

ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ОТ 12 ДО 18 ЛЕТ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА С ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ДОЗ

А.И. Мазус, Ю.Ф. Влацкая

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом
Департамента здравоохранения города Москвы

OPTIMIZATION OF THE SCHEME OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN FROM 12 TO 18 YEARS. THE USE OF THE DRUG WITH A FIXED DOSES COMBINATION

A.I. Mazus, Yu.F. Vlatzkaya

До настоящего времени ВИЧ-инфекция остается хроническим неизлечимым заболеванием. АРТ позволяет ВИЧ-инфицированным детям расти и развиваться без отличия от сверстников без ВИЧ-инфекции, быть социально адаптированными и реализованными в обществе. Качество АРТ формирует приверженность ВИЧ-инфицированного ребенка к лечению. Учитывая, что АРТ назначается пожизненным непрерывным курсом, АРВП с фиксированной комбинацией доз, с режимом дозирования 1 раз в сутки являются препаратами выбора в педиатрической практике.

По данным многолетнего опыта применения Эвиплеры у подростков от 12 до 18 лет в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом, отмечена высокая вирусологическая эффективность препарата с отсутствием влияния на липидный обмен и физическое развитие пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, лечение

ВИЧ-инфекция до настоящего времени остается глобальной проблемой современного здравоохранения. В 2020 году, по данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС), в мире насчитывалось около 37,7 млн (30,2–45,1 млн) больных ВИЧ-инфекцией, из них около 1,7 млн (1,2–2,2 млн) – дети в возрасте от 0 до 14 лет.

Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2020 году составило 1,5 млн (1,0–2,0 млн), из которых 150 тыс. (100–240 тыс.) – дети в возрасте от 0 до 14 лет.

При этом охват детей в возрасте от 0 до 14 лет антиретровирусной терапией (АРТ) в мире ниже, чем среди лиц в возрасте от 15 лет и старше: 74% (57–90%) и 54% (37–69%) соответственно.

To date, HIV infection remains a chronic incurable disease. ART allows HIV-infected children to grow and develop without distinction from their peers without HIV infection, to be socially adapted and realized in society. The quality of ART forms the commitment of an HIV-infected child to treatment. Considering that ART is prescribed for a lifelong continuous course, and RVPs with a fixed combination of doses, with a dosage regimen of 1 time per day are the drugs of choice in pediatric practice.

According to the long-term experience of using Eviplera in adolescents from 12 to 18 years old at the Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, high virological efficacy of the drug with no effect on lipid metabolism and physical development of patients was noted.

Key words: HIV-infection, children, treatment

По данным ЦНИИОИЗ (ФГСН № 61) в 2020 году в Российской Федерации зарегистрировано 683 случая ВИЧ-инфекции среди детей в возрасте 0–17 лет. Число детей, больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, по состоянию на 2020 год составило 10 589. В 2020 году в Российской Федерации ВИЧ-инфицированными женщинами рождены 13 219 детей.

Антиретровирусная терапия (АРТ) у детей

ВИЧ-инфекция является хроническим, неизлечимым заболеванием с летальным исходом при отсутствии АРТ. Назначение АРТ приводит к подавлению репликации ВИЧ, что способствует сохранению или восстановлению функций иммунной системы, предупреждает прогрессирование

ВИЧ-инфекции и развитие оппортунистических заболеваний, обеспечивает нормальное физическое и психическое развитие ребенка, его социальную адаптацию и реализацию. Показанием для назначения АРТ у детей является диагноз «ВИЧ-инфекция» [1, 2, 3, 4].

Рекомендуется безотлагательно начать АРТ при стадиях: острая ВИЧ-инфекция, стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции (2Б – 2В); ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (4А – 4В); детям от 0 до 3 лет жизни; детям от 3 до 5 лет – при содержании CD4⁺ лимфоцитов 25% и менее или менее 750 кл/мм³; детям старше 5 лет – при содержании CD4⁺ лимфоцитов 350 кл/мм³ и менее.

Дополнительными показаниями к безотлагательному началу АРТ являются [2, 6]:

- прогрессирующая анемия, связанная с ВИЧ-инфекцией при отсутствии иммунодефицита;
- прогрессирующая тромбоцитопения, связанная с ВИЧ-инфекцией при отсутствии иммунодефицита;
- активный туберкулез независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4⁺;
- хронический вирусный гепатит С (ВГС) у детей старше 3 лет независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4⁺;
- хронический вирусный гепатит В (ВГВ), при наличии показаний к лечению, независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4⁺;
- заболевания, требующие применения иммуносупрессивной терапии (гормональная, лучевая терапия, применение цитостатиков);
- беременность.

Подготовка пациента и его семьи к началу АРТ

Эффективность АРТ определяется готовностью пациента и его законного представителя к началу приема лекарственных препаратов. Врач-педиатр Центра СПИД обязан подробно разъяснить законному представителю ребенка: необходимость начала АРТ, возможные последствия в случае отказа, необходимость непрерывного лечения, осложнения в случае отмены препаратов АРТ, возможные побочные явления АРТ [2].

Антиретровирусные препараты (АРВП) в педиатрической практике

Группы АРВП, применяемые для лечения детей и подростков с ВИЧ-инфекцией, соответствуют группам АРВП для взрослых [2, 5, 6].

Ингибиторы обратной транскриптазы – нуклеозидные и нуклеотидные (НИОТ и ННИОТ) – действуют на ранней стадии репликации ВИЧ, препятствуя синтезу вирусной ДНК. Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) действуют на поздней стадии репликации вируса, после интеграции вирусной ДНК в геном клетки. Ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ) предотвращают введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития

инфекции. Ингибиторы слияния (фузии) ВИЧ (ИС) блокируют проникновение ВИЧ в клетку хозяина.

Рекомендуется пожизненный, непрерывный прием препаратов АРТ с комбинацией в схеме терапии не менее трех АРВП – не менее чем из двух разных классов [1, 2, 3, 4].

Необходимо назначать удобную форму АРВП, в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей организма. Так, для детей до 2–3 лет показано назначение АРВП в жидкой форме, с пересчетом дозы АРВП 1 раз в 3 месяца, во время планового визита для диспансерного осмотра в Центр СПИД. Возможно назначение жидких форм АРВП в любом возрасте (когда пациент не может глотать таблетки) [2, 4, 6].

Для детей старше 2–3 лет показано назначение таблетированных форм АРВП. Для детей с весом от 14 кг показано назначение двухкомпонентного АРВП с фиксированной комбинацией доз AZT/ЗТС. Не показано деление таблетки при отсутствии специальной насечки для деления.

В настоящее время режим дозирования АРВП для детей до 6 лет предполагает прием АРВП 2 раза в сутки. С возраста 6 лет возможно назначение трехкомпонентных АРВП с фиксированной комбинацией доз, с режимом дозирования 1 раз в сутки. АРВП с фиксированной комбинацией доз обладают высокой вирусологической эффективностью, безопасны в применении и не оказывают влияния на рост и развитие ВИЧ-инфицированного ребенка [2, 6].

Внедрение в педиатрическую практику АРВП с фиксированной комбинацией доз для лечения детей с ВИЧ-инфекцией значительно повышает приверженность к АРТ, ее вирусологическую эффективность, повышает уровень жизни и социальную адаптацию ребенка.

Опыт применения препарата с фиксированной комбинацией доз эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовир (Эвиплера) у подростков от 12 до 18 лет в МГЦ СПИД

24 октября 2016 года препарат Эвиплера одобрен к применению у ВИЧ-инфицированных подростков старше 12 лет на территории Российской Федерации. Эвиплера – препарат с фиксированной комбинацией доз АРВП из группы НИОТ (эмтрицитабин и тенофовир) и ННИОТ (рилпивирин), с режимом дозирования 1 раз в сутки. В МГЦ СПИД Эвиплера применяется для лечения ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 12 лет с 12.11.2016 года.

