

УДК 616-039+616.98

ПЕРВЫЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ С ПРИЕМОМ ОДИН РАЗ В СУТКИ

¹А.Г.Рахманова, ²А.В.Кравченко¹Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

THE FIRST ANTIRETROVIRAL DRUG COMBINATION LICENSED FOR STR USE IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹A.G.Rakhmanova, ²A.V.Kravchenko¹Saint Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

© А.Г.Рахманова, А.В. Кравченко, 2014 г.

В статье представлены результаты исследований STaR и SPIRIT, посвященных применению комбинированной формы антиретровирусных препаратов RPV/FTC/TDF с кратностью приема один раз в сутки (STR). Результаты исследования STaR убедительно показали вирусологическую и иммунологическую эквивалентность двух схем АРВТ, включавших 2НИОТ+ННИОТ, с фиксированными дозировками и кратностью приема один раз в сутки (RPV/FTC/TDF и EFV/FTC/TDF). При применении комбинации RPV/FTC/TDF STR отмечена низкая частота прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений, меньшая частота регистрации нарушений со стороны центральной нервной системы и появления сыпи на коже, минимальное влияние на липидный профиль. В исследовании SPIRIT применение схемы RPV/FTC/TDF STR как переключение со схемы 2НИОТ+ИП/г продемонстрировало сохранение эффективности терапии при существенном улучшении показателей обмена липидов. На основании результатов проведенных исследований режим RPV/FTC/TDF STR отнесен к предпочтительным схемам АРВТ первой линии терапии у больных с ВИЧ-инфекцией с исходным уровнем РНК ВИЧ менее 100 тысяч копий/мл, а также может быть назначен пациентам с целью упрощения режима терапии, а также для профилактики и коррекции метаболических нарушений, связанных с лечением.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРВТ, рилпивирин, рилпивирин/эмтрицитабин/тенофовир.

The results of STaR and SPIRIT trials of the STR antiretroviral drug combination RPV/FTC/TDF are discussed. STaR trial has convincingly demonstrated that the virological and immunological outcomes of two 2NRT+NNRTI ART regimens, RPV/FTC/TDF and EFV/FTC/TDF, which are administered by fixed STR doses, are equivalent. STR use of RPV/FTC/TDF was associated with decreases in the rates of ART discontinuation for adverse events, of detected CNS problems, and of skin rash development and with minimal changes in blood lipids. SPIRIT trial showed that, upon turning to STR RPV/FTC/TDF from a 2NRTI+PI/g regimen, ART effectiveness is preserved and lipid metabolism significantly improves. Based on these findings, STR using RPV/FTC/TDF is rated as a first-line therapy for HIV patients having baseline HIV RNA counts less than 105/mL, and also may be an option for simplification of ART and for correction and prevention of metabolic disorders associated with ART.

Key words: HIV infection, ART, Rilpivirine, Rilpivirine/Emtricitabin/Tenofovir.

Создание комбинированных форм антиретровирусных препаратов с кратностью приема один раз в сутки (Single-Tablet Regimen, STR) является одним из наиболее перспективных направлений в антиретровирусной терапии (АРВТ), в том числе и с целью повышения приверженности больных лечению [1]. Первым лекарственным препаратом с фиксированной комбинацией, зарегистрированным в странах Северной Америки и Европы в 2006 г., был препарат Atripla®. Он включал в себя один нуклеотидный, один нуклеозидный ингиби-

тор (НИОТ, тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ, эфавиренз (EFV)). Основные нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом Атриплы, были обусловлены EFV (нарушения со стороны центральной нервной системы) [2, 3].

Мета-анализ результатов исследований (A5095, A5142, A5175, A5202), проведенных с 2001 по 2010 гг. и включавших 3241 больного, получавшего EFV, и 2091 пациента, получавшего другие препараты, показал дос-

товерно большую частоту, как попытки, так и завершенного суицида в группе больных, леченных EFV (2,90 против 1,22 на тысячу больных в год; ОШ 2,28) [4].

В связи с этим, разработка и внедрение в клиническую практику новых комбинированных препаратов с однократным приемом в сутки, имеющих по сравнению с EFV более благоприятный профиль безопасности, имеет особую актуальность.

