

Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина

Я. С. Ульянова

Д. В. Капустин

Е. И. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Проворова, кандидат медицинских наук

Н. И. Хохлова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Резюме. Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсульфавирина. В исследовании участвовали больные острой ВИЧ-инфекцией, находившиеся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Использование данного препарата в схемах комбинированной терапии показало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима. Раннее начало антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией с выбором схемы, включающей отечественный препарат элсульфавирин, в короткие сроки купирует высокий уровень вiremии, что важно для эффективного лечения.

Ключевые слова: острая ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, элсульфавирин.

Для цитирования: Ульянова Я. С., Капустин Д. В., Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 52-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011

Assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection with use in the scheme of antiretroviral therapy elsulfavirin

Ya. S. Ulyanova, D. V. Kapustin, E. I. Krasnova¹, V. V. Provorova, N. I. Khokhlova

Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russia

Abstract. Research objective was assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection at early purpose of antiretroviral therapy with inclusion in the scheme of an elsulfavirin. The patients with acute HIV infection who were on treatment in infectious departments of «Municipal infectious hospital No. 1» participated in a research. Use of this drug showed high virologic and immunological performance of the therapeutic mode in schemes of a combination therapy. The early beginning of antiretroviral therapy by the patient with acute HIV infection with the choice of the scheme ARVT including domestic drug elsulfavirin in short terms stops the high level of a viremia that is important for effective treatment.

Keywords: acute HIV infection, antiretroviral therapy, elsulfavirin.

For citation: Ulyanova Ya. S., Kapustin D. V., Krasnova E. I., Provorova V. V., Khokhlova N. I. Assessment of efficiency of treatment of patients with acute HIV infection with use in the scheme of antiretroviral therapy elsulfavirin // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 52-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011

В настоящее время ВИЧ-инфекция является одной из важных проблем инфектологии во всем мире. К концу 2019 г. в РФ зарегистрированы более 1,2 млн людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. В 2017-2018 гг. ВИЧ-инфекция стала причиной более половины (примерно 62%) летальных исходов от инфекционных болезней в РФ. В сложившихся условиях трудно пере-

оценить клиническую и эпидемиологическую значимость своевременного лечения острой ВИЧ-инфекции [1].

В 2014-2016 гг. в РФ проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности элсульфавирина (ESV) – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) второго поколения – в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у взрослых с ВИЧ-инфекцией, ранее не полу-

¹Контактная информация: krasnova-inf@list.ru

чавших антиретровирусной терапии (АРВТ) [2]. В 2017 г. элсульфавирин зарегистрирован для лечения больных ВИЧ-инфекцией в России и включен в «Национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в качестве режима первой линии АРВТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ [3]. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности к различным вариантам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим препаратам класса ННИОТ. Последнее способствует эффективному применению элсульфавирина в лечении пациентов, ранее не получавших АРВТ, а также больных, у которых подобная терапия не увенчалась успехом [4, 5].

В доступной литературе мы не нашли данных по использованию элсульфавирина в комплексном лечении больных острой ВИЧ-инфекцией.

Методы и принципы исследования

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 г. Новосибирска. От каждого больного было получено информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Всем пациентам проводилось дотестовое и послетестовое консультирование по ВИЧ (согласно СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»).

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие острой ВИЧ-инфекции, доказанное иммуноферментным анализом (ИФА), иммуноблоттингом (ИБ) и молекулярными методами (ПЦР ДНК ВИЧ);
- подписанное больным добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ от обследования;
- нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в СПИД-центре;
- наличие других заболеваний, приводящих к развитию иммунодефицита (в т. ч. первичные иммунодефициты, длительный прием цитостатических препаратов, аутоиммунные заболевания).

Результаты исследования

Пациентам с острой ВИЧ-инфекцией АРВТ назначалась в течение первой недели от момента установления диагноза «острая ВИЧ-инфекция» до получения положительного результата ИБ. Тактика срочного начала АРВТ отличалась от рутинной в стационаре, когда паци-