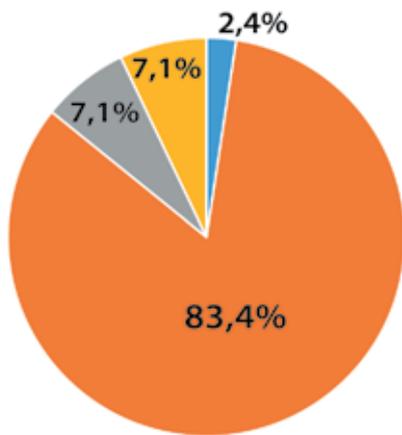
За период 12.11.2016 по 10.09.2021 года Эвиплера включена в схему АРТ у 184 ВИЧ-инфицированных пациентов МГЦ СПИД в возрасте 12–18 лет. Препарат назначался как пациентам, ранее не получавшим АРТ ($n = 22$), так и пациентам, имеющим опыт АРТ ($n = 162$). 10 пациентов имели установленный диагноз вирусного гепатита С (генотип 1–8, генотип 3–2). Две беременные пациентки получали Эвиплеру на протяжении всего срока беременности. Средний возраст пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов МГЦ СПИД 12–17 лет, получающих Эвиплеру (n = 184)

Исходные показатели	Ранее не получавшие АРТ («наивные») (n = 22)	Ранее получавшие АРТ («опытные») (n = 162)
Возраст к началу терапии Эвиплерой, лет, медиана (диапазон)	15,8 (12,3-17,8)	14,7 (12,1-17,6)
Девушки, n (%)	12 (54,5)	95 (58,6)
Продолжительность предшествующей АРТ, медиана (диапазон)	–	9,6 (5,6-14,5)
Стадии ВИЧ-инфекции, n (%)		
3	15 (68,2)	46 (28,4)
4А	7 (31,8)	84 (51,9)
4Б	–	24 (14,8)
4В	–	8 (4,9)
ВИЧ + ВГС, n (%)	2 (9,1)	8 (4,9)
Исходный уровень РНК ВИЧ, n (%)		
< 40 копий/мл	–	120 (74,1)
40–999 копий/мл	1 (4,6)	22 (13,6)
1000–9 999 копий/мл	6 (27,3)	11 (6,8)
10 000–99 999 копий/мл	11 (50,0)	8 (4,9)
>100 000 копий/мл	4 (18,1)	1 (0,6)
Исходный уровень CD4 ⁺ , n (%)		
> 500 кл/мм ³	11 (50,0)	135 (83,3)
350–500 кл/мм ³	8 (36,4)	18 (11,1)
200–349 кл/мм ³	2 (9,1)	7 (4,3)
< 200 кл/мм ³	1 (4,5)	2 (1,3)
Беременность, n (%)	2 (9,1)	–
Продолжительность приема Эвиплеры, n (%)		
менее 48 недель	2 (9,1)	12 (7,4)
48–96 недель	20 (4,5)	144 (88,9)
более 96 недель	19 (86,4)	105 (64,8)

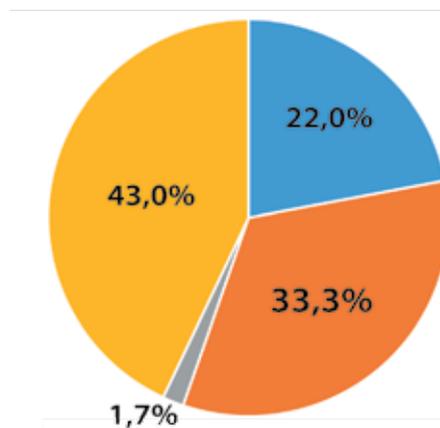
(n = 184) к началу АРТ Эвиплерой составил 15,1 года. В группе пациентов, ранее получавших АРТ, ее средняя продолжительность составила 9,6 года. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов к началу терапии Эвиплерой составлял 15,8 года в группе «наивных» пациентов (n = 22) и 14,7 года – в группе «опытных» (n = 162). Пациенты женского пола незначительно преобладали как в первой, так и во второй группе.



■ непереносимость
■ приверженность

а



■ резистентность
■ нарушение липидного обмена

б

Рис. 1. Причины изменения схемы АРТ
а – пациенты с определяемой РНК ВИЧ (n = 42); б – пациенты с неопределяемой РНК ВИЧ (n = 120)

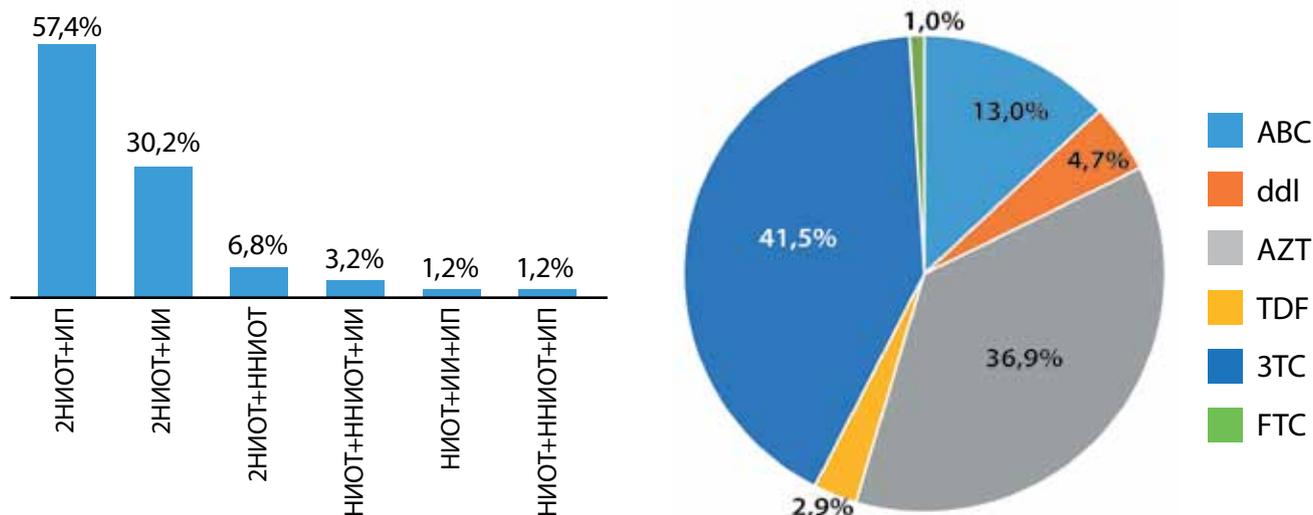


Рис. 2. Предшествующие схемы АРТ (n = 162)

Распределение по стадиям ВИЧ-инфекции: у 68,2% пациентов, ранее не получавших АРТ, установлена субклиническая стадия ВИЧ-инфекции, у 31,8% – ВИЧ-инфекция, в стадии вторичных заболеваний. В категории пациентов, ранее получавших АРТ, только у 28,4% установлена субклиническая стадия ВИЧ-инфекции, у остальных пациентов – стадия вторичных заболеваний до 4В.

Исходный уровень РНК ВИЧ в крови был более 40 копий/мл, определялся у всех «наивных» пациентов, у 4 (18,1%) пациентов данный показатель составил более 100 000 копий/мл. В категории «опытных» – у подавляющего большинства (74,1%) пациентов РНК ВИЧ в крови не определялась, высокий – более 100 000 копий/мл – уровень вирусемии выявлен у 1 пациента.

Не имели иммуносупрессии к началу АРТ Эвиплерой 50% пациентов, ранее не получавших АРТ, и 83,3% пациентов с опытом терапии. Тяжелая иммуносупрессия выявлена у одного «наивного» и двух «опытных» пациентов.

