

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТРАВИРИНА В ТЕЧЕНИЕ 48 НЕДЕЛЬ У ПАЦИЕНТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Сизова, С.О. Майорова, Я.В. Аладьина, Л.В. Денисенко

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

The results of the use of etravirine within 48 weeks in patients in Saint-Petersburg in real clinical practice

N.V. Sizova, S.O. Majorova, Ya.V. Alad'ina, L.V. Denisenko

Centers for AIDS and Other Infections Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих этравирин, у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 300 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом лечения, которые были переведены на схемы, содержащие в качестве 3-го компонента препарат этравирин (ETR, ETV). Причинами переключения на ETR-содержащие схемы были нежелательные явления, сопутствующие заболевания, а также вирусологическая неэффективность. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на 48-й неделе лечения. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлись динамика количества CD4⁺-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций.

Результаты. Доля пациентов с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составила 83 % против 77,3 % на момент переключения ($p < 0,005$). Доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3 % до 58 %, а доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13 % до 6 % ($p < 0,005$). Получено достоверное снижение среднего уровня АЛТ с $47,52 \pm 66,45$ Ег/л до $42,65 \pm 55,18$ Ег/л ($p = 0,019$). Средний уровень общего холестерина снизился на 8,7 % с $5,64 \pm 1,37$ ммоль/л до $5,15 \pm 0,98$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний ИМТ после переключения на ETV не изменился и составил $24,07 \pm 4,07$, $24,2 \pm 4,05$ соответственно ($p = 0,347$).

Выводы. Результаты этого исследования подтверждают, что этравирин хорошо переносится и может быть вариантом для пациентов, у которых наблюдается супрессия РНК ВИЧ на АРТ, но развились побочные реакции, а также может стать частью схемы АРТ второго ряда у пациентов с неэффективностью схемы первого ряда.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, этравирин, вирусологическая и иммунологическая эффективность, метаболические нарушения.

Abstract

The aim of the work was to evaluate the efficacy, safety and tolerability of etravirine-containing regimens in patients with treatment experience in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of 300 outpatient records of HIV-infected patients with treatment experience, which were converted to regimens containing etravirine (ETR) as the third component, was performed. The reasons for switching to ETR-containing regimens were adverse events, comorbidities, and virological failure. The main criterion for the effectiveness of the scheme was the proportion of patients with an undetectable level of viral load at 48 weeks of treatment. Additional criteria for evaluating the effectiveness and safety of the scheme were the dynamics of the number of CD4-lymphocytes, the frequency and nature of adverse reactions.

Results. The proportion of patients with virologic suppression less than 50 kop/mL was 83 % versus 77,3 % at the time of switching ($p < 0,005$). The percentage of patients with CD4-lymphocytes level > 500 cells/um increased from 40,3 % to 58 %, and the percentage of patients with CD4 level < 200 cells/um decrease more than twice from 13 % to 6 % ($p < 0,005$). The mean level of ALT decreased significantly from $47,52 \pm 66,45$ units/L to $42,65 \pm 55,18$ units/L ($p = 0,019$). The average level of total cholesterol decreased by 8.7 % from $5,64 \pm 1,37$ mmol/L to $5,15 \pm 0,98$ mmol/L ($p < 0,001$). The average BMI after switching to ETR did not change and amounted to $24,07 \pm 4,07$, $24,2 \pm 4,05$, respectively ($p = 0,347$).

Conclusions. The results of this study confirm that etravirine is well tolerated and may be an option for patients who have HIV RNA suppression on ART but develop adverse reactions, and may also be part of a second-line ART regimen in patients who fail first-line regimen.

Key words: HIV infection, etravirine, virological and immunological efficacy, metabolic disorders.

