

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены результаты крупных международных исследований (STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, SINGLE и FLAMINGO), которые убедительно показали эффективность и безопасность препаратов из группы ИИ (ралтегравир и долутегравир) в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, только начинающих лечение (схемы первой линии). Сравнение в течение 2–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало сопоставимую или большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG при существенно более низкой частоте развития нежелательных явлений при применении этих препаратов.

Препараты из группы RAL и DTG являются препаратами выбора и у особых категорий пациентов с ВИЧ-инфекцией (больные туберкулезом или хроническим гепатитом С). В статье представлены результаты двух исследований, проведенных в России, по эффективности и безопасности применения ралтегравира в схемах АРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом и у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, ингибиторы интегразы, ралтегравир, долутегравир.

A.V. KRAVCHENKO

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow
Modern antiretroviral regimens

The article presents the results of major international studies (STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, the SINGLE and FLAMINGO), which convincingly demonstrated the effectiveness and safety of drugs from the group of integrase inhibitors (raltegravir and dolutegravir) as part of ART regimens in HIV-infected patients who are just beginning treatment (first line regimens). Comparisons within 2–5 years regimens that included II or EFV, showed comparable or greater virological and immunological efficacy of RAL and DTG at a substantially lower incidence of adverse events with the use of these drugs.

Preparations of the RAL group and DTG are the drugs of choice and special categories of patients with HIV infection (patients with tuberculosis or chronic hepatitis C). The article presents the results of two studies carried out in Russia, on the efficacy and safety of raltegravir in ART regimens in patients with HIV infection and tuberculosis, and in patients with HIV infection and chronic hepatitis C.

Keywords: HIV infection, ART, integrase inhibitors, raltegravir, dolutegravir.

Среди схем АРТ первой линии специалисты выделяют предпочтительные и альтернативные режимы. Схемы, включающие 2НИОТ и ННИОТ (эфаविленз, EFV), отнесены к предпочтительным режимам в рекомендациях EACS [2], российского национального общества инфекционистов [3]. В рекомендациях EACS, помимо EFV, к этой категории схем АРТ отнесена комбинация 2НИОТ и рилпивирин (RPV) [2]. Специалисты США режимы АРТ, включающие EFV или RPV, отнесли к альтернативным, поскольку при применении EFV часто регистрируют нежелательные явления (НЯ) со стороны центральной нервной системы, а режим, содержащий RPV, менее эффективен при исходно высоком (>100 000 копий/мл) уровне РНК ВИЧ [1].

Схемы АРТ, состоящие из 2НИОТ и ИП, усиленного ритонавиром, эффективны, обладают высоким генетическим барьером для развития устойчивости ВИЧ, однако по сравнению с другими режимами (содержащими ННИОТ или ИИ) оказывают большее воздействие на обмен липидов и глюкозы. Применение схем АРТ, включающих ИП, часто сопровождается развитием НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта [1–3].

У больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, схемы АРТ, содержащие препараты из группы ИИ в сочетании с двумя НИОТ, включены в предпочтительные или альтернативные режимы терапии [1–3].

В странах Северной Америки и Европы в настоящее время применяют три препарата из группы ИИ (ралтегравир, элвитегравир и долутегравир), из которых два препарата (ралтегравир, RAL; долутегравир, DTG) зарегистрированы на территории Российской Федерации. В составе предпочтительного режима АРТ ралтегравир рекомендован в дозе 400 мг (1 таблетка) 2 р/сут в сочетании с тенофовиром и эмтрицитабином (TDF/FTC) [1] или в комбинации как с TDF/FTC, так и с абакавиром/ламивудином (ABC/3TC) [2]. В рекомендациях специалистов США схема, включающая RAL и ABC/3TC, отнесена к альтернативным режимам [1]. Препарат DTG (50 мг – 1 таблетка в сутки) в сочетании с TDF/FTC или ABC/3TC специалисты как США, так и Евросоюза рекомендуют в качестве предпочтительных режимов лечения [1, 2]. Необходимо учитывать, что при назначении комбинации ABC/3TC следует провести тест на HLA B5701 для исключения реакции гиперчувствительности на ABC. При выборе режима, содержащего TDF, нужно рассчитать скорость клубочковой фильтрации (назначение TDF противопоказано при СКФ < 60 мл/мин) [1–3].