В 2011–2012 гг. в арсенале врачей Северной Америки и Европы появилось два новых препарата с фиксированной комбинацией и кратностью приема один раз в сутки. Рилпивирин (RPV, TMC278, Edurant®, Янссен Фармасьютикалс), препарат из группы ННИОТ, в 2011 г. был зарегистрирован в США, Канаде и Европе, как в виде самостоятельного препарата, так и в виде одной таблетки в комбинации с TDF и FTC (TDF/FTC/RPV; Complera®, Eviplera®, Agiplera®). На территории России рилпивирин зарегистрирован в качестве монопрепарата (Edurant®) в 2012 г., а в виде фиксированной комбинации с TDF/FTC (препарат Эвиплера) — 09.12.2013 г. (регистрационное удостоверение № ЛП-002324).

В конце 2012 года в США был зарегистрирован еще один препарат с фиксированной комбинацией (Stribild®), включающей TDF/FTC, элвитегравир (EVG, ингибитор интегразы ВИЧ) и кобицистат (Cobi, фармакологический усилитель).

В 2014 году была опубликована последняя версия рекомендаций США по антиретровирусной терапии у взрослых и подростков (DHHS), в которую были включены и новые препараты с фиксированной комбинацией [3].

Согласно рекомендациям DHHS препарат RPV в виде фиксированной комбинации с TDF/FTC следует назначать в качестве предпочтительного режима АРВТ больным с ВИЧ-инфекцией с исходно низкой вирусной нагрузкой (<100 тысяч копий/мл) и количеством CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. В последней версии рекомендаций по антиретровирусной терапии европейских специалистов (EACS, версия 7.02, июнь 2014) препарат Эвиплера показан в качестве стартового режима АРВТ больным с ВИЧ-инфекцией с исходным уровнем РНК ВИЧ менее 100 тысяч копий/мл [2]. Также рилпивирин позиционируется в качестве препарата переключения с эфавиренза для уменьшения риска развития нежелательных явлений, поскольку профиль безопасности этого препарата несколько лучше.

Основанием для включения указанных комбинаций в рекомендации по антиретровирусной терапии послужили результаты двух рандомизированных двойных слепых активно контролируемых многоцентровых исследований (ECHO и THRIVE) третьей фазы продолжительностью в два года по сравнению эффективности и безопасности

RPV и EFV у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее АРВТ [5, 6].

В двух исследованиях 1368 пациентов были рандомизированы в группы терапии — RPV в дозе 25 мг или EFV в дозе 600 мг один раз в сутки. Результаты исследования показали, схемы АРВТ, включающие RPV, были не менее эффективны, чем EFV, поскольку через год лечения неопределяемый уровень вирусной нагрузки (<50 копий/мл) был достигнут у 84,3% пациентов в группе RPV и у 82,3% — в группе EFV. Кроме того наблюдали одинаковое стабильное увеличение медианы количества CD4-клеток по сравнению с исходными значениями в исследуемых группах (на 192 и 176 клеток/мкл, соответственно).

При прямом сравнении с EFV (объединенные данные исследований ECHO и THRIVE), было показано, что применение RPV сопровождалось меньшей частотой нежелательных явлений, в первую очередь, со стороны нервной системы, появления сыпи и липидных нарушений. Суммарная частота развития нежелательных явлений 2-й–4-й степени токсичности в течение двух лет АРВТ составила 16,9% у больных, получавших RPV, и у 33,1% — EFV ($p<0,0001$) [5,6]. Это улучшение профиля токсичности обеспечивает снижение частоты отмены терапии в клинических исследованиях и отражает одно из самых больших преимуществ RPV в качестве нового подхода к АРВТ. В Российской Федерации 64 больных с ВИЧ-инфекцией принимали участие в этих исследованиях: 37 пациентов были рандомизированы в исследуемую группу (получали RPV+2ННИОТ) и 27 — в группу контроля (EFV+2ННИОТ). Полученные результаты по эффективности и безопасности схем АРВТ, включавших RPV, полностью совпали с данными международных исследований в целом [7].

Первым исследованием, в котором было проведено прямое сравнение двух схем АРВТ в виде STR, включавших ННИОТ, было исследование STaR (Single-Tablet Regimen) [8, 9]. В исследовании STaR впервые была проведена сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости схем RPV/FTC/TDF и EFV/FTC/TDF. Это было многоцентровое, международное, рандомизированное, открытое исследование фазы IIIb, длительностью два года. Первичной конечной точкой исследования была вирусологическая эффективность, т.е. доля пациентов, у которых через год лечения вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл (рис. 1). Вторичные конечные точки исследования — безопасность и эффективность двух комбинаций препаратов в режиме одной таблетки в день.

