

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© А.В. Кравченко, В.Г. Канестри, 2013

А.В. КРАВЧЕНКО<sup>1,2</sup>, В.Г. КАНЕСТРИ<sup>1,2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА СЛИЯНИЯ ЭНФУВИРТИДА В СХЕМАХ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва;<sup>2</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

*Первым и в настоящее время единственным препаратом класса ингибиторов слияния ВИЧ с клеткой является препарат энфувиртид (ENF). Максимальная эффективность терапии больных ВИЧ-инфекцией, имевших резистентность вируса к ряду лекарственных препаратов, была получена при включении в схему антиретровирусной терапии (АРВТ) ENF в комбинации с препаратами ранее применявшихся классов, но имеющих иной спектр мутаций устойчивости вируса, либо новых классов антиретровирусных препаратов. Существующие рекомендации говорят о целесообразности назначения ENF пациентам при неэффективности двух и более предшествующих терапевтических режимов. Однако публикуется все больше данных о его применении в составе схемы АРВТ у отдельных категорий больных ВИЧ-инфекцией. Более быстрое снижение уровня РНК ВИЧ у пациентов, получавших ENF, и существенно более выраженный рост числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов позволяет использовать этот препарат у лиц с исходно очень низким (< 50 клеток/мкл) количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также у больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез).*

*Часто препятствием для назначения ENF является мнение врачей о наличии определенных трудностей в его приеме и негативного отношения пациентов к препаратам с инъекционным путем введения. Сравнительный анализ мнений врачей и пациентов относительно препарата ENF выявил несоответствие между восприятием назначения ENF врачом и пациентами и показал, что пациенты имеют более позитивное отношение к назначению данного препарата, чем ожидают врачи. Около 90% больных после 6 мес лечения ENF при оценке качества жизни выбрали варианты ответа «отлично», «очень хорошо» или «хорошо».*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, энфувиртид.

A.V. KRAVCHENKO<sup>1,2</sup>, V.G. KANESTRI<sup>1,2</sup>

## USE OF THE FUSION INHIBITOR ENFUVIRTIDE IN ANTIRETROVIRAL THERAPY REGIMENS FOR HIV-INFECTED PATIENTS

<sup>1</sup>Federal Scientific-and-Methodic Center for AIDS Prevention and Control, Moscow;<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow

*Enfuvirtide (ENF) is the first and now only drug from a class of cellular HIV fusion inhibitors. The highest therapeutic effectiveness was obtained in patients with HIV infection resistant to a number of drugs when the antiretroviral therapy (ARVT) regimen included ENF in combination with agents from previously used classes, but having another spectrum of virus resistance mutations or in combination with new classes of antiretroviral drugs. The existing recommendations suggest that it is advisable to use ENF in patients who had received two or more ineffective therapy regimens. However, there is more and more increasing evidence for its use as a component of an ARVT regimen for some categories of HIV-infected patients. A rapider decrease in HIV RNA levels in patients taking ENF and a substantially more marked increase in the count of CD4<sup>+</sup> lymphocytes permit the use of this drug in patients who had very low baseline CD4<sup>+</sup> lymphocyte counts (< 50 cells/ul) and in those with comorbidity (HIV infection and tuberculosis).*

*Physicians' opinion about some difficulties in its intake and patients' negative attitude towards agents to be injected is a common obstacle to the use of ENF. Comparative analysis of the opinions of physicians and patients on ENF revealed a discrepancy between the physician and patients in the perception of ENF use and showed that the patients had a more positive attitude towards the use of this drug than is expected by the physicians. About 90% of the patients appreciated their quality of life as excellent, very good, or good after 6 months of ENF treatment.*

**Key words:** HIV infection, antiretroviral therapy, enfuvirtide.

Практически во всех рекомендациях по проведению антиретровирусной терапии (АРВТ) взрослым больным ВИЧ-инфекцией указано, что назначение ингибитора слияния препарата энфувиртид (ENF) показано пациентам с предшествующей неэффективностью нескольких схем лечения [1–3].

