

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2016

А.В. КРАВЧЕНКО¹, Е.А. ОРЛОВА-МОРОЗОВА², Т.Е. ШИМОНОВА³, О.А. КОЗЫРЕВ⁴, Ф.И. НАГИМОВА⁵,
Н.Г. ЗАХАРОВА⁶, Э.С. ИВАНОВА⁷, Д.Б. СОНИН⁸, О.Э. ЧЕРНОВА⁹, О.С. ТОНКИХ¹⁰, А.А. ЯКОВЛЕВ¹¹,
Н.В. КУРИНА¹², В.В. ПОКРОВСКИЙ¹, В.В. БЫЧКО¹³, Н.В. ВОСТОКОВА¹⁴, О.В. ЗОЗУЛЯ¹⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭЛПИВИРИН В СОСТАВЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 24–48 НЕДЕЛЬ В СРАВНЕНИИ СО СХЕМОЙ, СОДЕРЖАВШЕЙ ЭФАВИРЕНЗ

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

²Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ;

³Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы;

⁴Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями;

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань;

⁶Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург;

⁷Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями;

⁸Областной клинический кожно-венерологический диспансер, Рязань;

⁹Тольяттинская городская клиническая больница № 5;

¹⁰Липецкий областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями;

¹¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург;

¹²Республиканская клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск;

¹³ООО «Вириом», г. Химки, Московская область;

¹⁴ООО «ИФАРМА», г. Химки, Московская область

В статье представлены результаты исследования HIV-VM1500-04 через 24–48 недель лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, рандомизированных в 2 группы (1:1). Больные основной группы получали TDF/FTC + элпивирин (VM-1500, Elpida®), больные контрольной группы – TDF/FTC + EFV. 91,7% больных основной и 80% больных контрольной группы завершили или продолжают исследование.

Результаты. Схема антиретровирусной терапии (АРТ), включавшая элпивирин в дозе 20 мг в сутки в комбинации с TDF/FTC, через 24–48 недель лечения была не менее эффективна, чем схема EFV + TDF/FTC, вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. Через 24 недели АРТ в основной группе, доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл была существенно выше, чем в контрольной: 84,5 и 66,7% (MITT-анализ; $p = 0,031$). Безопасность применения в течение 24–48 недель схемы АРТ, включавшей элпивирин, была выше, чем при использовании схемы, содержащей EFV. Развитие НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны ЦНС и психической деятельности) существенно реже выявляли в основной группе (30%), чем в контрольной (62,1%; $p < 0,001$).

Окончание исследования ожидается в ноябре 2016 г.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, ННИОТ, элпивирин.

А.В. KRAVCHENKO¹, Е.А. ORLOVA-MOROZOVA², Т.Е. SHIMONOVA³, О.А. KOZYREV⁴, Ф.И. NAGIMOVA⁵, N.G. ZAKHAROVA⁶, E.S. IVANOVA⁷, D.B. SONIN⁸, O.E. CHERNOVA⁹, O.S. TONKIKH¹⁰, A.A. YAKOVLEV¹¹,
N.V. KURINA¹², V.V. POKROVSKY¹, V.V. BYCHKO¹³, N.V. VOSTOKOVA¹⁴, O.V. ZOZULYA¹⁴

THE EFFICACY AND SAFETY OF ELPIVIRINE AS PART OF A 24-48-WEEK ANTIRETROVIRAL THERAPY REGIMEN VERSUS AN EFVIREN-CONTAINING REGIMEN

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow;

²Moscow Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

³Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow Healthcare Department;

⁴Volgograd Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

⁵Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

⁶Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg;

⁷Perm Territorial Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

⁸Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary, Ryazan;

⁹Tolyatti Town Clinical Hospital Five;

¹⁰Lipetsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

¹¹S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg;

¹²Republican Clinical Infectious Diseases, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk;

¹³ООО «Viriom», Khimki, Moscow Region;

¹⁴ООО «IFARMA», Khimki, Moscow Region

The article presents the results of a HIV-VM1500-04 study after 24–48 weeks of treatment.

Subjects and methods. The study included 120 adult HIV-infected patients randomized into 2 groups equally: 1) TDF/FTC + Elpivirine (VM-1500, Elpida®) (a study group), and 2) TDF/FTC + EFV (a control group). Treatment has been completed or is being continued by 91.7 and 80% in Groups 1 and 2, respectively.

