

**Европейские рекомендации по применению
антиретровирусной терапии (PENTA), 2004 г.
M Sharland, S Blanche, G Castelli, J Ramos и DM Gibb
от имени руководящего комитета PENTA**

За последние 2 года в лечении педиатрического ВИЧ были достигнуты существенные успехи. Решение о начале применения антиретровирусной терапии теперь может основываться на данных недавнего метанализа прогностической ценности количества CD4 и величины вирусной нагрузки РНК ВИЧ (ВН), полученных на приблизительно 4000 нелеченных детях, использованных в данном обновленном руководстве. Расчет риска прогрессирования до стадии СПИДа и смерти при помощи суррогатных маркеров теперь можно проанализировать в зависимости от возраста, что позволяет обсуждать данную ситуацию с членами семьи, основываясь на более точных данных. Кроме того, теперь мы лучше понимаем проблемы, связанные с долгосрочным соблюдением назначенного лечения, лекарственной устойчивостью и кумулятивной токсичностью у подростков и детей. Однако все еще идет о спор о необходимости назначения лечения в бессимптомных случаях. У детей старшего возраста дополнительные данные по эффективности схем с использованием ритонавира, бустированного ингибитором протеазы (ИП), позволяют предположить, что такое использование ИП может стать лечением выбора. На данный момент все еще нет данных, доказанных исследованиями у взрослых или детей, на которых можно основываться при принятии решения, какую схему применять первой - основанную на ИП или на ненуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы (ННИОТ - NNRTI), а исследование PENPACT 1, в котором пытаются ответить на данный вопрос, все еще не окончено. Прилагается все больше усилий по разработке более простых схем антиретровирусной терапии (АРТ), включая схемы с однократным ежедневным приемом лекарств, однако эта работа существенно отстает от данных на взрослых, поскольку не хватает фармакокинетических данных. Тесты на резистентность необходимо проводить у всех ВИЧ-инфицированных детей, подвергавшихся АРТ при беременности. Терапевтический лекарственный мониторинг может играть очень важную роль, поскольку у разных детей и даже у одного ребенка вариабельность всасываемости и метаболизма лекарственных средств существенно различается. Для исследования этих факторов в Европе скоро должно начаться отдельное исследование (исследование PENTA 14). Значение тестов на чувствительность для выбора схем АРТ второго ряда и в дальнейшем остается недоказанным (результаты исследования PERA будут известны в конце 2004 г.), однако такие тесты используются все чаще. Вопрос о необходимости смены терапии остается открытым и ответ на него пытаются получить в рамках исследования PENPACT 1. Регулярная формальная оценка приверженности терапии в данной время считается стандартом для здравоохранения, и приобретает все большее значение стандартный мониторинг в клинике проявлений синдрома липодистрофии (СЛД - LDS) и других симптомов токсичности. Настоящие указания будут пересмотрены в 2006 г.

1. Введение

Лечение детей, больных ВИЧ, в Европе является сложным вопросом. Указания Европейской сети педиатров по лечению СПИД (The Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA)) 2004 г. дают обзор доказательной базы для такого лечения. В них четко показаны существенная ограниченность доказательной базы и насущная необходимость продолжения клинических исследований в рамках сети PENTA, в частности, для решения вопросов стратегического порядка, направленных на снижение

токсичности антиретровирусной терапии (АРТ) в течение жизни, обеспечивая стабильную или нарастающую долгосрочную эффективность. В настоящих указаниях невозможно было охватить множество клинических и терапевтических вопросов. Поэтому PENTA считает, что специалисты по педиатрическому ВИЧ должны привлекаться к лечению ВИЧ-инфицированных детей, как напрямую, так и через клиническую сеть. Необходимо проведение дополнительной работы для определения центров специалистов. Также необходимо улучшить подготовку педиатров, специализирующихся на лечении детей с ВИЧ.

Успешная диагностика ВИЧ у беременных и снижение вертикальной передачи значительно снизило количество случаев рождения детей, зараженных ВИЧ, в Европе. Цифры перинатальной передачи, тем не менее, все еще высоки в некоторых странах восточной Европы, и европейские педиатры все еще наблюдают случаи поздних стадий у детей старшего возраста, мигрировавших из стран с высокой распространенностью заболевания. По этой причине, а также поскольку ВИЧ-инфицированные дети живут намного дольше при использовании АРТ, количество детей, нуждающихся в такой помощи в Европе, нарастает. В целом, популяция детей с ВИЧ в Европе растет по возрасту и входит в стадию подросткового возраста. Сегодня многие клиники сотрудничают со службами для взрослых для организации перехода от педиатрической сети здравоохранения во взрослую. Эти указания 2004 г. были разработаны с использованием полного обзора данных Medline и международных конференций по ВИЧ.

Таблица 1. Уровни доказательности и рекомендации

Дизайн исследования	Уровень доказательности	Степень рекомендованности
Качественный недавний систематический обзор	Ia	A
Одно или несколько очень строгих исследований	Ib	A-
Одно или несколько проспективных исследований	II	B+
Одно или несколько ретроспективных исследований	III	B-
Формальная комбинация мнений экспертов	IVa	C
Неформальное мнение эксперта	IVb	D

Используются стандартные уровни доказательности и степени рекомендованности (таблица 1). Указания были одобрены руководящим комитетом PENTA.

Руководство PENTA необходимо читать в сочетании с американским руководством по педиатрическому ВИЧ (US paediatric HIV guidelines - www.aidsinfo.nih.gov/guidelines) и национальными руководствами. Руководство PENTA и американское руководство в данное время весьма похожи в отношении времени начала терапии, того, с чего ее начинать, а также принятых дозировок препаратов.

Принципы лечения детей с ВИЧ были изложены в Руководстве PENTA 2002 (www.pentatrials.org). Основными изменениями с 2002 г. стало признание наличия

токсичности, связанной с применением АРТ препаратов, большее внимание к вопросам мониторинга за соблюдением режима лечения и лучшее понимание проблем лекарственной устойчивости. Большинство детей, получающих АРТ в Европе, чувствуют себя хорошо, посещают школу, однако, поскольку продолжительность жизни у них при приеме АРТ возросла, у большего числа детей теперь развиваются резистентные формы вируса и обнаруживаются токсические проявления АРТ. Целью теперь является максимально увеличить эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с минимизацией токсичности, связанной с длительным приемом этих препаратов.

2. Когда начинать лечение

2.1. История вопроса

Исследование PENTA 1, сравнивавшее применения монотерапий зидовудином при раннем и отложенном начале лечения [1] остается единственным рандомизированным исследованием, изучавшем вопросы начала АРТ у детей. Рекомендации о времени начала применения комбинированной терапии и у взрослых, и у детей основаны на когортных данных, оценивающих риск прогрессирования до СПИДа или смерти на основании текущих показателей процентного содержания CD4 клеток и вирусной нагрузки (ВН) у ребенка. Рекомендации, основанные на данных с использованием суррогатных маркеров, не позволяют определить абсолютный риск. Необходимо больше внимания уделять периодическим измерениям показателей CD4%, ВН и сбору клинических данных. Сопутствующие заболевания, физиологическая изменчивость и вариабельность тестов могут приводить к изменению показателей ВН и CD4%. Очень важно отслеживать тенденции развития состояния в ходе 3-4 последовательно проводимых тестов на CD4% и ВН. Особенное внимание необходимо уделять ситуациям с быстрым ухудшением клинических, вирусных и иммунологических данных. Начало АРТ редко вызывается неотложными факторами. И не следует считать, что время, проведенной на подготовку и обучение семьи, потрачено зря.

Начало АРТ, если целью является успешное лечение, должно стать выбором, поддержанным всей семьей, и сделанным на основании полного понимания и информированности. Предпочтительно не начинать АРТ при первом знакомстве с семьей. Дети более старшего возраста должны знать, почему они лечатся, с полным или частичным раскрытием причин необходимости лечения. С улучшением понимания вопросов, связанных с развитием устойчивости и токсическими проявлениями при длительном приеме препаратов АРТ, можно сказать, что такое лечение должно начинаться только тогда, когда риск прогрессирования болезни становится значительным, хотя единодушного согласия в отношении термина значительный еще нет. Необходимо полностью обсудить и все возможные риски. В некоторых семьях на риски обращают внимания меньше, зато в других возможность появления проблем, связанных с интенсивностью и токсичностью АРТ, означает, что они посчитают приемлемым даже более высокий уровень риска прогрессирования болезни. Необходимо сохранять определенный баланс между ролью адвоката для ребенка, защищая его права в семьях, решительно отказывающихся от применения АРТ, и уважением к семье, понимая, что им нужно время, чтобы принять факт наличия такого диагноза и необходимости лечения. По предыдущим отдельным данным когортных исследований [2,3], включающих

относительно незначительное число детей, анализ рисков проводился за 2-7-летний период. В Европе CD4% и ВН сейчас обычно определяется раз в 3-4 месяца у детей, находящихся под наблюдением, поэтому определение краткосрочного риска, по-видимому, является более полезным. Благодаря проведению большого метаанализа совокупных продольных данных (pooled longitudinal data) на 3941 детях по результатам восьми когортных исследований и девяти рандомизированных исследований в Европе и США имеются детальные данные по риску клинической прогрессии на основании суррогатных маркеров [4]. В этом анализе оба показателя, CD4% и ВН, были независимыми прогностическими факторами в отношении клинической прогрессии, хотя прогностическая ценность CD4% была выше. Уровень риска также варьирует не так существенно по отношению к ВН по сравнению с CD4%, поэтому, в целом, в настоящем руководстве ВН уделяется меньше внимания. Хотя показатель CD4% использовать предпочтительней, чем абсолютное число CD4, который более вариабелен с возрастом у детей, общее число CD4 и лимфопения по CD4 являются надежными прогностическими факторами клинической прогрессии и их лучше использовать у более старших детей. Теперь метаанализ предоставляет в наше распоряжение очень полезные показатели степени риска прогрессирования до СПИДа или смерти в течение последующих 6 и 12 месяцев, основываясь на текущем возрасте ребенка, и значениях CD4% и ВН [4]. Конкретную степень риска можно рассчитать при помощи калькулятора на веб-сайте PENTA (www.pentatrials.org). Таблица 2 показывает краткие данные по риску прогрессии до СПИДа и смерти в течение последующих 12 месяцев на основании текущего возраста и показателя CD4%. Те же самые данные в графической форме предоставлены на рисунках 1 и 2. Нужно быть внимательным при интерпретации значений риска, получаемых на основании данных метаанализа для конкретного ребенка. Данные - это результаты группового ретроспективного анализа продольных когорт и исследований в эпоху до ВААРТ, и наблюдался существенный эффект зависимости от календарного времени. Хотя анализ скорректирован для котримоксазоловой профилактики, имеется вероятность, что прогрессия до стадии СПИД будет медленнее у проспективно наблюдаемых детей в 2004 г. чем это было 10-15 лет назад. Также в разных странах могут быть различные терапевтические подходы и методики, которые также могут влиять на результаты лечения. Понятно, что риск прогрессии, рассчитанный на основании суррогатных маркеров, существенно зависит от возраста, поэтому в настоящем руководстве PENTA мы использовали пять возрастных групп (<1, 1-3, 4-8, 9-12 и 13-17 лет). Ниже обсуждается риск прогрессии по каждой возрастной группе на основании клинических, иммунологических и вирусологических данных мета-анализа [4].