Если неэффективность схемы терапии была обусловлена появлением мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРП), то наиболее рациональным подходом к преодолению устойчивости вируса является включение в состав новой схемы АРВТ (составленной на основании изучения мутаций резистентности) препаратов, относящихся к тем классам лекарственных средств, которые пациент уже получал, но с иным спектром мутаций лекарственной устойчивости, в сочетании с АРП новых классов [2, 4].

В России схемы первой и второй линии АРВТ у абсолютного большинства больных ВИЧ-инфекцией включают 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и третий препарат – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), либо ингибитор протеазы ВИЧ (ИП), усиленный ритонавиром [1]. Из препаратов группы ННИОТ наиболее часто пациентам назначают эфавиренз (EFV), существенно реже – невирапин (NVP), а из ИП – препараты лопинавир/ритонавир (LPV/r) и атазанавир + ритонавир (ATV/r), гораздо реже – саквинавир + ритонавир (SQV/r) или фосампренавир + ритонавир (FPV/r) [1].

При неэффективности схем первых линий АРВТ, содержащих ННИОТ, в резерве врачей остается препарат этравирин (ETR), к которому сохранена чувствительность вируса при наличии мутаций резистентности к EFV или NVP [5]. Если в состав схемы первых линий АРВТ были включены ИП, то в случае развития мутаций резистентности к этим препаратам в арсенале врача имеются препараты дарунавир (DRV) и типранавир (TPV), которые имеют иной спектр мутаций устойчивости и вполне успешно подавляют репликацию вируса, резистентного к большинству ИП [6, 7].

Разработка АРП новых классов является одним из наиболее перспективных направлений в терапии ВИЧ-инфекцией, особенно при наличии устойчивости вируса к ряду лекарственных средств. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы препараты, блокирующие процесс слияния вируса с клеткой [ингибитор процесса слияния – энфувиртид (ENF), ингибитор рецепторов CCR5 – маравирик (MVC)] и ингибитор интегразы вируса – ралтегравир (RAL).

Первым препаратом, относящимся к новому классу лекарственных средств (ингибиторам процесса присоединения вируса к клетке), является ENF, разрешенный к применению департаментом по контролю качества лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) с марта 2003 г. и зарегистрированный в России с 2005 г. ENF является инъекционным препаратом и представляет собой аналог участка HR2, который присоединяется к участку HR1 gp41 и таким образом блоки-

рует подтягивание вирусной частицы к клетке и слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной (процесс «фузии») [8].

В исследованиях TORO 1 и TORO 2, в которых приняли участие почти 1000 больных ВИЧ-инфекцией, сравнивали результаты терапии ENF в сочетании с оптимизированной АРВТ (ОТ) с результатами только ОТ [9]. Ранее пациенты уже получали АРП всех трех классов или у больных выявляли резистентность ВИЧ к АРП всех трех классов. Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2:1: в 1-й группе пациенты получали ENF (90 мг 2 раза в день подкожно) + ОТ, во 2-й группе – только ОТ.

Через 48 нед оценивали эффективность и безопасность терапии и, следуя дизайну исследования, всех пациентов из 2-й группы переводили на схему ENF + ОТ.

Спустя 48 нед лечения среди больных 1-й группы уровень РНК ВИЧ менее 400 и менее 50 копий/мл был зафиксирован соответственно у 34 и 23% пациентов, тогда как среди больных 2-й группы – у 13 и 8% ( $p < 0,0001$ ).

Прирост числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов спустя 48 нед терапии был равен 91 клетке/мкл у больных 1-й группы и 45 клеткам/мкл у пациентов 2-й группы ( $p < 0,0001$ ).

В результате проведенного исследования авторы выделили 4 прогностические критерия, оказывающие влияние на результат терапии:

- 1) исходное количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 100 клеток/мкл;
- 2) исходный уровень РНК ВИЧ менее 100 000 копий/мл;
- 3) использование в предыдущих схемах ВААРТ 10 и менее АРП;
- 4) наличие чувствительности ВИЧ к 2 и более АРП в схеме ОТ [9].