В исследования включали пациентов, ранее не принимавших АРВТ с уровнем РНК ВИЧ-1 более 2500 копий/мл. У всех пациентов была сохранена чувствительность ВИЧ к EFV, RPV, FTC и TDF. Пациенты были

стратифицированы по исходному уровню РНК ВИЧ (менее или более 100 тысяч копий/мл). В группу больных, получавших RPV/FTC/TDF STR, были рандомизированы 394 пациента, а в группу EFV/FTC/TDF STR — 392. По исходным характеристикам пациенты обеих групп практически не различались (табл. 1).

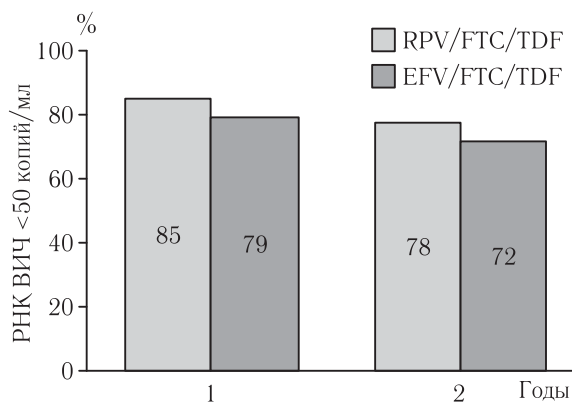


Рис. 1. Исследование STaR: Вирусологическая супрессия в 1-й и 2-й годы в группах сравнения FTC/RPV/TDF и EVF/FTC/TDF.

деляемый уровень РНК ВИЧ. В то же время при уровне приверженности менее 95%, вирусологическая эффективность терапии была достигнута у 75% больных, получавших RPV/FTC/TDF, и у 66% — EFV/FTC/TDF [8].

Частота вирусологической неэффективности в течение года терапии у больных группы RPV/TDF/FTC составила 8%, а 6% случаев были расценены как пропущенные данные. У пациентов, получавших лечение по схеме EFV/FTC/TDF, соответствующие показатели составили 6% и 13% соответственно. В подгруппе больных с очень высоким исходным уровнем РНК-ВИЧ (более 500 тысяч копий/мл) частота вирусологической неудачи была максимальной и составила 25% в группе RPV/TDF/FTC против 16% — в группе EFV/FTC/TDF. Также у больных с очень высоким исходным уровнем РНК ВИЧ, получавших RPV/FTC/TDF, через год лечения доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки (менее 50 копий/мл) составила 72%, по сравнению с 80% среди больных, получавших EFV/FTC/TDF [8].

Появление мутаций резистентности ВИЧ при неудаче терапии через год лечения регистрировали у 17 боль-

Таблица 1

Исследование STaR. Исходные демографические данные и характеристики пациентов

	RPV/FTC/TDF n=394	EFV/FTC/TDF n=392
Медиана возраста, лет (интерквартильный размах)	37 (29–45)	35 (28–45)
Мужской пол, %	93	93
Европейцы, %	68	67
Афроамериканцы, %	25	24
Латиноамериканцы, %	15	19
Среднее количество CD4-клеток, клеток/мм ³	396	385
РНК ВИЧ-1, log ₁₀ копий/мл	4,8	4,8
≤100 тысяч копий/мл, n (%)	260 (66%)	250 (64%)
>100 тысяч, но <500 тысяч копий/мл, n (%)	98 (25%)	117 (30%)

Через год терапии у 85% больных, получавших в составе схемы АРВТ RPV, и у 79%, получавших EFV, уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл, а после двух лет лечения — у 78% и 72%, соответственно ($p=0,076$) [8, 9]. Анализ эффективности схемы АРВТ в зависимости от исходных значений РНК ВИЧ показал, что через год доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл при исходном содержании РНК менее 100 тысяч копий/мл составила 89% (RPV/FTC/TDF) и 82% (EFV/FTC/TDF), а через два года — 79% и 71%, ($p=0,046$), соответственно. При уровне РНК ВИЧ более 100 тысяч копий/мл до лечения были получены сходные результаты — 80% и 82% (через год), 76% и 75% (через два года, соответственно).