Введение

В РФ для лечения ВИЧ рекомендовано 6 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ): эфавиренз (EFV), этравирин (ETV), невирапин (NVP) и рилпивирин (RPV), доравирин (DRV), эльсульфавирин (ESV) [1]. ETV был одобрен в 2008 г. для лечения пациентов, ранее уже получавших АРТ [2], так как обладает противовирусной активностью против ВИЧ с устойчивостью к EFV или NVP [3, 4]. Результаты исследований DUET 1 и 2, в которых ETV оценивали в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (DRV/r), позволили рекомендовать препарат для пациентов, ранее получавших лечение, в дозе 200 мг два раза в день [5, 6]. Хотя ETV одобрен в дозе 200 мг два раза в день, его длительный период полувыведения (30–40 ч) поддерживает дозу 1 раз в день [7]. В исследованиях DUET 1 и 2 приняли участие 1203 пациента с ранее существовавшей резистентностью ВИЧ к ННИОТ и ингибиторам протеазы (ИП). В группе ETV не было повышения риска со стороны нервной системы или психиатрических побочных явлений. При приеме ETV не было значительного увеличения риска липидных нарушений по сравнению с плацебо [6]. В исследовании перехода SSAT029 у 38 пациентов с психоневрологическими нежелательными явлениями, связанными с EFV, наблюдалось улучшение после перехода на ETV. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение общего холестерина после перехода с EFV на ETV [8]. В испанском исследовании ETRA-SWITCH также наблюдалось улучшение липидов, когда люди переходили с ИП на ETV. Эти исследования по переключению были проведены у пациентов с полной супрессией РНК ВИЧ (<50 копий/мл) и без вирусологической неудачи или резистентности к терапии в анамнезе [9]. Результаты всех этих исследований показали, что ETV может быть альтернативным препаратом у пациентов с вирусологической супрессией и нежелательными побочными реакциями.

Для пациентов, которые уже имеют лекарственную устойчивость ВИЧ к НИОТ, ННИОТ и ИП, комбинация ETV с ингибитором интегразы ралтегравином (RAL), антагонистом CCR5 маравироком (MVC) или ИП DRV/r может обеспечить достаточно высокий генетический барьер для преодоления высоких уровней резистентности ВИЧ [10–12].

Цель исследования – оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих ETV, у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 300 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов,

получавших в качестве 3-го компонента препарат ETV в дозировке 400 мг в сутки, двукратный режим (табл. 1). Все пациенты имели опыт применения АРТ и были переключены на схему с ETR по разным причинам. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на 48-й неделе приёма. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлась динамика количества CD4⁺-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций. Безопасность оценивали по частоте развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований. Количество CD4-лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ – методом ПЦР (чувствительность теста 40 копий/мл). Определение профиля резистентности ВИЧ выполнялось с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics). Мутации лекарственной устойчивости интерпретировались в программе HIVdb Program: Sequence Analysis (version 6.0.11, 2011-03-29), представленной на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>)

Для статистического анализа использовалась система STATISTICA for Windows (версия 12). Для количественных параметров рассчитывался комплекс описательных статистик: средние значения, стандартное отклонение, ошибка среднего, минимальные и максимальные значения, медианы и квартили. Для анализа изменения исследуемых показателей в динамике (W0–W48) применяли критерий знаков и критерий Вилкоксона. Сопоставление частотных характеристик для оценки динамики по уровням индекса массы тела (ИМТ) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Фишера. Визуализацию структуры исходных данных и полученных результатов их анализа проводили с помощью графических возможностей системы Statistica for Windows и модуля построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot». Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда имели одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Таблица 1

Окончание таблицы 1

Исходная характеристика группы	
Показатель	Абс.(%)
Мужчины	142 (47,3%)
Женщины	158 (52,7%)
Средний возраст, годы	40,51 ± 10,35
Min – max	21-75
Медиана	38 Q25% 33 Q75%45,5
Количества пациентов старше 45 лет	75 (25%)
Средний стаж инфицирования, годы	6,55 ± 4,66
Min – max	1 – 18
Медиана	5 Q25% Q75%10
Путь инфицирования	
Парентеральный	141 (47%)
Половой	159 (53%)
Хронические гепатиты	
HCV	135 (45%)
HCV + HBV	1 (0,3%)
HBV	3 (1%)
HBV + HDV	1 (0,3%)
HCV + HBV + HDV	1 (0,3%)
Стадии ВИЧ-инфекции:	
3	8 (2,7%)
4А	207 (69%)
4Б	25 (8,3%)
4В	60 (20%)
СПИД-индикаторные заболевания в анамнезе	
Туберкулез	16 (5,3%)
ПЦП	13 (4,3%)
Кандидоз пищевода	3 (1%)
ВИЧ-энцефалит	1 (0,3%)
Герпетический энцефалит	1 (0,3%)
Криптококкоз	3 (1%)
Лимфома	4 (1,3%)
Микобактериоз	10 (3,3%)
Токсоплазмоз головного мозга	12 (4%)
ЦМВ ретинит	2 (0,7%)
Генерализованная ЦМВ	4 (1,3%)
Причины переключения на ETR:	
Нежелательные явления:	256 (85,3%)
диспепсия	78 (25,8%)
дислипидемия	49 (16,4%)
нейротоксичность	45 (15,1%)
липодистрофия	37 (12,4%)
гипербилирубинемия	22 (7,4%)
токсикодермия	13 (4,4%)
гепатотоксичность	7 (2,4%)
Вирусологическая неэффективность	26 (8,7%)
Сопутствующие заболевания	16 (5,4%)