Таблица 2. Риск прогрессии до стадии СПИДа и смерти в последующие 12 месяцев на основании текущего возраста и значения CD4%

Возраст	CD4 5%		CD4 10%		CD4 15%		CD4 20%		CD4 25%		CD4 30%		CD4 35%	
	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть	СПИД	Смерть
3/12	71	56	60	39	49	27	40	19	34	14	28	10	25	8
6/12	65	47	51	30	40	19	31	12	25	9	20	6	18	5

1	56	36	40	20	29	12	21	7	16	4	13	3	11	3
2	46	26	29	12	18	6	12	3	9	2	7	1	6	1
3	39	20	22	8	13	4	8	2	6	1	5	<1	5	<1
4	34	16	18	6	10	3	6	1	4	<1	4	<1	4	<1
5	31	14	15	5	8	2	5	<1	4	<1	3	<1	3	<1
6	28	12	12	4	6	1	4	<1	3	<1	3	<1	3	<1
7	26	11	11	3	5	1	3	<1	3	<1	2	<1	2	<1
8	24	10	9	3	4	<1	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1
9	22	9	8	2	4	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1
10	20	8	7	2	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1

Рис. 1. График вероятности развития стадии СПИД у ребенка в течение последующих 12 месяцев в зависимости от возраста и текущего процентного содержания CD4 клеток - согласно Dunn (2003) [4].

При составлении настоящего руководства величина риска прогрессии до стадии СПИД в последующие 12 месяцев >10% и риска смерти в последующие 12 месяцев >5% считалась неприемлемой (на основании данных анализа совместного исследования прогностических маркеров при педиатрическом ВИЧ (HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study - HPPMCS) [4]. Это прагматичные величины и они могут быть изменены в будущем при появлении новых сведений в отношении эффективности и токсичности АРТ.

Комбинированная АРТ очень эффективна для снижения частоты новых случаев появления основных оппортунистических инфекций и органических заболеваний. Необходимо оценить другие, менее очевидные риски прогрессирования ВИЧ у нелеченных детей, включая незначительное поражение когнитивной функции и органические нарушения, а также взвесить значимость этих факторов и проявления долгосрочной токсичности ВААРТ.

2.2. Дети первого года жизни

С распространением антенатального тестирования на ВИЧ и перинатальных вмешательств, направленных на сокращение вертикальной передачи, в Западной Европе рождается все меньше детей, зараженных ВИЧ, от ВИЧ-инфицированных матерей, кроме ситуаций, когда диагноз ВИЧ во время беременности неизвестен либо когда ничего не было сделано или же вмешательства были неэффективны вследствие запущенности состояния матери.

Клинические данные

У маленьких детей с клиническими проявлениями СПИДа риск гибели выше до назначения АРТ [5], поэтому у всех детей данной возрастной группы с клинической стадией В необходимо как можно раньше назначить АРТ после лечения заболевания, манифестирующего ВИЧ. Как обсуждается ниже, суррогатные маркеры являются плохими прогностическими факторами быстрого прогрессирования болезни в раннем возрасте, и даже при наличии высоких цифр CD4% может наблюдаться быстрое клиническое ухудшение. За детьми данной возрастной группы, которым не назначена АРТ, необходимо проводить тщательное клиническое наблюдение, а также отслеживать показатели CD4 и ВН (например, раз в 1-2 месяца).

Рис. 2. График вероятности смерти ребенка в течение последующих 12 месяцев в зависимости от возраста и текущего процентного содержания CD4 клеток - согласно Dunn (2003) [4].

Лимфаденопатия и/или гепатоспленомегалия (стадия А болезни) не являются надежными показателями клинического ухудшения; нарушения роста и развития или стадия В заболевания является показанием для начала АРТ, как и любые неврологические признаки замедления развития.

Иммунологические и вирусологические данные

Весьма сложно найти баланс, взвешивая, с одной стороны, возможность немедленного клинического и иммунологического улучшения при раннем начале АРТ у бессимптомных детей, с другой - риск развития в отдаленной перспективе резистентности и токсических проявлений АРТ в случае ее раннего начала. Основной клинической проблемой является развитие необратимых СПИД-ассоциированных заболеваний, особенно энцефалопатии, поскольку отсутствуют качественные маркеры для определения, у кого их детей

разовьется быстро прогрессирующая болезнь, а у кого симптоматика будет отсутствовать до взросления без какой-либо терапии. Недавние европейские когортные данные в эру распространения антенатального тестирования позволяют предположить, что развитие энцефалопатии редко наблюдается у детей, за которыми проводится соответствующее наблюдение и назначается терапия, по сравнению с ретроспективным контролем [6,7]. Хотя и имеется теоретическая вероятность того, что ранее начало терапии при первичной инфекции может повлиять отдаленный исход заболевания, это остается недоказанным как для детей, так и для взрослых.

Также имеются определенные соображения, связанные с использованием АРТ у бессимптомных детей младшего возраста. У таких детей часто наблюдаются очень высокие значения ВН, и высокий уровень при отсутствии противовирусного эффекта [7] может приводить к раннему развитию резистентности, что ограничивает возможности лечения таких пациентов в будущем [8,9]. Среди причин недостаточного ответа на лечение имеются неадекватный фармакокинетический уровень препаратов, в частности, это относится к ИП [9], и плохое соблюдение режима лечения из-за проблем, связанных с назначением сложных схем и неприятных лекарств у бессимптомных детей. У некоторых детей этой возрастной группы при раннем начале ВААРТ исчезают антитела к ВИЧ и ВИЧ-специфичный иммунный ответ, что, возможно, связано с отсутствием презентации антигенов ВИЧ [10]. Также имеется возможность прекратить лечение в раннем детстве у детей, получавших терапию в таком возрасте, основываясь на гипотезе, что ранний ограниченный курс АРТ оказывает длительный благоприятный эффект на естественное развитие заболевания. Исследования для решения этого вопроса только планируются. Высокий риск прогрессирования в ближайшей перспективе означает, что может быть правильней рассматривать вопросы риска развития СПИД и гибели пациента на период в ближайшие 6 месяцев, а не на год. Данные мета-анализа показывают, что в возрасте 6 месяцев приблизительная величина риска развития СПИДа в течение ближайших 6 месяцев составляет 10% при падении показателя CD4% у ребенка ниже 35%, и риска развития СПИДа повышается до 15% при достижении цифр CD4% в 25%. При календарном возрасте в 6 месяцев риск смерти в течение ближайших 6 месяцев возрастает до >5% при падении CD4% ниже 25%. Учитывая ограниченность обсуждаемых данных, у детей до 1 года с показателями CD4% от 30 до 35% и ниже необходимо начинать АРТ. Также считается приемлемым, после всеобъемлющего обсуждения с родителями и документирования имеющихся рисков, не назначать лечение у бессимптомных детей без признаков клинической прогрессии, при уровне ВН ВИЧ РНК менее 1 млн копий/мл, и стабильных показателях CD4% выше 35%. Многие эксперты-клиницисты считают, что риск прогрессии так велик у детей до года, что они предпочитают предложить родителям вариант назначать лечение всем бессимптомным детям, у которых диагноз был поставлен в течение первого года жизни. В отношении других клинических индикаторов, которые могут позволить предположить повышенную вероятность ускоренной прогрессии заболевания у таких детей, данные ограничены. Это включает поздние стадии заболевания у матери, другие вирусные ко-инфекции, например, цитомегаловирус (ЦМВ).

2.3. Дети

Клинические данные

У всех детей со СПИД-ассоциированным заболеванием необходимо начинать АРТ после беседы с представителями семьи. Доказательства клинической эффективности АРТ у

детей с развившимся СПИД настолько очевидны, что полный отказ родителей от лечения ребенка теперь является проблемой защиты прав ребенка в Европе. Симптоматическое заболевание (стадия Б) включает состояния с различной прогностической ценностью. В частности, у детей с лимфоцитарным интерстициальным пневмонитом (ЛИП) клиническое течение заболевания может быть совершенно стабильным, не считая рецидивов инфекционных заболеваний дыхательных путей [11].

Иммунологические данные

Когортные данные исследований на взрослых позволяют предположить отсутствие дополнительных преимуществ от начала АРТ при уровне CD4 в 4350 клеток/мм³ по сравнению с величиной CD4 в 200-350 [12]. Величина показателя CD4 клеток в 200 у взрослых является эквивалентом приблизительно 13%. Тенденция в скорости снижения показателя CD4 и процентного содержания в повторных измерениях также является существенной. Падение показателя CD4 более 100 клеток или 42% в месяц является плохим прогностическим признаком у взрослых [13]. У детей прогностическая значимость конкретных изменения процентного содержания CD4 меняется в с возрастом, что обсуждается ниже.

Возраст - 1-3 года. Риск развития энцефалопатии и быстрой клинической прогрессии в данной возрастной группе все еще высок. Поэтому более подходящим считается, что процентное содержание CD4 <20 - это показание для начала лечения.

