

ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ ВИЧ АТАЗАНАВИР В СХЕМАХ ПЕРВОЙ ЛИНИИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Кравченко

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом
ФГУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
Кафедра патологической анатомии МГМСУ, Москва

В статье представлены результаты исследования CASTLE, включившем 883 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусной терапии (APBT), в котором сравнивали эффективность и безопасность двух схем APBT, включавших 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ): тенофовир (TDF) и эмтрицитабин (FTC), а также "усиленный" ингибитор протеазы (ИП) ВИЧ: атазанавир/ритонавир (ATV/r) или лопинавир/ритонавир (LPV/r). Через 96 недель лечения вирусологическая эффективность схемы на основе ATV/r была несколько выше (особенно у пациентов с исходно низким числом CD4-лимфоцитов), чем схемы на основе LPV/r, поскольку при применении последней схемы была выше доля пациентов, выбывших из исследования. Иммунологическая эффективность двух схем APBT также была сопоставимой. Частота развития вирусологической неудачи лечения была невысокой в обеих группах пациентов, а развитие резистентности ВИЧ (в основном к FTC) регистрировали лишь у единичных пациентов. Переносимость обеих схем APBT была неплохой, однако у пациентов, получавших ATV/r, частота развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была существенно ниже. Применение схемы APBT на основе ATV/r оказывало значительно меньшее влияние на параметры липидов крови. Результаты исследования CASTLE убедительно показали, что режим APBT с однократным приемом препаратов в сутки, включающий TDF/FTC и ATV/r, может быть схемой выбора для больных ВИЧ-инфекцией, впервые получающих APBT.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, вирусологическая эффективность, иммунологическая эффективность

В октябре и ноябре 2008 г. были опубликованы последние европейские и американские редакции рекомендаций по применению антиретровирусной терапии (APBT) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией [3, 4]. Изменения в существующие рекомендации специалисты вносят по мере опубликования результатов исследований эффективности и безопасности различных схем APBT. Новые редакции рекомендаций публикуют, как правило, ежегодно, а иногда и два раза в год [2]. В рекомендациях как США, так и Евросоюза в состав предпочтительной схемы APBT первой линии предлагают включать два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ и один "усиленный" ингибитор протеазы (ИП) ВИЧ либо ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИИОТ) ВИЧ – эфавиренз.

В большинстве сравнительных исследований эффективности применения схем APBT первой линии, включавших различные "усиленные" ИП, была продемонстрирована их равная эффективность [2].

В рекомендациях США предпочтение отдают режимам, включающим атазанавир, дарунавир, лопинавир и фосампренавир. При этом препараты атазанавир и дарунавир рекомендуется принимать 1 раз в сутки, фосампренавир – 2 раза в сутки, а лопинавир – 1 или 2 раза в сутки [4]. Схемы APBT, содержащие саквинавир/ритонавир, а также препараты атазанавир и фосампренавир, применяемые без усиления ритонавиром, специалисты США относят к альтернативным режимам. Также в качестве альтернативного режима они рекомендуют использовать фосампренавир, "усиленный" ритонавиром, при приеме его 1 раз в сутки.

В рекомендациях европейских экспертов препарат дарунавир, "усиленный" ритонавиром, отнесен к альтернативным режимам, тогда как саквинавир/ритонавир включен в список рекомендуемых режимов [3]. Кроме того, европейские специалисты не рассматривают возможность использования ИП (атазанавира и фосампренавира) без усиления малыми дозами ритонавира. В российских рекомендациях схемы APBT, включающие ИП, "уси-

ленные" или "не усиленные" ритонавиром, состоят в перечне альтернативных режимов (для особых категорий пациентов) [1].

В качестве особых категорий пациентов, которым целесообразно назначать альтернативные режимы APBT первой линии, в российских рекомендациях выделяют:

- беременных женщин;
- пациентов старшего возраста (старше 50 лет);
- больных, страдающих хроническими вирусными гепатитами (особенно при уровнях аминотрансфераз, в 2,5 раза превышающих верхнюю границу нормальных значений);
- пациентов, имеющих нарушения липидного и углеводного обменов;
- больных с очень низким числом CD4-лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл) [1].