Существующие рекомендации по применению препаратов RAL и DTG в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, основаны на результатах исследований STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, SINGLE и FLAMINGO [4–6].

В исследовании STARTMRK 563 больных ВИЧ-инфекцией были рандомизированы на 2 группы: группа 1 (281 пациент) получала лечение препаратом RAL, группа 2 (282 пациента) – EFV [4, 7]. Все больные получали фиксированную комбинацию 2 НИОТ (TDF/FTC). Оценивали доли пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл, прирост числа CD4+лимфоцитов (по сравнению с исходным количеством); частоту развития нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. со стороны центральной нервной системы; изменение показателей жирового обмена (по сравнению с исходными данными) [4, 7].

Исследование продолжалось 5 лет. Через 96 недель терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл) составила 81% у лиц, получавших RAL и 79% – EFV, а после 240 недель наблюдения эффективность RAL была выше – 71,0 и 61,3% пациентов соответственно (9,5; 95% ДИ: 1,7–17,3; $p < 0,001$). Прирост количества CD4+лимфоцитов (от исходных значений) составил через 96 и 240 недель лечения – 240 и 374 клетки/мкл (группа RAL) и 225 и 312 клеток/мкл (группа EFV; $p < 0,01$) [4, 7].

В целом переносимость обеих схем АРТ была неплохой. Вместе с тем частота развития НЯ, связанных с используемыми препаратами, была меньше у пациентов, получавших RAL (47 и 78%, соответственно; $p < 0,001$). В первую очередь эти различия обусловлены меньшей частотой НЯ со стороны центральной нервной системы у больных группы RAL (28,8 и 60,6% соответственно; $p < 0,001$). Частота развития других НЯ, включая серьезные НЯ, существенно не отличалась у пациентов обеих групп.

При оценке изменений показателей жирового обмена через 96 недель исследования выявлено, что повышение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП было существенно меньше у больных, получавших RAL. Индекс атерогенности (соотношение ОХ/ЛПВП) несколько снизился у пациентов обеих групп вследствие увеличения содержания ЛПВП [4, 7].

Схожие результаты были получены в исследовании SINGLE, в которое было включено 833 больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ и имевших отрицательный результат исследования крови на HLA B5701 [5, 8].

Целью исследования было изучение безопасности и эффективности совместного применения DTG и комбинации фиксированных доз ABC/3TC в сравнении с комбинацией фиксированных доз EFV/TDF/FTC, применяемых один раз в день в течение 144 недель у взрослых больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ. В дальнейшем продолжительность исследования была увеличена до 240 недель (5 лет).

Через 96 и 144 недель исследования доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл была значительно выше в группе DTG + ABC/3TC, чем в группе EFV/TDF/FTC (96 недель – 88 против 81%, $p = 0,003$; 144 недели – 71 против 63%, $p = 0,010$), что свидетельствовало о превосходстве схемы, включавшей DTG. Эффективность терапии DTG была выше вне зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ-1 (больше или меньше 100 000 копий/мл) [5, 8].

Спустя 3 года терапии вирусологическая неэффективность схемы АРТ была обнаружена у 39 больных (9%) группы DTG + ABC/3TC и 33 больных (8%) группы EFV/TDF/FTC. Ни у одного пациента с неэффективностью лечения из группы DTG + ABC/3TC мутаций резистентности выявлено не было. У больных группы EFV/TDF/FTC в 1 случае имела место мутация резистентности к НИОТ (K65R) и в 13 случаях – к НИОТ (K101E, K103N, G109A).

У пациентов, получавших DTG + ABC/3TC, регистрировали более существенный прирост среднего количества CD4+лимфоцитов: через 96 недель – 325 против 281 клеток/мкл, ($p < 0,004$); 144 недели – 378 против 332 клеток/мкл соответственно ($p < 0,003$) [5, 8].