ент выписывался после купирования основных клинических симптомов с дальнейшей рекомендацией через 2 недели посетить Центр по профилактике и борьбе со СПИД для повторного обследования методом ИФА и ИБ. Отсутствие клинических симптомов и активных жалоб пациентов, многие из которых расценивают свое состояние перед выпиской как «удовлетворительное», приводит к формированию низкой приверженности к АРВТ и диспансерному наблюдению. При анализе данных ретроспективного анализа установлено, что только 20% пациентов, выписанных ранее из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 с диагнозом «острая ВИЧ-инфекция», обратились за медицинской помощью в Центр по профилактике и борьбе со СПИД. Тактика срочного начала АРВТ включала в себя обязательную консультацию психолога перед началом АРВТ, целью которой было формирование высокой приверженности пациента к диспансерному наблюдению и лечению, а также снижение уровня психоэмоционального напряжения и тревожности. Для обеспечения преемственности и непрерывности лечения после выписки из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 информация о больных по защищенному каналу передавалась в поликлинику Центра по профилактике и борьбе со СПИД с последующей сверкой явок. Данный алгоритм ведения больных с острой ВИЧ-инфекцией позволил существенно увеличить охват диспансерным наблюдением и АРВТ в данной категории пациентов.

Одним из важных факторов, влияющих на приверженность пациентов к АРВТ, является переносимость лекарственных препаратов и развитие нежелательных явлений.

В соответствии с целями и задачами исследования было сформировано 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 17 человек, которые получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, эфавиренз – 600 мг (TDF + 3TC + EFV). Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получающих альтернативную схему первого ряда: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, лопинавир/ритонавир – 200 + 50 мг (TDF + 3TC + Lpv/r). В 3-й группе из 25 человек все получали схему, включавшую тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, элсульфавирин – 20 мг (TDF + 3TC + ESV). По уровню исходной вирусной нагрузки РНК ВИЧ-пациенты трех групп были сопоставимы (табл. 1).

У всех больных через 1 месяц АРВТ отмечен вирусологический ответ в виде снижения уровня вирусной нагрузки (далее – ВН) на 1 log и более. В 1-й группе пациентов, получавших схему TDF + 3TC + EFV, неопределяемая ВН (< 100 копий/мл) отмечалась у 3 из 17 пациентов (17,6%), 1000 копий/мл зарегистрировано у 4 (23,5%), ВН от 3 log до 5 log наблюдалась в 58,9% (10).

Исходная вирусная нагрузка РНК ВИЧ перед началом АРВТ по группам пациентов / Initial «virus loading» of HIV RNA before the beginning the ART on groups of patients

Таблица 1

Схема АРВТ	Количество	ВН > 10 ⁷ коп/мл	ВН от 10 ⁷ , до 10 ⁶ коп/мл	ВН < 10 ⁶ коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	8 (47,1%)	7 (41,2%)	2 (11,7%)
TDF + 3TC + Lpv/r	15	7 (46,7%)	5 (33,3%)	3 (20%)
TDF + 3TC + ESV	25	12 (48%)	8 (32%)	5 (20%)

Таблица 2

Оценка эффективности АРВТ через 1 месяц у обследованных групп пациентов / Assessment of efficiency of ARVT in 1 month at the inspected groups of patients

Схема АРВТ	Количество	ВН < 100 коп/мл	ВН от 100 до 1000 коп/мл	ВН от 1001 до 100 000 коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	3 (17,6%)	4 (23,5%)	10 (58,9%)
TDF + 3TC + LpV/r	15	5 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,4%)
TDF + 3TC + ESV	25	13 (52%)*	12 (48%)	0 (0%)

Примечание. * $p = 0,041$ χ^2 с поправкой Йетса

Во 2-й группе больных, получавших схему TDF + 3TC + LpV/r, у 33,3% (5) пациентов вирусная нагрузка не определялась (< 100 копий/мл), у 33,3% (5) – регистрировалась менее 3 log и у 33,4% (5) – регистрировалась в диапазоне 3–5 log.

Установлено, что из 25 пациентов 3-й группы, получавших схему TDF + 3TC + ESV, снижение уровня ВН до неопределяемой (< 100 копий/мл) наблюдалось у большей доли пациентов (52%, 13 из 25 абс.) по сравнению с 1-й группой получавших схему TDF + 3TC + EFV (17,6% – 3 из 17 абс.); $p = 0,041$ χ^2 с поправкой Йетса (табл. 2).

Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсультфавирина в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эталонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсультфавирина. Полученные нами более эффективные результаты терапии в группе пациентов, принимающих в качестве третьего препарата в АРВТ элсультфавирин, свидетельствуют о низком проценте побочных реакций и, как следствие, высокой приверженности пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах и что, возможно, влияло на эффективность терапии.