Возраст - 4-8 лет. В предыдущем руководстве PENTA величина числа CD4 клеток <15% использовалась как момент назначения лечения. У взрослых это соответствует абсолютному числу около 250 клеток/мм³. В пределах этой возрастной группы данные мета-анализа позволяют предположить, что величина CD4% в 15% все еще является подходящим уровнем для начала терапии. Однако беседовать с семьей необходимо начинать при более высоких цифрах и CD4%, равный 15%, считается нижней границей показаний к началу терапии; считается небезопасным откладывать лечение ребенка с быстрым снижением CD4% до значений ниже 15%.

Возраст - 9-12 лет. По данным мета-анализа, дети более старшего возраста с показателями CD4% <10% умирают очень редко, при этом величина риска прогрессирования до СПИДа в течение 1 года существенно ниже 10%. Хотя уровень CD4% в 15% все еще является оправданной величиной для начала лечения в этой возрастной группе, степень неотложности такого вмешательства ниже, чем у детей младшего возраста. Абсолютное число CD4 клеток может использоваться для определения показаний к назначению АРТ в этой возрастной группе (CD4 200-350 клеток/мм³ - обдумать вопрос о назначении АРТ; CD4 <200 клеток/мм³ - АРТ должна быть назначена).

Возраст - 13-17 лет. Имеется очень немного данных по риску прогрессирования заболевания в подростков, у которых заболевание было диагностировано впервые. В некоторых частях Европы нарастает число детей старшего возраста, которые были рождены и провели детство в странах с высокой распространенностью заболевания (у некоторых из них болезнь долгое время не прогрессировала). Для этой возрастной группы необходимо получить дополнительные данные. В настоящее время представляется разумным использование имеющихся указаний для взрослых для определении времени начала лечения - значение абсолютного числа CD4 в диапазоне от 200 до 350 клеток/мм³. Для эффективности АРТ у подростков зачастую существенную роль играют социальные факторы и соблюдение режима лечения.

Вирусная нагрузка РНК ВИЧ

ВН является независимым прогностическим фактором прогрессирования болезни до стадии СПИДа и смерти, хотя ее прогностическая ценность и ниже, чем таковая показателя CD4%. У детей с низкой ВН (<4 log) вероятность быстрого прогрессирования низка. Имеется некоторая вариабельность в лабораторных методах (особенно в зоне пределов чувствительности метода), и поэтому все измерения необходимо повторять. Данные мета-анализа показывают, что пороговое значение ВН для величины риска >10% по развитию у ребенка СПИДа в течение последующего года зависит от возраста.

У детей первого года жизни - ВН >1000000 копий/мл связывается с риском развития СПИДа в течение последующего года >10%.

У детей в возрасте 1-3 лет - ВН >250000 копий/мл связывается с риском развития СПИДа в течение последующего года >10%.

У детей в возрасте 4-12 лет - примерная ВН >250000 копий/мл связывается с риском развития СПИДа в течение последующего года >10%.

У детей с ВН <10 000 копий/мл во всех возрастных группах до 12 лет риск развития СПИДа в течение последующего года составляет <3%.

Краткие сведения о сроках начала АРТ приводятся в Таблице 3.

3. С какой схемы АРТ начинать

Рандомизированных исследований с одинаковой степенью доказательности, позволяющих сравнивать различные схемы ВААРТ у детей, нет. Исследование PENTA1 - это результат сотрудничества PENTA и Группы клинических исследований при педиатрическом СПИД (Pediatric AIDS Clinical Trials Group - PACTG), в котором детям случайным образом назначали начальные курсы АРТ - тройная схема АРТ, основанные или на ингибиторах протеазы (ИП), или на нуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы (ННИОТ). Педиатров сознательно убеждали включать детей в данной исследовании, не сообщая дальнейшие данные исследования на взрослых, которые все равно было бы сложно интерпретировать, поскольку показатели CD4 и ВН являются суррогатными маркерами, ведущими себя по разному у детей по сравнению со взрослыми. Также необходимо осторожно интерпретировать обсуждаемые ниже данные значительного числа небольших нерандомизированных когортных педиатрических исследований. Обсуждение с семьей вопросов о том, с какого АРТ препарата начинать лечение, включает рассмотрение вопросов вкуса и объема сиропов, размера таблеток и их количества, возможности измельчить их, требований по хранению и питанию, а также частоты приемов таблеток в день.

Таблица 3. Краткое изложение рекомендаций
по времени начала антиретровирусной терапии - степень А+

Дети первого года жизни

1 Клинические

Начать у всех детей со стадией заболевания Б или В (СПИД) по классификации CDC.

2 Суррогатный маркер

Начать у всех детей с CD4% <25-35%.

Настоятельно рекомендуется решить вопрос о начале лечения при ВН >1 млн копий/мл. Многие эксперты назначают лечение у всех бессимптомных детей.

Дети в возрасте 1-3 лет

1 Клинические

Начать у всех детей со стадией заболевания В .

2 Суррогатный маркер

Начать у всех детей с CD4% <20%.

Настоятельно рекомендуется решить вопрос о начале лечения при ВН >250000 копий/мл.

Дети в возрасте 4-8 лет

1 Клинические

Начать у всех детей со стадией заболевания В .

2 Данные суррогатных маркеров

Начать у всех детей с CD4% <15%.

Настоятельно рекомендуется решить вопрос о начале лечения при ВН >250000 копий/мл.

Дети в возрасте 9-12 лет

1 Клинические

Начать у всех детей со стадией заболевания В .

2 Данные суррогатных маркеров

Начать у всех детей с CD4 <15%, однако это не так неотложно, как у более младших детей.

Настоятельно рекомендуется начать лечение при ВН >250000 копий/мл.

Подростки в возрасте 13-17 лет

1 Клинические

Начать у всех подростков со стадией заболевания В .

2 Данные суррогатных маркеров

Начать у всех подростков с абсолютным числом CD4 от 200 до 350 клеток/мм³.

Правильным подходом считается показать семье препараты на ранних этапах. Сведения о ранних (например, тошнота, рвота, диарея) и поздних побочных эффектах необходимо обговорить и записать. Недавний мета-анализ исследований на взрослых показал прогностическую значимость исходной переносимости препаратов у ВИЧ пациентов, начавших принимать мощную антиретровирусную терапию [14].

3.1. Дети первого года жизни

Лечение детей первого года жизни - сложная задача, поскольку всасывание препаратов, лекарственные взаимодействия и метаболизм отличаются от этих процессов у более старших детей, и для достижения адекватного уровня препаратов может потребоваться применение более высоких дозировок. Кроме того, у многих детей этой возрастной группы могут быть очень высокие цифры ВН. Результаты раннего лечения с использованием ИП на 31 ребенке во французском перинатальном когортном исследовании показали высокую частоту отсутствия противовирусного эффекта при лечении, и уровни ВН ниже 500 копий/мл наблюдались только у 53% детей через 6 месяцев и у 18% через 24 месяца.

Таблица 4. Краткое изложение рекомендаций по времени начала антиретровирусной терапии - степень В+

Дети первого года жизни

Дети

или
2 НИОТ¹ + ИП (Лопинавир/р или
Нелфинавир)
или
2 НИОТ¹ + ННИОТ (Невирапин)

или
2 НИОТ¹ + ИП (Лопинавир/р или
Нелфинавир)
или
2 НИОТ¹ + ННИОТ (Эфавиренц или
Невирапин²)

¹ Рекомендована двойная комбинация НИОТ: зидовудин + ламивудин или диданозин; диданозин + ламивудин; абакавир и ламивудин. D4Т не рекомендован в качестве препарата первого ряда.

² Невирапин будет предпочтительным ННИОТ у детей младше 3 лет.

Неудача лечения связывается с ранней генотипической резистентностью, развившейся относительно рано (например, через 6 месяцев), даже при использовании ингибиторов протеазы, показывая, что резистентность может быстро развиваться, когда прием препаратов проходит на фоне сохраняющейся высокой скорости размножения вируса [8]. Субоптимальные дозы препаратов или недостаточное соблюдение режима лечения может также вносить свой вклад, делая терапию неэффективной. Тем не менее, среди детей до 1 года, получавших АРТ до возраста в 6 месяцев, только у одного ребенка развилась оппортунистическая инфекция в течение первых 18 месяцев жизни, а случаев энцефалопатии не наблюдалось вовсе. Это говорит о значительном снижении прогрессирования ВИЧ по сравнению с данными о естественном развитии заболевания, полученным в эпоху до ВААРТ [6].

Данные по комбинации нелфинавира (NFV) со ставудином (d4Т) и диданозином (ddI) были получены на 20 детях до 1 года, включенных в исследование PENTA 7. Только у 39% величина ВН составила <400 копий/мл, и у 22% <50 копий/мл к 48 неделе, хотя большинство детей получали повышенную дозу нелфинавира, 150 мг/кг/день [9]. К настоящему времени было показано, что такая или даже более высокие дозы NFV необходимо применять у детей до 1 года для достижения концентраций NFV, близких к минимальному терапевтическому уровню, наблюдаемому у взрослых или старших детей [15]. Тюдор-Вильям (Tudor-William) и его сотрудники сообщали об эффективности схемы без воздействия на протеазу с использованием 4 препаратов (зидовудин [ZDV] + ламивудин [3ТС] + абакавир [ABC] + невирапин [NVP]) [16]. У 15 из 17 детей до года величина ВН стала неопределяемой (<400 копий/мл), в среднем, к 16 неделе, и у всех уровень ВН был стабильно неопределяемым на 48 неделе, с последующей нормализацией показателя CD4 и веса в соответствии с возрастными значениями. В настоящее время NVP является единственным доступным для детей до года препаратом класса ННИОТ, выпускаемым в форме сиропа, поскольку корректная доза эфавиренца (EFV) для детей младше 3 лет еще не определена.

3.2. Дети

3.2.1. Схемы на основе ИП

В первых двух исследованиях тройных схем, основанных на ИП (два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + ритонавир (RTV) (исследование PACTG 338) и НИОТ + NFV (PACTG 377) сообщалось о том, что приблизительно у 40-50% детей, получающих эти препараты, уровень РНК ВИЧ-1 в плазме достиг 400 копий/мл к 24 неделе.