В течение 144 недель исследования только 4% больных, получавших DTG+ABC/3TC, прекратили лечение из-за развития НЯ, тогда как в группе EFV/TDF/FTC доля таких пациентов составила 14%.

Среди больных группы EFV/TDF/FTC чаще регистрировали головокружение (33,2 против 7%), необычные сновидения (16,2 против 7%) и появление сыпи на коже (8 и менее 1%), в то время как пациенты группы DTG + ABC/3TC чаще предъявляли жалобы на бессонницу (10 против 6,7%). Изменения лабораторных параметров у больных обеих групп были незначительны и статистически не отличались от исходных значений [5, 8].

Таким образом, режимы терапии, включающие ИИ (RAL или DTG), были более эффективны как вирусологически, так и иммунологически на протяжении 144–240 недель лечения, чем режим, содержащий EFV, при этом профиль безопасности был лучше при использовании в схеме АРТ препарата из группы ИИ.

Результаты исследования SPRING-2 свидетельствуют о равной вирусологической и иммунологической эффективности и сопоставимой безопасности режимов АРТ, включавших ИИ (RAL или DTG), у больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших лечения

Сравнение эффективности и безопасности схем, включавших ИИ или ИП, было проведено в исследованиях ACTG A5257 и FLAMINGO [5, 6, 9].

В исследовании ACTG A5257 1 809 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы. Первую группу составили пациенты, получавшие RAL, вторую – дарунавир, усиленный ритонавиром (DRV/r), третью – атазанавир, усиленный ритонавиром (ATV/r). Пациенты всех групп также получали 2 препарата из группы НИОТ (TDF/FTC) [6].

Оценка вирусологической эффективности через 96 и 144 недели исследования показала сопоставимые результаты во всех 3 группах больных. При использовании ИТТ-анализа (без учета изменения схемы АРТ из-за развития НЯ) доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл) составила у больных 1 группы – 94 и 94%; 2-й – 89 и 90%; 3-й – 88 и 90% соответственно. Применение анализа ИТТ (Snapshot, изменение схемы

АРТ приравнивали к неудаче терапии) показало большую вирусологическую эффективность схемы, содержащей RAL. Через 96 и 144 недели доля больных с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл у пациентов 1-й группы составила 80 и 76%; 2-й – 73 и 71%, 3-й 63 и 62% соответственно [6].

Иммунологическая эффективность всех трех схем АРТ существенно не различалась. Прирост среднего количества CD4+лимфоцитов через 144 недели лечения по сравнению с исходным количеством составил 288 клеток/мкл (RAL), 256 клеток/мкл (DRV/r) и 284 клетки/мкл (ATV/r).

Неудача применения данных схем АРТ, обусловленная развитием НЯ, имела место у 1% больных, получавших RAL, 5% – DRV/r и 14% – ATV/r. Лишь у 8 пациентов, получавших RAL, отметили развитие НЯ, приведших к отмене препарата. Среди больных, получавших DRV/r, препарат отменили 25 пациентам (14 из-за НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта), а получавших ATV/r – 95 пациентам (47 – желтушное окрашивание кожи/слизистых и/или гипербилирубинемия; 25 – НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта). Использование в схемах АРТ препарата RAL сопровождалось достоверно меньшим влиянием на уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов по сравнению со схемами, включавшими ИП ($p < 0,001$). Также результаты проведенного исследования показали, что при терапии RAL отмечено менее существенное снижение плотности костной ткани в области бедра ($p = 0,005$) и позвоночника ($p < 0,001$) [6].

В исследовании FLAMINGO было проведено изучение эффективности и безопасности DTG в сравнении с DRV/r (800/100 мг 1 раз в день) в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ (две трети больных получали TDF/FTC, а треть – ABC/3TC) в течение 96 недель у 484 взрослых, больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ [5, 9].