Анализируя вышесказанное, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией мы выбрали наиболее предпочтительную схему АРВТ: тенофовир – 300 мг, ламивудин – 300 мг, элсультфавирин – 20 мг. Прием препаратов – однократный в сутки. На терапию взяты 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Перед началом лечения вирусная нагрузка у 86% (136) пациентов превышала 10^6 копий/мл и в 14% (22) случаев составляла менее 6 log. После выписки из стационара не дошли до центра СПИДа, т. е. были потеряны, 7 пациентов, что составило 4,4%. Продолжил лечение 151 человек. По результатам 4 недель наблюдения у всех пациентов отмечено снижение вирусной нагрузки более 2 log, при этом в 64,3% случаев (у 97 пациентов) она составила 3 log, а в 22,5% (34) – стала неопределяемой (< 100 копий/мл).

На 12-й неделе выбыли 4 пациента: 1 по причине перевода на схему, содержащую ингибитор интегразы долутегавир, в связи с развившимися нежелательными явлениями на проводимую терапию, и еще 3 пациента были сняты с учета в центре СПИД в связи с переездом в другие регионы. Таким образом, на 12-й неделе терапии обследованы 147 пациентов. Вирусологическая ремиссия, соответствующая неопределяемой вирусной нагрузке (< 100 копий/мл), была достигнута у 67,7% (100) пациентов, у 28,9% (42) – вирусная нагрузка составляла

3 log, у оставшихся 3,4% (5) пациентов вирусная нагрузка не превышала 4 log.

На 24-й неделе терапии вирусологическая ремиссия достигнута в 80,9% (119) случаях, у 13,2% (19) пациентов вирусная нагрузка составляла менее 3 log, у 4% пациентов (6) вирусная нагрузка по-прежнему составляла 4 log, троим из этих больных изменена схема терапии на ингибитор интегразы долутегавир на 24-й неделе и еще троим – в течение последующих 12 недель наблюдения. С 3 пациентами связь была потеряна.

На 36-й неделе терапии проведено обследование всем 138 продолжающим лечение пациентам. В 100% случаев достигнута вирусологическая ремиссия (< 100 коп/мл), которая сохранялась на 48-й, 72-й и 96-й неделях наблюдения. У 7 пациентов, переведенных на АРВТ, содержащую долутегавир, по причине нежелательных явлений (в 4 случаях с развитием кожного зуда и бессонницы и в 3 случаях – резистентности к элсультфавирину), через 12 недель терапии долутегавиром также достигнута вирусологическая ремиссия.

Таким образом, в ходе проводимого наблюдения за эффективностью раннего начала АРВТ у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, в течение 36 недель терапии в 91,8% случаев достигнута вирусологическая ремиссия. Потеряны из-за прекращения посещения центра СПИД и отсутствия с ними связи 6,3% (10 пациентов), 3 человека уехали из Новосибирской области с прикреплением в Центр по профилактике и борьбе со СПИД другого региона.

Обсуждение

При диагностике острой ВИЧ-инфекции предоставляется уникальная возможность для раннего начала АРВТ с целью уменьшения вирусной нагрузки, предотвращения развития прогрессирующего иммунодефицита, купирования клинических проявлений и ограничения дальнейшего распространения инфекции в популяции. На сегодняшний день раннее начало АРВТ – единственное и воспроизводимое влияние на размер резервуара ВИЧ у людей [6]. АРТ на самой ранней стадии острой ВИЧ-инфекции может свести к минимуму формирование латентного резервуара ВИЧ [7]. Все другие подходы оказали минимальное влияние на задержку реактивации ВИЧ, сохранение низкой вирусной нагрузки после прекращения АРТ [8-10]. Нами проведен анализ течения острой ВИЧ-инфекции у больных при различных схемах терапии. Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсультфавирина в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эта-

лонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсультавирина. Получены более эффективные результаты терапии в группе пациентов, принимающих в качестве третьего препарата в АРВТ элсультавирин. Установлены низкий процент побочных реакций и, как следствие, высокая приверженность пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах и что, возможно, влияло на эффективность терапии. Наши данные по высокой вирусологической и иммунологической эффективности лечения российским препаратом элсультавирином в сочетании с двумя НИОТ согласуются с результатами исследования А. В. Кравченко и соавт. [2]: доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 48 недель составила 81,6%, через 96 недель – 83,9% и 91% (без учета пациентов, выбывших по не связанным с лечением причинам). А. В. Кравченко и соавт. [5] также подтверждены хорошая переносимость и безопасность лечения в течение второго года исследования.