Таблица 5. Преимущества и недостатки отдельных препаратов АРТ

Комбинации с макс.
уровнем
клинической

ЗА

ПРОТИВ

доказательности

НИОТ

AZT+3TC	<ul style="list-style-type: none">- наилучшие результаты в исследовании на взрослых пациентах АСТГ 384- приятная на вкус жидкая лекарственная форма- комбинация нескольких препаратов в одной таблетке	<ul style="list-style-type: none">- костно-мозговая токсичность
AZT+ddI	<ul style="list-style-type: none">- большой опыт применения- ddI в одной таблетке для применения один раз в день- взаимодействие с пищей	<ul style="list-style-type: none">- костно-мозговая токсичность- токсичность в отношении поджелудочной железы
3TC+ABC	<ul style="list-style-type: none">- не зависит от приема пищи- приятная на вкус жидкая лекарственная форма- можно применять раз в день	<ul style="list-style-type: none">- потенциальная гиперчувствительность к ABC
D4T+3TC	<ul style="list-style-type: none">- приятная на вкус жидкая лекарственная форма- не зависит от приема пищи- синергизм	<ul style="list-style-type: none">- токсические проявления d4T: лактоацидоз, липоатрофия, периферическая невропатия
ZDV+ABC	<ul style="list-style-type: none">- приятная на вкус жидкая лекарственная форма- не зависит от приема пищи	<ul style="list-style-type: none">- костно-мозговая токсичность- потенциальная гиперчувствительность к ABC
ddI+3TC	<ul style="list-style-type: none">- возможность применения раз в день	<ul style="list-style-type: none">- токсичность в отношении поджелудочной железы- взаимодействие с пищей
Не рекомендовано		
zdv1d4T		<ul style="list-style-type: none">- лекарственное взаимодействие
ddI1d4T		<ul style="list-style-type: none">- выше совокупный риск липодистрофии
ННИОТ		
NVP	<ul style="list-style-type: none">- жидкая лекарственная форма- не зависит от приема пищи	<ul style="list-style-type: none">- резистентность при наличии изолированной мутации- сыпь и побочные эффекты в отношении печени

EFV	- применение один раз в день - не зависит от приема пищи	- резистентность при наличии изолированной мутации - нейропсихиатрические побочные эффекты
ИП		
LPV/r.	- сироп с более высокой концентрацией, меньший объем - высокий генетический барьер	- невкусный сироп - большой размер капсул
NFV	- небольшое число побочных эффектов - применяется вместе с едой	- диарея - высокая вариабельность уровня в крови - сложность применения таблеток
RTV		- неприятный вкус - плохая переносимость со стороны ЖКТ

Таблица 6. Новые АРТ, которые уже имеются или скоро появятся в продаже

Препарат	Класс	Преимущества	Проблемы	Переносимость у детей
Тенофовир	Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НА)	Один раз в день; низкая степень митохондриальной токсичности	Некоторая перекрестная резистентность с НА	Нефротоксичность - остеопороз вследствие канальцевой потери
Эмтрицитабин	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы	Один раз в день	Перекрестная резистентность с ЗТС	Неизвестно
Атазанавир	Ингибитор протеазы	Один раз в день; низкая частота липидных нарушений	Перекрестная резистентность к другим ИП Необходимо бустирование ритонавиром	Гипербилирубинемия
Типранавир	Ингибитор протеазы	Активен в отношении	Должен бустироваться	Неизвестно

		вирусов, резистентных к ИП	ритонавиром	
Фосампренавир	Ингибитор протеазы	Про-лекарство для ампренавира Меньше сложностей с приемом таблеток	Должен бустироваться ритонавиром	Неизвестно
Энфувиртид (T20)	Ингибитор слияния	Новый класс препаратов; нет перекрестной резистентности	Подкожное введение дважды в день в месте введения	Болезненность

ЗТС, ламивудин

Отрицательные результаты исследования PACTG 338 могли быть следствием неприятного вкуса и плохой желудочно-кишечной переносимости RTV. По результатам исследования PACTG 377 представляется, что вирусологический ответ наблюдался у большего числа детей, получавших четверную схему с включением всех трех классов лекарственных препаратов, по сравнению с теми, кто получал тройную схему, однако общее число пациентов невелико [17,18]. Для взрослых пациентов отсутствуют убедительные данные о том, что четверные схемы являются более эффективными чем тройные, и поскольку данные у детей весьма разрознены, это не следует рекомендовать в обычных условиях. В исследовании PENTA 5 двойные комбинации препаратов класса НИОТ - ZDV, ЗТС и АВС - сравнивались со схемой с и без использования NFV у 128 детей, ранее не получавших лечения. У 64% детей был достигнут уровень вирусной нагрузки ВИЧ РНК в 400 копий/мл (несмотря на то, что около 20% из них получали только два препарата). На 48 неделе в группе, получавшей АВС, наблюдался существенно более выраженный ответ по уровню вирусной нагрузки (>70% вирусная нагрузка составила <400 копий/мл; у примерно 50% ВН составила <50 копий/мл) по сравнению с группами, получавшими ZDV и ЗТС (44% и 31% с уровнем ВН <400 и 50 копий/мл, соответственно) и это отличие прослеживалось в течение 3 лет наблюдения, при этом примерно 60% детей все еще получали терапию, назначенную им при рандомизации в рамках данного исследования. Повышение вирусной нагрузки, тем не менее, более вероятно связано с развитием резистентности в группе, получавшей ЗТС + АВС, по сравнению с группой, получавшей АВС + ZDV, что может стать источником проблем при использовании данной комбинации в сочетании с NVP или EFV, для которых генетические барьеры в отношении развития резистентности низки, в частности, у очень маленьких детей с высокими показателями вирусной нагрузки, или если имеются сложности с соблюдением режима лечения. Дальнейшая работа по оценке профиля резистентности через 3 года будет продолжена в исследовании PENTA 5.

PENTA 5 - это единственное педиатрическое исследование, в котором рассматривались эффекты NFV по сравнению с плацебо, однако при этом сравнение двух групп проводилось только по показателям токсичности. Симптомы диареи наблюдались чаще в группе, получавшей NFV, однако они были легкими и не требовали отмены исследуемой терапии. Через 2 года наблюдения всего лишь у 2% детей наблюдались клинические проявления липодистрофии [19]. Порошкообразный NFV очень плохо переносится и

практически у всех детей перешли к применению измельченных таблеток, хотя доля таблеток в старших детей была выше [20]. Предварительно можно сказать, что результаты применения новой лекарственной формы NFV (таблетки по 625 мг) показали существенное снижение частоты серьезных проявлений диареи у взрослых (с 11,1% до 6,5%) и улучшению биодоступности [21], однако эти таблетки сложнее измельчить. В крупном нерандомизированном исследовании, проведенном Saez-Llorens и соавторами [22], было показано, что жидкая лекарственная форма лопинавира и ритонавира (LPV/r) безопасна и хорошо переносится ВИЧ-инфицированными детьми. Высокая концентрация препаратов в сиропе означает необходимость приема небольших объемов лекарственного средства, хотя при этом сохраняется проблема неприятного вкуса жидкости и большого размера капсул. Наблюдался существенный и стабильный противовирусный эффект, а также улучшение иммунных показателей у 88% пациентов, включенных в исследование - как не получавших ранее АРТ, так и уже леченных с применением препаратов класса ИП, при этом у 69% детей показатель ВН достиг <50 копий/мл к неделе 48. Несмотря на опасения, связанные с возможностью развития липодистрофии при длительном применении ИП, бустированных при помощи ритонавира, улучшение показателей ВН и CD4 позволяет предположить, что эффективность ИП первого ряда у детей, по видимому, также необходимо усиливать при помощи ритонавира, как это делается для взрослых. Ожидается появление данных исследований в педиатрии и для других новых ИП, бустированных ритонавиром - фосампренавира, атазанавира и типранавира.

3.2.2 Схемы на основе ННИОТ

Из соображений в отношении возможности появления токсических метаболических симптомов при применении ИП, возрастает интерес к схемам на основе ННИОТ как схемам выбора. Данные исследований у взрослых показали хороший ответ по показателю ВН при применении схем первого ряда на основе ННИОТ, даже при высоких значениях ВН [23,24]. Анализ данных исследования ACTG 384 позволяет предположить, что эффективность EFV превосходит таковую у NFV при комбинировании с AZT/3ТС в качестве АРТ первого ряда [25]; однако данных по использованию ННИОТ у детей все еще немного. Ретроспективный анализ схем с включением NVP, проведенный в Великобритании у 74 детей, как нелеченных ранее (38%), так и получавших АРТ, показал хороший клинический и иммунологический ответ, однако противовирусное действие было максимальным у детей, получавших дозы NVP выше 300 мг/м²/день [26]. Предпочтительно рассчитывать дозу NVP на основании формулы с использованием показателя площади тела, а не рекомендаций в виде мг/кг, поскольку последняя методика не используется в клинических исследованиях, и, как правило, при этом используются сниженные дозы лекарственных средств и в рекомендациях содержатся непонятное изменение в рекомендуемой дозе для детей в возрасте 8 лет, использование которой не подтверждено в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании RASTG 382 с использованием комбинации эфавиренца и нелфинавира сообщалось, что у 76% детей показатель ВН составил <400 и у 63% - <50 копий/мл к 48 неделе, однако у таких детей ВН была невысокой и до начала исследования (приблизительно, 10 000 копий/мл) [24]. В этих научных наблюдениях были получены достаточно данных по суррогатным маркерам в отношении схем на основе EFV; при этом основными токсическими проявлениями были осложнения в отношении ЦНС [27].