Продолжительность АРТ Эвиплерой составила 48–96 недель у 20 (90,1%) подростков, ранее не получавших АРТ, и 144 (88,9%) – с опытом терапии. Курс лечения Эвиплерой продолжался более 96 недель (от 96 до 252 нед.) у 19 (86,4%) и 105 (64,8%) подростков соответственно.

Причины смены предыдущей схемы АРТ в категории пациентов, ранее получавших АРТ, представлены на рисунке 1.

Основными причинами смены АРТ в группе «опытных» пациентов с определяемым уровнем РНК ВИЧ стала низкая приверженность к предыдущим схемам терапии – 83,4% случаев, а также нарушения липидного обмена и резистентность к препаратам текущей АРТ.

У пациентов с вирусологически эффективной предыдущей схемой АРТ ведущими причинами перехода на Эвиплеру являлись: нарушения липидного обмена (43%), связанные, как правило, с приемом АРВП группы ИП, и оптимизация схемы АРТ (33%). У 22% пациентов при высокой вирусологической эффек-

тивности текущей схемы АРТ отмечалась индивидуальная непереносимость АРВП, проявляющаяся в нарушении функции ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (82%), ЦНС: нарушения сна, гипервозбудимость, галлюцинации (11%), системы крови: анемии (34%), тромбоцитопении (32%), atopический дерматит (12%).

Схема АРТ, ранее назначенная пациентам, в 57,4% случаев состояла из 2НИОТ и ИП, в 30,2% – 2НИОТ и ИИ, 6,8% – 2НИОТ и ННИОТ. В 5,7% случаев схему АРТ подбирали индивидуально, в связи с развитием полирезистентности.

Предшествующие схемы АРТ представлены на рисунке 2.

Основным препаратом текущей схемы АРТ из группы ИП у 92,2% пациентов был лопинавир/ритонавир, 7,8% пациентов получали атазанавир/ритонавир. В группе ИИ в 95,6% случаев пациенты получали ралтегравир, 4,4% – долутегравир. Из группы ННИОТ 96% детей был назначен эфавирез, 2,2% – невирапин, 1,2% – рилпивирин, 0,6% – этравирин.

Из группы НИОТ основными препаратами текущей схемы являлись ламивудин (41%) и зидовудин (37%), 13% детей получали абакавир, 5% – диданозин.

Эффективность применения Эвиплеры у подростков, ранее не получавших АРТ (n = 22)

В группе пациентов, ранее не получавших АРТ, 4 ребенка были заражены ВИЧ-инфекцией перинатальным путем, от ВИЧ-инфицированной матери, 3 – путем потребления ПАВ и 15 – половым путем.

У двух пациентов установлен диагноз «вирусный гепатит С». У двух девочек-подростков в ходе диспансерного наблюдения и лечения наступила беременность.

Изменений формулы крови, биохимических показателей крови и нарушения физического развития пациентов не отмечено.

Продолжительность лечения Эвиплерой составила 48–96 недель у 20 пациентов и более 96 недель – у 19.

Таблица 2. Показатели физического развития подростков, ранее не получавших АРТ

Показатели	Девушки (n = 10)	Юноши (n = 10)
Исходные данные		
вес, кг, медиана (диапазон)	53,3 (40-69)	55,5 (40-67)
рост, см, медиана (диапазон)	163,3 (157-169)	168,9 (152-176)
48-я неделя АРТ		
вес, кг, медиана (диапазон)	57,7 (41,8-80,2)	60,4 (46,6-70)
рост, см, медиана (диапазон)	165,5 (159-170)	173,4 (163,5-181)
Изменение показателей к 48-й неделе АРТ		
вес, кг, медиана (диапазон)	+4,2 (0-13,6)	+4,7 (2-11)
рост, см медиана (диапазон)	+1,4 (1-4)	+4,4 (1-12)
Исходное физическое развитие		
ниже среднего, n (%)	3 (30,0)	3 (30,0)
среднее, n (%)	5 (50,0)	7 (70,0)
выше среднего, n (%)	2 (20,0)	–
Физическое развитие на 48-й неделе АРТ		
ниже среднего, n (%)	2 (20,0)	2 (20,0)
среднее, n (%)	4 (40,0)	6 (60,0)
выше среднего, n (%)	4 (40,0)	2 (20,0)
Физическое развитие на 96-й неделе АРТ		
ниже среднего, n (%)	–	–
среднее, n (%)	6 (60,0)	8 (80,0)
выше среднего, n (%)	4 (40,0)	2 (20,0)

Исходный уровень РНК ВИЧ определялся у всех «наивных» пациентов и составил от 684 до 1 694 835 копий/мл ($m = 437\ 000$ копий/мл). Через 12 недель лечения Эвиплерой РНК ВИЧ в крови была обнаружена у 18% пациентов в количестве 98–25 119 копий/мл ($m = 8048$ копий/мл). К 24-й неделе РНК ВИЧ со снижением показателей верхнего и нижнего значения – 94–13 968 копий/мл ($m = 7031$) определялась у 9,1% пациентов, и к 36 неделе лечения подавление репликации ВИЧ было отмечено в 100% случаев.

У одного пациента была отмечена низкая приверженность к АРТ с нарастанием уровня РНК ВИЧ от исходных 11 019 копий/мл до 13 968 копий/мл к 24-й неделе лечения. В последующем пациент строго выполнял требования к приему препарата, и к 36-й неделе лечения РНК ВИЧ в крови не определялась.

У пациентов с продолжительностью приема Эвиплеры более 48 и более 98 недель РНК ВИЧ в крови не определялась на всем протяжении курса лечения.

Количество $CD4^+ > 500$ кл/мм³ в начале АРТ Эвиплерой определяли у 50% пациентов, к 4-й неделе – более чем у 70%, к 96-й неделе – в 94,7% случаев.

В двух случаях назначения Эвиплеры во время беременности нежелательных явлений на прием препарата не зарегистрировано. Отмечена высокая вирусологическая эффективность и хорошая переносимость терапии, в результате чего естественным путем были рождены двое доношенных здоровых детей (см. раздел «Клинические случаи применения Эвиплеры во время беременности у девочек-подростков»).

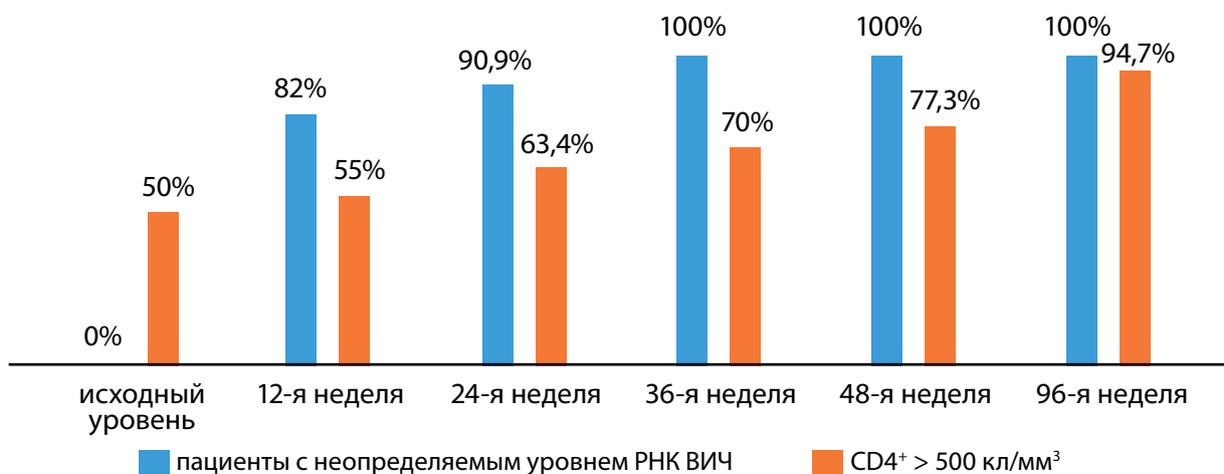


Рис. 3. Эффективность применения Эвиплеры у подростков, ранее не получавших АРТ (n = 22)