При наличии всех 4 прогностических критериев доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 400 копий/мл через 48 нед лечения составила 67% у пациентов 1-й группы и только у 43% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Введение препарата ENF переносилось в целом хорошо, хотя в течение первой недели терапии 98% пациентов отмечали, по крайней мере, 1 эпизод реакций в месте инъекции препарата. В абсолютном большинстве случаев реакции в местах инъекций были легкой или умеренной степени выраженности. Применение препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств в значительной степени уменьшало болевой синдром и чувство дискомфорта.

Максимальная эффективность терапии больных ВИЧ-инфекцией, имевших резистентность вируса к ряду лекарственных препаратов, была получена при включении в схему АРВТ ENF в комбинации с препаратами ранее применявшихся классов, но имеющих иной спектр мутаций устойчивости вируса, либо новых классов АРП. В исследованиях POWER 1–2 и DUET 1–2 добавление к схемам АРВТ, включавшим ИП ВИЧ DRV или ННИОТ ETR, препарата ENF повысило эффективность

терапии (доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл через 48 нед лечения) с 44 и 59% до 58 и 71% соответственно [5, 6]. Сочетание в первые назначенных препаратов ENF и MVC (исследование MOTIVATE 1–2) увеличило долю больных с неопределяемой вирусной нагрузкой (менее 50 копий/мл) с 32 до 61% [10]. При комбинации ингибитора интегразы ВИЧ RAL и ENF через 48 нед лечения доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила 80%, а добавление к этим препаратам DRV (ИП с иным спектром мутаций резистентности) позволило увеличить эффективность лечения у больных с неоднократной неудачей предыдущей терапии до 89% [11].

Перспективным является и сочетание ENF с препаратом элвитегравир (EVG, новый ингибитор интегразы ВИЧ), поскольку уже через 16 нед лечения у 74% больных ВИЧ-инфекцией уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл [12].

Проведенное в Российской Федерации исследование показало высокую эффективность и безопасность ENF в составе схемы АРВТ у пациентов, ранее получавших различные терапевтические режимы [13]. Снижение РНК ВИЧ до неопределяемых значений (менее 400 копий/мл) через 3 мес терапии имело высокое прогностическое значение относительно результата лечения в течение года. Так, после 48 нед терапии прирост количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки к 12 нед лечения, составил 143 клетки/мкл, тогда как у больных с уровнем РНК ВИЧ более 400 копий/мл прироста количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не наблюдали ( $p < 0,001$ ).

У больных ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к АРП эффективность так называемых «схем спасения», включающих ENF, может увеличиваться при наличии исходно более высокого количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, чем у пациентов с крайне низким иммунным статусом. Так, у больных с исходным содержанием CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 11% по медиане (абсолютное количество 129 клеток/мкл) через 48 нед терапии прирост медианы процентного содержания составил 4% (+141 клетка/мкл), тогда как у пациентов с исходно более низкими показателями (5,5% и 85 клеток/мкл соответственно) динамика изменения числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов была достоверно хуже (+1,5% и -2 клетки/мкл;  $p < 0,001$ ) [13].

Под нашим наблюдением находилось 5 больных ВИЧ-инфекцией, у которых длительность терапии ENF в составе схемы АРВТ составляла от 18 до 60 мес. У 4 из 5 пациентов ENF был включен в схему АРВТ после получения данных о резистентности вируса к АРВП. У 1 больного ENF был добавлен к схеме АРВТ в связи с отсутствием роста количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при неопределяемом уровне РНК ВИЧ. До начала терапии ENF количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составляло от 25 до 161 клетки/мкл. Через 12 мес лечения количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов колебалось в пределах 122–352 клеток/мкл (прирост составил 32–242 клетки/мкл). Через 18–24 мес терапии число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов

возросло до 197–415 клеток/мкл (+69–305 клеток/мкл по сравнению с исходными данными). Уровень РНК ВИЧ был менее 40 копий/мл у 4 из 5 больных (в том числе и у пациента с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки до начала терапии ENF). 2 больным после 18 мес успешной терапии ENF был отменен, а 3 пациента завершили 36 мес лечения (1 из них – 60 мес). Через 36 нед терапии ENF в составе схемы АРВТ количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов было равно 270–438 клеток/мкл, а уровень РНК ВИЧ был менее 40 копий/мл у 2 из 3 пациентов. У пациента, получающего ENF в течение 60 мес, сохраняется стойкое подавление репликации РНК ВИЧ (менее 40 копий/мл), а количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов колеблется около 300 клеток/мкл.

