

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2015

А.В. КРАВЧЕНКО¹, Е.А. ОРЛОВА-МОРОЗОВА², Т.Е. ШИМОНОВА³, О.А. КОЗЫРЕВ⁴,
Ф.И. НАГИМОВА⁵, В.В. БЫЧКО⁶, Н.В. ВОСТОКОВА⁷, О.В. ЗОЗУЛЯ⁷**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО
НЕНУКЛЕОЗИДНОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ
(VM-1500, ЭЛПИВИРИН) В СОСТАВЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;²Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Москва;³Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы;⁴Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями;⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Минздрава
Республики Татарстан, Казань;⁶ООО «Вириом», г. Химки, Московская область;⁷ООО «ИФАРМА», г. Химки, Московская область

Цель исследования. Оценка влияния различных режимов дозирования препарата VM-1500 в комбинации с препаратами стандартной антиретровирусной терапии (АРТ) на эффективность лечения по показателю снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (< 50 копий/мл) на 24-й неделе у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, в сравнении с комбинацией, содержащей EFV и стандартную АРТ (2 НИИОТ/НтИИОТ).

Материалы и методы. В первый этап исследования было включено 90 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ, которые были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: 1-я группа – пациенты получали VM-1500 в дозе 20 мг в сутки; 2-я – VM-1500 40 мг в сутки; 3-я (группа сравнения) – EFV 600 мг в сутки. Кроме того, все пациенты получали TDF/FTC. На данном этапе исследования был проведен промежуточный (через 12 недель лечения) анализ эффективности и безопасности терапии.

Результаты. Терапия в течение 12 недель схемой АРТ, включавшей препарат VM-1500 в дозах 20 и 40 мг в сочетании с TDF/FTC, была так же эффективна, как и схема EFV + TDF/FTC, вне зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ. Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл была максимальной в 1-й группе и составила 93,3%, что на 11,8% выше, чем в 3-й группе (МИТТ-анализ). В 1-й группе частота всех НЯ средней степени тяжести (26,7%) и тяжелой степени (6,7%) была минимальной в сравнении с показателями пациентов 3-й группы (60,7 и 14,3% соответственно). Развитие НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны центральной нервной системы и психической деятельности) существенно реже выявляли у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с больными 3-й группы (57,1%).

Заключение. Доказана сопоставимая (неуступающая) эффективность обеих доз VM-1500 и EFV в составе АРТ. Безопасность применения в течение 12 недель схем АРТ, включающих VM-1500, была выше, чем при использовании схемы с EFV. Для дальнейшего исследования была выбрана доза VM-1500 20 мг в сутки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, НИИОТ, VM-1500.

A.V. KRAVCHENKO¹, E.A. ORLOVA-MOROZOVA², T.E. SHIMONOVA³, O.A. KOZYREV⁴,
F.I. NAGIMOVA⁵, V.V. BYCHKO⁶, N.V. VOSTOKOVA⁷, O.V. ZOZULYA⁷**THE EFFICACY AND SAFETY OF A NEW RUSSIAN HIV NON-NUCLEOSIDE REVERSE
TRANSCRIPTASE INHIBITOR (VM-1500, ELPIVIRINE) AS A COMPONENT IN AN
ANTIRETROVIRAL THERAPY 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;³Infectious 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;⁶ООО «Вириом», Khimki, Moscow Region;⁷ООО «ИФАРМА», Khimki, Moscow Region

Objective. To evaluate the impact of different dosage regimens of VM-1500 in combination with drugs used for standard antiretroviral therapy (ART) versus a combination containing efavirenz (EFV) and standard ART (2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/HtRTs)) on the efficiency of treatment in view of a reduction in viral load to an undetectable level (< 50 copies/ml) at 24 weeks in previously untreated HIV-1-infected patients.

Subjects and methods. Study Stage 1 included 90 HIV-1-infected patients who had not previously received ART and were randomized into 3 groups at a 1:1:1 ratio: 1) VM-150 20 mg daily; 2) VM-150 40 mg daily; 3) EFV 600 mg daily (a comparison group). All the patients also took TDF/FTC. At this study stage, an interim analysis of the efficiency and safety of therapy was performed after 12-week therapy.