Так, например, пациентам старшего возраста, а также больным, имеющим нарушения липидного и/или углеводного обменов, в состав схемы ВААРТ целесообразно включать атазанавир, "усиленный" ритонавиром (300/100 мг 1 раз в сутки). В российских рекомендациях предусмотрено применение

атазанавира и без “усиления” ритонавиром (400 мг 1 раз в сутки) [1].

Включение того или иного антиретровирусного препарата в состав рекомендуемой или альтернативной схемы APBT первой линии основывается на результатах опубликованных исследований. Так, если в Европейских рекомендациях 2007 г. препарат атазанавир, “усиленный” ритонавиром, был отнесен к альтернативным режимам APBT, то после опубликования результатов исследования CASTLE в рекомендациях от октября 2008 г. этот препарат был включен в перечень предпочтительных схем APBT первой линии [3].

Исследование CASTLE

Международное рандомизированное открытое исследование CASTLE (AI424-138) эффективности и безопасности применения 1 раз в сутки препарата атазанавир, “усиленного” ритонавиром (ATV/r), по сравнению со схемой лопинавир/ритонавир (LPV/r), применяемой 2 раза в сутки. Обе схемы APBT включали два препарата из группы НИОТ (тенофовир – TDF и эмтрицитабин – FTC) в виде комбинированного препарата. Исследование проходило в 134 центрах 29 стран Европы, Латинской Америки, Африки и Азии [5, 6].

Целью исследования было сравнение эффективности двух схем APBT. Согласно нулевой гипотезе исследования эффективность схемы APBT, включающей ATV/r с однократным приемом в сутки, не превосходит эффективность схемы, содержащей LPV/r с приемом 2 раза в сутки (различия в эффективности менее 10 %).

Больные ВИЧ-инфекцией (n = 883), ранее не получавшие APBT, были ран-

домизированы в две группы: 440 пациентов, которым было назначено ATV/r (300/100 мг 1 раза в сутки), составили 1-ю группу, а 443 пациента, получавшие LPV/r в капсулах (400/100 мг 2 раза в сутки), – 2-ю группу. Через 48 недель терапии и позже 39 больных 2-й группы перешли с приема LPV/r в капсулах на таблетированную форму препарата. В исследование включили больных ВИЧ-инфекцией с уровнем РНК ВИЧ, равным или превышающим 5000 копий/мл, вне зависимости от числа CD4-лимфоцитов.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл через 48 недель терапии при использовании ITT (Intent To Treat) анализа подтвержденного вирусологического ответа. Учитывали всех больных, включенных в исследование; выбывшие пациенты приравнивались к неудаче терапии. Кроме того, учитывали время до потери вирусологического ответа (ITT-TLOVR, РНК ВИЧ > 50 копий/мл после достигнутого снижения вирусной нагрузки до неопределенных значений) и долю пациентов с вирусологическим ответом среди больных, завершивших исследование (OT-анализ).

Вторичными конечными точками исследования были:

- доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 96 недель терапии;
- прирост абсолютного числа CD4-лимфоцитов через 96 недель терапии по сравнению с исходным числом;
- доля пациентов с вирусологической неудачей лечения, результаты тестов исследования резистентности ВИЧ (гено- и фенотипирование) до и после лечения;

- частота развития и спектр нежелательных явлений (НЯ);
- частота и выраженность изменения уровней липидов крови натощак согласно программе NCEP (National Cholesterol Education Program).

Кроме того, пациенты обеих групп были стратифицированы в зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки (ВН больше или меньше 100000 копий/мл) и географического региона.

В табл. 1 представлены исходные характеристики пациентов обеих групп, по которым они практически не различались. У половины пациентов до начала лечения регистрировали высокий уровень ВН (РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл). У 66 % пациентов был обнаружен ВИЧ-1 субтипа В.