В швейцарском исследовании препарат ENF в сочетании с ОТ был назначен 151 больному ВИЧ-инфекцией, ранее получавшему АРВТ [14]. На момент изменения схемы АРВТ среднее количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов было 108 клеток/мкл, а средний уровень РНК ВИЧ составлял 4,7 log<sub>10</sub> копий/мл. Через 12 мес терапии у 57,6% больных ВИЧ-инфекцией, продолжавших получать ENF, уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл, а среднее количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов было равно 254 клеткам/мкл. Через 24 и 36 мес АРВТ неопределяемый уровень вирусной нагрузки сохранялся соответственно у 61,3 и 64,4% больных. У 82 пациентов отметили прерывание терапии ENF: у 18 (22%) человек была отмена АРВТ, а у 36 (43,9%) – изменение схемы АРВТ с заменой ENF на другой препарат (DRV, MVC или RAL). Основной (49,1%) причиной отмены ENF был выбор пациента. У 15,1% больных ENF отменяли из-за развития нежелательных явлений и только у 5,3% пациентов – вследствие вирусологической неудачи лечения. В 45 случаях отмена ENF была в течение первых 12 мес терапии. В группе больных, прервавших терапию ENF, доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл была существенно меньше: через 12 мес – 39,6%, через 24 мес – 37,7%, через 36 мес – 27,2%.

Проведенный авторами многофакторный анализ показал, что наибольшие шансы достичь полного подавления репликации вируса имели пациенты, имевшие исходный уровень РНК ВИЧ менее 100 000 копий/мл и получавшие в составе схемы АРВТ усиленные ритонавиром ИП (DRV или TPV) в сочетании с ENF [14].

Несмотря на то, что в соответствии с существующими рекомендациями ингибитор слияния препарат ENF целесообразно назначать пациентам при неэффективности, по крайней мере, двух и более предшествующих терапевтических режимов [1–3], в последние годы обсуждается возможность назначения его в составе схемы АРВТ у отдельных категорий больных ВИЧ-инфекцией. К таким пациентам относят лиц с исходно очень низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез).

В Италии проведено пилотное исследование по оценке эффективности схемы АРВТ первой



линии у больных с исходно очень низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при дополнительном назначении пациентам ENF, по крайней мере, в течение первых 24 нед лечения [15]. 22 пациента были рандомизированы (1:1) в 2 группы. Больные 1-й группы, получали стандартную схему АРВТ (2 НИОТ + LPV/r); пациентам 2-й группы помимо вышеуказанных АРП был назначен ENF в дозе 90 мкг 2 раза в сутки в виде подкожных инъекций. 91% пациентов получал TDF/FTC, 9% – ZDV/3TC. Длительность терапии ENF составляла как минимум 24 нед или пока не было достигнуто снижение уровня РНК ВИЧ менее 50 копий/мл. 48 нед терапии завершили 19 больных (2 пациента потеряны из-под наблюдения, 1 больной в группе сравнения выбыл через 4 мес из-за туберкулеза).

До начала лечения медиана количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов 2-й группы составила 20 клеток/мкл (3,3%), в группе сравнения – 16 клеток/мкл (3,1%), медиана уровня РНК ВИЧ – 5,77 и 5,39 log<sub>10</sub> копий/мл соответственно.

Через 4 нед АРВТ отметили снижение уровня РНК ВИЧ у больных обеих групп соответственно на 2,2 и 3,0 lg копий/мл ( $p=0,04$ ). К 24 и 48 нед терапии доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила у пациентов 1-й группы соответственно 55,5 и 89%, 2-й группы – 80 и 80%.