Через 96 недель исследования 80% пациентов, получавших DTG, и 68% пациентов, получавших DRV/r, имели уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (скорректированная разница 12,4%, 95% ДИ 4,7–20,2, $p = 0,002$), что свидетельствовало о большей вирусологической эффективности DTG. Подтвержденная вирусологическая неудача терапии была отмечена у двух (1%) пациентов, получавших DTG, и у трех (1%) пациентов, получавших DRV/r. Ни у одного из пациентов не выявлено мутаций резистентности, возникших в ходе лечения. Прирост медианы количества

CD4+лимфоцитов через 2 года лечения по сравнению с исходными значениями составил 260 клеток/мкл (DTG) и 250 клеток/мкл (DRV/r) [5, 9].

В течение 96 недель терапии участие в исследовании из-за развития НЯ прекратили 7 больных в группе DTG (3%) и 15 (6%) – в группе DRV/r, что в определенной степени оказало влияние на частоту вирусологического ответа на лечение. Среди НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата, наиболее часто регистрировали диарею – у 10% пациентов, получавших DTG, и у 24% – DRV/r, тошноту – у 13 и 14%, головную боль – у 7 и 5% соответственно. У пациентов, получавших DTG, регистрировали повышение средних значений содержания холестерина на 0,2 ммоль/л, а у больных, получавших DRV/r, –

на 0,7 ммоль/л, в результате чего индекс атерогенности (отношение холестерина и липопротеидов высокой плотности) повысился на 0,07 и 0,31 соответственно. Кроме того, у больных из группы DTG повышение до 2-й степени токсичности или выше уровня липопротеинов низкой плотности имело место только в 7% случаев, тогда как у больных из группы DRV/r – в 22%, ($p = 0,0001$) [5, 9].

Результаты сравнительных исследований схем АРТ, включавших ИИ или ИП, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, убедительно показали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность обоих терапевтических режимов в течение 96–144 недель лечения. В то же время применение ИИ в сочетании с 2НИОТ было более безопасно, чем схема АРТ, состоящая из 2НИОТ и ИП.

Целью исследования SPRING 2 было изучение безопасности и эффективности DTG в дозе 50 мг один раз в день в сравнении с RAL в дозе 400 мг два раза в день в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ у взрослых больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ [5,10].

822 пациента с ВИЧ-инфекцией были рандомизированы (1:1) на 2 группы – 2НИОТ + DTG и 2НИОТ + RAL и стратифицированы по исходному уровню РНК ВИЧ-1 (больше или меньше 100 000 копий/мл; у 28% РНК ВИЧ-1 было более 100000 копий/мл) и по комбинации 2 НИОТ (TDF/FTC – 59–60%; ABC/3TC – 41–40%).

На основании результатов исследования режим АРТ, включавший 2 НИОТ (ABC/3TC) и ИИ (RAL), был рекомендован в качестве схемы выбора у взрослых пациентов с ВИЧ/ТБ, получавших ПТТ с рифабутинем

Через 96 недель лечения 332 (81%) из 411 пациентов в группе DTG и 314 (76%) из 411 пациентов в группе RAL имели РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (скорректированная разница 4,5%, 95% ДИ -1,1–10,0), что свидетельствовало о сопоставимой эффективности обоих препаратов. При исходно низком уровне РНК ВИЧ-1 (менее 100 000 копий/мл) через 96 недель лечения доля больных с содержанием вирусной нагрузки менее 50 копий/мл в обеих группах составила 82%, тогда как при исходно высоком уровне РНК ВИЧ-1 (более 100 000 копий/мл) доля больных с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ была равна 78% (группа DTG) и 63% (группа RAL) (скорректированная разница 15,1%, 95% ДИ -3,5–26,8). Различий в эффективности схем лечения в зависимости от используемых препаратов из группы НИОТ (TDF/FTC или ABC/3TC) выявлено не было. Отсутствие вирусологического ответа имело место у 22 больных (5%) группы DTG и 43 (10%) – группы RAL. У пациентов с вирусологической неудачей, получавших DTG, не было выявлено резистентности вируса, связанной с терапией, в то же время среди пациентов с вирусологической неудачей при терапии RAL были обнаружены мутации резистентности, связанные с терапией, у одного больного (6%) к интегразе и у четырех пациентов (21%) – к НИОТ [5, 10].

Медиана прироста количества CD4+-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями через 96 недель лечения составила 276 клеток/мкл для DTG и 264 клетки/мкл для RAL.