Показатель	Абс.(%)
Группы препаратов, с которых переключали:	
ИП	183 (60,9%)
LPV/r	71 (23,6%)
ATV/r, ATV	69 (23%)
FPV/r	22 (7,3%)
DRV/r	18 (6%)
SQV/r	3 (1%)
ННИОТ	98 (32,7%)
EFV	91(30,3%)
NVP	6 (2%)
RPV	1 (0,3%)
ИИ (RAL)	8 (2,7%)
НИОТ (TDF, AZT, ABC)	11 (3,6%)
Сопутствующие заболевания:	
ССЗ	51 (17%)
Ожирение	30 (10%)
Заболевания ЖКТ	25 (8,3%)
Хроническая болезнь почек	15 (5%)
Заболевания щитовидной железы	12 (4%)
Сахарный диабет	9 (3%)
Психические нарушения	6 (2%)
Остеопороз	3 (1%)
Метаболический синдром	25 (8,3%)
Уровень РНК ВИЧ на момент переключения:	
Менее 50 коп/мл	232 (77,3%)
От 50 до 1000 коп/мл	20 (6,7%)
От 1001 до 10 000 коп/мл	20 (6,7%)
От 10 001 до 100 000 коп/мл	21 (7%)
Более 100 000 коп/мл	7 (2,3%)

Результаты и обсуждение

По мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ увеличивается кумулятивное число пациентов, длительно получающих АРВП первого поколения. Для достижения и поддержания вирусной супрессии на протяжении всей жизни необходимо предвидеть и контролировать как долгосрочную, так и краткосрочную токсичность АРТ. Многие пациенты, длительно получающие лечение, испытывают нежелательные побочные реакции, связанные с АРТ. Это приводит к самостоятельному прерыванию терапии и риску развития или усиления сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ХБП, остеопороза). В этих случаях АРТ необходимо модифицировать.

В нашем исследовании причинами переключения на ETV-содержащие схемы были нежелательные явления, сопутствующие заболевания, а также вирусологическая неэффективность. При

переключении пациентов с вирусологической супрессией особенно важно при смене схемы АРТ сохранить вирусологическую эффективность, тем более что 60,9% больных получали ИП. Перевод пациента с эффективной АРТ на новую схему следует проводить осторожно и только тогда, когда потенциальные преимущества изменения перевешивают потенциальные риски модификации лечения. Фундаментальным принципом переключения режимов лечения является сохранение вирусной супрессии. Через 48 недель после переключения на схемы, содержащие ETV, получены достоверные различия в динамике РНК ВИЧ ($p < 0,005$). Доля пациента с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составил 83% против 77,3% на момент переключения. Уровень РНК ВИЧ более 1000 коп/мл на 48 недели был зафиксирован у 1,7% пациентов (рис. 1).

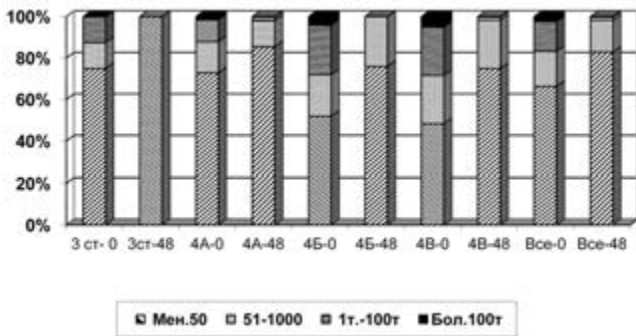


Рис. 1. Динамика уровня РНК ВИЧ у пациентов на различных стадиях ВИЧ-инфекции через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами

Схемы, содержащие ETV, продемонстрировали иммунологическую эффективность. Доля пациентов, имеющих уровень $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3% до 58%, а доля пациентов, имеющих уровень $CD4$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13% до 6% ($p < 0,005$) (рис. 2).