Results. The 12-week ART regimen including VM-1500 at doses of 20 and 40 mg in combination with TDF/FTC was as effective as the EFV + TDF/FTC regimen regardless of the baseline level of HIV RNA. The proportion of patients with a HIV RNA level of < 400 copies/ml was highest in Group 1 and amounted to 93.3%, which was 11.8% below that in Group 3 (MIIT analysis). In Group 1, the incidence of all moderate (26.7%) and severe (6.7%) adverse events (AEs) was lowest as compared to that in Group 3 (60.7 and 14.3%, respectively). AEs of special interest (impairments of the central nervous system and mental activity) were substantially rarer in Groups 1 and 2 than in Group 3 (57.1%).

Conclusion. There is evidence for the comparable (equivalent) efficiency of both VM-1500 doses and EFV as a component of ART. The safety of 12-week ART regimens incorporating VM-1500 was higher than that of the regimen containing EFV. VM-1500 20 mg daily was chosen to be further investigated.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, VM-1500.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых антиретровирусных препаратов (АРП) позволяет повысить эффективность лечения как у больных, ранее не получавших терапии, так и у больных с устойчивостью вируса к ряду лекарственных препаратов.

В настоящее время для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией в составе схем антиретровирусной терапии (АРТ) первой линии используют 3 препарата из группы ННИОТ – эфавиренз (EFV), рилпивирин (RPV) и невирапин (NVP) [1]. Препараты RPV и NVP рекомендуется назначать в составе альтернативных режимов АРТ первой линии [1–3]. Сравнительные исследования результатов применения препаратов RPV и EFV показали, что режимы АРТ, содержащие RPV, могут быть менее эффективными (по сравнению с EFV) у больных с исходным уровнем РНК ВИЧ $> 100\,000$ копий/мл [4, 5]. При использовании NVP отмечено повышение частоты гепатотоксических реакций, в особенности у женщин с исходным количеством $CD4^+$ -лимфоцитов > 250 клеток/мкл [6]. Включение в состав схемы АРТ EFV сопровождается высокой (более 60%) частотой развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны центральной нервной системы, в связи с чем одну из наиболее популярных до недавнего времени схем АРТ – тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз (TDF + FTC + EFV) – специалисты США в рекомендациях 2015 г. исключили из приоритетных схем терапии первой линии [3].

В период с 2010 по 2011 г. на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий было проведено исследование I фазы препарата VM-1500 по протоколу 01/HIV/2010 «Открытое клиническое исследование I фазы фармакокинетики и безопасности препарата VM-1500 в виде капсул при пероральном введении у здоровых добровольцев с перекрестным исследованием фармакокинетики в зависимости от приема пищи». Целью данного исследования было определение переносимости препарата, а также его фармакокинетических параметров при пероральном однократном приеме в диапазоне доз 10–80 мг.

В исследовании приняли участие 24 здоровых добровольца в составе 7 когорт. При однократном и многократ-

ном приеме VM-1500 здоровыми добровольцами серьезных НЯ зарегистрировано не было. Наблюдаемые НЯ были в основном легкой степени тяжести и ни в одном случае не потребовали медикаментозного лечения или досрочного выведения добровольцев из исследования.

Исследование эффективности и безопасности препарата VM-1500 (фаза IIa) было проведено у 16 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, с исходным уровнем РНК ВИЧ > 5000 копий/мл и $CD4^+$ -лимфоцитов > 250 клеток/мкл [7]. 8 больных 1-й группы были рандомизированы в соотношении 7:1 (монотерапия VM-1500 в дозе 20 мг в сутки и плацебо). Через 7 дней лечения средний уровень РНК ВИЧ у пациентов, получавших VM-1500, снизился с 82 944 до 2133 копий/мл, а количество $CD4^+$ -лимфоцитов возросло с 551 до 592 клеток/мкл. У пациента, получавшего плацебо, не регистрировали существенной динамики уровня РНК ВИЧ и количества $CD4^+$ -лимфоцитов (303 000 и 248 000 копий/мл, 492 и 517 клеток/мкл соответственно).