Таблица 3. Показатели физического развития подростков, ранее не получавших АРТ

Показатели	Девушки (n = 90)	Юноши (n = 60)
Исходные данные		
вес, кг, медиана (диапазон)	48,8 (35-73)	50,1 (35,9-83)
рост, см, медиана (диапазон)	155,1 (127-172)	160,3 (140,5-181)
48-я неделя АРТ		
вес, кг, медиана (диапазон)	50,1 (36-79)	55,5 (40-67)
рост, см, медиана (диапазон)	161,5 (135-176)	168 (147-184)
Изменение показателей к 48-й неделе АРТ		
вес, кг, медиана (диапазон)	+3,8 (0-12,6)	+5,7 (1-14,9)
рост, см медиана (диапазон)	+2,2 (1-12)	+5,2 (1-13)
Исходное физическое развитие		
ниже среднего, n (%)	31 (34,5)	23 (38,3)
среднее, n (%)	39 (43,3)	21 (35)
выше среднего, n (%)	20 (22,2)	16 (26,7)
Физическое развитие на 48-й неделе АРТ		
ниже среднего, n (%)	21 (23,3)	4 (6,7)
среднее, n (%)	49 (54,5)	36 (60,0)
выше среднего, n (%)	20 (22,2)	20 (33,3)
Физическое развитие на 96-й неделе АРТ		
ниже среднего, n (%)	7 (7,8)	–
среднее, n (%)	61 (67,8)	36 (60,0)
выше среднего, n (%)	22 (24,4)	24 (40,0)

Эффективность применения Эвиплеры 48–96 недель у подростков, ранее получавших АРТ (n = 150)

В группе пациентов, ранее получавших АРТ, все дети заражены ВИЧ-инфекцией перинатальным путем от ВИЧ-инфицированной матери. У 114 пациентов группы диагностирован неопределяемый исходный уровень РНК ВИЧ (нРНК ВИЧ), а у 36 пациентов исходный уровень РНК ВИЧ составил от 71 до 108 706 копии/мл (оРНК ВИЧ).

У 6 пациентов установлен диагноз – вирусный гепатит С. Вирусологическая эффективность предыдущей схемы АРТ отмечена у 114 (76%) пациентов, отсутствие иммуносупрессии – у 123 (82%) пациентов. В 34,6% случаев у «опытных» пациентов, получавших АРВП групп ИП, отмечали нарушения липидного обмена.

В группе «опытных» пациентов, начавших АРТ Эвиплерой с нРНК ВИЧ (n = 114), к 48-й неделе лечения у двух пациентов отмечено снижение вирусологической эффективности АРТ

Пациенты с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и CD4⁺ > 500 кл/мм³

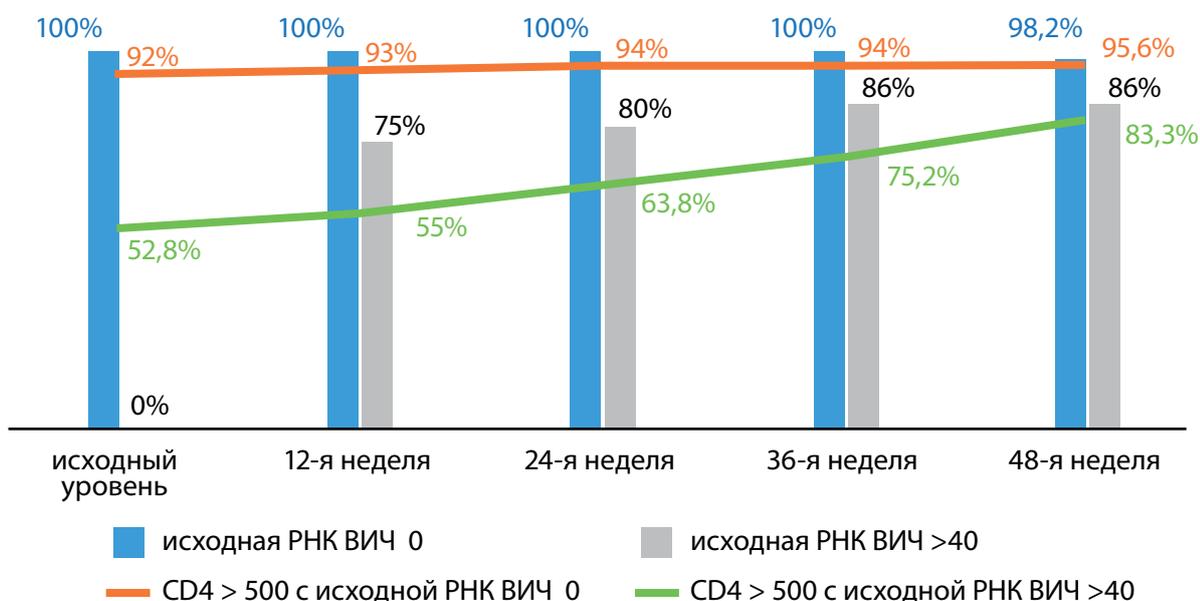


Рис. 4. Эффективность применения Эвиплеры более 48 недель у подростков, ранее получавших АРТ (n = 150)

и появление РНК ВИЧ в крови: в первом случае в количестве 230 коп/мл, в связи с индивидуальной непереносимостью препарата, и во втором случае – 6777 коп/мл, в связи с низкой приверженностью и формированием резистентности к эмтрицитабину и рилпивирину. В обоих случаях пациенты были переведены на другие схемы АРТ.

Количество $CD4^+$ > 500 кл/мм³ имело место у 92,1% пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в начале АРТ Эвиплерой и в 95,6% случаев – к 48-й неделе лечения. Продолжили лечение Эвиплерой до 96 недель и более 112 пациентов с нРНК ВИЧ, с 100% вирусологической эффективностью.

В группе «опытных» пациентов с оРНК ВИЧ ($n = 36$) – исходное количество РНК ВИЧ составило от 71 до 108 706 копий/мл ($m = 12\ 000$ копий/мл). К 12-й неделе лечения Эвиплерой количество РНК ВИЧ достигло неопределяемых значений у 75% пациентов группы, к 48-й неделе – у 86%.

Вирусологическая неэффективность Эвиплеры к 48-й неделе в связи с нарушением режима приема препарата отмечена у 5 подростков. Из них – один случай формирования резистентности к эмтрицитабину и рилпивирину с отменой Эвиплеры.

Четверым подросткам с низкой приверженностью к АРТ курс Эвиплеры был продолжен с положительной динамикой и достижением 100% вирусологической эффективности через 12 недель после восстановления режима приема препарата.

Уровень $CD4^+$ > 500 кл/мм³ определяли у 52,8% пациентов с оРНК ВИЧ в начале АРТ Эвиплерой и в 83,3% случаев – к 48-й неделе лечения.

У пациентов с повышенным уровнем холестерина отмечена стабилизация показателя к 12-й неделе лечения в 100% случаев.

Продолжили лечение Эвиплерой до 96 недель и более 35 пациентов, со 100% вирусологической эффективностью.

Эффективность применения Эвиплеры менее 48 недель у подростков, ранее получавших и не получавших АРТ ($n = 14$)

Опыт применения Эвиплеры менее 48 недель (13–45 недель) изучен у 14 подростков: 12 – ранее получавших АРТ и двух «наивных» пациентов. Средний возраст составил 13,8 лет (12–16 лет), распределение по полу – девушки/юноши – 7/7. У 5 (35,8%) пациентов диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, у 7 (50%) – 4А стадия, у 2 (14,2%) – 4В стадия.

Показанием для смены АРТ у 92% подростков являлась низкая приверженность, 8% – нарушения липидного обмена.