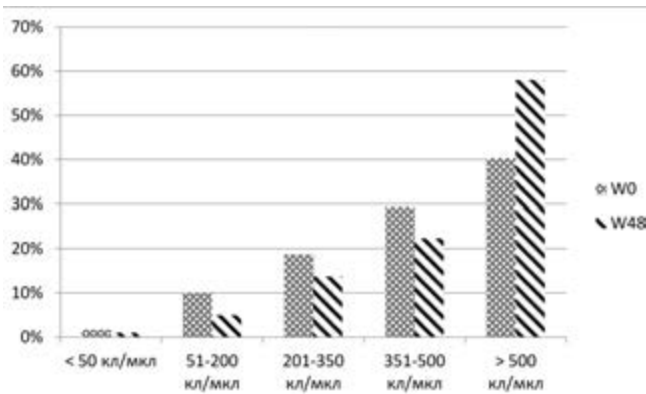


Рис. 2. Динамика $CD4^+$ -лимфоцитов через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами ($p < 0,005$)

Обращает на себя внимание тот факт, что доля пациентов с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 кл/мкл значительно увеличилась среди пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных заболеваний (4А – В), и практически не изменилась у пациентов на субклинической стадии заболевания (рис. 3).

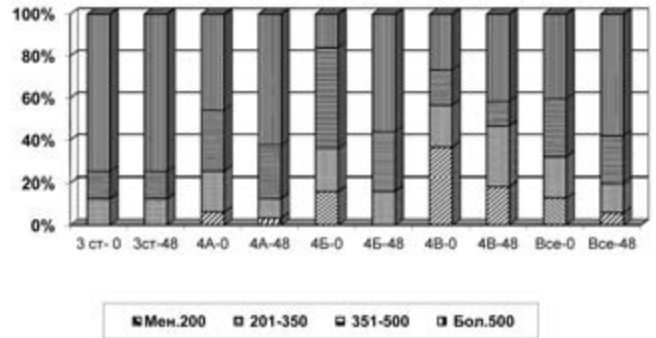


Рис. 3. Изменение уровня $CD4^+$ -лимфоцитов у пациентов на различных стадиях ВИЧ-инфекции через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами ($p < 0,005$)

Основной причиной переключения схем АРТ были нежелательные явления на предыдущей схеме (85,3%). Чаще других встречались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, дискомфорт в животе, метеоризм) у лиц, получающих ИП, которые разрешились после их отмены и перевода на ETV.

У 7 (2,4%) пациентов причиной переключения на ETV-содержащие схемы явилась гепатотоксичность. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент переключения был повышен у 125 пациентов (41,7%). Норма АЛТ в нашем исследовании составляла от 5 до 31 Ед/л. У 8 пациентов (2,7%) был зафиксирован цитолитический синдром 3 и 4 степени (у 5 и 3 человек соответственно), однако все пациенты имели сопутствующим заболеванием ХГС. Через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами повышенный уровень АЛТ был у 117 пациентов (39%). Цитолитический синдром 3 и 4 степени также был диагностирован у 5 пациентов (у 4 и 1 человека соответственно). В целом, при проведении сравнительного анализа уровня АЛТ на старте переключения и через 48 недель были получены достоверные различия снижения уровня АЛТ. На момент переключения он был $47,52 \pm 66,45$ Ед/л, а через 48 недель лечения составил $42,65 \pm 55,18$ Ед/л ($p = 0,019$) (рис. 4).

Второй причиной переключения явилась выраженная дислипидемия, которая увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Существует прямая корреляция между уровнями холестерина ЛПНП и риском ИБС у населения в целом [14]. Одна из

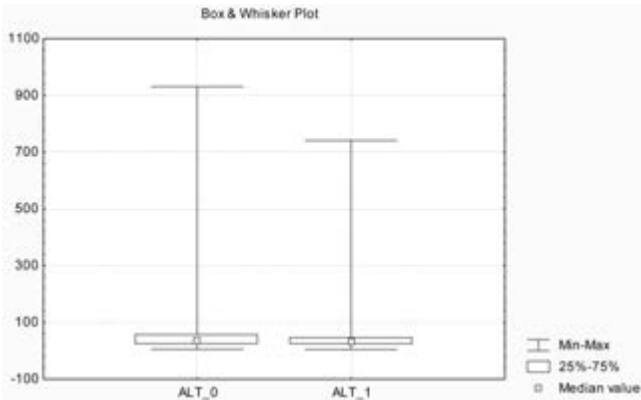


Рис. 4. Изменение уровня АЛТ относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения (Ед/л) ($p=0,019$)