3.2.3 Тройные схемы на основании НИОТ

Сложным вопросом остается наихудший исход лечения у взрослых, получающих тройные комбинации на основании НИОТ с включением ABC, по сравнению со схемами на основании ННИОТ или ИП, в частности, в ситуациях, когда показатели ВН очень высоки или имеется стадия С болезни (СПИД) по классификации CDC. Хотя результаты терапии на 48 неделе, по данным исследования CNAА 3014, показывают сходный ответ на

абакавир и индинавир у взрослых с показателями ВН в 45 логарифмов копий/мл до начала исследования [28], терапевтические указания для взрослых более не рекомендуют использование тройных схем с НИОТ в качестве терапии первого ряда. Проводимые исследования на взрослых оценивают стратегию, по которой лечение пациентов начинается со схемы АВС/АЗТ/ЗТС плюс 4-й препарат, а затем, через некоторое время (46 месяцев) и, когда показатель ВН у пациента становится <50 копий/мл, этот 4-й препарат отменяют (упрощение) [29]. Тройные схемы на основании НИОТ могут также использоваться, если ребенок получает лечение еще и по поводу туберкулеза. Вопрос о переходе на простую схему с использованием тризивира (АЗТ + ЗТС + АВС) по одной таблетке два раза в день может рассматриваться у старших детей и подростков, если необходимость приема таблеток считается основным фактором, влияющим на соблюдение режима лечения (см. упрощение ниже) [30].

3.3 Лечение с приемом препаратов один раз в день

Хотя это и не доказано, имеется вероятность того, что соблюдение режима лечения может быть улучшено при использовании схем с приемом препаратов один раз в день.

Последние данные в исследовании PENTA 13 показывают, что фармакокинетика и ЗТС, и АВС позволяет принимать их один раз в сутки как у детей, так и у взрослых [31]. К настоящему времени уже имеются данные исследования педиатрической безопасности, эффективности и дозировок антиретровирусных средств, таких как эмтрицитабин (FTC) [32] и тенофовир (TDF), для детей при однократном приеме [33,34]. Недавно изучалась схема с однократным приемом эмтрицитабина (6 мг/кг) совместно с ddI и EFV у детей, ранее не получавших лечения, в рамках исследования PACTG 1021 [35] и FTC-203 [36]. При проведении анализа группы пациентов, вошедших в исследование, после 16 недель терапии у 87% детей уровень ВН составил <400 копий/мл, и у 74% - <50 копий/мл [36]. Вероятно, что у будущем детям будут назначаться схемы с приемом препаратов один раз в день, если это только будет возможно. Также очень важно удостовериться, что данные фармакокинетики полностью подтверждают возможность использования схем с приемом один раз в сутки, до начала их применения, в частности, у детей младшей возрастной группы, у которых время полужизни лекарственных средств может быть сокращенным.

3.4 Индукционная/поддерживающая терапия и упрощение

Последние результаты исследования FORTE подтвердили идею об эффективности интенсивной индукционной фазы терапии с последующей фазой поддерживающей терапии с сокращением числа противовирусных средств (4 препарата, снижаем до трех) [37]. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки такого подхода у взрослых и детей. Упрощение терапии может включать первоначально использование схемы с ИП, бустированного ритонавиром, с дальнейшим переключением на схему с НИОТ или тройную схему с НИОТ. Первое исследование переключения с ИП на EFV, проведенной на 17 детях, показало наличие непрерывно неопределяемого уровня ВН у 16/17 детей к 48 неделе, стабильные величины CD4% и существенное снижение уровня липидов в плазме после перехода на EFV [38].

3.5 Планируемые (структурные) перерывы в лечении (ППЛ)

Учитывая, что все большее внимание уделяется проблеме долгосрочной токсичности в ходе лекарственной терапии, в настоящее время проводятся исследования, изучающие безопасность прерывистых курсов АРТ. Поскольку величина CD4, а также, в меньшей степени, процентная доля CD4, понижаются в норме с возрастом у детей, а регенеративные возможности тимуса у ВИЧ-инфицированных детей достаточно высоки, ответ CD4 на возобновление АРТ после прерывания лечения может отличаться (и в лучшую сторону) от взрослых. Потенциальные преимущества ППЛ могут включать

снижение токсичности и цены. Потенциальные проблемы могут заключаться в усилении токсичности, ведущей к неэффективности лечения в отношении иммунологических функций и ухудшению приверженности к соблюдению режима лечения. Последнее когортное исследование, в котором изучалось 58 неструктурированных перерывов лечения у 51 ребенка, показало, что среднее абсолютное снижение CD4% составило 0,5% в месяц (как и у взрослых), с широким диапазоном скорости этого снижения, что, как представляется, не связано с величиной показателя до лечения или до перерыва [39]. Исследование PENTA 11 было рандомизированным исследованием II фазы, в котором оценивалась безопасность ППЛ, при этом длительность перерывов определялась по величине скорости падения CD4. Как и у взрослых, в настоящее время не рекомендуется прерывать лечение, кроме как у пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

3.6 Синдром иммунной реконституции

Этот синдром все чаще определяется у взрослых, у которых АРТ начинается при очень низких величинах CD4. Симптомы, которые могут напоминать таковые при оппортунистических инфекциях, появляются примерно после 6 недели одновременно с быстрым нарастанием показателя CD4 клеток. Сообщения о случаях данного синдрома у детей были достаточно редкими, однако теперь он может появляться чаще в Европе, поскольку все больше доля детей, получающих лечение по поводу поздних стадий ВИЧ, которые были заражены в родах или каким-либо иным образом. Может быть достаточно сложно провести дифференциальную диагностику с рецидивом оппортунистической инфекции, уже имевшейся перед началом АРТ. В таком случае может иметь смысл применение системных стероидных препаратов, а АРТ необходимо продолжать. В Таблице 4 приводится краткое изложение того, с какой АРТ начинать лечение. В Таблице 5 приводятся преимущества и недостатки отдельных комбинаций, а в Таблице 6 приведены самые последние антиретровирусные препараты.

4. Неэффективность терапии

Неэффективность терапии выбора может выражаться в отсутствии антивирусного и/или иммунологического и/или клинического эффекта терапии. С начала неэффективность терапии выражается в отсутствии антивирусного эффекта, а затем проявляется отсутствие иммунологического и клинического эффекта. Клиническую неэффективность можно определить просто как повторное появление или не-исчезновение признаков стадии Б или В заболевания. Также и иммунологическую неэффективность можно рассматривать как отсутствие корректировки или повторное появление падения показателя процентного содержания CD4 (как правило, 20%, однако он может быть ниже у старших детей, или число CD4 у подростков). Определение антивирусной неэффективности является более сложным и единого мнения по этому поводу еще не достигнуто. Конечной целью терапии является скорейшее снижение ВН до уровня ниже порога минимальной чувствительности метода (<50 копий/мл) и поддержание необнаруживаемого уровня в течение максимально длительного времени. Однако у большого числа детей, получающих лечение, уровень ВН находится в пределах обнаружения и составляет от 1000 до 50 000 копий/мл, и у них все равно наблюдается отличный клинический ответ на лечение и сохраняются высокие значения показателя CD4%. Наличие длительной вирусной репликации связывается с нарастанием совокупного риска появления резистентных мутаций, которые, в итоге, могут привести к иммунологической или клинической неэффективности терапии, а также невозможности применения других комбинаций препаратов вследствие перекрестной резистентности, вызываемой множеством резистентных мутаций. Было проведено продольные исследования появления резистентных мутаций у детей, но при этом нет

причины предполагать, что данные, полученные для взрослых, должны отличаться от данных для детей. Поэтому всегда имеется некоторый риск появления резистентности, связанный с уровнем остаточной репликации вируса, хотя степень риска зависит от используемых лекарственных препаратов. Точка отсчета, определяющая приемлемые уровни остаточной ВН и продолжительность их существования, еще не определена. Вторая рандомизация в рамках исследования РЕНРАСТ 1 оценивает долгосрочную противовирусную эффективность смены терапии при уровнях ВН в 1000 или 30 000 копий/мл. На данный момент не проводится исследований на взрослых для изучения проблемы времени смены терапии.

4.1 Причины неэффективности терапии

Несоблюдение режима лечения, неадекватные фармакокинетические уровни или ненадлежащая эффективность выбранных препаратов - это все факторы, которые могут привести к неэффективности антиретровирусной терапии. Генетические различия в метаболизме лекарственных средств также, вероятно, имеют важное значение. Изменчивость уровня лекарственных средств у детей высока, поэтому у них имеет смысл индивидуальный подбор доз лекарственных средств после определения их уровня [40]. Вскоре в Европе должно начаться исследование, изучающее значение мониторинга уровня лекарственных средств как по одному уровню, так и по более сложному критерию, уровню площади под кривой (AUC), и сравнивающее эти результаты с исследованием без мониторинга (исследование РЕНТА 14). В данном исследовании также будут применяться меры по стимулированию соблюдения режима лечения у детей. Предполагая, что выбрана оптимальная комбинация АРТ, применяются корректные дозировки, нет существенных фармакокинетических взаимодействий и всасывание препаратов не нарушено, ведущей причиной неэффективности терапии выбора является плохое соблюдение или нарушение режима лечения. Если нарушение соблюдения режима лечения выявлено и откорректировано достаточно рано, то оно необязательно должно приводить к развитию резистентности. Однако для ННИОТ, в частности, имеется повышенная вероятность отбора мутаций, несущих полную резистентность к этому классу препаратов в течение всего лишь нескольких дней репликации вируса.

4.2 Терапия второго ряда при неэффективности первоначальной терапии

Выбор терапии должен основываться на внимательном анализе причин неэффективности лечения, ранее назначенной схемы и, возможно, на результатах генотипического профиля резистентности. Если, например, в генотипе отсутствуют резистентные мутации, весьма высока вероятность несоблюдения режима лечения и, в таком случае, лучше попытаться решить эту проблему, а не менять текущую схему терапии. Может иметь смысл использование альтернативной комбинации лекарственных средств, прием которой проще. Если ребенок изначально получал 2 препарата класса НИОТ и один - класса ННИОТ, то, по общему мнению, должны использоваться два новых препарата класса НИОТ и один - ИП. Если, тем не менее, ребенок ранее получал 2 препарата НИОТ и один - ИП, то можно как выбрать схему с двумя НИОТ и одним ННИОТ, так и с другим ИП, бустированным ритонавиром, если отсутствует риск развития перекрестной резистентности.