Через 48 недель лечения у 78 % больных 1-й группы и 76 % – 2-й уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл (ITT-анализ). Ответ на лечение был сопоставим и в подгруппах больных с исходным уровнем ВН > 100000 копий/мл или < 100000 копий/мл. Таким образом, доказано, что режим APBT на основе ATV/r также эффективен, как и режим на основе LPV/r. Увеличение числа CD4-лимфоцитов по сравнению с исходным числом также было сравнимым в обеих группах: средний прирост CD4-лимфоцитов составил 203 клетки/мкл в 1-й группе пациентов и 219 клеток/мкл – во 2-й (абсолютная разница – 16,4; 95 % доверительный интервал [ДИ] – 35,9–3,1). Прервали лечение 9 % пациентов, получавших ATV/r, и 13 % – LPV/r. В каждой группе умерли по 4 пациента [5].

Причины для прекращения терапии определены исследователями, а не

Таблица 1. Данные пациентов до начала APBT

Параметры	Показатели	
	ATV/r (n = 440)	LPV/r (n = 443)
Мужчины, %	69	69
Возраст, медиана, годы (разброс)	34 (19–72)	36 (19–71)
Стадия С (классификация CDC), %	4	5
РНК ВИЧ, медиана, log10 копий/мл (разброс)	5,01 (2,60–5,88)	4,96 (3,32–5,88)
РНК ВИЧ > 100000 копий/мл, %	51	51
CD4-лимфоциты, медиана (разброс), клеток/мкл	205 (2–794)	204 (4–810)
CD4-лимфоциты < 50 клеток/мкл, %	13	11
Ко-инфекция HBV/HCV, %	14	12

Примечание. CDC – Center Diseases Control; HBV/HCV – гепатит вирусный В/гепатит вирусный С.

установлены протоколом. Частота НЯ, обусловивших прекращение лечения, была низкой в обеих группах – 2 % для ATV/g и 3 % для LPV/g. В обеих группах 1 % пациентов вышли из-под наблюдения. Лечение было прекращено в связи с недостаточной эффективностью в 1 и 2 % случаев соответственно. Низкую приверженность терапии отметили у 1 и 2 % больных, а менее 1 и 3 % соответственно отозвали свое информированное согласие.

В табл. 2 представлены данные об эффективности терапии через 96 недель лечения. У больных, получавших ATV/g, к этому сроку вирусологическая эффективность схемы APBT была несколько выше. Доля пациентов с неопределенным уровнем РНК ВИЧ (< 50 копий/мл) составила 74 % у больных 1-й и 68 % – 2-й группы ($p < 0,05$). Анализ вирусологической эффективности лечения в зависимости от исходного числа CD4-лимфоцитов позволил выявить наибольшие различия у пациентов обеих групп. Так, у больных с числом CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл до начала лечения через 2 года терапии по схеме APBT, включавшей ATV/g, в 78 % случаев уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл, тогда как у больных, получавших LPV/g, – только в 58 % (ITT-анализ).

Подобные различия в эффективности терапии двух групп пациентов связаны с большей частотой прерывания лечения у больных 2-й группы. Среди пациентов с исходно низким содержанием CD4-лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл) частота выбывания из исследования составила 16 и 33 % соответственно. Анализ вирусологической эффективности среди всех пациентов, завершивших 96 недель лечения (OT-анализ), показал равную

эффективность обеих терапевтических режимов (89 и 88 % пациентов соответственно имели уровень РНК менее 50 копий/мл) [6].

Частота вирусологической неудачи лечения (отсутствие снижения ВН до неопределенных значений или повышение ее после достижения уровня менее 50 копий/мл) составила 6 % среди больных 1-й группы и 7 % – 2-й (28 и 29 пациентов соответственно).

У 26 больных каждой группы, имевших вирусологическую неудачу лечения, оценка резистентности ВИЧ методом генотипирования была проведена как до начала APBT, так и после 96 недель терапии [6]. Лишь у одного больного, получавшего лечение ATV/g, зарегистрировано появление главных мутаций к ИП (V32I, M46I, L90M). У одного пациента 2-й группы до начала терапии выявлены главные и малые мутации к ИП (V32I, I54IV, V82VA, L90M L10LI, A71I, G73GS, L89V), а также снижение чувствительности ВИЧ к лопинавиру (LPV FC 6,09) методом фенотипирования. Появившиеся в процессе лечения дополнительные малые мутации к ИП (L10V, V11I) привели к развитию резистентности ВИЧ к лопинавиру (LPV FC 69). Наиболее часто обнаруживали мутацию M184I/V в гене обратной транскриптазы ВИЧ (у 5 и 7 больных соответственно), обуславливающую развитие резистентности вируса к ламивудину и FTC. Кроме того, еще у одного пациента 1-й группы выявили мутацию K65R, обеспечивающую устойчивость ВИЧ к TDF.