стратегий, которую можно рассматривать у ВИЧ-инфицированных пациентов со значительной дислипидемией при приеме АРТ, заключается в изменении режима АРТ на более «благоприятный для липидов» [15].

В нашем исследовании у 49 пациентов (16,4%) причиной переключения явилась дислипидемия на фоне применения ИП и EFV. К сожалению, мы не смогли сравнить ЛПНП, так как у большинства пациентов они не исследовались, поэтому ограничились общим холестерином. После переключения на ETV-содержащие схемы было получено статистически достоверное снижение уровня общего холестерина. Средний уровень общего холестерина снизился на 8,7% с $5,64 \pm 1,37$ ммоль/л до $5,15 \pm 0,98$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 5).

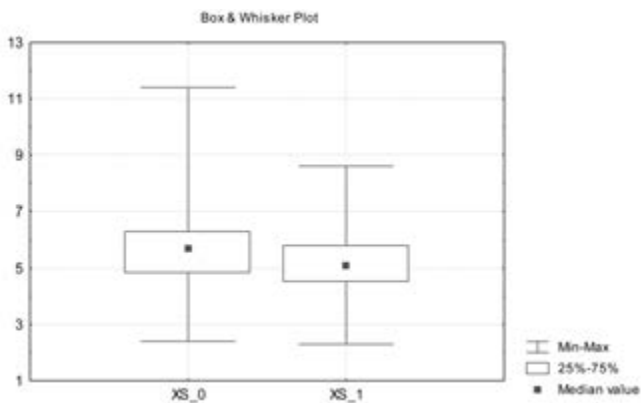


Рис. 5. Изменение уровня общего холестерина (ммоль/л) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения ($p < 0,001$)

Доля пациентов, имеющих нормальный уровень общего холестерина менее 5,0 ммоль/л, возросла на 10 % (рис. 6).

Известно, что ИП могут быть также причиной развития инсулинорезистентности [4]. В нашем

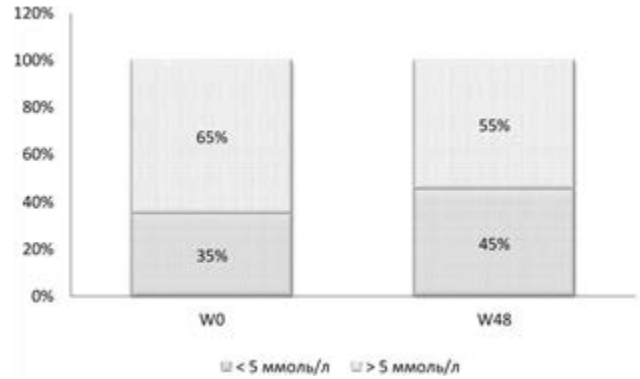


Рис. 6. Соотношение долей пациентов, имеющих уровень ОХ менее и более 5,0 ммоль/л на момент переключения и через 48 недель после переключения на ETV-содержащие схемы ($p < 0,001$)

исследовании 9 пациентов (3%) имели уровень глюкозы более 6 ммоль/л, которая сочеталась с дислипидемией. Средний уровень глюкозы на момент переключения составил $5,5 \pm 0,85$ ммоль/л, через 48 недель лечения он составил $5,15 \pm 0,92$ ммоль/л ($p = 0,051$). Достоверных различий в динамике уровня глюкозы через 48 недель лечения получено не было, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к его снижению (рис. 7).