Results. Following 24–48 weeks of treatment, the antiretroviral therapy (ART) regimen including Elpivirine 20 mg/day in combination with TDF/FTC was no less effective than the EFV + TDF/FTC regimen, regardless of the baseline viral load level. After 24 weeks of ART, in the study group the proportion of patients with HIV-RNA <50 copies/ml was substantially higher than that in the control group: 84.5 and 66.7% (MITT analysis; $p = 0.031$). At 24–48 weeks of treatment, the safety of the ART regimen including Elpivirine was higher than that containing EFV. The development of adverse events of special interest (impairments in the central nervous system and mental activity) was significantly less frequently detected in the study group (30%) than in the control one (62.1; $p < 0.001$). The study is expected to be completed in November 2016.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Elpivirine.

Применяемые в качестве стартовых режимов современные схемы антиретровирусной терапии (АРТ), как правило, содержат 2 препарата из группы нуклеозидных (нуклеотидных) ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ/НтиОТ), в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), либо ингибитором протеазы или интегразы ВИЧ.

Комбинация, состоящая из тенофовира/эмтрицитабина/эфаविренза (TDF/FTC/EFV), была первым режимом, который применяли в виде 1 таблетки 1 раз в сутки. В настоящее время сочетание препаратов тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирина (TDF/FTC/RPV) является единственной зарегистрированной в России схемой АРТ с приемом 1 таблетки 1 раз в сутки [1]. Вместе с тем на основании проведенных исследований комбинация TDF/FTC/RPV рекомендована в качестве режима первой линии (пациентам, ранее не получавшим лечения) больным с исходным уровнем РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл, поскольку при более высоких уровнях вирусной нагрузки эффективность терапии по этой схеме может быть недостаточна [2–5]. Применение в режимах АРТ первой линии препарата EFV более чем у 60% пациентов сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) со стороны центральной нервной системы, в результате чего схема TDF/FTC/EFV в рекомендациях специалистов США была переведена из приоритетных в альтернативные [3].

В августе 2014 г. было начато исследование № 219 (II–III фаза) — международное многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование эффективности, безопасности и подбора оптимальной дозировки препарата элпивирина (VM-1500; Elpida®) в сравнении с EFV на фоне стандартной базисной АРТ, состоящей из 2

НИОТ/НтиОТ, у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших лечения [6].

Исследование включало 2 этапа. Основной целью 1-го этапа был выбор оптимальной дозы элпивирина (20 или 40 мг в сутки) в сочетании с базисной терапией (2 НИОТ/НтиОТ) на основании эффективности (доля больных с РНК ВИЧ < 400 копий/мл через 12 недель лечения) в сравнении с EFV.

На 1-м этапе в исследование было включено 90 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ, которые были рандомизированы в 3 группы: в 1-й 30 больных получали элпивирина в дозе 20 мг в сутки; во 2-й 30 больных получали элпивирина по 40 мг в сутки; в 3-й (группа сравнения) 30 больных получали EFV по 600 мг в сутки. Кроме того, все пациенты получали 2 НИОТ/НтиОТ — TDF/FTC [6].

Через 12 недель лечения, по завершении 1-го этапа исследования, были получены результаты, доказавшие равную эффективность элпивирина в дозах 20 мг и 40 мг в сочетании с TDF/FTC и схемы EFV + TDF/FTC вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки.

Наиболее безопасным режимом после 12 недель терапии оказалась схема, включавшая суточную дозу препарата 20 мг. Особо были проанализированы нарушения со стороны ЦНС и психической деятельности (так называемые НЯ «особого интереса»), которые достоверно реже наблюдали у пациентов 1-й группы (26,7%) по сравнению с пациентами 3-й группы (57,1%) [6].

На основании результатов, полученных на 1-м этапе, для проведения дальнейших исследований была одобрена доза элпивирина 20 мг в сутки.

Основной целью 2-го этапа исследования было сравнение эффективности (доля больных с РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 24 недели лечения)

выбранной дозы элпивирина (20 мг в сутки) и EFV в сочетании с 2 НИОТ/НтИОТ.

Помимо целей, которые были решены на 1-м этапе, в исследовании был сформулирован ряд дополнительных целей:

вирусологических — среднее снижение РНК ВИЧ в течение 48 недель исследуемой терапии; доля пациентов, продолживших прием исследуемой терапии до 48 недели;

иммунологических — изменение абсолютного числа CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в течение 48 недель терапии;

оценка резистентности ВИЧ — доля пациентов, у которых в течение 48 недель развилась резистентность ВИЧ-1 к исследуемой терапии;

оценка безопасности — частота развития НЯ различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований; частота развития НЯ «особого интереса», в том числе нарушений со стороны ЦНС.

Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с серологически подтвержденной ВИЧ-1-инфекцией (методами ИФА и иммунного блотинга), стабильным клиническим течением ВИЧ-инфекции (клинические стадии 1 или 2 по классификации ВОЗ), которым по решению Исследователя показано начало АРТ [согласно Сводному руководству ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов (АРП) для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции от 2013 г.], с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 5000 копий/мл и количеством CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл на скрининге. Перед проведением скрининга все пациенты подписывали информационный листок пациента и форму информированного согласия на участие в исследовании. Кроме того, было получено согласие пациентов на использование в течение всего исследования адекватных методов контрацепции (презерватив со спермицидом).

На 2-м этапе в исследовании приняли участие 120 больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ. В основную группу были включены 30 больных, завершивших 1-й этап исследования и получавших выбранную дозу элпивирина (20 мг), а также дополнительно рандомизированы 30 новых пациентов с ВИЧ-инфекцией, соответствующих критериям включения. Контрольная группа состояла из 30 больных, получавших на 1-м этапе исследования EFV (600 мг в сутки) и продолживших терапию. В эту группу также было дополнительно рандомизировано 30 новых пациентов в соответствии с критериями включения.

Таким образом, через 24 недели исследования (2-й этап) сравнивали результаты, полученные от пациентов основной и контрольной групп, каждая из которых на момент начала исследования включала 60 больных ВИЧ-инфекцией.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Существенных различий между группа-

ми пациентов в исходных показателях обнаружено не было. Среди вторичных заболеваний, имевших место в анамнезе, у 1,8–5,2% пациентов отмечали пневмонии, у 6,9–18% — кандидоз слизистых оболочек полости рта, у 1,7–7,0% — опоясывающий лишай, у 3,4–7,0% — эрозии шейки матки, у 3,4–3,5% — анемию.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Группа			
	основная (n = 60)		контрольная (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
Включено в исследование (рандомизировано)	60	100	60	100
Популяция для анализа безопасности	60	100	58	96,7
Популяция «по протоколу» (ПП)	47	78,3	39	65,0
Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT)	58	96,7	57	95,0
Возраст, лет (медиана)	35,0		33,0	
Мужчины	38	63,0	39	64,9
Раса европейская	58	96,7	60	100
Длительность ВИЧ-инфекции, лет (M $\pm$ CO)	2,6 $\pm$ 2,8		2,1 $\pm$ 2,6	
РНК ВИЧ, log ₁₀ копий/мл (медиана)	4,7		4,8	
CD4 ⁺ -лимфоциты, клеток/мкл (медиана)	379		349	
Завершил или продолжает исследование по протоколу	55	91,7	48	80,0
Выбыл досрочно	5	8,3	12	20,0
Беременность у женщин	1	1,7	0	0
Назначение запрещенных препаратов	1	1,7	0	0
НЯ или СНЯ	1	1,7	6	10,0
Пациент отозвал информированное согласие	2	3,3	1	1,7
Потерян для наблюдения	0	0	4	6,7
Развитие непереносимости АРТ	0	0	1	1,7

Запланированная длительность участия пациентов в исследовании составляет 54 недели (2 недели — скрининг, 48 недель — исследуемая терапия и 4 недели — наблюдение). Набор пациентов в исследование начат в январе 2014 г., окончание исследования ожидается в ноябре 2016 г.

На 2-м этапе в исследовании приняли участие сотрудники центров по профилактике и борьбе

со СПИДом Республики Татарстан и Удмуртской Республики, Пермского края, Волгоградской, Липецкой, Московской, Рязанской и Самарской областей, Москвы и Санкт-Петербурга, а также специалисты Федерального Центра по профилактике и борьбе со СПИДом (Москва).

На данном этапе проведен промежуточный (через 24–48 недель лечения) анализ эффективности и безопасности АРТ.

Абсолютное и относительное содержание $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов (определяли методом проточной цитометрии) и уровень РНК ВИЧ (ПЦР) исследовали на скрининге через 4, 8, 12, 24, 36 и 48 недель АРТ. Параметры анализа периферической крови и биохимического анализа крови – до лечения, через 4, 8, 12, 24, 36 и 48 недель терапии.

Для оценки эффективности терапии оценивали модифицированную популяцию пациентов, получивших лечение, и популяцию пациентов «по протоколу». Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT – modified intent-to-treat), соответствовала всем рандомизированным пациентам, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения и у которых имелось хотя бы одно измерение вирусной нагрузки ВИЧ-1 после исходного. Популяция MITT являлась основной для анализа. Популяции «по протоколу» (ПП-анализ) соответствовали все пациенты популяции MITT, которые полностью завершили исследование (или его этап), имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. Комплаентными считали пациентов, не имевших каких-либо серьезных нарушений протокола в ходе исследования.