Пациенты 2-й группы (8 человек) также были рандомизированы в соотношении 7:1 (монотерапия VM-1500 в дозе 40 мг в сутки и плацебо). Динамика изучаемых показателей у больных 2-й группы была аналогичной: при приеме VM-1500 уровень РНК ВИЧ снизился с 93 671 до 1316 копий/мл, количество $CD4^+$ -лимфоцитов возросло с 471 до 525 клеток/мкл. Показатели у пациента, получавшего плацебо, – 126 000–116 206 копий/мл и 424–388 клеток/мкл соответственно.

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией, в течение 7 дней получавших монотерапию VM-1500, отмечено снижение уровня РНК ВИЧ в среднем на $1,8 \log_{10}$ копий/мл.

Терапия VM-1500 была безопасной. 3 пациента 1-й группы предъявляли жалобы на чувство легкой сухости во рту и полиурию, а 1 – на головную боль легкой степени выраженности. У пациентов 2-й группы каких-либо НЯ отмечено не было [7].

Проведенные исследования фаз I и IIa у здоровых добровольцев и пациентов с ВИЧ-1 при приеме VM-1500 в монорежиме в дозах 20 и 40 мг в течение 7 дней продемонстрировали значительный противовирусный эффект (медиана снижения РНК ВИЧ – $1,8 \log_{10}$ копий/мл), высо-

кую безопасность и хорошую переносимость препарата и явились основанием для изучения эффективности и безопасности применения VM-1500 в составе схемы АРТ.

Материалы и методы

Исследование HIV-VM1500-04 (фаза II) – многоцентровое, рандомизированное, частично слепое клиническое исследование эффективности, безопасности и подбора оптимальной дозировки препарата VM-1500 в сравнении с EFV на фоне стандартной базисной АРТ, состоящей из двух нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ/НтНИОТ), у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. Проведение исследования было одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации 21 апреля 2014 г. (разрешение № 219), а также локальными этическими комитетами исследовательских центров.

Исследование имеет бесшовный адаптивный дизайн и проводится в 2 этапа. На 1-м этапе основной целью является выбор оптимальной дозы VM-1500 (20 мг или 40 мг в сутки) на фоне стандартной базисной АРТ по показателю снижения вирусной нагрузки на 12-й неделе до < 400 копий/мл у 90 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения. На 2-м этапе основная цель – оценить эффективность VM-1500 в выбранной оптимальной дозе в сравнении с EFV на фоне стандартной базисной АРТ по показателю снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (< 50 копий/мл) на 24-й неделе у 120 ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения.

В исследовании был сформулирован ряд дополнительных целей.

Вирусологических – среднее снижение РНК ВИЧ в течение 48 недель исследуемой терапии; доля пациентов, достигших снижения вирусной нагрузки в 10 раз ($1 \log_{10}$ копий/мл) и более на 4-й неделе; доля пациентов, достигших уровня вирусной нагрузки < 400 копий/мл на 12-й неделе; доля пациентов, продолживших прием исследуемой терапии до 48-й 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 разной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физического осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований, ЭКГ при подборе оптимальной дозы VM-1500; частота развития НЯ «особого интереса», в том числе нарушений со стороны центральной нервной системы.

Исследование фармакокинетики VM-1500 – определение фармакокинетического профиля VM-1500 у выборочного числа пациентов.

В исследование было включено 90 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ, которые были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: 1-я группа – 30 больных, получавших VM-1500 в дозе 20 мг в сутки; 2-я – 30 больных, получавших VM-1500 в дозе 40 мг в сутки; 3-я (группа сравнения) – 30 больных, получавших EFV по 600 мг в сутки. Кроме того, все пациенты получали 2 НИОТ/НтНИОТ – TDF/FTC.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с серологически подтвержденной (ИФА и иммунный блотинг) ВИЧ-1-инфекцией, 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 АРТ 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 получали информационный листок пациента и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Кроме того, было получено согласие пациентов на использование в течение всего исследования адекватных методов контрацепции (презерватив со спермицидом).