В группе «опытных» пациентов в 75% случаев предыдущая схема АРТ состояла из 2НИОТ и ИИ (ралтегравир), в 25% – 2НИОТ и ИП (лопинавир/ритонавир).

Исходный неопределяемый уровень РНК ВИЧ определяли у 8 (57%) пациентов, в остальных случаях была выявлена РНК ВИЧ в количестве от 107 до 13 405 копий/мл ($m = 4560$ копий/мл). Количество $CD4^+$ > 500 кл/мм³ выявлено у всех пациентов.

К 12-й неделе АРТ Эвиплерой уровень РНК ВИЧ был ниже порога чувствительности теста у 13 (92,3%) пациентов. Обнаружена РНК ВИЧ в количестве 93 копии/мл у пациента, ранее не получавшего АРТ. Количество $CD4^+$ более 500 кл/мм³ отмечено у всех пациентов.

При лабораторном исследовании крови пациентов на 24-й и 36-й неделе лечения РНК ВИЧ в крови не обнаружена, уровень $CD4^+$ превышал 500 кл/мм³ у всех пациентов.

У пациента с нарушениями липидного обмена нормализация биохимических показателей крови отмечена к 12-й неделе терапии.

Влияние Эвиплеры на физическое развитие подростков, ранее не получавших АРТ, с продолжительностью курса лечения 48–96 недель ($n = 20$)

В группе ранее не получавших АРТ с курсом Эвиплеры 48–96 недель ($n = 20$) нормальное физическое развитие диагностировано у 12 (60%) пациентов, физическое развитие ниже среднего – у 6 (30%) подростков, физическое развитие выше среднего – у 2 (10%).

Исходные показатели физического развития у девушек ($n = 10$) составили: вес – от 40 до 69 кг ($m = 53,3$ кг), рост – от 157 до 169 см ($m = 163,3$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 5 (50%), выше среднего – у 2 (20%), ниже среднего – у 3 (30%) пациенток.

На протяжении 48 недель АРТ Эвиплерой отмечена прибавка веса у 75% девушек, у 25% – стабильность веса обусловлена соблюдением диеты для девушек, занимающихся спортом. Показатели роста увеличились у всех пациенток.

К 48-й неделе терапии вес девушек составлял от 41,8 до 80,2 кг ($m = 57,7$ кг), рост – от 159 до 170 см ($m = 165,5$ см). Прибавка веса составила от 0 до 13,6 кг ($m = 4,2$ кг), роста – от 1 до 4 см ($m = 1,4$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 4 (40%), выше среднего – у 4 (40%), ниже среднего – у 2 (20%) пациенток.

К 96-й неделе наблюдения физическое развитие девушек оценивалось как среднее в 60% случаев и выше среднего – в 40%.

Исходные показатели физического развития юношей ($n = 10$) составили: вес – от 40 до 67 кг ($m = 55,5$ кг), рост – от 152 до 176 см ($m = 168,9$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 7 (70%), ниже среднего – у 3 (30%) пациентов.

На протяжении 48-недельного курса Эвиплеры отмечена прибавка веса и роста в 100% случаев, и к 48-й неделе вес пациентов составлял от 46,6 до 70 кг ($m = 60,4$ кг), рост – от 163,5 до 181 см ($m = 173,4$ см). Прибавка веса составила от 2 до 11 кг ($m = 4,7$ кг), роста – от 1 до 12 см ($m = 4,5$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 6 (60%), выше среднего – у 2 (20%), ниже среднего – у 2 (20%) пациентов.

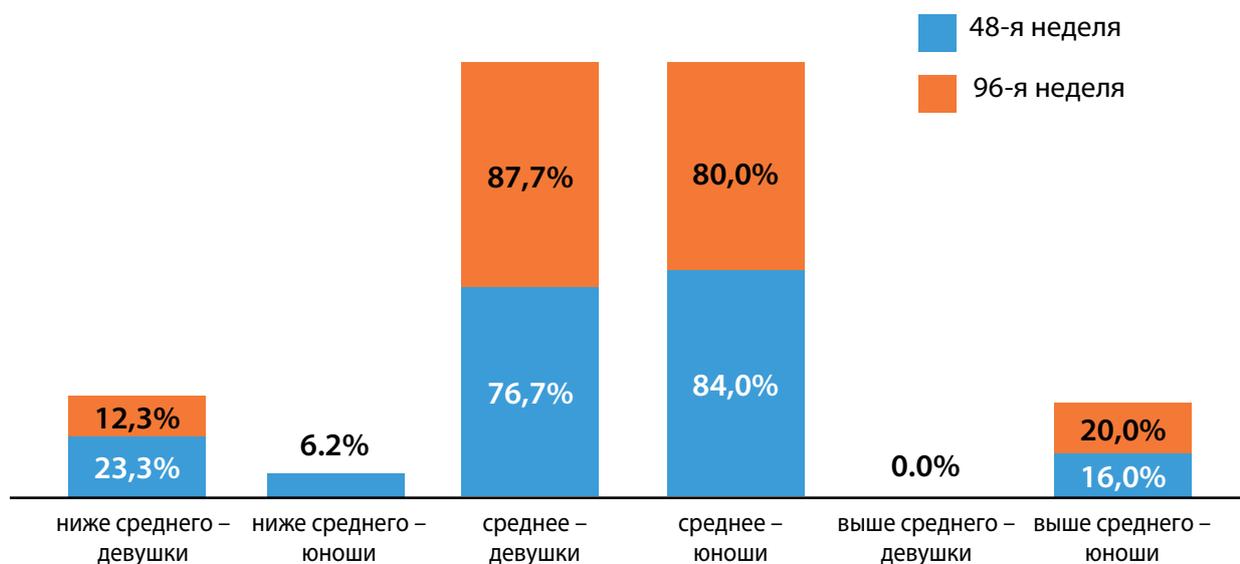


Рис. 5. Динамика физического развития подростков с исходным уровнем ниже среднего к 48-й и 96-й неделе АРТ Эвиплерой

К 96-й неделе наблюдения физическое развитие юношей оценивалось как среднее в 80% случаев и выше среднего – в 20%.

Влияние Эвиплеры на физическое развитие подростков, ранее получавших АРТ, с продолжительностью курса лечения 48–96 недель ($n = 150$)

В группе пациентов, ранее получавших АРТ с курсом Эвиплеры 48–96 недель ($n = 150$), нормальное физическое развитие отмечено у 60 (40%) подростков, ниже среднего – у 54 (36%), выше среднего – у 36 (24%).

Исходные показатели физического развития у девушек ($n = 90$) составили: вес – от 35 до 73 кг ($m = 48,8$ кг), рост – от 127 до 172 см ($m = 155,1$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 39 (43,3%), выше среднего – у 20 (22,2%), ниже среднего – у 31 (34,5%) пациентки.

В течение 48 недель АРТ Эвиплерой отмечена прибавка веса у 84,4% девушек, у 15,6% вес оставался стабильным вследствие соблюдения специальной диеты для девушек с избыточным весом. Показатели роста увеличились у всех пациенток.

К 48-й неделе терапии вес девушек составлял от 36 до 79 кг ($m = 50,1$ кг), рост – от 135 до 176 см ($m = 161,5$ см). Прибавка веса составила от 0 до 12,6 кг ($m = 3,8$ кг), роста – от 1 до 12 см ($m = 2,2$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 49 (54,5%), выше среднего – у 20 (22,2%), ниже среднего – у 21 (23,3%) пациентки.

К 96-й неделе наблюдения физическое развитие девушек оценивалось как среднее в 61 (67,8%) случае, выше среднего – в 22 (24,4%) и ниже среднего – в 7 (7,8%) случаях.

Исходные показатели физического развития юношей ($n = 60$) составили: вес – от 35,9 до 83 кг ($m = 50,1$ кг), рост – от 140,5 до 181 см ($m = 160,3$ см). Нормальное физическое раз-

витие отмечено у 21 (35%), выше среднего у 16 (26,7%) и ниже среднего у 23 (38,3%) пациентов.