4.3 Неэффективность нескольких АРТ

Проблема множественной лекарственной устойчивости играет все большее значение в лечении педиатрического ВИЧ. При интерпретировании результатов теста на чувствительность, показывающего сложную комбинацию мутаций, и для получения рекомендаций о возможных вариантах продолжения лечения необходима консультация специалиста. Далее приводятся общие принципы по лечению детей, у которых применение двух или более схем терапии было неэффективным. Иногда возможно

повторно назначить ребенку препараты, которые использовались ранее, однако при этом плохо переносились. Это может относиться, например, к таким препаратам, как диданозин (теперь имеется его лекарственная форма - капсулы с энтеросолюбильной оболочкой). Повторное назначение лекарственных средств, для которых было определено наличие резистентных мутаций в прошлом, однако которые отсутствуют по последним результатам генотипирования, вероятно, приведет к быстрому отбору мутантного штамма, который, хотя и не определяется на момент тестирования, сохранен в долгоживущих клетках. Ниже приводятся некоторые принципы паллиативной терапии.

Может быть оправдано использование новых препаратов, исследованных у взрослых, но для которых еще не полностью изучены возможности использования в педиатрии (возможно, с некоторыми измерениями уровня препаратов, если это возможно). В идеальном случае, это должно производиться в рамках формального протокола, однако могут быть доступны и программы с расширенным допуском. В настоящее время, таким образом может использоваться несколько новых препаратов. Если предполагается, что эти препараты должны быть эффективны, их необходимо использовать в схеме лечения, включающей, как минимум, еще один другой или, в идеальном случае, два других активных препарата, для максимального повышения шансов на успех лечения. Лучше подождать и поменять схему, когда будут иметься три новых препарата. Настоятельно не рекомендуется, кроме случаев, когда это действительно необходимо, добавлять новый препарат к неэффективной в целом схеме.

Комбинации для терапии по жизненным показаниям могут включать более трех препаратов. Возможны комбинации из четырех или пяти препаратов (мега-ВААРТ). В контролируемом исследовании на взрослых было показано, что используемые в одной схеме комбинации двух препаратов класса ННИОТ (NVP и EFV) не имеют смысла. В отношении НИОТ только комбинация D4T и ZDV четко показала антагонистический эффект на вирусную репликацию. Независимо от фармакологического бустирования для определенных ингибиторов протеазы при помощи ритонавира, возможно применение комбинаций двух ИП, однако это может привести к сложным фармакологическим взаимодействиям с другими препаратами. Настоятельно рекомендуется мониторинг концентраций препаратов в сыворотке крови. Схемы типа мега-ВААРТ несут существенный риск плохой переносимости, кумулятивной токсичности и проблем с соблюдением режима лечения.

Даже в отсутствие мутаций, несущих резистентность, специфичную в отношении нового ИП, чувствительность резистентного штамма к другим молекулам этого класса препаратов может быть понижена с нарастанием IC50, что приводит к необходимости использования более высоких дозировок. Имеются данные на взрослых пациентах, позволяющие предположить, что доза лопинавира/р должна увеличиваться у пациентов с резистентностью к препаратам класса ННИОТ или ИП.

Возможное значение планируемых перерывов терапии перед вводом новой терапевтической комбинации для того, чтобы в течение ограниченного периода времени выросло количество копий чувствительного вируса дикого типа, все еще обсуждается. Данных для детей нет. Недавнее рандомизированное исследование на взрослых [41] показало, что у взрослых, получавших ранее лечение, заболеваемость выше после прерывания терапии в течение 4 месяцев по сравнению с пациентами, у которых новая схема терапии назначалась без перерыва.

У детей с сохраняющимся тяжелым иммунодефицитом и адекватным противовирусным эффектом терапии применение интерлейкина 2 (IL2) может позволить существенно увеличить количество CD4 клеток [42]. По неопубликованным данным предполагается, что такое действие может также иметь место даже при наличии очень высоких уровней вирусной репликации. Должно быть начато небольшое исследование, сравнивавшее схемы с и без IL2, в рамках PENTA и PACTG в Европе (PENPACT 2), а большие клинические исследования в определении критериев эффективности на данный момент

проводятся в Европе.

4.4 Тесты на чувствительность

Лекарственная резистентность может развиваться при наличии одной или нескольких мутаций. Точечные мутации часто имеются у подвидов вируса с признаками перманентной мультивариантной антигенной изменчивости (так называемые *quasispecies*) до лечения, и их отбор происходит при репликации в присутствии антиретровирусного препарата. Для некоторых препаратов точечная мутация считается причиной резистентности (ЗТС или класс ННИОТ), тогда как у других (АВС, ТДФ или класс ИП) для ее развития может потребоваться появление нескольких мутаций. Резистентность может быть преодолена для определенных препаратов, увеличивая их уровень, например, для ИП при помощи бустирования РТВ. Резистентность к антиретровирусным препаратам можно оценить при помощи фенотипических или генотипических тестов. На данный момент общепринятым является только генотипическое тестирование. PENTA 8 (PERA) - это рандомизированное исследование с включением 171 ребенка, в котором исследуется роль тестов на чувствительность у детей. Результаты данного исследования должны появиться в течение 2004 г.

В настоящее время тест на генотипическую резистентность должен проводиться у всех ВИЧ-инфицированных новорожденных, которые во время беременности могли подвергнуться действию какого-либо АРТ, а также у детей с неэффективностью второго или дальнейших курсов терапии. Если тест на чувствительность не проводился, необходимо взять материал для анализа и сохранить его с тем, чтобы можно было провести тестирование, если это понадобится, в будущем. Список часто встречающихся резистентных мутаций приводится в таблице 7.

4.5 Лекарственный мониторинг (ЛМ)

Есть существенные основания предполагать наличие связи между концентрацией АРТ в плазме и их эффективностью на основании ретроспективных или экспериментальных исследований, в основном, в отношении ННИОТ и ИП. PENTA 14 - это рандомизированное исследование, в котором сравнивались различные уровни ЛМ у детей, а также случаи без него. Данные по необходимым нормальным диапазонам уровня лекарственных средств у детей весьма ограничены. Приблизительные пиковые и сквозные диапазоны приведены в Таблице 8. В настоящее время вопрос о лекарственном мониторинге должен решаться для детей с неэффективными схемами на основании ИП или ННИОТ, при лечении другим антиретровирусным или иным препаратом с возможностью лекарственных взаимодействий (например, комбинация ИП/ННИОТ), а также у новорожденных и детей для препаратов, у которых рекомендации по дозированию основаны на ограниченных данных. Дальнейшие сведения можно получить на веб сайте - www.hiv-druginteractions.org.

Таблица 7. Частые мутации вируса ВИЧ и связанная с ними резистентность к препаратам АРТ

Мутации, несущие резистентность	Резистентность к определенным препаратам АРТ
НИОТ	
M41L, D67N, K70R, L210W, T215 Y, K219Q, K219E	ТСМ (тимидин-связанные мутации) Высокий уровень резистентности к большинству НИОТ кроме ЗТС
M184V	ЗТС

Вставки 69	Появляется после TCM
K65R	Высокий уровень резистентности к большинству NA
Y115F	ABC TDF
L74V	ABC
ННИОТ	ddI
K103N	EFV и NVP
Y181C Y188C	NVP и EFV
ИП	
D30N N88D N88S	NFV и другие ИП
L90 M G84V	SQV и другие ИП
V82A V82T V82F	RTV, IDV и другие ИП
I47V I50V	APV, LPV и другие ИП
I84V L10I L10F K20R K20M	Возрастающее число мутаций, наблюдаемое
M36I M46I M46L I54V I54L	при неэффективности терапии
A71V A71T	Высокий уровень резистентности к большинству ИП

Таблица 8. Сквозная и пиковая концентрация в плазме используемых препаратов АРТ (Смин, Смакс, нг/мл) (данные получены из исследований на взрослых)

Невирапин	3500-8000	Нелфинавир	1000-4000	Лопинавир	
Эфавиренц	1000-5000	Саквинавир	100-3000		1000-8000
Индинавир	150-800	Ампренавир	400-3000		

5. Соблюдение режима лечения

Имеются доказательства того, что то, как соблюдается режим лечения при ВААРТ, позволяет предсказывать и непосредственно относится к противовирусной и клинической эффективности лечения [43]. Поэтому важной проблемой, которую необходимо решить при начале лечения, является возможность убедить и родителей, и ребенка в том, что режим лечения должен соблюдаться. Плохие социальные условия жизни в семье добавляют проблем с соблюдением режима лечения, и поэтому началу или смене назначенной терапии должны обязательно предшествовать внимательная социальная оценка и планирование помощи семье. При смене терапии по причинам несоблюдения режима лечения важно осознавать, что вопрос неэффективности терапии не всегда может быть решен при помощи более простых схем. Строгое соблюдение режима лечения в случае сложных схем антиретровирусной терапии играет ключевую роль для достижения противовирусной эффективности, поскольку резистентность может развиваться очень быстро при отсутствии поддержания уровня препаратов в пределах терапевтически эффективных диапазонов, что приводит к неэффективности в будущем как этих лекарственных средств, так и других представителей того же класса антиретровирусных препаратов вследствие наличия перекрестной резистентности. В исследованиях на взрослых было обнаружено, что для достижения долгосрочной супрессии вируса необходимо соблюдение режима лечения с показателем до 90% [44,45]. В исследовании на взрослых с использованием бутылей для таблеток, снабженных компьютерными чипами для учета дозирования препаратов (система мониторинга медицинских событий - MEMS) было показано, что вероятность успешного лечения была велика (90%) при отличном соблюдении режима лечения (>95% доз препаратов),

однако она снижалась до 47% при соблюдении режима лечения в интервале 80-95%, и падала до лишь 13% при показателе соблюдения режима лечения <80% [45]. Также для детей было показано, что показатель соблюдения режима лечения более 80% по результатам MEMS связан с достижением уровня ВН менее 400 копий [46]. В детей соблюдение режима лечения может быть суб-оптимальным [46,47], поскольку имеется ряд сложных факторов, относящихся к ребенку, к лицам, осуществляющим уход, к лекарственным препаратам и взаимодействиям между ними. Помехами для соблюдения режима лечения у детей являются отсутствие жидких лекарственных форм для некоторых препаратов, большой их объем, плохой вкус, большое число таблеток, требования к частому приему препаратов в течение дня, ограничения по питанию и токсичность. Кроме того, специфическими психологическими вопросами у детей являются знание об их ВИЧ статусе и озабоченность пациента или лица, осуществляющего уход, вопросами раскрытия его другим членам семьи, друзьям и соученикам [48].