Частота развития нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима у больных обеих исследуемых групп. Наиболее распространенными НЯ были: тошнота (14% пациентов в группе DTG против 13% в группе RAL), головная боль (12% в каждой группе), назофарингит (11 и 12% соответственно) и диарея (11% в каждой группе). У отдельных пациентов зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с приемом препаратов (<1% в группе DTG против 1% в группе RAL), и нежелательные явления, приведшие к прекращению терапии (2% в каждой группе). Частота развития изменений лабораторных показателей различной степени тяжести у больных исследуемых групп была сопоставима [5, 10].

Результаты исследования SPRING-2 свидетельствуют о равной вирусологической и иммунологической эффективности и сопоставимой безопасности режимов АРТ, включавших ИИ (RAL или DTG), у больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших лечения.

Особые трудности представляет выбор схемы АРТ у больных сочетанной патологией: ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ/ТБ), ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С (ХГС), поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств, между которыми существуют лекарственные взаимодействия [1–3, 11, 12].

В исследование ANRS 12 180 REFLATE TB было включено 153 больных ВИЧ/ТБ, которые были рандомизированы 1:1:1 на 3 группы. Пациенты 1 группы получали стандартную дозу RAL (400 мг x 2 раза/сутки), 2 группы – двойную дозу RAL (800 мг/сутки), 3 группы – EFV в стандартной дозе (600 мг/сутки). Помимо указанных препаратов, все больные получали TDF/FTC и рифампицин в составе схемы противотуберкулезной терапии (ПТТ) [13].

Через 24 недели терапии у больных 2 группы были получены наилучшие результаты эффективности схемы АРВТ: доля больных с РНК ВИЧ < 50 копий/мл составила 78%, прирост количества

CD4+-лимфоцитов – 180 клеток/мкл. У больных 1 и 3 групп – 76%, 152 клетки/мкл и 63%, 161 клетка/мкл соответственно. Неудача терапии (РНК ВИЧ >50 копий/мл через 24 недели АРВТ) была отмечена только у 8% больных, получавших двойную дозу RAL. У пациентов двух других групп – у 24 и 29% соответственно. При развитии неэффективности терапии частота мутаций резистентности у больных 2 группы была наименьшей (1 мутация резистентности к НИОТ и 1 – к ИИ), тогда как у больных 1 группы обнаруживали по 4 мутации резистентности к НИОТ и ИИ, а у пациентов 3 группы – 5 мутаций к НИОТ и 4 – к НИИОТ [13].

Несмотря на увеличение суточной дозы RAL, у больных 2 группы частота развития НЯ практически не различалась у больных всех 3 групп.

Таким образом, использование RAL в двойной дозе было эффективным и безопасным, и было рекомендова-

но больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получающим рифампицин в составе схемы ПТТ.

В последние годы в Российской Федерации было проведено 2 исследования, целью которых была оценка эффективности и безопасности режимов АРТ, включавших 2НИОТ и ИИ (RAL), у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом или ХГС [14, 15].

В исследовании NCT01059422 было включено 28 пациентов с ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом, ранее не получавших АРТ и получавших рифабутин в схеме ПТТ. Через 2 нед. после начала ПТТ всем пациентам была назначена схема АРТ, включающая ABC/3ТС и RAL. У всех пациентов был получен отрицательный результат на наличие аллеля HLA B*5701 [14].

48 недель исследования завершили 15 пациентов (53,6%). 9 пациентов выбыло из-под наблюдения в связи с возвратом к употреблению психоактивных веществ, 4 пациента (14,3%) – из-за развития НЯ, обусловивших прекращение участия пациента в исследовании (в 1 случае у пациента была предположена взаимосвязь между «аллергической реакцией» и RAL, а в 3 случаях причиной прекращения участия пациента в исследовании была смерть больного в связи с прогрессированием туберкулезного процесса).