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Существенных различий между группами пациентов в исходных показателях обнаружено не было. Среди вторичных заболеваний, имевших место в анамнезе, 3,7–6,9% пациентов отмечали пневмонии, 6,9–11,1% – опоясывающий лишай, 3,3–14,8% – эрозии шейки матки,

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Группа		
	1-я (VM-1500 20 мг в сутки)	2-я (VM-1500 40 мг в сутки)	3-я (EFV 600 мг в сутки)
Возраст (медиана), лет	36,5	35,0	33,0
Мужчины, %	60	55,2	63
Раса европейская, %	96,7	100	100
Длительность ВИЧ-инфекции, лет ($M \pm CO$)	2,9 \pm 3,1	2,4 \pm 2,5	2,4 \pm 3,0
Уровень РНК ВИЧ (медиана), \log_{10} копий/мл	4,7	4,9	4,6
Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов (медиана), клеток/мкл	379	311	340
Завершили 12 недель лечения, человек	30 (100)	28 (93,3)	24 (80,0)
Не завершили 12 недель лечения, человек	0 (0,0)	2 (6,7)	6 (20,0)
Назначение запрещенных препаратов	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
НЯ	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (6,7)
Пациент отозвал ИС, человек	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)
Потерян для наблюдения, человек	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,0)

Примечание. ИС – информированное согласие. В скобках – процент.

3,3–10,3% — анемиию. Запланированная длительность участия пациентов в исследовании составляет 54 недели (2 недели — скрининг, 48 недель — исследуемая терапия и 4 недели — наблюдение). После этого пациенты, получившие VM-1500, смогут продолжить лечение изучаемым препаратом в дополнительной открытой части исследования (до 96 недель). Набор пациентов в исследование начал в августе 2014 г. Окончание исследования ожидается в декабре 2016 г.

К настоящему моменту завершен 1-й этап исследования и проведен промежуточный (через 12 недель лечения) анализ эффективности и безопасности терапии. 12 недель лечения завершили 100% больных 1-й группы, 93,3% — 2-й и 80% — 3-й. Из-за развития НЯ выбыл 1 (3,3%) пациент 2-й группы и 2 (6,7%) пациента 3-й группы.

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

Для оценки эффективности терапии оценивали модифицированную популяцию пациентов, получивших лечение, и популяцию пациентов по протоколу. Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (МИТТ = 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 МИТТ являлась основной для анализа. Популяции по протоколу (ПП-анализ) соответствовали все пациенты популяции МИТТ, которые полностью завершили исследование (или его этап), имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными (не имевшими каких-либо серьезных нарушений протокола в ходе исследования).

Для тестирования гипотезы неуступающей эффективности был вычислен 95% двусторонний ДИ для разности двух пропорций по основной конечной точке и границе сопоставимости $\delta = -15\%$. Отвержение нулевой гипотезы и принятие альтернативной докажет, что тестируемый препарат не уступает по эффективности стандартной терапии.

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

Изменение уровня 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 исследуемого препарата или препарата сравнения. Сравнение было проведено для НЯ «особого интереса», развившихся в ходе исследования. Согласно протоколу, к НЯ «особого интереса» были отнесены нарушения со стороны нервной системы (Nervous system disorders) и психиатрические нарушения (Psychiatric disorders). Группы терапии сравнивали по частоте встречаемости данных НЯ (рассматривали число пациентов с НЯ «особого интереса»). Данный параметр представляли в абсолютных и относительных значениях.

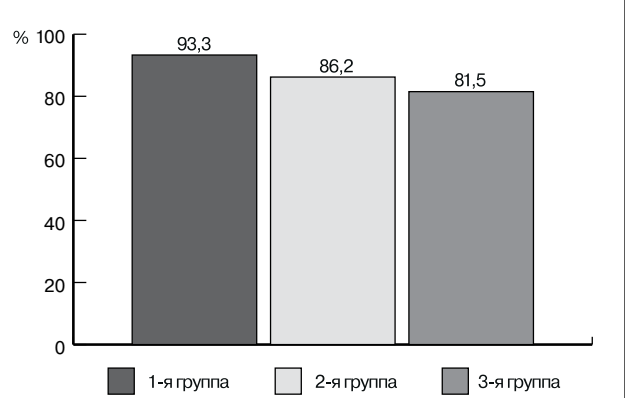
Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Вириом» (г. Химки, Московская область). Проведение исследования было организовано контрактно-исследовательской организацией ООО «ИФАРМА» (г. Химки, Московская область).