Описательную статистику по вирусной нагрузке представляли на обычной шкале (десятичной) и логарифмической (десятичный логарифм). Для сравнения групп терапии по изменению вирусной нагрузки была построена смешанная линейная модель.

Изменение РНК ВИЧ и количества $CD4^+$ -лимфоцитов описывали по временным точкам (визитам) исследования как непрерывные величины. Для каждой временной точки (исключая исходный уровень) вычисляли изменение параметра относительно исходного уровня и представляли в таблицах описательной статистикой. Внутригрупповые изменения параметра тестировали с помощью t -теста Стьюдента (для нормально распределенных данных) или знакового критерия Вилкоксона (Манна–Уитни) (для данных, не имеющих нормального распределения). В качестве теста на нормальность распределения использовали тест Шапиро–Вилка.

Регистрацию НЯ проводили с момента подписания пациентом формы информированного согласия и до 30 дней после последнего визита пациента в исследовательский центр или проведения последней процедуры, предусмотренной протоколом. Все НЯ, зарегистрированные в индивидуальной регистрационной карте пациента, были разделены на явления, возникшие в ходе исследования, и все остальные. Учитывали всех пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемо-

го препарата или препарата сравнения. Сравнение было проведено для НЯ «особого интереса», развившихся в ходе исследования, к которым относили НЯ со стороны ЦНС и некоторые другие. До начала анализа НЯ как явления «особого интереса» квалифицировали специалисты спонсора. Группы больных сравнивали по частоте встречаемости данных НЯ (рассматривали число пациентов с НЯ «особого интереса»). Этот параметр представляли в абсолютных и относительных значениях.

Результаты

Через 24 недели АРТ медиана РНК ВИЧ-1 была равна $1,3 \log_{10}$ копий/мл у пациентов обеих групп ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями) и сохранялась на этом уровне через 36–48 недель исследования (рис. 1). Спустя 24 недели терапии доля больных с уровнем РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл составила: MITT-анализ – 84,5 и 66,7% ($p = 0,031$), ПП-анализ – 85,1 и 74,1% соответственно. Анализ доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ через 24 недель АРТ при исходно высоком ($> 100\,000$ копий/мл) уровне вирусной нагрузки не выявил достоверных различий между пациентами обеих групп. Спустя 36 и 48 недель исследования доля больных с вирусной нагрузкой ниже порога определения тест-системой была сопоставима у пациентов обеих групп (рис. 2).

Динамика медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов представлена на рис. 3. Через 24 недели АРТ медиана количества $CD4^+$ -лимфоцитов составляла 468 и 471 клетку/мкл, а к 48 неделям лечения – 549 и 510,5 клеток/мкл соответственно. Среднее количество $CD4^+$ -лимфоцитов у больных основной группы через 24 недели терапии увеличилось с $398,5 \pm 161,9$ до $540,3 \pm 215,2$ клеток/мкл, а в контрольной – с $419,6 \pm 196,8$ до $532,0 \pm 199,5$ клеток/мкл ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению с показателями до лечения). Спустя 48 недель исследования прирост среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов составил 190 и 147,4 клетки/мкл соответственно. У пациентов обеих групп через 24 недели лечения отметили существенное уменьшение медианы количества $CD8^+$ -лимфоцитов: в основной группе – с 919 до 839 клеток/мкл, в конт-

Рис. 1. Динамика медианы РНК ВИЧ в процессе лечения (ПП-анализ)