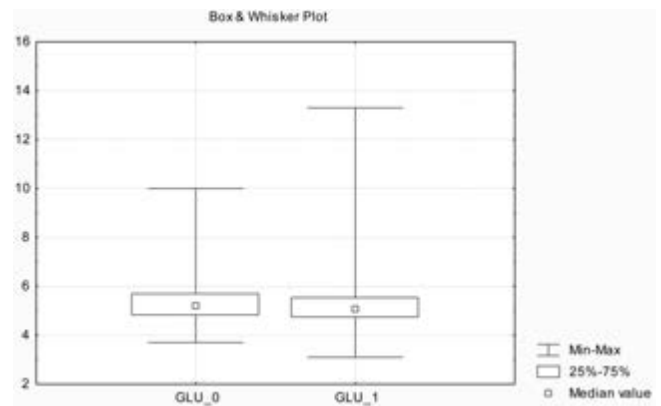


Рис. 7. Изменение уровня глюкозы (ммоль/л) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения ($p = 0,051$)

Учитывая тот факт, что при применении некоторых АРВП может снижаться выделительная функция почек, нами была проанализирована скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На момент переключения средняя СКФ была $103,91 \pm 30,46$ мл/мин, через 48 недель лечения она составила $105,8 \pm 29,8$ мл/мин ($p = 0,075$) (рис. 8).

У 45 пациентов (15,1%) причиной переключения явилась нейротоксичность при приеме EFV. Переход на ETV привел к статистически значимому уменьшению таких нежелательных явлений, как бессонница, аномальные сновидения и нервозность ($p < 0,05$).

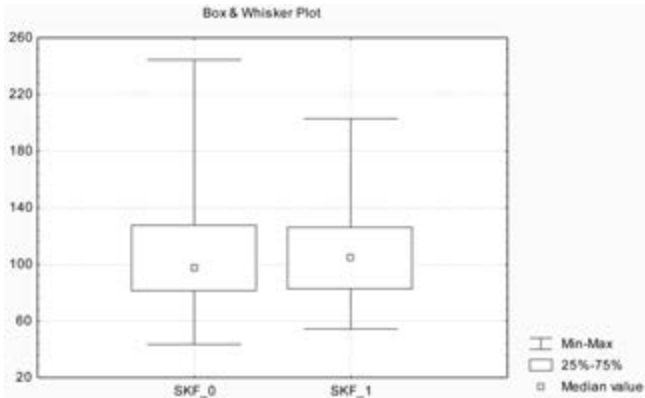


Рис. 8. Изменение уровня СКФ (мл/мин) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й недели лечения ($p = 0,075$)

Увеличение массы тела и ожирение среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), является серьезной проблемой, которая часто возникает после начала антиретровирусной терапии и может усугубляться при применении ИИ, тенофовир алафенамид (ТАФ). Поэтому нас интересовала динамика индекса массы тела (ИМТ) после переключения на ETV-содержащие схемы. ИМТ на момент переключения на ETV-содержащие схемы в среднем составлял $24,07 \pm 4,07$ (16,8 – 40,15), а через 48 недель ИМТ – $24,2 \pm 4,05$ (17,18 – 40,53) ($p = 0,347$) (рис. 9). Нами была проведена стратификация пациентов по ИМТ, чтобы проанализировать изменение массы тела в зависимости от его исходного значения. В группе пациентов с исходным весом ниже нормы (ИМТ < 18,5) у 80% произошло увеличение веса, что свидетельствует о положительной динамике, в группе пациентов с ожирением (ИМТ > 30) у трети пациентов вес уменьшился. Однако среднее значение ИМТ не изменилось.

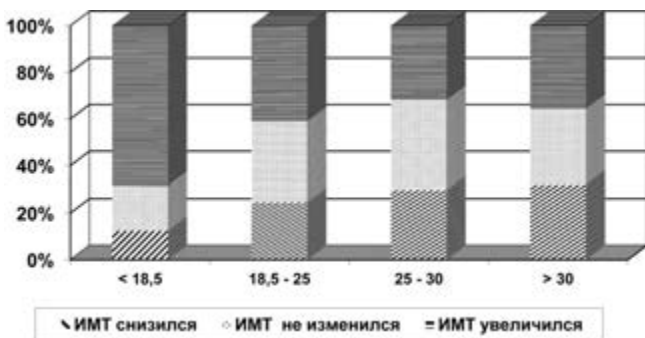


Рис. 9. Динамика ИМТ в различных группах

На момент переключения у 68 (22,7%) пациентов РНК ВИЧ не была подавлена (рис. 10). Однако лишь у 26 человек (8,7%) причиной вирусологической неэффективности явилась сформировавшаяся лекарственная устойчивость ВИЧ, в остальных

случаях имело место нарушение приема препаратов и их прерывание из-за нежелательных явлений.