Результаты

Через 4 недели АРТ медиана РНК ВИЧ-1 была равна 2,5–2,6 log₁₀ копий/мл ($p < 0,001$ для всех групп через 4 и 12 недель по сравнению с исходными значениями), через 12 недель — 1,7–1,8 log₁₀ копий/мл ($p < 0,001$ для всех групп по сравнению с исходными значениями). Спустя 12 недель терапии доля больных с уровнем РНК ВИЧ-1 < 400 копий/мл составила: МИТТ-анализ — 93,3, 86,2 и 81,5%; ПП-анализ — 93,1, 86,2 и 87,5% соответственно (рис. 1). По данному показателю VM-1500 в дозе 20 мг на 11,8%, а в дозе 40 мг — на 4,7% превосходил EFV (нижняя граница 95% ДИ -2,6 и -11,5% соответственно, что в обоих случаях правее $\delta = -15\%$). Таким образом, VM-1500 в дозах 20 и 40 мг в сутки достоверно не уступал по эффективности EFV по снижению вирусной нагрузки до уровня < 400 копий/мл за период 12 недель.

Дополнительный анализ снижения медианы содержания РНК ВИЧ через 12 недель терапии в зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки ($\geq 100\,000$ копий/мл и < 100 000 копий/мл) не выявил существенных различий между показателями у пациентов всех трех групп как при исходно высоком, так и при исходно низком уровне РНК

Рисунок. Доля больных с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл через 12 недель терапии (МИТТ-анализ)



ВИЧ. У больных с исходно низким уровнем РНК ВИЧ (медиана – 4,68–4,87 \log_{10} копий/мл) спустя 12 недель терапии медиана показателя снизилась на 2,95–3,15 \log_{10} копий/мл, а у больных с исходно высоким уровнем вирусной нагрузки (медиана – 5,38–5,63 \log_{10} копий/мл) – на 3,28–3,38 \log_{10} копий/мл.

Динамика медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов представлена на рис. 2. Через 4 недели АРТ медиана количества $CD4^+$ -лимфоцитов варьировала от 398 до 418 клеток/мкл, а к 12 неделям лечения составила 427–467 клеток/мкл. Среднее количество $CD4^+$ -лимфоцитов через 12 недель терапии у больных 1-й группы увеличилось с 385,9 \pm 174,7 до 486,2 \pm 201,0 клеток/мкл ($p < 0,001$), 2-й группы – с 335,0 \pm 97,4 до 459,1 \pm 125,0 клеток/мкл ($p < 0,001$), 3-й группы – с 427,1 \pm 225,5 до 504,6 \pm 220,0 клеток/мкл ($p = 0,037$). Только у пациентов 1-й группы, получавших 20 мг VM-1500 в сутки, спустя 12 недель лечения отметили существенное уменьшение среднего количества $CD8^+$ -лимфоцитов (с 1076,2 \pm 462,9 до 931,4 \pm 370,4 клеток/мкл; $p < 0,001$). У больных других групп изменения этого показателя были недостоверны. Вместе с тем у пациентов всех групп регистрировали увеличение медианы иммунорегуляторного индекса (соотношение $CD4^+/CD8^+$ -лимфоцитов) с 0,357–0,378 до лечения до 0,487–0,522 после лечения.

Таким образом, предварительные результаты исследования свидетельствуют о сопоставимой (неуступающей) эффективности схем АРТ, включавших препарат VM-1500 в суточных дозах 20 и 40 мг, и схемы, содержав-

шей EFV. В то же время при проведении МПТТ-анализа через 12 недель терапии было показано, что в 1-й группе доля больных с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл была на 11,8% выше, чем в 3-й группе.

НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 70,0, 86,2 и 85,7% больных соответственно. НЯ тяжелой степени были отмечены у 6,7, 13,8 и 14,3% пациентов, а НЯ, связанные с лечением, – у 3,3, 13,8 и 46,4% больных соответственно (табл. 2)

У 3 больных были установлены серьезные НЯ (СНЯ), маловероятно связанные с проводимой терапией. В 1-й группе у 1 больного после переохлаждения была выявлена пневмония нижней доли правого легкого легкой степени тяжести, еще у 1 – камень средней чашечки правой почки умеренной степени тяжести. В 3-й группе у 1 больного после переохлаждения была диагностирована пневмония верхней и средней доли правого легкого умеренной степени тяжести. Развитие СНЯ у всех трех больных не потребовало отмены или изменения схемы АРТ.

В данном исследовании к НЯ «особого интереса» были отнесены неврологические и психиатрические нарушения, которые имели место у 26,7% больных 1-й группы, у 44,8% – 2-й и 57,1% – 3-й (табл. 3). Нарушения со стороны ЦНС были выявлены у 20,0, 37,9 и 53,6% больных соответственно. При этом НЯ тяжелой степени не были отмечены у пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й и 3-й группах их обнаруживали у 6,9 и 10,7% больных. Лишь у 1 (3,3%) больного 1-й группы и у 2 (6,9%) больных 2-й группы неврологические нарушения были связаны с исследуемым препаратом, в то время как в 3-й группе связь НЯ с приемом EFV была установлена у 12 (42,9%) больных. Среди неврологических НЯ, частота регистрации которых составляла 5% и более, у пациентов 1-й группы отметили только появление головной боли; у пациентов 2-й группы – необычные сновидения, головокружение, головную боль, нарушения сна, сонливость, а у пациентов 3-й группы (помимо указанных выше нарушений) – бессоницу и нарушения памяти.

Психиатрические нарушения были обнаружены у 16,7, 24,1 и 32,1% больных соответственно. Ни у одного из пациентов не были выявлены НЯ тяжелой степени (см. табл. 3). Наиболее часто ($\geq 5\%$) у больных 1-й группы наблюдали развитие депрессии, кошмаров, нарушений сна; у больных 2-й группы имели место только нарушения сна. Спектр психиатрических НЯ у больных 3-й группы включал агрессивность, апатию, депрессию, нарушения внимания, раздражительность, перепады настроения,

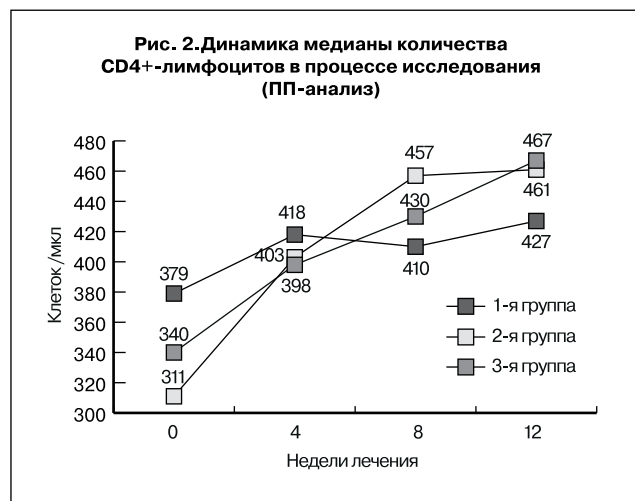


Таблица 2. Частота, тяжесть и связь НЯ с изучаемыми препаратами в течение 12 недель исследования

Показатель	Группа		
	1-я (n = 30)	2-я (n = 29)	3-я (n = 28)
	X/Y	X/Y	X/Y
НЯ :	21(70,0)/124	25(86,2)/209	24(85,7)/275
тяжелой степени	2(6,7)/2	4(13,8)/8	4(14,3)/14
связанные	1(3,3)/3	4(13,8)/17	13(46,4)/97
возможно связанные	7(23,3)/40	19(65,5)/106	14(50,0)/122
СНЯ	2(6,7)/2	–	1(3,6)/1

Примечание. Здесь и в табл. 3: X – число пациентов, имевших, как минимум, одно НЯ; Y – общее число НЯ. В скобках – процент.