Заключение

Раннее начало антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией с выбором схемы АРВТ, включающей отечественный препарат элсультавирин с хорошей переносимостью, формирует высокую приверженность к лечению, в короткие сроки купирует высокий уровень вирусемии, что важно для профилактики распространения заболевания и эффективного лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Филиппов П. Г., Огиенко О. Л., Тишкевич О. А. Острая ВИЧ-инфекция и гиперактивация иммунной системы: клинический случай развития гемофагоцитарного синдрома // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (1): 98-104. [Filippov P. G., Ogiyenko O. L., Tishkevich O. A. Ostraya VICH-infekciya i giperaktivatsiya immunnoj sistemy: klinicheskij sluchaj razvitiya gemofagocitarnogo sindroma [Acute HIV infection and hyper activation of immune system: clinical case of development of a haemo phagocytal syndrome] // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2021; 10 (1): 98-104. (In Russ.)] DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-98-104.
2. Кравченко А. В., Орлова-Морозова Е. А., Шимонова Т. Е., Козырев О. А., Нагимова Ф. И. и др. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель // Журнал инфектологии. 2018; 10 (2): 76-82. [Kravchenko A. V., Orlova-Morozova E. A., Shimonova T. E., Kozyrev O. A., Nagimova F. I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' novogo rossijskogo nenukleozidnogo ingibitora obratnoj transkriptazy elsul'favirina v pervoj linii lecheniya VICH-infekcii v kombinacii s dvumya nukleozidnymi/ nukleotidnymi ingibitorami obratnoj transkriptazy – issledovanie 96 nedel' [Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study] // Zhurnal infektologii. 2018; 10 (2): 76-82. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82.
3. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019; 4: 87. [Pokrovsky V. V., Yurin O. G., Kravchenko A. V. Rekomendacii po lecheniyu VICH-infekcii i svyazannyh s nei zabolevanii, himioprofilaktike zarazheniya VICH // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2019; 4: 87. (In Russ.)]
4. Кириченко А. А., Киреев Д. Е., Кравченко А. В., Покровская А. В., Куимова У. А., Сизова Н. В., Майорова С. О., Гусев Д. А., Покровский В. В. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсультавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // Журнал инфектологии. 2020; 12 (5): 29-39. [Kirichenko A. A., Kireev D. E., Kravchenko A. V., Pokrovskaya A. V., Kuimova U. A., Sizova N. V., Mayorova S. O., Gusev D. A., Pokrovsky V. V. Ocenka lekarstvennoj ustojchivosti VICH-1 k elsul'favirinu i effektivnost' ego primeneniya sredi rossijskih pacientov, ranee ne poluchavshih antiretrovirusnye preparaty. [Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elsulfavirine and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients.] // Zhurnal infektologii. 2020; 12 (5): 29-39. (In Russ.)] https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39.
5. Кравченко А. В., Арсиенко П. Ю., Азарова В. Н., Покровская А. В., Куимова Ю. А. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсультавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени // Инфекционные болезни. 2020; 18 (2): 40-46. [Kravchenko A. V., Arsienko P. Yu., Azarova V. N., Pokrovskaya A. V., Kuimova U. A., Yakubova E. V. Ocenka bezopasnosti, perenosimosti, farmakokinetiki i lekarstvennyh vzaimodejstvij primeneniya preparata elsul'favirin u zdorovyh dobrovol'cev i pacientov s narusheniem funkcii pecheni [Evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and drug interactions of elsulfavirine in healthy volunteers and patients with liver disorders] // Infekc. Bolezni. 2020; 18 (2): 40-46. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-40-46.
6. Khoury G., Fromentin R., Solomon A. et al. Human Immunodeficiency Virus Persistence and T-Cell Activation in Blood, Rectal, and Lymph Node Tissue in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy // J. Infect. Dis. 2017; 215: 911-919.
7. Colby D. J., Trautmann L., Pinyakorn S. et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection // Nat. Med. 2018; 24 (7): 924-926. DOI: 10.1038/s41591-018-0026-6.
8. Elliott J. H., McMahon J. H., Chang C. C. et al. Short-term administration of disulfiram for reversal of latent HIV infection: a phase 2 dose-escalation study // Lancet HIV. 2015; 2: 520-529.
9. Bar K. J., Sneller M. C., Harrison L. J. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption // N. Engl. J. Med. 2016; 375: 2037-2050.
10. Gay C. L., De Benedette M. A., Tcherepanova I. Y. et al. Immunogenicity of AGS-004 Dendritic Cell Therapy in Patients Treated During Acute HIV Infection // AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34: 111-122.