Приверженность пациентов лечению оказывала существенное влияние на эффективность терапии. При приверженности АРВТ более 95% у 88–90% больных обеих групп через год лечения был достигнут неопре-

деленный уровень РНК ВИЧ. В то же время при уровне приверженности менее 95%, вирусологическая эффективность терапии была достигнута у 75% больных, получавших RPV/FTC/TDF, и у 66% — EFV/FTC/TDF (табл. 2). За период с одного до двух лет число пациентов, имевших мутации резистентности, увеличилось на 4 и 1 больного, соответственно. Наиболее часто обнаруживали мутации резистентности к ННИОТ (у 16 и 3 больных через год, соответственно) и FTC (мутация M184V/I у 15 и 1 больного, соответственно). Необходимо отметить, что при исходно низком уровне репликации РНК ВИЧ (менее 100 тысяч копий/мл) частота возникновения мутаций резистентности существенно не различалась у больных обеих групп (2% и 1%). В то же время у больных с исходной вирусной нагрузкой 100–500 тысяч копий/мл и, тем более, с исходным уровнем РНК ВИЧ более 500 тысяч копий/мл частота мутаций резистентности была существенно выше среди больных, получавших RPV/FTC/TDF (табл. 2).

Оценка частоты регистрации нежелательных явлений через два года лечения позволила установить, что

при использовании схемы RPV/FTC/TDF нарушения со стороны центральной нервной системы и психической деятельности выявляли достоверно реже (27% и 28%, при использовании EFV/FTC/TDF — 47% и 49%, соответственно; $p < 0,001$). Также частота обнаружения сыпи на коже была существенно выше в группе больных, получавших EFV/FTC/TDF (24% и 16%, соответственно, $p = 0,003$) (табл. 3) [8, 9].

получавших RPV/FTC/TDF, а с первого по второй год исследования — 9 (2,3%) и 2 (0,5%), соответственно.

Анализ изменений показателей обмена липидов через два года исследования по сравнению с исходными параметрами показал, что у больных группы RPV/FTC/TDF не отмечено увеличения доли пациентов, имевших повышенные уровни общего холестерина (ОХ более 240 мг/дл; 3% и 2%, соответственно), липо-

Таблица 2

Исследование STaR. Анализ резистентности через год и два года лечения

	RPV/FTC/TDF (n=394)		EFV/FTC/TDF (n=392)	
	до одного года	от одного года до двух лет	до одного года	от одного года до двух лет
Пациенты с мутациями резистентности	20 (5%)	+4 (1%)	7 (2%)	+2 (0,5%)
Пациенты с мутациями резистентности к АРВТ	17 (4%)	+4 (1%)	3 (1%)	+1 (0,3%)
Любые ННИОТ — ассоциированные мутации резистентности	16 (4%)	+4 (1%)	3 (1%)	+1 (0,3%)
Основные ННИОТ мутации	E138K/Q (n=6)	+4	K103N (n=1)	+0
	Y181C/I (n=8)	+0	Y188L (n=1)	+0
	K101E (n=5)	+0	G190E/Q (n=1)	+0
			M230L (n=0)	+1
Любые НИОТ — ассоциированные мутации резистентности	16 (4%)	+4 (1%)	1 (0,3%)	+1 (0,3%)
Основные НИОТ мутации	M184V/I (n=15)	+4	M184I (n=1)	+1
	K65R/N (n=3)	+0		
В зависимости от исходной вирусной нагрузки	5/260 (2%)	+4 (1%)	2/250 (1%)	+1 (0,4%)
≤100 тысяч коп/мл	5/98 (5%)	+0	0/117	+0
100 тысяч — 500 тысяч коп/мл	7/36 (19%)	+0	1/25 (4%)	+0
>500 тысяч коп/мл				

Таблица 3

Исследование STaR: Частота регистрации нежелательных явлений через два года терапии (свыше 5%)

Нежелательные явления	RPV/FTC/TDF (n=394)	EFV/FTC/TDF (n=392)
Нарушения со стороны нервной системы	107 (27%)*	186 (47%)*
Головокружение	27 (7%)	90 (23%)
Сонливость	10 (3%)	30 (8%)
Головная боль	56 (14%)	62 (16%)
Нарушения психики	111 (28%)*	192 (49%)*
Необычные сновидения	23 (6%)	101 (26%)
Бессонница	36 (9%)	47 (12%)
Ощущение тревоги	28 (7%)	37 (9%)
Сыпь (все случаи)	62 (16%)**	95 (24%)**
Сыпь	31 (8%)	52 (13%)

* — различия между группами $p < 0,001$; ** — различия между группами $p = 0,003$.