В исследовании PACTG 377 наблюдалась тенденция в ухудшении соблюдения режима лечения при приеме четверных схем или схем, при которых прием препаратов необходимо было осуществлять три раза в день. Плохое соблюдение режима лечения при приеме ИП было связано с их плохими вкусовыми характеристиками, и, вследствие этого, отказом ребенка их принимать [43]. В настоящее время для детей имеются препараты, которые можно безопасно назначать раз в день (3TC, ABC, ddI, FTC, EFV, TDF). В исследовании PENTA 5, одном из небольшого числа проспективных исследований по вопросам соблюдения режима лечения, о сложностях приема лекарственных средств в течение исследования чаще сообщалось в первые месяцы лечения, что позволяет предположить необходимость большего количества усилий по улучшению соблюдения режима лечения при начале лечения или использовании новой схемы [49].

5.1 Измерение показателя соблюдения режима лечения

Для определения показателя соблюдения режима лечения нет метода, считающегося золотым стандартом. В клинических исследованиях с этой целью используются различные непрямые методики и подходы. Большинство исследований на детях являются перекрестными и в них используются единые методики измерения данного показателя, например, само-отчет, опрос лиц, осуществляющих уход, или опросники [43,47,48]. Было продемонстрировано, что хорошим способом измерения является определение количества доз препарата, не принятого за предыдущую неделю [43,49]. В настоящее время предлагаются различные вспомогательные средства для мониторинга соблюдения режима лечения (www.bhiva.org/chiva и см. www.fstrf.org/qol/ql_forms.html). Получение лекарств необходимо отслеживать по записям фармацевта [43,46,48,50], и фармацевт-педиатр является важной составляющей группы клиницистов. Может иметь смысл мониторинг уровня препарата, однако этот подход может использоваться только в качестве ориентира, поскольку индивидуальная вариабельность у детей велика, и определение корректного уровня препарата в плазме в день получения материала для анализа не гарантирует, что соблюдение режима лечения было непрерывным.

В идеале, в системе оказания медицинской помощи детям должны регулярно использоваться некоторые способы для формальной оценки соблюдения им режима лечения. Может быть полезным использование повторных (каждые 3-6 месяцев) исследований для данной оценки при помощи опросников. Этот подход нужно сочетать с анализом записей о назначенных лекарственных средствах и документироваться в клинических записях. Несмотря на достижения в упрощении схем АРТ и мониторинге соблюдения режима лечения, многие дети, тем не менее, нарушают его, что требует определенных действий. Если возможно, необходимо попытаться организовать прием препаратов под наблюдением при помощи членов семьи, медсестер, психологов и представителей социальных служб. В отдельных случаях и, в частности, когда плохо

переносится пероральный прием препаратов, в качестве подхода для улучшения режима лечения может применяться установка гастростомы-трубки (Г-трубки). В некоторых исследованиях на небольшом количестве пациентов было показано, что Г-трубки хорошо переносятся ВИЧ-инфицированными детьми младшего возраста, и достигается удовлетворительный результат, поскольку время приема препаратов сокращается, имеется меньше сложностей поведенческого характера, улучшается соблюдение режима лечения и повышается противовирусная эффективность терапии [51,52]. Гастростому можно удалить, как только ребенок станет хорошо переносить пероральный прием препаратов.

6. Токсичность

Хотя данных по токсичности для детей меньше, чем для взрослых, в отношении детей сообщалось о наличии всего спектра метаболических нарушений, наблюдаемых у взрослых. В настоящее время серьезной проблемой является возрастающая частота сообщений о метаболических нарушениях, наблюдаемых среди детей, получающих ВААРТ.

6.1 Синдром липодистрофии (СЛД)

Несмотря на сложности в оценке и недостаток стандартизированного определения, у детей все чаще обнаруживается перераспределение жировой ткани, характерное для СЛД [53]. Это является большой проблемой вследствие возможных последствий для процессов обмена и влияния изменений пропорций тела на представление ребенка о самом себе, что ведет к ухудшению соблюдения режима лечения и к его неэффективности.

Таблица 9. Краткое изложение предлагаемых подходов к стандартному наблюдению за ребенком, получающим АРТ

Каждые 3 месяца	Стадия полового развития по Таннеру.
Рост и вес. Формальный опросник по соблюдению режима лечения и проверка записей аптеки. Клиническое обследование в отношении признаков синдрома липодистрофии. Формула крови, электролиты, функциональные печеночные пробы, кальций, фосфаты и щелочная фосфатаза (амилаза при использовании ddI). Число и процентная доля CD4 клеток. Вирусная нагрузка.	Липиды крови натощак при получении ИП, бустированных ритонавиром. Тестирование на резистентность
Ежегодно	Тестирование на резистентность - новорожденные от матерей, получавших АРТ, и все дети с неэффективным вторым и последующими курсами терапии.

Наиболее часто наблюдаемые клинические проявления - липоатрофия на лице и суставах, но также имеют место ожирение на туловище и бычья шея, как с, так и без подъема

уровня липидов в крови. В проводимых поперечных исследованиях в педиатрических клиниках Европы сообщалось о том, что СЛД встречается с частотой от 2% до 33% по результатам клинической оценки и антропометрических измерений [19,54-56]. В большом опросе по европейскому опроснику, в котором участвовало 374 ребенка среднего возраста около 5 лет, общая частота появления СЛД составила 28% [57]. Необходимо получение данных продольных исследований и в настоящее время проводится субисследование в рамках исследования РЕНРАСТ1.

В нескольких исследованиях на взрослых наблюдались нарушения в распределении жировой ткани при исследовании с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DEXA) до того, как появлялись клинические симптомы [58,59]. DEXA обеспечивает точную информацию о состоянии подкожного жирового слоя, тогда как КТ или МРТ может использоваться для дифференцировки отложений в подкожной жировой клетчатке у ребенка с избыточным весом от интра-абдоминальной висцеральной жировой ткани, наблюдаемой при СЛД. Факторы риска при СЛД включают - период полового созревания, женский пол, поздние стадии болезни и длительная АРТ. Кроме того, имеется связь с использованием препаратов класса ИП, а периферическая липоатрофия четко связана с использованием D4T, особенно в случае комбинации с ddI (необходимо избегать, если существует такая возможность, использования комбинации D4T + ddI). Представляется, что у детей гиперхолестеринемия встречается чаще, чем гипертриглицеридемия [55,60,61]. ИП, бустированные RTV, наиболее часто связаны с нарушениями уровня липидов крови, холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. У всех детей, получающих ИП, бустированные RTV, включая LPV, необходимо, как минимум, раз в год измерять уровень липидов крови натошак. В случае значимого подъема липидов крови у ребенка необходимо рассмотреть вопрос о смене препаратов класса ИП на ННИОТ или абакавир [30]. Данные о применении статинов у детей весьма ограничены.

6.2 Митохондриальная токсичность

Митохондриальная токсичность может быть следствием терапии препаратами класса НИОТ, и тяжелый лактоацидоз является редким, но, тем не менее, тяжелым осложнением, связанным с этим классом антиретровирусных препаратов. В большом проспективном исследовании на взрослых было обнаружено, что частота симптоматической гиперлактатемии составляет 0,4-0,8 на 100-пациенто-лет [62,63]. Прогностическая ценность случайного определения уровня лактата низка, позволяя предположить, что в клинических условиях при отсутствии симптоматики нет необходимости определять уровень лактата [64]. Также имеются определенные сложности в определении лактата в венозной крови в оптимальных условиях. Даже истинная гиперлактатемия, как правило, протекает бессимптомно и может быть транзиторной [65]. У детей имеются отдельные наблюдения о случаях с развития фульминантного тяжелого лактоацидоза и смерти [66]. Можно рассмотреть вопрос о применении мультивитаминной терапии для восстановления функции митохондрий. Необходим высокий уровень настороженности в отношении митохондриальной токсичности, поскольку ее ранние проявления не являются специфическими. Особая ситуация создается у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, подвергшихся воздействию препаратов класса НИОТ in utero, у которых встречаемость транзиторной гиперлактатемии выше [66], что позволяет предположить наличие обратимой дисфункции митохондрий. Хотя у большего числа

детей симптомы отсутствуют, у таких новорожденных имеются несколько более высокий риск развития митохондриальных нарушений, включая неврологические [67,68].

6.3 Остеопороз

Увеличивается количество сообщений о развитии остеонекроза и нарушений метаболизма минеральных веществ в костях среди пациентов, получающих ВААРТ. Как правило, к остеонекрозу приводит недостаточность кровообращения, и наиболее часто поражаемыми регионами являются головка бедренной или плечевой костей. Во время большого перекрестного исследования с применением МРТ аваскулярный некроз бедра был обнаружен у 4% взрослых, даже до того, как появилась клиническая симптоматика [69]. Крупное контролируемое исследование на детях позволило предположить, что болезнь Легга-Кальве-Пертеса встречается в 9 раз чаще у ВИЧ-инфицированных детей по сравнению с общей популяцией. Встречаемость остеопении и остеопороза возрастает у взрослых, получающих ВААРТ, хотя наличие связи с применением препаратов класса ИП остается не полностью выясненным [70,72]. Патогенез неочевиден, хотя пониженное содержание минералов в кости может быть следствием митохондриальной токсичности (и быть связанным с применением препаратов класса НИОТ) [73]. Сообщалось о наличии связи между остеопенией у детей и АРТ [74], включая длительную АРТ [75]. Последствия снижения плотности минерального состава костей неизвестны, однако серьезной проблемой является тот факт, что значение физиологического пика плотности костной ткани достигается у взрослых людей в молодом возрасте, и оно может быть необратимо изменено у ВИЧ-инфицированных детей вследствие остеопении, что, соответственно, приводит к риску патологических переломов. Хотя сегодня редко встречаются сообщения о переломах костей, данные наблюдений в исследовании RASTG 219 показывают, что они могут встречаться чаще среди ВИЧ-инфицированных детей [76]. Бифосфонаты показали определенную эффективность при лечении остеопении и остеопороза у ВИЧ-инфицированных взрослых [77], и вопрос об их применении необходимо рассматривать для детей с патологическими переломами и тяжелым остеопорозом.