Более быстрая динамика снижения уровня вирусной нагрузки у пациентов, получавших ENF, обусловила существенно более выраженную положительную динамику роста числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. У больных 1-й группы медиана количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов через 8 и 24 нед терапии была равна 67,5 и 140 клеток/мкл, тогда как у пациентов 2-й группы – 191,5 и 240 клеток/мкл ( $p = 0,007$ ). Через 48 нед АРВТ различия в количестве CD4<sup>+</sup>-клеток сохранялись (179 и 251 клетка/мкл;  $p = 0,014$ ). Необходимо отметить, что в группе больных, получавших ENF, был существенно короче период до достижения уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 200 клеток/мкл (18 и 48 нед соответственно;  $p = 0,01$ ). Через 24 и 48 нед АРВТ доля больных с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 200 клеток/мкл во 2-й группе была равна 64 и 73%, тогда в 1-й группе – 9 и 36% соответственно. Несмотря на более существенный и быстрый рост числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных 2-й группы частота развития синдрома восстановления системы иммунитета у пациентов обеих групп не отличалась (по 2 случая в каждой группе). Авторы исследования полагают, что стратегия индукционного использования ENF в дополнение к традиционной схеме АРВТ у ряда пациентов может иметь определенные преимущества [15].

Нами было проведено сравнение эффективности и безопасности применения схем АРВТ, включавших и не включавших ENF, у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [16].

81 больной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом был распределен на 2 группы. 1-ю группу составили 26 пациентов, которым к стандартной схеме АРВТ, включавшей 2 препарата из группы НИОТ

и 1 «усиленный» ритонавиром ИП или ННИОТ, был добавлен препарат ENF. Во 2-ю группу были включены 55 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших стандартную схему АРВТ. Данное исследование не было рандомизированным и проведено в условиях реальной клинической практики. Все пациенты получали противотуберкулезную терапию, содержащую рифабутин.

Включение в схемы АРВТ препарата ENF способствовало увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Через 24 нед лечения при оценке вирусологической эффективности АРВТ, учитывающей всех пациентов, начавших терапию (ИТТ-анализ; выбывшие или умершие пациенты приравнивались к неудаче лечения), среди больных 1-й группы неопределяемый уровень РНК ВИЧ был зарегистрирован в 76% случаев, а среди больных 2-й группы – только в 50% ( $p < 0,05$ ). Прирост медианы количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов спустя 24 нед АРВТ составил 110 клеток/мкл у пациентов 1-й группы и 69 клеток/мкл у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Приверженность пациентов АРВТ в течение 24 нед лечения существенно не отличалась у больных обеих групп, однако среди пациентов 1-й группы с уровнем приверженности менее 95% доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой была выше. Добавление к стандартной схеме АРВТ препарата ENF существенно не влияло на частоту развития клинических или лабораторных нежелательных явлений, обусловленных лечением [16].

Часто препятствием для назначения ENF является мнение врачей о наличии определенных трудностей в приеме этого препарата и негативного отношения пациентов к препаратам с инъекционным путем введения.

Для оценки мотивации и препятствий применения препарата ENF было проведено исследование в странах Европейского союза (Германии, Франции, Италии, Испании, Англии) и США [17]. В исследовании приняли участие 499 врачей, назначавших АРВТ, и 603 больных ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ не менее 3 лет. До включения в исследование пациенты получали не менее 8 АРВП и имели устойчивость ВИЧ к препаратам 3 основных классов (НИОТ, ННИОТ, ИП). Особенностью терапии ENF является необходимость инъекционного пути введения препарата самостоятельно пациентом 2 раза в сутки. Оценивали положительные и отрицательные стороны использования ENF в сравнении со схемами АРТ только с пероральным приемом. Также сравнивали мнения врачей и пациентов относительно преимуществ и барьеров для применения ENF.

При опросе врачей были выявлены следующие препятствия для назначения ENF:

- назначение ENF может быть негативно воспринято пациентом, что приведет к отказу от терапии и плохой приверженности;
- применение ENF потребует слишком больших затрат времени и сил пациента;

- врачи не всегда уверены в эффективности применения ENF на практике;
- опасение, что назначение ENF уменьшит доверие пациента к врачу.