Через 48 недель терапии доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила 75%, а менее 400 копий/мл – 91,7% (ОТ-анализ, учитывающий пациентов, завершивших исследование). У 2 больных была отмечена вирусологическая неэффективность терапии, вероятно, связанная с нарушениями режима приема препаратов. Прирост количества CD4+-лимфоцитов (по медиане) составил 208,5 клеток/мкл. Кроме того, если до начала терапии у 46,3% больных количество CD4+-лимфоцитов было менее 200 клеток/мкл, то спустя 48 недель АРТ – у 7,1% [14].

На момент окончания исследования (48 нед. лечения) данные рентгенографии органной грудной клетки были получены у 14 из 15 больных (93,3%). У 13 из 14 пациентов (92,9%) была отмечена положительная динамика рентгенологической картины, в т. ч. у 10 из 14 больных (71,4%) регистрировали полное рассасывание инфильтрации легочной ткани. Только у 1 больного (7,2%) была отмечена отрицательная динамика рентгенологической картины [14].

В процессе исследования было зарегистрировано 51 нежелательное явление, из которых 49 (96,08%) были расценены как несвязанные с исследуемой АРВТ. Одно НЯ (1,96%) – аллергическая реакция средней степени тяжести было, вероятно, связано с RAL и привело к изменению схемы АРТ, и одно (1,96%) – бессонница легкой степени тяжести маловероятно было связано с принимаемыми препаратами.

У 2 пациентов регистрировали повышение до 3–4-й степени токсичности уровней активности аминотрансфераз, обусловленное в одном случае развитием токсического гепатита (внутривенное введение наркотика), а в другом – обострением хронического гепатита С, что не привело к отмене проводимого лечения. Не было зарегистри-

стрировано ни одного случая прекращения ПТТ лечения по причине НЯ [14].

На основании результатов исследования режим АРТ, включавший 2 НИОТ (АВС/ЗТС) и ИИ (RAL), был рекомендован в качестве схемы выбора у взрослых пациентов с ВИЧ/ТБ, получавших ПТТ с рифабутином [3].

Целью следующего исследования (протокол №39320) была оценка эффективности и переносимости режима АРТ на основе ИИ (RAL) у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС в условиях реальной клинической практики [15].

В исследование было включено 85 больных ВИЧ-инфекцией и ХГС, получавших АРТ первой линии (три четверти – 2НИОТ + ИП, четверть – 2НИОТ + ННИОТ). У всех пациентов на момент изменения схемы АРТ уровень РНК ВИЧ был < 500 копий/мл.

У 73% пациентов перевод на терапию препаратом RAL был связан с НЯ, а у 27% обусловлен неполной иммунологической эффективностью (снижение количества CD4+лимфоцитов или их прирост <50 клеток/мкл в течение последних 12 месяцев АРТ). В 63% случаев НЯ были со стороны желудочно-кишечного тракта, в 9,7% – со стороны ЦНС, в 6,5% – со стороны кожных покровов. У единичных больных отмечали развитие липодистрофии и нарушений со стороны костно-мышечной системы. В 12,8% случаев изменение схемы АРТ было связано с выраженными отклонениями лабораторных показателей [15].

24 недели исследования завершил 81 пациент: 2 пациента выбыли сразу после скрининга (потеря связи с пациентом), а 2 больных – вследствие невозможности или отказа следовать требованиям протокола (один после 4 недель, а второй после 12 недель терапии).

Оценка вирусологической эффективности через 24 недели после изменения схемы АРТ у больных, завершивших исследование (ОТ-анализ), показала, что у 95% пациентов уровень вирусной нагрузки сохранялся < 500 копий/мл, а у 90% был <50 копий/мл. Вирусологическая неэффективность лечения (РНК ВИЧ > 500 копий/мл) имела место у 2 больных через 12 нед. лечения и у 4 пациентов – через 24 нед. и была обусловлена неполной приверженностью лечению.

После 24 нед. терапии медиана количества CD4+лимфоцитов возросла на 70 клеток/мкл, и уменьшилась доля больных с числом CD4+лимфоцитов <200 клеток/мкл (с 27,1 до 16,5%).

Уже через 4 недели терапии RAL клинические проявления НЯ, обусловившие изменение схемы АРТ, были полностью купированы. В дальнейшем в процессе исследования ни у одного из пациентов схема АРТ не была изменена или отменена из-за НЯ или СНЯ, связанных с лечением [15].