6.4 Диабет

В взрослых пациентов, получающих ВААРТ, наблюдается нарушение гомеостаза глюкозы. Хотя у большинства взрослых уровень глюкозы натощак остается нормальным, нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемия достаточно часто встречаются в пациентов, получающих препараты класса ИП, и частота сахарного диабета при применении ИП выше по сравнению с нелечеными ВИЧ-инфицированными пациентами [78]. В противоположность этому сообщения о нарушении толерантности к глюкозе нечасты, и диабет встречается очень редко. В клинической практике сложно оценить реальную встречаемость инсулинорезистентности, однако можно предполагать возрастание ее значимости по мере увеличения времени получения ребенком курса ВААРТ.

В Таблице 9 приводится краткое изложение состава предлагаемого минимального стандартного клинического мониторинга у ребенка, получающего АРТ. В Таблице 10 приводится краткое изложение показаний и информации по назначению препаратов, а в Таблице 11 даны краткие сведения по токсичности антиретровирусных средств. Настоящие указания имеются на веб-сайте PENTA - website www.pentatrials.org. Их

пересмотр запланирован на 2006 г.

Литература

- 1 Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Five year follow up of vertically infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* 2001; 84: 230-236.
- 2 Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S et al. Disease progression in HIV infected infants and children: predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. *JAMA* 1998; 279: 756-761.
- 3 Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA et al. The relationship between human immunodeficiency type 1 RNA level, CD4 lymphocyte percent, and mortality risk in HIV-1 infected children. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-1038.
- 4 Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy; a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605-1611.
- 5 Gibb DM, Duong T, Tookey PA et al. Decline in mortality, AIDS and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the UK and Ireland. *BMJ* 2003; 327: 1019-1021.
- 6 Faye A. Mortality and morbidity in HIV-infected infants treated before 6 months of age. II Conference of International AIDS Society, Paris, 2003 [Abstract 33].
- 7 Ramos JT, Manso B, Otero MC et al. Early HAART in infants: a multicenter Spanish audit. 9th European AIDS Conference (EACS), Warsaw, 2003 [Abstract 15.2/2].
- 8 Faye A, Bertone C, Teglas JP et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 518525.
- 9 Pediatric European Network for treatment of AIDS. A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA7 study. *AIDS* 2004; 18: 237245.
- 10 Luzuriaga K, McManus M, Catalina M et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1 specific immune responses. *J Virol* 2000; 74: 69846991.
- 11 Sharland M, Gibb DM, Holland F. Respiratory morbidity from lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in vertically acquired HIV infection. *Arch Dis Child* 1997; 76: 334336.
- 12 Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:19129.
- 13 Phillips AN, Lepin AC, Lampra F et al. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003; 17: 18631869.
- 14 ATCC The Antiviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679686.
- 15 Litalien C, Faye A, Compagnucci A et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 4855.
- 16 Tudor-William G, Head S, Weigel R et al. Baby cocktail! A protease-sparing 4 drug combination for symptomatic children. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract MoOrB1129].
- 17 Nachman SA, Stanley K, Yogev R et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable

- antiretroviral therapy experienced HIV infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA* 2000; 283: 492-498.
- 18 Wiznia A, Stanley K, Krogstad P et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral experienced HIV infected children: week 24 of a randomised controlled trial PACTG 377. *AIDS Res Human Retro* 2000; 16: 321.
- 19 Gibb DM, Giaquinto C, Walker S et al. for the PENTA 5 Steering Committee. Three-year follow-up of the PENTA 5 Trial. 10th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 874].
- 20 PENTA. Comparison of dual nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without NFV in children with HIV who have not previously been treated: the PENTA 5 trial. *Lancet* 2002; 359: 733-740.
- 21 Gatell J. Nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets in HIV patients. 2nd International AIDS Society Conference, Paris, 2003 [Abstract 548].
- 22 Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 216-223.
- 23 Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873.
- 24 Starr SE, Fletcher CV, Spector SA et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med* 1999; 341: 1874-1881.
- 25 Robbins G, De Gruttola V, Shafer R et al. for the ACTG 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *New Engl J Med* 2003; 349: 2293-2303.
- 26 Verweel G, Sharland M, Lyall H et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS* 2003; 17: 1639-1647.
- 27 Teglas J-P, Quartier P, Treluyer J-M et al. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS* 2001; 15: 241-243.
- 28 Vibhagool A on behalf of the CNA3014 International Study Team. Ziagen (abacavir)/combivir versus indinavir/combivir in therapy naïve adults. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, 2001.
- 29 De Turchis P, Force G, Welker Y et al. Efficacy and safety of a quadruple combination combivir 1 abacavir 1 efavirenz regimen in antiretroviral treatment naive HIV-1 infected adults: La ranciliene. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 178-182.
- 30 Wells CJ, Sharland M, Smith CJ. Triple nucleoside analogue therapy with zidovudine (AZT) lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) in the paediatric HIV in South London (PHILS-NET) cohort. A 72 week update. World Aids Conference, Bangkok, 2004 [Abstract 2038].
- 31 Bergshoeff A, Burger D, Farrelly L et al. Pharmacokinetics of once daily vs. twice daily lamivudine and abacavir in HIV-1 infected children: PENTA 13. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, S. Francisco, 2004 [Abstract 934].
- 32 Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 183-190.

- 33 Hazra R, Balis FM, Tullio AN et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 124-129.
- 34 Hazra R, Gafnis R, Maldarelli F et al. Safety, tolerability and clinical responses to tenofovir DF in combination with other antiretrovirals in heavily treatment-experienced HIV-infected children: data through 48 weeks. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, S. Francisco, 2004 [Abstract 928].
- 35 McKinney R, Rathore M, Jankelovich S et al. PACTG 1021: an ongoing phase I/II study of once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in therapy-naive or minimally treated pediatric patients. 101 Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 873].
- 36 Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D et al. for FTC-203 Study Team. Once-daily emtricitabine in HIV-infected pediatric patients with other antiretroviral agents. 10th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infection, Boston, 2003 [Abstract 872]. 2004 *British HIV Association HIV Medicine* (2004) 5, 61-86
- 37 Williams I, Asboe D, Babiker A et al. A virological benefit from an induction/maintenance strategy: The FORTE Trial. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2004 [Abstract 564].
- 38 McComsey G, Nasreen B, Jen-Fu M, Rathore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the first pediatric switch study. *Pediatrics* 2003; 3: 275-281.
- 39 Gibb DM, Duong T, Leclezio VA et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 63: 446-450.
- 40 Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63: 741-753.
- 41 Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003; 349: 837-846.
- 42 Starr SE, McFarland EJ, Muresan P et al. Phase I/II trial of intravenous recombinant interleukin-2 in HIV-infected children. *AIDS* 2003; 17: 2181-2189.
- 43 Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM et al. Reported adherence as a determinant of response to HAART in children who have HIV infection. *Pediatrics* 2002; 109:e61.
- 44 Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1763--1769.
- 45 Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
- 46 Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tapper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the medication Event monitoring system, pharmacy refill, provider assessment, Caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 211-218.
- 47 Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 682-689.
- 48 Reddington C, Cohen J, Baldillo A et al. Adherence to medication regimens among human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1148-1153.
- 49 Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H for the PENTA

- Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in with human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 56-62.
- 50 Katko ERN, Johnson G, Fowler S, Ronald T. Assessment of adherence in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1174-1176.
- 51 Temple ME, Koranyi KI, Nahata MC. Gastrostomy tube placement in nonadherent HIV-infected children. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 414-418.
- 52 Melvin AJ, Lewis PF, Mohan KM, Naugler WS, Frenkel LM. Efficacy and toxicity of antiretroviral therapy using 4 or more agents: application of a strategy for antiretroviral management in human immunodeficiency virus-infected children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 568-573.
- 53 Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 77-84.
- 54 Amaya RA, Koezinetz CA, McMeaans A, Schwardwald H, Kline MA. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 405-410.
- 55 Ramos JT, Garcý'a L, Rojo P et al. High prevalence of metabolic abnormalities in HIV-infected children treated with HAART. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 772].
- 56 Jaquet D, Le´vine M, Ortega-Rodrý'guez E et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000; 14: 2123-2128.
- 57 Vigano A, Thorne C. Fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected children and adolescents in Europe. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 774].
- 58 Arpadi S, Cuff P, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lypodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4-lymphocyte count and CD4-lymphocyte percentage and baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2001; 27: 30-34.
- 59 Brambilla P, Bricalli D, Sala N et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 2415-2422.
- 60 Watson DC, Farley JJ. Hypercholesterolemia in children treated with HIV protease inhibitors. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999 [Abstract 435].
- 61 Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr J* 2002; 30: 288-293.
- 62 Schambelan M, Benson CA, Carr A et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 257-275.
- 63 Brinkman K. Editorial response: hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 167-169.
- 64 Noguera A, Fortuny C, Sanchez E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 778-782.
- 65 Church JA, Mitchell WG, Gonzalez-Gomez I et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *JPediatr* 2001; 138: 748751.

- 66 Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 782-789.
- 67 Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
- 68 Barret B, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-1785.
- 69 Miller K, Masur H, Jones EC et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1724.
- 70 Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. *Pediatrics* 2002; 109: e74, 18.
- 71 Tebas P, Powderly WG, Claxton S et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
- 72 Thomas J, Doherty SM. HIV infection a risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Def Syndr* 2003; 33: 281-291.
- 73 Arpadi S, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Def Syndr* 2002; 29: 450-454.
- 74 Vigano A, Zamproni I, Giacomini V, Bianchi R, Figini C, Mora S. Analysis of bone mineral content in antiretroviral-naive and highly active antiretroviral treated HIV-infected children. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, S. Francisco, 2004 [Abstract 943].
- 75 Schwarzwald H, Ellis KJ, Evans DL et al. Effect of HAART on bone density in HIV-infected children. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 778].
- 76 Oleske JM, Gaughan DM, Mofenson LM, Seage GR, Dankner VM, Hughes MD. Bone disorders in HIV-infected and -exposed children. 14th World AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuPpB 2053].
- 77 Mondy K, Powderly WG, Claxton SA et al. Alendronate, vitamin D and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 134].
- 78 Justman JE, Benning L, Danoff A et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 298-302.