На протяжении 48-недельного курса Эвиплеры отмечена прибавка веса и роста в 100% случаев, и к 48-й неделе вес пациентов составлял от 36,5 до 98,4 кг ($m = 55,5$ кг), рост – от 147 до 184 см ($m = 168$ см). Прибавка веса составила от 1 до 14,9 кг ($m = 5,7$ кг), роста – от 1 до 13 см ($m = 5,2$ см). Нормальное физическое развитие отмечено у 36 (60%), выше среднего – у 20 (33,3%), ниже среднего – у 4 (6,7%) пациентов.

К 96-й неделе наблюдения физическое развитие юношей оценивалось как среднее у 36 (60%) и выше среднего – у 24 (48%) пациентов.

Динамика физического развития подростков с исходным уровнем ниже среднего ($n = 60$)

Показатели физического развития ниже среднего до назначения Эвиплеры выявлены у 54 подростков, ранее получавших АРТ, и 6 подростков без опыта АРТ: 34 девушек (32% от общего числа девушек на старте терапии) и 26 юношей (34% от общего числа юношей на старте терапии).

Исходный вес девушек ($n = 34$) составлял от 35 до 52 кг ($m = 44,2$ кг), рост – от 138,5 до 162 см ($m = 153$ см). К 48-й неделе лечения отмечено увеличение весо-ростовых показателей у всех пациенток. Вес девушек составлял от 36 до 54 кг ($m = 46,3$), рост – от 147 до 165 см ($m = 156$ см). Прибавка веса составила от 1 до 11,2 кг ($m = 3,5$ кг), роста – от 1 до 8,5 см ($m = 2,7$ см). Физическое развитие ниже среднего диагностировано у 21 пациентки, что составило 23,3% от общего числа девушек, достигших 48-й недели лечения, нормальное физическое развитие – у 13. К 96 неделе лечения физическое развитие ниже среднего выявлено у 8 пациенток, что составило 12,3% от общего числа девушек, достигших 96-й недели лечения.

У остальных пациенток физическое развитие расценивалось как среднее.

Исходный вес юношей ($n = 26$) составлял от 35,9 до 58,3 кг ($m = 44,3$ кг), рост – от 140,5 до 179 см ($m = 160,3$ см). К 48-й неделе лечения увеличение весо-ростовых показателей диагностировано у всех пациентов. Вес юношей составлял от 36,5 до 98,4 кг ($m = 50,6$), рост – от 147 до 179 см ($m = 165,2$ см). Прибавка веса составила от 1 до 13 кг ($m = 6,2$ кг), роста – от 1 до 15 см ($m = 5,1$ см). Физическое развитие ниже среднего диагностировано у 4 пациентов, что составило 6,2% от общего числа юношей, достигших 48-й недели лечения, нормальное физическое развитие – у 20 и выше среднего – у 2 подростков. К 96-й неделе лечения пациентов с физическим развитием ниже среднего среди юношей не выявлено.

Клинический случай сложного подбора АРТ в подростковом возрасте

Пациент М., 2003 г. р., состоит на диспансерном учете в МГЦ СПИД с 10.03.2011 г. с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза ремиссии на фоне АРТ. Ребенок рожден ВИЧ-инфицированной матерью, от 1-й беременности, 1-х самостоятельных срочных родов, вес при рождении – 3400 г, рост – 56 см, оценка по Апгар 8/8 баллов. Путь инфицирования – перинатальный. АРТ назначена с сентября 2009 года по схеме: зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир.

• 03.11.2015 г. смена схемы на зидовудин/ламивудин, атазанавир/ритонавир в связи с жалобами на тошноту и рвоту на фоне приема препарата лопинавир/ритонавир;

• 08.06.2017 г. выявлена резистентность к ламивудину, смена схемы на зидовудин, абакавир, атазанавир/ритонавир;

• 24.07.2017 г. замена препарата абакавир на ралтегравир в связи с категорическим отказом ребенка принимать препарат абакавир, текущая схема: зидовудин, ралтегравир, атазанавир/ритонавир;

• 07.08.2018 г. для повышения приверженности смена схемы на препарат Эвиплера по 1 таб. 1 раз в сутки. Терапию переносит хорошо, приверженность высокая.

Эффективность АРТ у детей и подростков определяется готовностью пациента и его семьи к началу АРТ, соблюдением правил назначения АРТ и режима дозирования АРВП, удобной лекарственной формой и органолептическими свойствами АРВП, непрерывным обеспечением АРВП. Также необходимо учитывать и предупреждать возможные лекарственные взаимодействия, своевременно выявлять нежелательные явления.

Клинические случаи применения Эвиплеры у девочек-подростков во время беременности.

Клинический случай 1. Пациентка Т., 2001 г. р., состояла на учете в МГЦ СПИД с 31.07.2018 г. с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 3-я субклиническая; ХВГС. Путь инфицирования – половой. Впервые АТ к ВИЧ выявлены в июле 2018 года при подготовке к оперативному лечению. Обследование в МГЦ СПИД: ИБ+ от 16.07.2018 г. Маркеры гепатитов В, С – отрицательные от 26.07.2018 г., положительный ИФА Anti-HCV от 25.07.2019 г. АРТ назначена с 31.07.2018 г. по схеме: Эвиплера по 1 таб. 1 раз в сутки. Терапию переносила хорошо, приверженность высокая.

В сентябре 2018 года была диагностирована беременность. В соответствии с рекомендациями по проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (ППМР), с 07.09.2018 г. произведена смена схемы АРТ на препараты: тенофовир, ламивудин, лопинавир/ритонавир.

Результаты лабораторного исследования крови:

Показатель	Дата							
	12.12.17	19.03.18	25.06.18	19.07.18	06.09.18	03.12.18	27.02.19	03.06.19
ПЦР РНК ВИЧ (копий/мл)	46 484	145	3244	73267	100	0	0	0
CD4 ⁺ (%/кл. в 1 мм ³)	2/17	3/54	5/78	6/84	9/161	11/195	14/325	18/394
Холестерин (ммоль/л)	2,47	2,96	3,47	3,11	2,83	2,67	2,66	2,46
АСТ (Ед/л)	29,0	28,0	25,0	22,0	34,0	30,0	32,0	30,0
АЛТ (Ед/л)	16,0	20,0	18,0	15,0	28,0	20,0	21,0	18,0

Результаты лабораторного исследования крови:

Показатель	Дата					
	26.07.18	24.08.18	04.10.18	05.02.19	14.05.19	25.07.19
ПЦР РНК ВИЧ (копий/мл)	158 057	1 431	320	0	0	0
CD4 ⁺ (%/кл. в 1 мм ³)	31/310	33/506	30/341	29/315	40/462	36/553
Холестерин (ммоль/л)		4,32	4,20	4,72	2,82	3,57
АСТ (Ед/л)		10,0	16,0	114,0	61,0	62,0
АЛТ (Ед/л)		8,0	14,0	115,0	97,0	104,0
ПЦР РНК ВГС (копий/мл)					307 368	901 086

Результаты лабораторного исследования крови:

Показатель	Дата						
	14.03.2019	16.04.2019	24.07.2019	20.08.2019	18.11.2019	19.02.2020	21.07.2020
ПЦР РНК ВИЧ (копий/мл)	77 180	1 114	25 199	94	21	0	0
CD4+ (%/кл. в 1 мм ³)	22/449	31/764	20/484	25/436	27/399	33/857	35/904
Холестерин (ммоль/л)	3,67	3,23	4,11	4,32	6,98	5,68	3,58
АСТ (Ед/л)	16,0	16,0	20,0	16,0	23,0	19,0	16,0
АЛТ (Ед/л)	9,0	9,0	13,0	10,0	12,0	10,0	14,0

На фоне приема новой схемы АРТ появилась тошнота, рвота, боли в животе и жидкий стул. 05.02.19 г., учитывая национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у детей, рекомендации по проведению ППМР, лабораторные показатели (повышение уровня трансаминаз), произведена смена схемы АРТ на прежнюю – Эвиплера 1 таб. в сутки.