Увеличение числа CD4-лимфоцитов через 96 недель лечения (по сравнению с исходными данными) составило в среднем 268 и 290 клеток/мкл соответственно (разница – 21,2 клетки/мкл; 95 % ДИ – 43,3–0,9) [6].

Таблица 2. Эффективность APBT через 96 недель лечения (в %)

Доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл, %	ATV/g	LPV/g
Все больные	74	68
Различие в эффективности (95 % ДИ)	6,1 (0,3–12,0; $p < 0,05$)	
В зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ:		
- РНК ВИЧ < 100000 копий/мл	75	70
- РНК ВИЧ ≥ 100000 копий/мл	74	66
В зависимости от исходного числа CD4-лимфоцитов:		
- < 50 клеток/мкл	78	58
- 50–100 клеток/мкл	71	69
- 100–200 клеток/мкл	71	70
- ≥ 200 клеток/мкл	76	69

Переносимость схем APBT в целом была неплохой. Серьезные НЯ имели место у 63 (14 %) пациентов 1-й группы и 50 (11 %) – 2-й. Прервали лечение к 96-й неделе исследования в силу различных причин 16 и 21 % пациентов соответственно. Вместе с тем из-за развития НЯ прекратили лечение только 13 пациентов 1-й группы и 22 – 2-й. Нежелательные явления II–IV степени тяжести имели место у 30–32 % больных обеих групп. У 4 % пациентов 1-й группы отмечено появление желтушного окрашивания кожных покровов (у больных 2-й группы не наблюдали). Повышение уровня общего билирубина III/IV степени токсичности (в 2,5 раза выше верхней границы нормы) зарегистрировано у 44 % пациентов, получавших ATV/g (у больных 2-й группы – менее 1 %). Вместе с тем только три пациента прекратили терапию из-за развития желтухи или гипербилирубинемии, причем во всех случаях это произошло до 48-й недели APBT [6].

В группе больных, леченных LPV/g, наиболее частым НЯ была диарея. Так, диарею II–IV степени тяжести наблюдали у 12 % пациентов 2-й группы и лишь у 2 % – 1-й. Прекратили лечение из-за развития диареи 7 больных 2-й группы, причем 2 человека – после 48 недель терапии. Вынуждены были принимать антидиарейные препараты 96 (22 %) пациентов 2-й группы. Среди больных 1-й группы таких больных было существенно меньше – 39 (9 %) человек.

Жалобы на появление тошноты предъявили 4 и 8 % больных соответственно. Повышение уровней аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы III и более степеней токсичности (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) обнаружили у 3 % больных, получавших ATV/g и 1–2 % – леченных LPV/g.

Наиболее существенные различия между пациентами обеих групп были выявлены в показателях липидного обмена. Так, через 96 недель лечения повышение уровня холестерина ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,22$ ммоль/л) имело место у 11 % больных 1-й группы и 25 % – 2-й, а уровня триглицеридов \geq

Таблица 3. Изменение уровней липидов крови через 96 недель АРВТ

Липиды	Изменение средних уровней липидов через 96 недель АРВТ по сравнению с исходными значениями, %		Различия между группами, % (95 % ДИ)	p
	ATV/g	LPV/g		
Холестерин	13	25	-8,9 (от -11,6 до -6,1)	< 0,0001
ЛПНП	14	17	-1,7 (от -5,9 до 2,6)	> 0,05
ЛПВП	21	29	-5,5 (от -10,0 до -0,8)	> 0,05
Не-ЛПВП	11	23	-9,7 (от -13,0 до -6,3)	< 0,0001
Триглицериды	13	50	-24,5 (от -29,9 до -18,8)	< 0,0001

751 мг/дл ($\geq 8,49$ ммоль/л) – менее чем у 1 и 4 % соответственно [6].