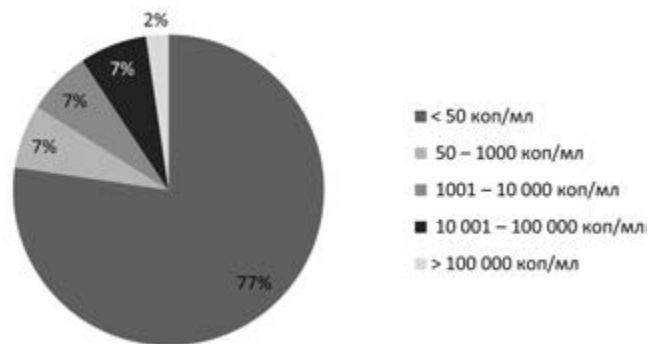


Рис. 10. Уровень РНК ВИЧ на момент переключения на ETV-содержащие схемы

Особый интерес представляет группа пациентов (26 человек), у которых была диагностирована резистентность ВИЧ. Данная группа пациентов состояла из 8 мужчин и 18 женщин, из которых у половины (13 человек) ВИЧ-инфекция находится на стадии 4В и имелся большой опыт АРТ. Возраст пациентов колебался от 26 до 68 лет, медиана возраста – 38 лет. 5 человек постоянно принимали сопутствующую терапию.

Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ были разнообразны и принадлежали к различным классам препаратов (табл. 2).

Основным преимуществом ETV по сравнению с ННИОТ первого поколения является его активность против многих устойчивых к ННИОТ вариантов вируса [13]. Поэтому наибольший интерес представляют пациенты, у которых были выявлены мутации к группе ННИОТ (табл. 3). Таких пациентов было 6 человек – 4 мужчины и 2 женщины.

У всех пациентов этой подгруппы мутации ЛУ ВИЧ группы ННИОТ сочетались с мутациями к классу НИОТ. 4 из них имели мутацию K65R, которая подвергается селекционному отбору на фоне схем с TDF, ABC, d4T, ddI и снижает чувствительность ко всем НИОТ, кроме AZT, что значительно сокращает возможности дальнейшего применения схем на основе НИОТ [16], особенно при невозможности назначить AZT при анемии. Эффективность ETV в комбинации с DRV /г у пациентов, принимавших ННИОТ, была продемонстрирована в исследованиях DUET [17,18] Именно поэтому 4 пациентам ETV был назначен в сочетании с DRV/г. Кроме того, было доказано что добавление ETV к схеме, содержащей DRV /г и НИОТ, не приводит к избыточному увеличению липидных параметров [19]. На 48-й неделе лечения у всех пациентов с диагностированной ЛУ ВИЧ вирусемия подавлена (<50 коп/мл).

Таблица 2

Частота встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к различным классам АРВП

НИОТ	n	ИП	n	ННИОТ	n
M184V	13	L74LV	2	K103N	1
M41L	1	A71V	1	K101E	2
T215F	1	I50L	1	G190GS	3
K65R	5	V82A	2	Y181C	1
D67DN	1	I54V	1	P225H	1
K219E	2	M46I	1	V106A	1
Q151M	1				
Y115F	2				
F116Y	2				
K219E	1				

Таблица 3

Группа пациентов с мутациями ЛУ к классу ННИОТ

№	Пол	Путь инфицирования	Стадия ВИЧ-инфекции	Схема предыдущая	CD4-лимфоцит, кл/мкл	РНК ВИЧ, коп/мл	Мутации ЛУ ВИЧ	Схема с ETV
1	М	в/в	4В	AZT/3ТС + NVP	220	1129	K65R, V106A	RAL + ETV + DRV/r
2	Ж	в/в	4А	DDI,3ТС, EFV,LPV/r	253	3101	F116I, K65R, K103N	3ТС + LPV/r + ETR
3	Ж	в/в	4А	ddI, фAZT, 3ТС, EFV, LPV/r	354	2001	M184V, P225H, K103N	Ф-AZT + 3ТС 300 + ETR
4	М	в/в	4Б	AZT, ABC,3ТС, EFV, RAL	401	1238	M184 V, K219E, A62V, K101E, G190GS, Y181C	TDF + DRV/r 1200/200 + ETR
5	М	пол	4В	AZT, TDF 3ТС, EFV	45	243000	D67DN, K65R, K101E, G190GS, Y115F	3ТС + DRV/r 1200/200 мг + ETR
6	М	пол	4В	TDF,3ТС, EFV	100	100000	K65R, G190GS	DTG 50 мг + DRV/r 1200/200 мг + ETR

Выводы

1. ETV продемонстрировал высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике. Доля пациентов с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составила 83% против 77,3% на момент переключения ($p < 0,005$). Доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3% до 58%, а доля пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13% до 6% ($p < 0,005$).