кошмары, нарушения сна. Необходимо отметить, что у 25% больных 3-й группы эти НЯ были определенно связаны с приемом EFV, а еще у 14,3% – возможно связаны. Среди больных, получавших VM-1500, лишь у 1 (3,4%) пациента нарушения сна были связаны с приемом исследуемого препарата.

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта регистрировали в 1-й группе у 13,3% больных, во 2-й – у 41,4% и в 3-й – у 32,1%. Диарею легкой и средней тяжести отмечали у 17,2% пациентов 2-й группы, легкой степени тяжести – у 7,1% пациентов 3-й группы; тошноту легкой, средней и тяжелой степени – у 17,2% больных 2-й группы, легкой степени тяжести – у 7,1% больных 3-й группы. Во 2-й группе развитие НЯ было связано с приемом исследуемого препарата в 13,8% случаев.

Развитие НЯ со стороны кожных покровов наблюдали только у 2 (6,6%) пациентов 1-й группы (лишь в 1 случае имела место возможная связь с лечением). Среди пациентов 3-й группы подобные НЯ регистрировали в 42,9% случаев (в 32,2% отмечена связь с принимаемым препаратом).

Оценка изменений показателей периферической крови показала, что наиболее частыми НЯ в течение первых 12 недель лечения были лейкопения и нейтропения. Развитие лейкопении легкой степени тяжести регистрировали у 13,3% пациентов 1-й группы и у 7,1% пациентов 3-й группы, легкой и средней степени тяжести – у 13,8% пациентов 2-й группы. Наличие нейтропении легкой степени тяжести отмечали у 3,4–6,7% больных 1-й и 2-й групп и у 14,3% пациентов 3-й группы.

Поскольку в исследование не включали больных, страдающих вирусными гепатитами, то до начала исследования только у 3,6–6,7% пациентов были повышены уровни АлАТ и/или АсАТ 1-й степени токсичности (менее чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы). В течение 12 недель исследования каких-либо существенных колебаний уровней АсАТ и АлАТ у больных всех групп выявлено не было. Другие показатели биохимического анализа крови (уровни креатинина, мочевины, альбумина, гамма-ГТТ, ЛДГ, КФК, холестерина, глюкозы) изменялись незначительно. Ни в одном случае не потребовалось коррекции параметров биохимического анализа крови.

Таким образом, схемы АРТ, включавшие VM-1500 в дозах 20 мг и 40 мг в сутки в сочетании с TDF/FTC, были так же эффективны, как и схема EFV + TDF + FTC, вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. Снижение уровня РНК ВИЧ в течение 12 недель терапии составило 2,9–3,2 lg копий/мл. Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл была максимальной в 1-й группе и составила 93,3%, что на 11,8% выше, чем в группе сравнения (МИТТ-анализ). Доказана сопоставимая (неуступающая) эффективность обеих доз VM-1500 и EFV в схемах АРТ. При использовании всех терапевтических режимов отмечена иммунологическая эффективность лечения. Прирост количества CD4⁺-лимфоцитов (по медиане) у больных, получавших VM-1500, составил 48–150 клеток/мкл, а у пациентов, получавших EFV, – 120 клеток/мкл. Увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов обусловило повышение значений иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов), в большей степени отмеченное у пациентов 1-й группы.

Безопасность применения в течение 12 недель схем АРТ, включавших VM-1500, была выше, чем при использовании схемы, включающей EFV. В 1-й группе частота всех НЯ средней (26,7%) и тяжелой степени (6,7%) была минимальной в сравнении с пациентами 3-й группы (60,7 и 14,3% соответственно). Развитие НЯ с проводимой терапией в 1-й группе было определенно связано только у 3,3% больных, возможно связано – у 23,3%, тогда как среди больных 3-й группы – у 46,4 и 50,0% соответственно.

Лишь у 3 пациентов были зарегистрированы 3 СНЯ, не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие отмены или изменения схемы лечения.