После изменения схемы АРВТ уже через 12 нед. регистрировали существенное снижение средних уровней аланиновой, аспарагиновой аминотрансфераз и глутамилтранспептидазы сыворотки крови, которое сохранялось и спустя 24 нед. исследования. Через 24 нед. после изменения схемы АРВТ при оценке изменений показателей обмена липидов крови было обнаружено достоверное снижение содержания средних значений общего

холестерина (ОХ) крови ($p = 0,0001$), липопротеидов низкой плотности ($p = 0,03$), а уровня триглицеридов – через 12 нед. ($p = 0,001$). При этом было выявлено увеличение среднего содержания липопротеидов высокой плотности ($p = 0,05$) [15].

Таким образом, переключение пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) со схемы АРТ, включающей ИП или ННИОТ, на схему, содержащую ИИ ВИЧ (RAL), было вполне безопасным и приводило к уменьшению частоты и степени выраженности НЯ, связанных с предшествующим лечением.

Поскольку у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС имеет место более быстрое (по сравнению с моноинфекцией ВГС) прогрессирование фиброза печени, терапия ХГС показана всем больным ВИЧ-инфекцией, у которых обнаруживают репликацию ВГС (РНК ВГС) [1–3, 11, 12].

Сравнение в течение 3–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG. Определенным преимуществом ИИ перед препаратом EFV является существенно более низкая частота развития НЯ со стороны центральной нервной системы

В настоящее время в международных рекомендациях по терапии ХГС преимущество отдано схемам, включающим препараты прямого противовирусного действия (ППД) [1, 2, 11, 12]. На территории РФ зарегистрированы следующие препараты ППД для лечения ХГС:

1. Ингибиторы протеазы NS3/4A – боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, паритапревир;
2. Ингибиторы полимеразы NS5B – софосбувир (НИОТ), дасабувир (ННИОТ);
3. Ингибиторы комплекса NS5A – даклатасвир, омбитасвир.

Необходимо отметить, что ингибиторы протеазы первой генерации (боцепревир и телапревир) уже практически не используются и исключены из международных рекомендаций [1, 2, 11, 12].

Режимы терапии ХГС, включающие ППД, у больных ВИЧ-инфекцией практически не отличаются от схем, рекомендуемых больным моноинфекцией ВГС. Вместе с тем использование у больных ВИЧ-инфекцией для лечения ХГС препаратов ППД обуславливает выбор схемы АРТ. Применение ИИ (RAL или DTG) или ингибитора рецепторов CCR5 (маравирик) в составе схемы АРТ при терапии ХГС может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между этими препаратами прямого противовирусного действия на ВГС минимальны [1–3, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования по использованию препаратов из группы ИИ (RAL и DTG) в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией только начинающих лечение

(схемы первой линии), убедительно продемонстрировали их эффективность и безопасность. Сравнение в течение 3–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG. Определенным преимуществом ИИ перед препаратом EFV является существенно более низкая частота развития НЯ со стороны центральной нервной системы.

На основании результатов исследований схем АРТ, содержащих ИИ или ИП, у больных ВИЧ-инфекцией было сделано заключение о сопоставимой вирусологической и иммунологической эффективности обоих терапевтических режимов. В то же время применение ИИ в сочетании с 2НИОТ было более безопасно, чем схема АРТ, состоящая из 2НИОТ и ИП.

Препараты из группы ИИ (RAL и, вероятно, DTG) являются препаратами выбора и у особых категорий пациентов с ВИЧ-инфекцией (больные туберкулезом или хроническим гепатитом С) [1–3].

При необходимости применения в схеме ПТТ рифампицина в качестве альтернативных режимов АРТ можно использовать комбинации, включающие ИИ. При этом суточную дозу препаратов следует увеличить в два раза (RAL – 800 мг х 2 р/сут; DTG – 50 мг х 2 р/сут). При назначении в схеме ПТТ рифабутин используют стандартные дозы ИИ [1–3].