При применении схемы RPV/FTC/TDF была отмечена низкая частота прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений. Так, в течение первого года исследования из-за развития нежелательных явлений лечение прекратили 34 больных (9%), получавших EFV/FTC/TDF, и только 10 пациентов (3%),

протеидов низкой плотности (ЛПНП более 160 мг/дл; 5% и 4,3%, соответственно), триглицеридов (ТГ более 200 мг/дл; 13,3% и 11,3%, соответственно). В то же время у больных, получавших EFV/FTC/TDF, наблюдали достоверное повышение доли таких больных: ОХ — с 2% до 6%; ЛПНП — с 4% до 10%; ТГ — с 12% до

19%. Необходимо отметить, что в процессе терапии у пациентов обеих групп имело место уменьшение доли больных с низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП менее 40 мг/дл). В группе больных, получавших RPV/FTC/TDF — с 39% до 27%, в группе EFV/FTC/TDF — эти изменения были выражены в большей степени (с 39% до 20%, $p < 0,001$) [8, 9].

Таким образом, исследование STaR, в противоположность предыдущим исследованиям ECHO и THRIVE, показало, что применение комбинации RPV/FTC/TDF у пациентов с исходной очень высокой вирусной нагрузкой (уровень РНК-ВИЧ более 500 тысяч копий/мл) ассоциируется с возрастанием риска вирусологической неудачи. Вместе с тем, использование препарата у пациентов с уровнем РНК-ВИЧ менее 100 тысяч копий/мл следует признать безопасным. С другой стороны, сходные исследования показали, что при низких уровнях РНК-ВИЧ комбинация RPV/FTC/TDF в режиме STR может обладать преимуществами перед схемой EFV/FTC/TDF. Одним из ведущих факторов этого преимущества, несомненно, является улучшение переносимости нового комбинированного препарата. При применении комбинации RPV/FTC/TDF STR отмечена низкая частота прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений, меньшая частота регистрации нарушений со стороны центральной нервной системы и появления сыпи на коже, минимальное влияние на липидный профиль.

В то же время необходимо отметить, что применение режима STR само по себе может играть значимую роль в улучшении приверженности лечению. J.J.Parienti и соавт. (2009) был проведен анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие более трех тысяч пациентов. Результаты мета-анализа показали, что при однократном режиме приема препаратов по сравнению с приемом лекарств два раза в сутки частота приверженности лечению была несколько выше (2,9%; 95% ДИ 1,0–4,8%; $p = 0,003$) [1]. При однократном приеме всех препаратов у пациентов, ранее не получавших APBT, терапевтический эффект был наиболее выраженным.

Количество принимаемых таблеток также является значимым фактором, влияющим на приверженность лечению. В исследовании ADONE (Adherence to ONE pill) было подтверждено влияние уменьшения количества принимаемых таблеток на приверженность лечению и качество жизни. Через месяц после перехода с отдельного приема всех препаратов на режим одной таблетки (EFV/FTC/TDF STR) приверженность лечению возросла до 96% по сравнению с исходными — 94% при стабильном сохранении этого прироста в течение всего исследования (96% через 6 месяцев). Доля пациентов, отметивших улучшение качества жизни, возросла с 69% до 73%, что было связано с уменьшением частоты

нежелательных явлений. При этом повышение качества жизни оказало достоверное влияние на приверженность лечению [10].

Целью многоцентрового, международного рандомизированного исследования IIIb фазы SPIRIT (переключение со схемы, содержащей усиленный ИП, на рилпивирин в комбинации с трувадой в качестве режима однократного приема в виде одной таблетки; Switching boosted PI to Rilpivirin in combination with Truvada as an STR), продолжавшегося один год, была демонстрация эквивалентности вирусологической и иммунологической эффективности переключения на режим RPV/FTC/TDF по сравнению с продолжением терапии по схеме ИП/г+2 НИОТ [11].

