АРТ детям раннего возраста. Американские национальные рекомендации предполагают назначение АРТ всем ВИЧ инфицированным детям в возрасте до года. Клинические исследования для других возрастных групп детей не проводились. В США рекомендуется назначать АРТ детям в возрасте от 1 до 5 лет при CD4 < 25%, а детям старше 5 лет – при CD4 < 350 кл/мкл. Рекомендуется также назначать АРТ детям с CD4 > 350 кл/мкл при вирусной нагрузке > 100 000 копий/мл.

#### *Больные с вирусными гепатитами В и С.*

Исследование Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) изучало побочные эффекты АРТ и включало 23 441 участников, наблюдавшихся в течение 76 893 пациенто-лет, за которые зарегистрировано 1246 случаев смерти. В 14% случаев смерть наступила по причинам, связанным с заболеваниями печени. Исследование показало, что смертность в данной подгруппе больных прямо пропорционально зависела от уровня CD4 клеток (0,06 на 100 человеко-лет при CD4  $\geq$  500 кл/мкл против 0,12 на 100 человеко-лет при CD4 350–499 кл/мкл, P<0,001).

Ряд антиретровирусных препаратов применяются для лечения хронического гепатита В. Считается, что если больному с сочетанной ВИЧ/гепатит В инфекцией показано лечение гепатита, то следует начинать полноценную АРТ.

Сочетание ВИЧ инфекции и гепатита С чревато большим риском развития фиброза печени. 11 когортных исследований показали, что АРТ связана с меньшей вероятностью прогрессирования гепатита С, а 4 исследования показали снижение смертности у получающих АРТ больных с сочетанной ВИЧ/гепатит С инфекцией. Национальные британские и Европейские рекомендации предполагают более раннее назначение АРТ ВИЧ инфицированным больным с гепатитом С.

**Выводы.**

Современная АРТ эффективна, хорошая переносится и она удобна для приема. Собранные к настоящему времени данные больших когортных и рандомизированных исследований показывают, что более раннее назначение АРТ снижает риск как ВИЧ-ассоциированных, так и не связанных напрямую с ВИЧ инфекцией неблагоприятных событий. По мере накопления знаний на тему оптимального времени начала АРТ очевидно придется пересмотреть действующие рекомендации в пользу более раннего ее начала.