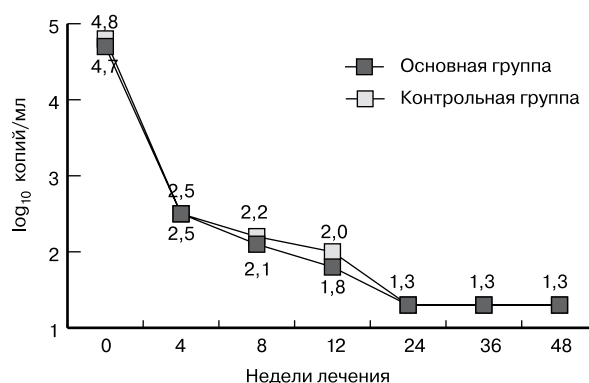
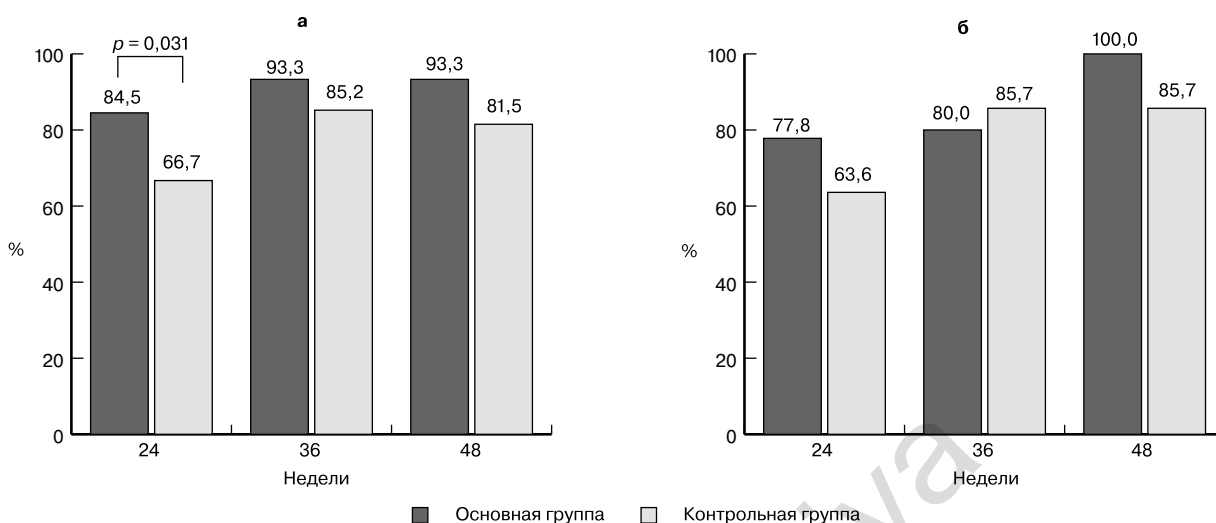


Рис. 2. Доля больных с РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 48 недель терапии (МИТТ-анализ)

а – все пациенты; б – пациенты с исходным уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл



рольной – с 1038 до 938 клеток/мкл. Снижение количества CD8⁺-лимфоцитов сохранялось через 36 и 48 недель терапии, оно в совокупности с увеличением количества CD4⁺-лимфоцитов обусловило увеличение медианы иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов) с 0,412 и 0,336 до лечения до 0,579 и 0,525 после 24 недель АРТ.

Таким образом, предварительные результаты исследования свидетельствуют о сопоставимой эффективности схем АРТ, включавших элпивирин в суточной дозировке 20 мг, и схемы, содержавшей EFV. Вместе с тем при проведении МИТТ-анализа через 24 недели терапии было показано, что в основной группе доля больных с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл была на 17,8% выше, чем в контрольной. Иммунологическая эффективность обеих схем АРТ также была сходной, однако несколько большее снижение количества CD8⁺-лимфоцитов у пациентов основной группы обусловило увеличение имму-

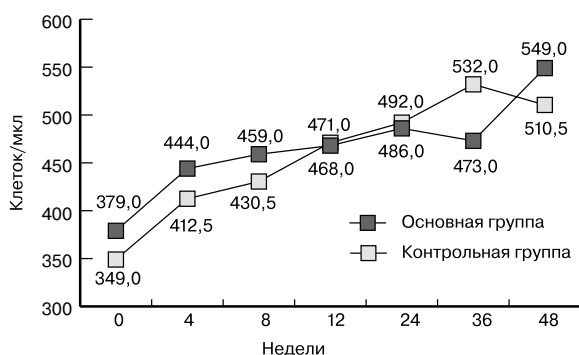
норегуляторного индекса на 0,47, тогда как в контрольной группе – только на 0,26.

НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 78,3 и 86,2% больных соответственно. В том числе НЯ тяжелой (3-й и 4-й) степени были отмечены у 10 и 17,2% пациентов. НЯ, связанные или возможно связанные с лечением, достоверно чаще регистрировали у больных контрольной группы ($p < 0,0001$; табл. 2).