У больных ВИЧ-инфекцией и ХГС переключение пациентов с текущего эффективного режима АРТ на прием RAL убедительно показало уменьшение гепатотоксичности схемы АРТ и улучшение показателей липидов крови.

На время проведения лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия (12–24 нед.) больным ВИЧ-инфекцией целесообразно изменить схему АРТ с учетом лекарственных взаимодействий. Использование в схеме АРТ препаратов из группы ИИ (RAL и DTG) является оптимальным выбором. После окончания курса лечения ХГС пациента можно вновь вернуть на исходную схему АРТ без ущерба ее эффективности.



ЛИТЕРАТУРА

- 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>).
- Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-1-Infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinical-society.org>).
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г. и соавт. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2015. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2015, 6(Приложение 1), 120 с. / Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G. et al. Acts of follow-up and treatment of patients with HIV-infection. *Epidemiology i infeksionnyye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2015, 6(supplement), 120 p.
- Кравченко А.В. Ралтегравир – первый ингибитор интегразы вируса иммунодефицита в составе схем антиретровирусной терапии. *Терапевтический архив*, 2010, 82(11): 27–32. / Kravchenko A.V. Raltegravir is the first HIV integrase inhibitor as part of antiretroviral treatment regimens. *Terapevticheskii arkhiv*, 2010, 82(11): 27–32.
- Кравченко А.В., Максимов С.Л. Новый ингибитор интегразы ВИЧ дolutегравир в схемах антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2015, 4: 96–102. / Kravchenko A.V., Maksimov S.L. New HIV integrase inhibitor dolutegravir – based antiretroviral therapy in previously untreated patients. *Infeksionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*, 2015, 4: 96–102.
- Lennox J.L., Landovitz R.J., Ribaudou H.J., Ofotokun I., Na L.H., Godfrey C et al. ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*, 2014 Oct 7, 161(7): 461–71. doi: 10.7326/M14-1084.
- Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwana W, Smith G, Prada G, Morales-Ramirez JO et al. Sustained Efficacy and Safety of Raltegravir After 5 Years of Combination Antiretroviral Therapy as Initial Treatment of HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 73–77.
- Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josess M-A et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000790.
- Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. on behalf of the FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet*, 2015 HIV, 2: e127–36. Published Online March 10, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2).
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. on behalf of the extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, 13: 927–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70257-3).
- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. (Updated: February 24, 2016. Changes made: March 24, 2016).
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. (accessed on August 19, 2015).
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V. A randomized multicenter open-label trial to estimate the efficacy and safety of two doses of raltegravir (RAL) to efavirenz (EFV) for the treatment of HIV-TB co-infected patients: results of the ANRS 12 180 Reflate TB trial. Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference, July 22–27, 2012, Washington, DC. Abstract THLB01.
- Кравченко А.В., Зимица В.Н., Попова А.А., Деулина М.О., Канестри В.Г., Иванова Э.С., Яковлев А.А., Покровский В.В. Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших рифабутин. *Терапевтический архив*, 2014, 86(11): 34–41. / Kravchenko A.V., Zimica V.N., Popova A.A., Deulina M.O., Kanestri V.G., Ivanova E.S., Yakovlev A.A., Pokrovsky V.V. The efficacy and safety of a therapy regimen including raltegravir and a fixed dose combination of lamivudine and abacavir in previously rifabutin-treated patients with tuberculosis and HIV infection. *Terapevticheskii arkhiv*, 2014, 86 (11): 34–41.
- Кравченко А.В., Аксенова В.Я., Гуркина Л.А., Жуков В.В., Иванова Э.С., Козырев О.А. и соавт. Ингибитор интегразы ВИЧ ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и гепатитом С. *Инфекционные болезни*, 2015, 13(3): 5–11. / Kravchenko A.V., Aksenova V.Ya., Gurkina L.A., Zhukov V.V., Ivanova E.S., Kozryev O.A., Nagimova F.I., Strebkova E.A., Chernova O.E., Pokrovsky V.V. The HIV integrase inhibitor raltegravir as part of antiretroviral therapy schemes in patients with HIV infection and hepatitis C. *Infeksionnyye bolezni*, 2015, 13(3): 5–11.