В табл. 3 представлены данные динамики уровней липидов крови в процессе АРВТ. У больных 1-й группы увеличение средних уровней холестерина, не липопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП – разница между уровнем общего холестерина и уровнем холестерина ЛПВП) и триглицеридов было значительно менее выраженным ($p < 0,0001$), чем у пациентов 2-й группы. В то же время достоверных различий в изменении содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП у больных обеих групп зарегистрировано не было.

Увеличение уровней липидов, исследованных натощак, на одну и более категории в соответствии с национальной образовательной программой США по холестерину NCEP среди больных, получавших ATV/g, имело место в 16 % (холестерин), 32 % (ЛПНП) и 23 % случаев (триглицериды), тогда как у пациентов, получавших LPV/g, – в 29, 40 и 49 % случаев соответственно.

Среди больных 1-й группы спустя 2 года лечения доля пациентов, имевших повышенный индекс атерогенности (соотношение холестерина и ЛПВП более 5), уменьшилась с 23 до 17 %, тогда как у больных 2-й группы доля таких пациентов не изменилась (27 %). В процессе АРВТ 2 и 9 % пациентов обеих групп были назначены липидснижающие препараты.

Заключение

Схема АРВТ, включающая два НИОТ (TDF + FTC) и “усиленная” ритонавиром атазанавир, с однократным приемом препаратов в сутки в течение 48 недель лечения также эффективна у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, как и схема, содержащая два НИОТ (TDF + FTC) и ИП (лопинавир/ритонавир) с приемом 2 раза в сутки. При применении ИТТ-анализа через 96 недель терапии вирусологическая эффективность схемы на основе ATV/g была несколько выше (особенно у пациентов с исходно низким числом CD4-лимфоцитов), чем схемы на основе LPV/g, поскольку при применении последней схемы доля пациентов, выбывших из исследования, была выше. Вирусологическая эффективность, оцененная среди всех больных, завершивших исследование (ОТ-анализ), была одинаковой в обеих группах (через 96 недель терапии 89 и 88 % пациентов имели уровень РНК ВИЧ менее 50 копий/мл).

Иммунологическая эффективность обеих схем АРВТ также была сопоставимой – прирост числа CD4-лимфоцитов через 96 недель лечения (по сравнению с исходными данными) составил в среднем 268 и 290 клеток/мкл соответственно. Частота развития вирусологической неудачи лечения была невысокой в обеих группах пациентов, а развитие резистентности

ВИЧ (в основном к эмтрицитабину) зарегистрировано лишь у единичных пациентов.

Переносимость обеих схем АРВТ была неплохой, однако у пациентов, получавших ATV/g, частота развития НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта была существенно ниже (тошнота – 4 и 8 %, диарея – 2 и 12 % соответственно). В группе больных, получавших LPV/g, 7 человек прервали лечение из-за развития диареи. Желтушное окрашивание кожных покровов и/или гипербилирубинемия зарегистрированы у 4 % пациентов, леченных ATV/g, и только у 3 из 440 больных развитие этого НЯ обусловило прерывание лечения.

Применение схемы АРВТ на основе ATV/g оказывало значительно меньшее влияние на параметры липидов крови. Через 96 недель терапии увеличение (по сравнению с исходными данными) средних уровней холестерина, не-ЛПВП и триглицеридов было достоверно выше у пациентов, получавших LPV/g.

Результаты исследования CASTLE убедительно показали, что режим АРВТ с однократным приемом препаратов в сутки, включающий TDF/FTC и ATV/g, может быть схемой выбора для больных ВИЧ-инфекцией, впервые получающих АРВТ.

Статья подготовлена при поддержке компании Bristol-Myers Squibb.

ЛИТЕРАТУРА

- Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. М., 2006. 128 с.
- Кравченко А.В. Современные подходы к началу высокоактивной антиретровирусной терапии и выбор оптимальной схемы лечения первой линии // Фарматека. 2008. № 19(173). С. 79–83.
- European AIDS Clinical Society Issues New Guidelines for Treatment of HIV, October, 2008 (<http://www.hivandhepatitis.com>).
- 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) November 3, 2008 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008;372:646–55.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Atazanavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety. Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC. Abstract H-1250d.