В исследование было включено 476 больных с ВИЧ-инфекцией, получавших APBT по схеме ИП/г + 2 НИОТ в течение шести и более месяцев, и имевших РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл. В качестве ИП/г пациенты получали: атазанавир — 36%; лопинавир — 33%; даунавир — 20%; фосампренавир — 7,7% (незначительная доля больных получала саквинавир и ампренавир). 81% больных в составе схемы APBT получали TDF/FTC, остальные — ABC/ЗТС. До начала лечения пациентам было проведено исследование резистентности ВИЧ методом генотипирования и исключены мутации вируса в гене, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ. Пациенты были включены в группу немедленного переключения (1-я группа) с ИП/г на RPV (RPV/FTC/TDF), а 159 пациентов — в группу отложенного переключения (2-я группа — через шесть месяцев после начала лечения). Через шесть месяцев исследования завершили — 93,7% больных 1-й группы и 94% — 2-й группы, а один год — 91% и 89%, соответственно. До начала исследования количество CD4-лимфоцитов составляло 576 клеток/мкл у больных 1-й группы и 600 клеток/мкл — у 2-й группы.

Первичной конечной точкой исследования была доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл через шесть месяцев терапии. Различия между группами считали недостоверными при разнице в вирусологической эффективности менее 12%. Вторичные конечные точки исследования: изменение, по сравнению с исходными данными, показателей обмена липидов крови и количества CD4-лимфоцитов через полгода и год терапии; доля больных с ВИЧ-инфекцией и уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл через год лечения [11].

Через шесть месяцев исследования у 94% больных 1-й группы и 90% — 2-й группы уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл, а спустя год — у 90% и 92%, соответственно. Вирусологическую неэффективность терапии (РНК ВИЧ >50 копий/мл) регистрировали через шесть месяцев исследования у 3 больных (0,9%) 1-й группы и у 8 (5%) — 2-й группы, а через год — у 8 (2,5%) и у 1 (1,3%) пациентов, соответственно. Оценка резистентно-

сти была проведена у 7 из 469 больных (1,5%), а мутации резистентности ВИЧ обнаружены у 4 пациентов (0,9%). У всех 4 больных была выявлена мутация резистентности к ЗТС и FTC (M184V/I), а у 3 пациентов — мутации резистентности к ННИОТ. Ни в одном случае не было зарегистрировано мутаций резистентности к ИП [11].

По сравнению с исходными данными прирост количества CD4-лимфоцитов у больных группы немедленного переключения составил — 20 клеток через полгода исследования и 10 клеток — через год. У больных 2-й группы эти изменения были — 32 клетки (24 недели) и 7 клеток (48 недель).

Таким образом, можно сделать заключение о равной вирусологической и иммунологической эффективности обоих терапевтических режимов. Переключение пациентов со схемы 2 НИОТ+ИП/г на схему RPV/FTC/TDF не привело к снижению эффективности лечения.

Следующей важной задачей исследования было сравнение безопасности режимов лечения. Через полгода исследования из-за развития нежелательных явлений лечение прервали 6 больных 1-й группы, а через год — 7 больных 1-й группы и 5 пациентов 2-й группы. Клинические проявления нежелательных явлений были отмечены у 6% больных 1-й группы в течение года. У больных 2-й группы нежелательные явления 3-й–4-й степени регистрировали у 7% и 8% больных через полгода и год исследования, соответственно. Изменения лабораторных показателей 3-й–4-й степени через год были зарегистрированы у 9% больных 1-й группы. У 1% и более пациентов отмечали повышение уровней АСТ, АЛТ, КФК, а также наличие гематурии. У 11% больных 2-й группы через 6 месяцев исследования выявляли изменения лабораторных показателей 3-й–4-й степени (повышение уровней АСТ, билирубина, КФК, триглицеридов). Через год такого рода нарушения были отмечены у 15% больных 2-й группы (повышение уровней АЛТ, АСТ, КФК, наличие глюкозурии). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формуле Кокрофта-Гаулта. До начала исследования средние значения СКФ у больных обеих групп составляли 109,5 и 108,6 мл/мин, соответственно. Через шесть месяцев у больных 1-й группы было отмечено снижение среднего значения СКФ (4,4 мл/мин), в то время как у больных 2-й группы регистрировали незначительное его увеличение. Спустя год средние значения этого показателя у больных обеих групп были одинаковы. У 3 пациентов каждой группы регистрировали, по крайней мере, однократное снижение СКФ менее 60 мл/мин. Лишь один пациент 1-й группы на 64-й день исследования прервал лечение из-за снижения СКФ (60,4 мл/мин, исходно — 66 мл/мин) и развития патологии почек [11].