2. ETV продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность: отсутствие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, хороший профиль безопасности для печени, липидов, желудочно-кишечного тракта. Не было пациентов, прекративших прием ETV из-за

нежелательных явлений или плохой переносимости.

3. Схемы, содержащие ETV, из-за своего генетического барьера оказались эффективны у пациентов с лекарственной устойчивостью ВИЧ.

Литература

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 г.
2. US Food and Drug Administration. Etravirine. [accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187). Accessed August 2, 2021.
3. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47(10):2550 – 2560.
4. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor

active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(12):4680–4686.

5. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

6. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antiviral Therapy*. 2010;15(7):1045–1052.

7. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raof A, de Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(9):561–574.

8. C. Scott, N. Khatib, M. Bower, B. G. Gazzard, and M. Nelson, "Etravirine use in clinical practice: 48-week data from a single-centre cohort," *Journal of the International AIDS Society*, vol. 11, supplement 1, article P49, 2008.

9. P. Echeverria, A. Bonjoch, J. Puig et al., "Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-infected subjects with viral suppression (ETRA-SWITCH STUDY)," in *Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC '11)*, September 2011.

10. P. Monteiro, I. Perez, M. Laguno et al., "Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no. 3, pp. 742–748, 2014.

11. R. Calin, L. Paris, A. Simon et al., "Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy," *Antiviral Therapy*, vol. 17, no. 8, pp. 1601–1604, 2012.

12 S. Nozza, L. Galli, F. Visco et al., "Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience," *AIDS*, vol. 24, no. 6, pp. 924–928, 2010.

13. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503-514.

14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) *JAMA*. 1986;256(20):2823–2828

15. Barragan P, Fisac C, Podzamczar D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Rev*. 2006;8(4):191–203

16. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, Hellmann NS and Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003.

17. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:29-38.

18. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:39-48

19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients:

pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

References

1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "HIV infection in adults", 2020

2. US Food and Drug Administration. Etravirine. accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187. Accessed August 2, 2021.

3. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47(10):2550–2560.

4. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(12):4680–4686.

5. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

6. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antiviral Therapy*. 2010;15(7):1045–1052.

7. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raof A, de Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(9):561–574.

8. C. Scott, N. Khatib, M. Bower, B. G. Gazzard, and M. Nelson, "Etravirine use in clinical practice: 48-week data from a single-centre cohort" *Journal of the International AIDS Society*, vol. 11, supplement 1, article P49, 2008.

9. P. Echeverria, A. Bonjoch, J. Puig et al., "Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-infected subjects with viral suppression (ETRA-SWITCH STUDY)," in *Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC '11)*, September 2011.

10. P. Monteiro, I. Perez, M. Laguno et al., "Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no. 3, pp. 742–748, 2014.

11. R. Calin, L. Paris, A. Simon et al., "Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy," *Antiviral Therapy*, vol. 17, no. 8, pp. 1601–1604, 2012.

12 S. Nozza, L. Galli, F. Visco et al., "Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience," *AIDS*, vol. 24, no. 6, pp. 924–928, 2010.

13. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503-514.

14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) *JAMA*. 1986;256(20):2823–2828

15. Barragan P, Fisac C, Podzamczek D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Rev.* 2006;8(4):191–203

16. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, Hellmann NS and Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003.

17. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29-38.

18. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39-48

19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS.* 2009;23(17):2289–2300.

Авторский коллектив:

Сизова Наталья Владимировна — заместитель по амбулаторно-поликлинической помощи Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8 (812)246-70-68, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8 (812)246-70-58, e-mail : svetlana.majorova11@jandex.ru

Аладина Яна Владимировна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-952-211-78-53, e-mail: yanaaladina@jandex.ru

Денисенко Лага Викторовна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-275-61-93, e-mail: zaches80@jandex.ru