Таблица 2. Частота и тяжесть НЯ, проявившихся течение 24–48 недель исследования

Показатель	Основная группа (n = 60)			Контрольная группа (n = 58)		
	всего НЯ	пациенты, имевшие минимум 1 НЯ		всего НЯ	пациенты, имевшие минимум 1 НЯ	
		абс.	%		абс.	%
НЯ	275	47	78,3	518	50	86,2
НЯ «особого интереса»	62*	18	30,0	276*	36	62,1
НЯ 3-й и 4-й степени	9	6	10,0	27	10	17,2
СНЯ	5	5	8,3	8	7	12,1
НЯ, приведшие к отмене препарата	5	1	1,7	7	7	12,1
Связанные НЯ (связано + возможно связано)	110**	22	36,7	403**	45	77,6

Примечание. Достоверность различий между группами: * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Рис. 3. Динамика медианы количества CD8⁺/CD4⁺-лимфоцитов в течение 48 недель исследования (ПП-анализ)

У 12 пациентов в процессе исследования были зарегистрированы серьезные НЯ (СНЯ). Из 5 пациентов основной группы у 3 имели место СНЯ легкой и умеренной степени тяжести (пневмония нижней доли правого легкого после переохлаждения, конкремент в средней почечной лоханке справа, инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада, МБТ+) и у 1 – тяжелой степени (повышение уровня КФК). В 1 случае была зафиксирована тяжелая черепно-мозговая травма, закончившаяся летальным исходом (несчастный случай – автоавария на пешеходном переходе). Во всех случаях связь СНЯ с исследуемым препаратом не установлена.

В контрольной группе наблюдали 7 случаев СНЯ. 3 СНЯ умеренной степени тяжести (пневмония, аденовирусная инфекция и травма мениска) не были связаны с АРТ, 4 СНЯ тяжелой степени (цитолитический синдром, реакция гиперчувствительности, кожно-аллергическая реакция), возможно/вероятно, связаны с приемом EFV.

Во всех случаях СНЯ были купированы. У 1 пациента элпивицин был отменен вследствие наступления летального исхода, в остальных случаях СНЯ препарат не отменяли и не изменяли его дозу. У 7 больных контрольной группы при развитии СНЯ схему АРТ изменяли (была произведена замена EFV) (см. табл. 2).

В соответствии с протоколом исследования были выделены НЯ «особого интереса», которые имели место у 30% больных основной и у 62,1% больных контрольной группы ($p < 0,001$). Нарушения со стороны ЦНС были выявлены у 25 и 58,6% больных соответственно ($p < 0,001$; табл. 3). При этом НЯ тяжелой степени были отмечены только у 2 (1,7%) пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе их обнаруживали в 5 (8,6%) случаях.

У 5 больных основной группы наблюдали 14 НЯ, связанных с приемом препарата, 7 из них были со стороны ЦНС и психической деятельности: головная боль, головокружение, чувство тревожности, нарушения со стороны вегетативной нервной системы. Среди других НЯ, связанных или возможно

связанных с приемом элпивирина, регистрировали аутоиммунный тиреоидит, диарею, тошноту, астению, боль в груди, повышение уровня КФК и одышку. У больных контрольной группы развитие НЯ было связано с приемом EFV у 30 (51,7%) больных. Всего зарегистрировано 172 случая НЯ, среди которых 121 был связан с нарушениями со стороны ЦНС и психической деятельности: необычные сновидения, угнетенный уровень сознания, снижение двигательной активности, нарушение внимания, памяти, головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, тревожность, раздражительность, депрессия, панические реакции и др.

Среди неврологических НЯ, частота регистрации которых составляла 5% и более, пациенты основной группы отметили только головную боль и головокружение, а пациентов контрольной группы – необычные сновидения, головокружение, головную боль, бессонницу, нарушения сна, сонливость, нарушения памяти, апатию и депрессию (см. табл. 3).

НЯ со стороны ЖКТ в основной группе регистрировали у 18,3% больных, в контрольной – у 27,6%. Диарею легкой и средней тяжести отмечали у 6,7% пациентов основной группы, легкой степени тяжести – у 5,2% пациентов контрольной группы; тошноту легкой степени тяжести – у 5,0 и 10,3% соответственно.

Развитие НЯ со стороны кожных покровов (акне, выпадение волос, папулезная сыпь, себорейный дерматит) наблюдали только у 4 (6,7%) пациентов основной группы, при этом выявленные НЯ не были связаны с АРТ. Среди пациентов контрольной группы подобные НЯ регистрировали у 19 (32,8%) больных. Связь НЯ с приемом EFV была отмечена в 44,4% случаев.