Основные препятствия для назначения ENF, обнаруженные при опросе больных ВИЧ-инфекцией:

- боязнь инъекций;
- увеличение риска «разоблачения» заболевания;
- неудобство самостоятельных инъекций препарата;
- наличие реакции в месте инъекции препарата.

Сравнительный анализ мнений врачей и пациентов относительно препарата ENF выявил несоответствие между восприятием назначения ENF врачом и пациентами и показал, что пациенты имеют более позитивное отношение к назначению данного препарата, чем ожидают врачи. Несмотря на то, что назначение ENF с врачом обсуждали лишь 28% больных, предложение о терапии этим препаратом приняли бы 76% пациентов. Недостаточное обсуждение с пациентом особенностей лечения ENF привело к тому, что только 35% пациентов считают, что лечение ENF может иметь преимущества перед другими АРП, хотя в эффективности схем АРВТ, включающих ENF, абсолютно уверены 76% врачей.

По мнению 50% врачей, назначение ENF может привести к снижению приверженности к терапии, тогда как 73% больных уверены, что такая терапия никак не повлияет на приверженность. 40% врачей уверены в отрицательном отношении пациентов к лечению ENF, но только 30% больных считают, что негативная сторона ENF перевешивает его положительные качества. Опасаясь за снижение доверия пациента к врачу, всего лишь 8% специалистов предпочли бы назначение ENF режимам АРВТ с пероральным приемом лекарств. В противоположность этому мнению 85% больных считают, что назначение препарата с инъекционным путем введения не снизит их доверие к лечащему врачу [17].

В исследовании ESPPE, проведенном в Испании, приняли участие 103 больных ВИЧ-инфекцией с отсутствием клинических проявлений заболевания, соответствующих стадии СПИДа, и имевших количество  $CD4^+$ -лимфоцитов более 100 клеток/мкл на момент добавления к схеме АРВТ препарата ENF [18]. Целью исследования была оценка эффективности схемы АРВТ, усиленной ENF, а также восприятие пациентами применения инъекционной формы препарата.

На момент начала схемы АРВТ с ENF среднее количество  $CD4^+$ -лимфоцитов составляло 335 клеток/мкл, только у 6,8% больных уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл. Ранее у 56,3% пациентов был установлен диагноз СПИДа. Медиана длительности АРВТ составляла 7,9 лет, а количество ранее принимаемых препаратов не превышало 10. Помимо ENF больные получали в составе схемы АРВТ не менее 2 активных препаратов. Прервали лечение 14 пациентов: 6 боль-

ных вследствие развития нежелательных явлений, 5 — из-за неприверженности к лечению, по 1 — в связи с вирусологической неудачей и структурным прерыванием терапии, 1 — вследствие летального исхода, не связанного с ВИЧ-инфекцией.

Спустя 24 нед после изменения схемы АРВТ среднее количество  $CD4^+$ -лимфоцитов увеличилось на 121 клетку/мкл ( $p < 0,05$ ), а доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл возросла до 63% ( $p < 0,001$ ).

Опрос пациентов показал, что через 6 мес лечения более 89% больных оценили все пункты, касающиеся качества жизни, на «отлично», «очень хорошо» или «хорошо». Индекс удовлетворенности лечением по визуальной аналоговой шкале в среднем был равен 8,1 из 10.

87% пациентов сообщили, что инъекции ENF не влияли или изредка влияли на их ежедневную активность. 80% больных отметили, что использование ENF не оказывало влияния на ежедневное приготовление еды и принятие водных процедур, а 60% — на сон, рабочую активность, посещение школы, прогулки и сексуальную активность. Не испытывали трудностей при подготовке инъекций ENF, разведении препарата, наполнении шприцев 80% пациентов. 68,3% больных не испытывали трудностей при самостоятельных инъекциях ENF [18].

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют, что включение в состав схем АРВТ препарата ENF повышает эффективность лечения больных с множественной резистентностью ВИЧ. Оптимальным выбором терапии является включение в схему АРВТ препаратов новых лекарственных групп (ENF, MVC, RAL) в сочетании с препаратами уже применявшихся классов, но имеющих другой спектр мутаций резистентности (DRV, ETR). ENF обладает синергичным действием со всеми указанными препаратами.