Наиболее существенные изменения после переключения с ИП/г на RPV в схеме лечения были зарегистрирова-

ны в содержании липидов крови. Так, через полгода исследования у больных 1-й группы отмечено снижение уровней ОХ (25 мг/дл), ЛПНП (16 мг/дл) и ТГ (53 мг/дл), в то время как у больных 2-й группы значения этих показателей изменились незначительно (рис. 2). Несмотря на несколько меньшее снижение уровня ЛПВП у больных 2-й группы, индекс атерогенности (ОХ/ЛПВП) достоверно изменился в положительную сторону у больных, получавших RPV (1-я группа — 0,27; 2-я группа — 0,08; $p < 0,001$). Через год исследования, т.е. через шесть месяцев после переключения больных 2-й группы с 2 НИОТ+ИП/г на RPV/FTC/TDF показатели обмена липидов у пациентов обеих групп практически не различались [11].

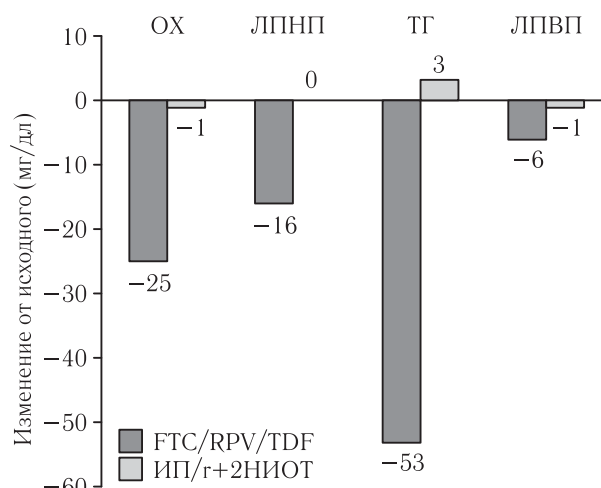


Рис. 2. Исследование SPIRIT: изменения показателей обмена липидов натощак через 24 недели исследования по сравнению с исходными значениями.

Заключение. Таким образом, схема RPV/FTC/TDF STR является эффективным режимом терапии с хорошей переносимостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения. Согласно рекомендациям DHHS и EACS данный терапевтический режим относят к предпочтительным схемам АРВТ первой линии терапии у больных с ВИЧ-инфекцией с исходным уровнем РНК ВИЧ менее 100 тысяч копий/мл [2, 3]. Применение RPV/FTC/TDF STR может являться методом выбора у следующих категорий больных:

- пациенты с повышенным риском заболеваний центральной нервной системы, при наличии противопоказаний к применению других антиретровирусных препаратов;
- пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку полученные в исследованиях данные свидетельствуют об отсутствии влияния комбинации RPV/FTC/TDF STR на профиль липидов крови.

В проведенных исследованиях не обнаружено существенного влияния схемы RPV/FTC/TDF STR на показатели функции печени, поэтому у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени нет необходимости коррекции дозы препарата [5, 6, 8, 11]. Од-

нако пациентам с умеренными нарушениями функции печени препарат следует назначать с осторожностью.

Кроме того, назначение RPV/FTC/TDF STR может быть показано женщинам репродуктивного возраста, поскольку не выявлено клинически значимых лекарственных взаимодействий между RPV/FTC/TDF и пероральными контрацептивами [12]. Более того, применение RPV во время беременности разрешено FDA в рамках категории В.

Схема RPV/FTC/TDF является терапевтическим режимом выбора также при планируемой стратегии упрощения лечения [11]. Так, в рекомендациях EACS (2014) указано, что применение схемы RPV/FTC/TDF STR как переключение со схемы 2НИОТ + ИП/г показано с целью упрощения терапии, а также для профилактики и коррекции метаболических нарушений, связанных с лечением [2].