Оценка изменений показателей периферической крови показала, что наиболее частыми НЯ в течение первых 24 недель лечения были лейкопения и нейтропения. Развитие лейкопении легкой степени тяжести регистрировали в основной группе у 28,3% пациентов, в контрольной – у 20,7%. Нейтропению

Таблица 3. Распределение пациентов по частоте НЯ «особого интереса» в течение 24–48 недель исследования (частота > 5%)

Показатель	Основная группа (n = 60)			Контрольная группа (n = 58)		
	всего НЯ	пациенты, имевшие минимум 1 НЯ		всего НЯ	пациенты, имевшие минимум 1 НЯ	
		абс.	%		абс.	%
НЯ «особого интереса»	40	15	25,0*	157	34	58,6*
Необычные сновидения	5	2	3,3	15	10	17,2
Головокружение	5	4	6,7	25	16	27,6
Головная боль	19	9	15,0	56	14	24,1
Бессонница	7	1	10,0	10	5	8,6
Нарушения памяти	1	1	1,7	6	3	5,2
Сонливость	2	2	3,3	21	9	15,5
Апатия	1	1	1,7	5	3	5,2
Депрессия	2	2	3,3	17	7	12,1

Примечание. Достоверность различий между группами: * $p < 0,0001$.

легкой степени тяжести отмечали у 13,3 и у 6,9% пациентов соответственно.

Поскольку в исследование не включали больных, страдающих вирусными гепатитами, исходный уровень АЛАТ был в пределах нормы у 86,7% больных основной группы и у 93,3% больных контрольной группы, уровень АсАТ — у 91,4 и 94,8% пациентов соответственно. В течение 24 недель исследования только у 1,7% пациентов обеих групп регистрировали повышение уровней АЛАТ и/или АсАТ легкой степени тяжести, возможно связанное с принимаемыми препаратами. Повышение уровня ГГТ имело место у 11 (18,9%) больных основной группы (у 6 пациентов оно, возможно, было связано с лечением) и у 6 (10,3%) больных контрольной группы (в 5 случаях, возможно, связанное с приемом EFV). У 5 (8,3%) больных основной и у 4 (6,7%) больных контрольной группы наблюдали повышенный уровень КФК. Только у 2 пациентов (по 1 в каждой группе) это НЯ было тяжелой степени, причем у больного основной группы оно маловероятно было связано с приемом элпивирин, у больного контрольной группы — возможно связано с приемом EFV. У обоих пациентов это НЯ успешно разрешилось. Другие показатели биохимического анализа крови (содержание креатинина, мочевины, альбумина, ЛДГ, холестерина, глюкозы) изменялись незначительно. Ни в одном случае коррекции параметров не потребовалось.

Таким образом, схема АРТ, содержащая элпивирин в дозе 20 мг в сутки в комбинации с TDF/FTC, через 24–48 недель лечения была не менее эффективна, чем схема EFV + TDF/FTC, вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. Через 24 недели АРТ медиана уровня РНК ВИЧ снизилась до 1,3 lg копий/мл и сохранялась на этом уровне до 48 недель исследования. Уже через 24 недели терапии в основной группе доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл была максимальной (МИТТ-анализ) и составила 84,5% ($p = 0,031$ с контролем). Иммунологическая эффективность обеих режимов лечения была неплохой, поскольку через 48 недель терапии прирост количества CD4⁺-лимфоцитов (по медиане) составил 170 и 161,5 клеток/мкл соответственно. Увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов и снижение количества CD8⁺-лимфоцитов обусловило повышение значений иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов), в большей степени отмеченное у пациентов основной группы (+0,47).

Безопасность применения в течение 24–48 недель схемы АРТ, включавшей элпивирин, была выше, чем при использовании схемы, содержащей EFV. В основной группе пациентов частота НЯ, связанных или возможно связанных с применяемыми препаратами, была существенно ниже (36,7%) по сравнению с пациентами контрольной группы (77,6%; $p < 0,0001$).

Лишь у 12 пациентов (у 5 — в основной группе и у 7 — в контрольной) были зарегистрированы СНЯ. В основной группе ни у одного пациента не установлена их связь с приемом исследуемого препара-

та. Лишь в 1 случае лечение было прекращено из-за смерти больного в результате дорожно-транспортного происшествия. У всех больных контрольной группы при развитии СНЯ схема лечения была изменена.

Развитие НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны ЦНС и психической деятельности) в основной группе выявляли существенно реже, чем в контрольной — у 30 и 62,1% больных соответственно ($p < 0,001$). Также реже у больных основной группы отмечали развитие НЯ со стороны ЖКТ и кожных покровов. В течение первых 24–48 недель исследования не было выявлено существенных изменений показателей биохимического анализа крови и параметров периферической крови, потребовавших отмены или изменения схемы лечения.

Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова Е.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; 6 (приложение). 120 с.
2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015)*. European AIDS Clinical Society. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>.
3. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016. <http://AIDSinfo.nih.gov>
4. Cohen C., Andrade-Villanueva J., Clotet B., Fourie J., Johnson M.A., Ruxrungtham K., Wu H., Zorrilla C., Crauwels H., Rimsky L.T., Vanveggel S., Boven K. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 229–237. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60983-5.
5. Molina J.-M., Cahn P., Grinsztejn B., Lazzarin A., Mills A., Saag M., Supparatpinyo K., Walmsley S., Crauwels H., Rimsky L.T., Vanveggel S., Boven K. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238–246. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7.
6. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Бычко В.В., Востокова Н.В., Зозуля О.В. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпивирин) в составе схемы антиретровирусной терапии. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; (5): 58–64.

Поступила 18.08.2016

References

1. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shakhildian V.I., Kozirina N.V., Buravtsova E.V., Narsiya R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Hohlova O.N., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasilieva I.A., Zimina V.N. [Acts of follow-up and treatment of patients with HIV-infection]. *Epidemiology i Infektsionnye Bolezni. Aktualnyye voprosy* 2015; 6 (Suppl). 120 p. (In Russ.).
2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015)*. European AIDS Clinical Society. <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>.
3. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016. <http://AIDSinfo.nih.gov>
4. Cohen C., Andrade-Villanueva J., Clotet B., Fourie J., Johnson M.A., Ruxrungtham K., Wu H., Zorrilla C., Crauwels H., Rimsky L.T., Vanveggel S., Boven K. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 229–237. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60983-5.
5. Molina J.-M., Cahn P., Grinsztejn B., Lazzarin A., Mills A., Saag M., Supparatpinyo K., Walmsley S., Crauwels H., Rimsky L.T., Vanveggel S., Boven K. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238–246. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7.
6. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozыrev O.A., Nagimova F.I., Bichko V.V., Vostokova N.V., Zozulya O.V. [The efficacy and safety of a new Russian HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (VM-1500, Elpivirine) as a component in an antiretroviral therapy]. *Epidemiology i Infektsionnye Bolezni. Aktualnyye voprosy* 2015; 5: 58–64. (In Russ.).

Для корреспонденции:

Кравченко Алексей Викторович — д-р мед наук, проф., вед. науч. сотр. специализированного научно-исследовательского отд. эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2
Телефон: +7(495) 366-05-18
E-mail: kravtchenko@hivrussia.net
For correspondence: Alexey V. Kravtchenko, kravtchenko@hivrussia.net

Сведения об авторах:

Орлова-Морозова Елена Александровна — канд. мед. наук, зав. амбулаторно-поликлиническим отд-нием Московского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ; orlovamorozova@gmail.com

Шимонова Татьяна Евгеньевна — канд. мед. наук, клинический эпидемиолог инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; tshimonova@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич — канд. мед. наук, гл. врач Волгоградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; l.volghiv@mail.ru

Нагимова Фирая Идиятулловна — канд. мед. наук, доц., зам. гл. врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан; nagimova@list.ru

Захарова Наталия Георгиевна — д-р мед. наук, зав. отд-нием клинической фармакологии и фармации Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург); aidscentr@zdrav.spb.ru

Иванова Эльвира Сергеевна — канд. мед. наук, зав. отд. лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; aids_ivanova@mail.ru

Сонин Дмитрий Борисович — зам. гл. врача по медицинской части Областного клинического кожно-венерологического диспансера (Рязань); gokkvd@mail.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — канд. мед. наук, руководитель городского Центра по профилактике и борьбе со СПИД Тольяттинской городской клинической больницы № 5; oks2309@gmail.com

Тонких Ольга Сергеевна — зав. лечебно-диагностическим отд-нием Липецкого областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; aids-centre@mail.ru

Яковлев Алексей Авенирович — д-р мед. наук, проф., гл. врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина (Санкт-Петербург); kibbotkin@mail.ru

Курина Надежда Васильевна — врач высшей категории, зам. гл. врача по медицинской части Республиканской клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; nachmed@spid18.ru

Покровский Вадим Валентинович — акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; pokrovsky@hivrussia.net

Бычко Вадим Васильевич — канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Вириом»; vbichko@viriom.com

Востокова Наталья Вадимовна — исполнительный дир. ООО «ИФАРМА»; nv@ipharma.ru

Зозуля Ольга Вениаминовна — д-р мед. наук, медицинский советник ООО «ИФАРМА»; ovz@ipharma.ru