Проведенные пилотные исследования эффективности и безопасности использования ENF в составе схем АРВТ у особых категорий больных ВИЧ-инфекцией (пациенты с очень низким исходным количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов, больные ВИЧ-инфекцией и туберкулезом) показали, что подобный терапевтический подход перспективен, однако для включения таких схем в рекомендации по АРВТ необходимо проведение расширенных клинических исследований.

При оценке мнения пациентов и врачей о положительных и отрицательных сторонах применения препарата ENF в виде инъекций было обнаружено, что имеют место существенные различия между восприятием препарата больными ВИЧ-инфекцией и их лечащими врачами. Большинство пациентов позитивно относятся к лечению ENF и считают, что назначение этого препарата никак не влияет на приверженность к лечению. Почти 90% больных после 6 мес лечения ENF при оценке качества жизни выбрали варианты ответа «отлично», «очень хорошо» или «хорошо».

## Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. инфекц. болезн. Актуал. вопр. 2012; 6, приложение. 28 с.
2. 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) March 27, 2012 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
3. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 6.1; November, 2012). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>).
4. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2012. 528 с.
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. Clotet B., Bellos N., Molina J.M. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369(9568): 1169–1178.
7. Farthing C., Ward D., Hicks C., et al. Tipranavir/r demonstrates superior and durable treatment response compared with comparator PI/r in highly treatment experienced (HTE) patients: Week 96 RESIST 1 and 2 Results. 46th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). San Francisco, USA, 2006. Abstract H-1385.
8. Кравченко А.В. Новые направления антиретровирусной терапии. Медицинская кафедра 2005; 3(15): 61–69.
9. Arasteh R., Lazzarin A., Clotet B. et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 2004. Abstract MoOrB1058.
10. Fatkenheuer G., Nelson M., Lazzarin A., et al. Subgroup analyses of Maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.* 2008; 359(14): 1442–1455.
11. Cooper D.A., Steigbigel R.T., Gatell J.M. et al. Subgroup and Resistance Analyses of Raltegravir for Resistant HIV-1 Infection. *New Engl. J. Med.* 2008; 359(4): 355–365.
12. Stanfield-Oakley SA. et al. 47th ICAAC, 2007. Poster H-1051.
13. Кравченко А.В., Голохвастова Е.Л., Виноградова Е.Н. и др. Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2008; 3: 51–54.
14. Elzi L., Kaufmann G., Weber R. et al. Discontinuation of Enfuvirtide in Heavily Pretreated HIV-infected Individuals. *HIV Clin. Trials.* 2009; 10(4): 207–214.
15. Bonora S., Calcagno A., Cometto C. et al. Short-term additional enfuvirtide therapy is associated with a greater immunological recovery in HIV very late presenters: a controlled pilot study. *Infection* 2012; 40(1): 69–75.
16. Кравченко А.В., Кузнецова А.В., Козырев О.А. и др. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2010; 2(4): 35–41.
17. Horne R., Kovacs C., Katlama C. et al. Prescribing and using self-injectable antiretrovirals: How concordant are physician and patient perspectives? *AIDS Research and Therapy* 2009; 6:2 doi:10.1186/1742-6405-6-2.
18. Pulido F., Del Pozo M.A., Fernández-Guerrero M. et al., Patients' Perception and Effectiveness of a Treatment Containing Enfuvirtide When Used in HIV-Infected Patients Without Very Advanced Disease. *HIV Clin. Trials* 2008; 9(2): 83–90.

Поступила 28.12.12

## Для корреспонденции:

**Кравченко Алексей Викторович** — д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. СНИО эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
 Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д.15, корп. 2  
 Телефон: +7(495) 366-05-18  
 E-mail: [kravtchenko@hivrussia.net](mailto:kravtchenko@hivrussia.net)  
**For correspondence:** Aleksey V. Kravchenko, [kravtchenko@hivrussia.net](mailto:kravtchenko@hivrussia.net)

## Сведения об авторах:

**Канестри Вероника Геннадиевна** — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. СНИО эпидемиологии и профилактики СПИДа Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; [kanestri@yandex.ru](mailto:kanestri@yandex.ru)