Развитие НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны ЦНС и психической деятельности) у пациентов 1-й и 2-й групп выявляли существенно реже по сравнению с больными 3-й группы – в 26,7, 44,8 и 57,1% случаев соответственно. У пациентов 1-й группы также реже отмечали развитие НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта. В течение первых 12 недель исследования не было выявлено существенных изменений показателей биохимического анализа крови и параметров периферической крови.

Таблица 3. Частота, тяжесть и связь НЯ «особого интереса» с изучаемыми препаратами в течение 12 недель исследования

Показатель	Группа		
	1-я (n = 30)	2-я (n = 29)	3-я (n = 28)
	Х/У	Х/У	Х/У
НЯ «особого интереса»	8(26,7)*,***	13(44,8)**	16(57,1)
Неврологические нарушения:	6(20,0)/17	11(37,9)/38	15(53,6)/84
тяжелой степени	–	2(6,9)/2	3(10,7)/8
связанные	1(3,3)/1	2(6,9)/3	12(42,9)/43
возможно связанные	3(10,0)/7	7(24,1)/29	8(28,6)/36
Психиатрические нарушения:	5(16,7)/18	7(24,1)/12	9(32,1)/61
тяжелой степени	–	–	–
связанные	–	1(3,4)/1	7(25,0)/25
возможно связанные	3(10,0)/16	5(17,2)/9	4(14,3)/35

* – достоверность различий по сравнению с показателями 3-й группы; $p = 0,096$.

** – достоверность различий по сравнению с показателями 3-й группы; $p = 0,431$.

*** – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп; $p = 0,129$.

На основании проведенного анализа данных для дальнейшего исследования была выбрана доза препарата VM-1500 20 мг в сутки.

Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян И.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2014; 6(приложение). 48 с.
2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe* (Version 7.1; November, 2014). European AIDS Clinical Society. <http://www.eacsociety.net>
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). April 8, 2015. <http://www.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: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60983-5](http://dx.doi.org/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., on behalf of the ECHO study group. 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 (9787): 238–246. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60936-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60936-7)
6. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; 1: 31–36.
7. Ratanasuwana W., Werarak P., Murphy R.L., Bichko V. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of VM-1500 in HIV-naïve patients. *The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, MA, USA, 2014: Abstr. 544LB.
- Department of Health and Human Services (DHHS). 2015, April 8. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
4. Cohen C.J., 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: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60983-5](http://dx.doi.org/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., on behalf of the ECHO study group. 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 (9787): 238–246. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60936-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60936-7)
6. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Hepatotoxicity antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy* 2015; 1: 31–36. (In Russ.).
7. Ratanasuwana W., Werarak P., Murphy R.L., Bichko V. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of VM-1500 in HIV-naïve patients. *The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston, MA, USA, 2014: Abstr. 544LB.

Поступила 28.08.2015

References

1. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Y., Ermak T.N., Buravtsova E.V., Shakhgildyan V.I., Kozyrina N.V., Narsia R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S. The protocols of follow-up and treatment of patients with HIV infection, *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy* 2014; 6(prilozhenie). 48 p. (In Russ.).
2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe, 2014* (Version 7.1; November, 2014) European AIDS Clinical Society. <http://www.eacsociety.net>
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). 2015, April 8. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
4. Cohen C.J., 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: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60983-5](http://dx.doi.org/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., on behalf of the ECHO study group. 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 (9787): 238–246. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60936-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60936-7)
6. Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Gankina N.Y. Hepatotoxicity antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy* 2015; 1: 31–36. (In Russ.).
7. Ratanasuwana W., Werarak P., Murphy R.L., Bichko V. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of VM-1500 in HIV-naïve patients. *The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston, MA, USA, 2014: Abstr. 544LB.

Для корреспонденции:

Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. специализированной научно-исследовательской лаб. 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@hivruussia.net

For correspondence: Aleksey V. Kravtchenko, kravtchenko@hivruussia.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 инфекционными заболеваниями; oglovamorozova@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, главный врач Волгоградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; volghiv@mail.ru

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

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, мед. советник ООО «ИФАРМА»; ovz@ipharma.ru