Сокращения

АРВТ — антиретровирусная терапия;
ИИ — ингибиторы интегразы ВИЧ;
ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ;
ИП/г — ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром;
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности;
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности;
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;
ОХ — общий холестерин;
СКФ — скорость клубочковой фильтрации;
ТГ — триглицериды;
КФК — креатинкиназа;
CobI — кобицистат;
ABC — абакавир;
EFV — эфавиренз;
EVG — элвитегравир;
FTC — эмтрицитабин;
RPV — рилпивирин;
TDF — тенофовир;
RPV/FTC/TDF — фиксированная комбинация препаратов (Эвиплера);
EFV/FTC/TDF — фиксированная комбинация препаратов (Атрипла);
STR — комбинированная форма антиретровирусных препаратов с кратностью приема 1 раз в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parienti J.J., Bangsberg D.R., Verdon R., Gardner E.M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis // Clin Infect Dis. — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 484–488.
2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.02; June, 2014) / European AIDS Clinical Society. — P. 82. — URL: (http://eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf).
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) May 1, 2014 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
4. Mollan K.R., Smurzynski M., Eron J.J., Daar E.S., Campbell T.B., Sax P.E., Gulick R.M., Na.L., O'Keefe L., Robertson K.R., Tierney. Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide: An Analysis of Trial Data // Annals of Internal Medicine. — Vol. 161 (1). — P. 1–10.
5. 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. THRIVE study group. 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. — Vol. 378. — P. 229–237. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60983-5.
6. Molina J.-M., Cahn P., Grinsztejn B., Lazzarin A., Mills A., Saag M., Supparatpinoy K., Walmsley S., Crauwels H., Rimsky L.T., Vanveggel S., Boven K. 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. — Vol. 378. — P. 238–246. (doi: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7).

7. Кравченко А.В., Канестри В.Г. Опыт применения препарата рилпивирин в схемах антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией в России // Инфекционные болезни, 2013. — Т. 11, № 3. — С. 55–60.
8. Cohen C., Wohl D., Arribas J., Henry K., van Lunzen J., Bloch M., Towner W., Wilkins E., Ebrahimi R., Porter D., White K., Walker I., Chuck, S., De-Oertel S., Fralich T. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults // AIDS. — 2014. — Vol. 28 (7). — P. 989–997.
9. Cohen C., Wohl D., Arribas J., Henry K., van Lunzen J., Bloch M., Towner W., Wilkins E., Ebrahimi R., Porter D., Patel K., De-Oertel S., Fralich T., Guyer B. STaR Study: Single Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults through Week 96// 14th European AIDS Conference, October 16–19, 2013, Brussels, Belgium. - Abstr. LBPE7/17 www.EACS-CONFERENCE2013.COM
10. Airoldi M., Zaccarelli M., Bisi L., Bini T., Antinori A., Mussini C., Bai F., Orofino G., Sighinolfi L., Gori A., Suter F., Maggiolo F. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects // Patient Prefer Adherence. — 2010. — Vol. 4. — P. 115–125.
11. Palella Jr F.J., Fisher M., Tebas P., Gazzard B., Ruane P., Van Lunzen J., Shambraw D., Flamm J., Ebrahimi R., Porter D., White K., Hindman J., Elbert E., De-Oertel S., Fralich T. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants // AIDS. — 2014. — Vol. 28, № 3. — P. 335–344.
12. Sanford M. Rilpivirine // Drugs. — 2012. — Vol. 73 (4). — P. 525–541.

Дата поступления: 11.08.2014 г.

Контактная информация: Кравченко Алексей Викторович, e-mail: kravtchenko@hivrussia.net

Коллектив авторов:

Рахманова Аза Гасановна — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ГОУ ВПО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, e-mail: rakhmanova@peterlink.ru;

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; тел. (495) 366-05-18; e-mail: kravtchenko@hivrussia.net.

Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр»

в серии «Медицинский тематический архив» выпущен сборник

«ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты»

Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина.

МЕДИЦИНСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты

Под редакцией:
Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина



№ 7
2014

Санкт-Петербург

В издании собраны материалы, обобщающие опубликованные статьи по вопросам хронических гепатитов, а также коинфекции — ВИЧ и хронических вирусных гепатитов, включая эпидемиологию, диагностику, клинику и лечение. Книга может быть полезной для врачей — инфекционистов, терапевтов, гепатологов, клинических ординаторов различных специальностей и интернов.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами ВИЧ/СПИДа.

Заявки на книгу можно оформить по адресу:

190103, Санкт-Петербург,
наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б,
e-mail: infekcijaids@gmail.com