При обследовании в роддоме ИКБ № 2 в период беременности выявлены положительные маркеры к ВГС, в мае методом ПЦР диагностирован гепатит С, генотип 1а. Роды – 11.04.2019 г., срочные, самопроизвольные. Родился доношенный здоровый ребенок.

Клинический случай 2. Пациентка А., 16 лет, на учете в МГЦ СПИД с 14.03.2019 г. Путь инфицирования: половой. АРТ с 14.03.2019 г. препаратом Эвиплера с режимом приема 1 таблетка 1 раз в сутки. В августе 2019 года у пациентки выявлена беременность 16–17 недель, на учете в ЖК по месту жительства + консультирована гинекологом МГЦ СПИД. Схема АРТ прежняя. За период беременности нежелательных явлений на прием Эвиплеры не выявлено.

Роды – 30.01.2020 г., срочные, самопроизвольные. Родился доношенный здоровый ребенок.

Применение эмтрицитабина/рилпивирин/тенофовира во время беременности в соответствии с инструкцией по применению препарата Минздрава России:

- Не имеется клинических данных об использовании препарата Эвиплера у беременных женщин. Однако умеренное количество данных (300–1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

- Исследования у животных показали отсутствие репродуктивной токсичности (при использовании компонентов препарата Эвиплера), а также небольшое количество случаев проникновения рилпивирин через плаценту. При использовании рилпивирин у крыс и кроликов не наблюдалось признаков тератогенности.

- Применение препарата Эвиплера во время беременности может быть рассмотрено, если это необходимо.

Выводы

- Препарат Эвиплера продемонстрировал высокую вирусологическую эффективность как в группе пациентов, ранее не получавших АРТ, так и в группе «опытных» пациентов. В группе «наивных» пациентов к 48-й неделе лечения отмечено 100% подавление репликации ВИЧ. В группе «опытных» пациентов с оРНК ВИЧ на старте АРТ Эвиплерой к 48-й неделе лечения неопределяемый уровень РНК ВИЧ выявлен у 86% пациентов. Прервали курс Эвиплеры на 48-й неделе лечения в связи с формированием резистентности к эмтрицитабину и рилпивирину три пациента из группы «опытных» (два – с нРНК ВИЧ, один – с оРНК ВИЧ на старте терапии Эвиплерой), что составило 1,9% от общего числа пациентов с курсом Эвиплеры 48 недель. Отмечена низкая приверженность к Эвиплере, без отмены препарата, на 24-й неделе лечения у одного (0,6%) «наивного» и на 48-й неделе лечения – у четырех (2,5%) «опытных» подростков. Через 12 недель после восстановления режима приема препарата отмечена 100%-ная вирусологическая эффективность Эвиплеры.

- Препарат Эвиплера способствует стойкому повышению количества CD4⁺-клеток. Так, уровень CD4⁺-лимфоцитов > 500 кл/мм³ на старте терапии Эвиплерой был диагностирован у 50% «наивных» и 52,8% «опытных» с определяемой РНК ВИЧ. К 48-й неделе лечения данный показатель увеличился в 1,5 раза в обеих группах и составил 77,3% и 83,3% соответственно.

- Препарат Эвиплера не влияет на липидный обмен детей в возрасте от 12 до 18 лет. У пациентов с исходными нарушениями липидного обмена к 12-й неделе АРТ Эвиплерой отмечена нормализация показателей биохимического анализа крови в 100% случаев.

- Препарат Эвиплера не угнетает физическое развитие подростков от 12 до 18 лет. Показатели физического развития ниже среднего на старте лечения Эвиплерой были выявлены у 30% подростков без опыта АРТ и 36% – «опытных» пациентов. Увеличение весо-ростовых показателей на протяжении 48 и более недель терапии отмечено у всех пациентов, за исключением подростков с избыточным весом, соблюдающих специальную диету, и подростков, активно занимающихся спортом. К 48-й неделе лечения физическое развитие ниже среднего диагностировано у 20% «наивных» и 16,7% «опытных» пациентов.

К 96-й неделе – у 4,7% пациентов из группы, ранее получавших АРТ. У подростков с исходным физическим развитием ниже среднего отмечено увеличение весо-ростовых показателей на всем протяжении курса терапии Эвиплерой.

Литература

1. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013. – М.: ГРАНТ, 2013. – 696 с.
2. ВИЧ-инфекция и оппортунистические заболевания: лечение у детей и подростков / А.И. Мазус, Н.Н. Володин и др.: Метод рекомендации НВА. – М., 2019. – 73 с.
3. Либман Г., Макадон Х.Дж. ВИЧ-инфекция / пер. с англ. А.И. Мазус, Т.П. Бессараб, ред. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 560 с.
4. Мазус А.И., Нагибина М.В., Вербилова А.С. и др. Современные рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков // Педиатрия. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 151-158.
5. The European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 10.0 November 2019. – 123 p. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eacsociety.org>. (Дата обращения 01.10.2021 г.).
6. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (Дата обращения 01.10.2021 г.).

Сведения об авторах

Мазус Алексей Израилевич – руководитель МГЦ СПИД и Международного центра вирусологии Медицинского института РУДН, главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5, каб. № 311

Тел. +7 (495) 365-21-52

Факс +7 (495) 365-12-22

e-mail: lettermazus@spid.ru

Влацкая Юлия Федоровна – заведующая амбулаторно-поликлиническим педиатрическим отделением МГЦ СПИД, врач-педиатр высшей квалификационной категории, врач-инфекционист, кандидат медицинских наук

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 2, 1-й этаж

Тел. +7 (495) 365-55-65;

Факс +7 (495) 365-12-22

e-mail: dr.vlatskaya@mail.ru

С ОСОБОЙ ЗАБОТОЙ О ПАЦИЕНТАХ



ЭВИПЛЕРА

РИЛПИВИРИН + ТЕНОФОВИР + ЭМТРИЦИТАБИН

- Эвиплера – хорошая переносимость, высокая приверженность и эффективность¹
- Эвиплера быстро снижает вирусную нагрузку¹
- Эвиплера – полная схема терапии в 1 таблетке в день²
- Эвиплера входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей^{3,4}

1. Cohen C. J., Molina L. M., Cassetti L, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS. 2013; 27: 939–950.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера. РН: ЛП-002324.
3. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020.
4. Клинические рекомендации МЗ РФ: ВИЧ-инфекция у детей, 2020 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера

Регистрационный номер: ЛП-002324. Торговое наименование: Эвиплера. Международное непатентованное или группировочное наименование: рилпивириин + тенофовир + эмтрицитабин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов и у детей в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл и не имеющие известных мутаций, связанных с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, тенофовиру или эмтрицитабину. Противопоказания: 1. Повышенная чувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или другим компонентам препарата. 2. Детский возраст до 12 лет. 3. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда – Пью). 4. Период грудного вскармливания. 5. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, лактозо-зависимая мальабсорбция. 6. Прием Эвиплера не следует применять одновременно со следующими препаратами, которые могут привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме (вследствие индукции фермента CYP3A или повышения pH желудочного сока), что может привести к потере противовирусного эффекта препарата Эвиплера. - Противодарозерные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин. - Противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин. - Ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол. - Глюкокортикоидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата). - Препараты на основе зидовудина пролонгированного действия (Hydralit proлонг). 7. Осторожность. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эвиплера одновременно с антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов, антацидами, ингибиторами изофермента P-гликопротеина, субстратами P-гликопротеина. Способ применения и дозы. Внутрь. Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Взрослые и дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг: препарат Эвиплера применяется только перорально, по одной таблетке один раз в день вместе с пищей. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или размачивать, поскольку это может повлиять на всасывание препарата. Побочное действие. Нейтропения, снижение количества лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, анемия, аллергические реакции, синдром восстановления иммунитета, повышенная концентрация общего холестерина (натощак), повышенная концентрация аспартатаминовой кислоты (ЛПНП) (натощак), гипофосфатемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, гипонатриемия, лактатацидоз, бессонница, депрессия, подавленное настроение, нарушения зрения, необычные ощущения, головная боль, головокружение, сыпь, повышение активности печеночных трансаминаз, рвота, диарея, тошнота, повышенная активность амиллазы, включая повышенную активность панкреатической амиллазы, повышение активности липазы слюноотделения, боль в животе, дискомфорт в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, плеврит, повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), повышение концентрации билирубина, гепатит, спазм глотки, сыпь, эозинофильная сыпь, пустулезная сыпь, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации), макулопапулезная сыпь, зуд, эозинофильный сток, тяжелые кожные реакции с системными симптомами, повышение активности креатинина, рабдомиолиз, мышечная слабость, остеомиелит (проявляющийся в виде костной боли и иногда способствующий развитию переломов), миопатия, проксимальная почечная tubulopathy, включая синдром Фанкони, повышение концентрации креатинина, артрит/миалгия, почечная недостаточность (острая и хроническая), острый канальцевый некроз, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит), нефротический синдром, диабет, астения, боль, усталость. Особые указания. Пациенты должны быть предупреждены, что современные антиретровирусные препараты не исключают от ВИЧ-инфекции, а также нельзя пренебрегать заражением ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией. Вирусологическая неэффективность терапии и развитие резистентности. Препарат Эвиплера не оценивался у пациентов, имеющих в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии каким-либо антиретровирусным средством. Перед началом терапии препаратом Эвиплера следует провести тест на резистентность и/или оценить исторические данные по резистентности. Влияние на сердечно-сосудистую систему. Наличие рилпивирина в сверхтерапевтических дозах (75 мг и 300 мг один раз в день) сопоставимо с удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ). Эвиплера должен использоваться с осторожностью при совместном применении с препаратами, известными своей способностью вызывать желудочную тахикардию типа «пируэт». Совместное назначение с другими лекарственными препаратами. Препарат Эвиплера не должен назначаться совместно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дигидрохлорид, тенофовира эфидрофуридил или другие аналоги цитидина, например ламивудин. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно с адефовира дигидрохлоридом. Препарат Эвиплера не следует применять совместно с рилпивирина гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутиним). Совместное назначение препарата Эвиплера и диданозина. Совместное назначение этих препаратов не рекомендуется, поскольку системное воздействие диданозина значительно повышается после совместного применения с тенофовира дигидрохлоридом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактацидоза, иногда с летальным исходом. Нарушение функции почек. Препарат Эвиплера не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени. В случае, если совместно назначены препарат Эвиплера и нефротоксичных лекарственных средств нельзя избежать, следует ежедневно контролировать функцию почек. При использовании в клинической практике тенофовира дигидрохлоридом сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной tubulopathy (включая синдром Фанкони). Влияние на костную ткань. С помощью рентгенологической абсорбциометрии (DXA) было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение МПКТ и СМКТ на 48-й и 96-й неделях как в группе рилпивирина и контрольной группе, по сравнению с исходным значением. Изменение уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержания минералов в костной ткани (СМКТ) по сравнению с исходным уровнем оказалось одинаковым для группы рилпивирина и контрольной группы как в общей популяции, так и у пациентов, принимавших комбинацию, включающую тенофовира дигидрохлорид, фуларат. Пациенты с ВИЧ и сопутствующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих антиретровирусную терапию, отмечается повышенный риск развития тяжелой и потенциально смертельной некротической гепатит, связанных с нарушением функции печени. При одновременном назначении препаратов для лечения гепатита В или С, также инструкции по применению этих препаратов. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера при лечении хронического гепатита В не оценивалась. Эмтрицитабин и тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакокинетических исследованиях. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера у пациентов со значимыми фоновыми заболеваниями лечения не оценивались. У пациентов с недостаточностью функции печени фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени, поэтому наличие недостаточности функции печени не должно существенно влиять на активность препарата. Пациентам с недостаточностью функции печени легкой или средней степени (класс А и В по шкале Чайлда – Пью) не требуется коррекция дозы рилпивирина гидрохлоридом. Применение рилпивирина гидрохлоридом не изучалось у пациентов с тяжелой недостаточностью функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью). Изучение фармакокинетики тенофовира у пациентов с недостаточностью функции печени показало, что коррекция дозы у этих пациентов не требуется. Вес и метаболические параметры. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения водно-электролитного баланса необходимо лечить соответствующими препаратами. Митохондриальные нарушения при использовании и/или. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны влиять на функцию митохондрий в различной степени. Это наиболее характерно для ставудина, диданозина и зидовудина. Осторожно. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении тошноты или боли в суставах, одышки, слабости в суставах или затруднения в движении. Пожилые пациенты. Препарат Эвиплера не изучался у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большее количество побочных эффектов функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов. Беременность. При приеме 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирина в плазме. В исследовании фазы III снижения концентрации рилпивирина, описан с таким же время беременности, сопоставилось с повышением риска вирусологической неудаче, в связи с чем следует вести тщательный мониторинг вирусной нагрузки. Может быть рассмотрен переход на другую схему антиретровирусной терапии. Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Эвиплера. В препарате Эвиплера содержатся лактозы моногидрат, поэтому пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с тяжелой/полной лактозной мальабсорбцией противопоказано принимать данный препарат. В препарате Эвиплера содержится крахмал, называемый альфа-амиллазой (так называемый «желтый солнечный закат» [E110]), который может вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов.

С ОСОБОЙ ЗАБОТОЙ О ПАЦИЕНТАХ

ИНТЕЛЕНС® (этравирин)

- Интеленс® обладает хорошей переносимостью, способствуя высокой приверженности^{1,4}
- Интеленс® быстро снижает вирусную нагрузку¹
- Интеленс® входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей^{2,3}



1. Girard P-M, et al. Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of etravirine: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest HIV Medicine. 2012; 13: 427-435. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.00994.x.
2. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020.
3. Клинические рекомендации МЗ РФ: ВИЧ-инфекция у детей, 2020 г.
4. Chesney M. Adherence to HAART regimens. 2003; 17(4): 169-77.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Интеленс®
Регистрационный номер: ЛП-002399, ЛП-006200. Торговое наименование - Интеленс®. Международное непатентованное наименование - этравирин. Лекарственная форма - таблетки. Показания к применению. Лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых, которые ранее получали антиретровирусные препараты, и детей с 2 лет, которые ранее получали антиретровирусные препараты. Противопоказания. • Гиперчувствительность к этравирину или любому компоненту препарата. • Детский возраст (до 2 х лет). • Период грудного вскармливания. • Тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью). • Одновременное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови, и с препаратами, концентрация которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирин, ритонавир (при приеме в дозе 600 мг 2 раза в день), противовирусные средства (комбинация зидовудин / зальцитидин). • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью. • Пожилые пациенты. • Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). • Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. • Пациенты с нарушениями функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью). Не рекомендуется совместное применение с препаратами, которые влияют на концентрацию этравирина в плазме крови, и с препаратами, концентрация которых в плазме крови изменяется при совместном применении с этравирин: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренс, неваралап, рилевири); ингибиторы протеазы без одновременного приема низкой дозы ритонавира (нелфинавир, индинавир); маравироц (при совместном применении с фосампренавиром и ритонавиром); комбинация тапревир/ритонавир; ингибиторы протеазы при совместном применении с кобизистатом (атазанавир, дараунавир); противовирусные средства (карбамазепин, фенитоин); противотуберкулезные препараты (рифампицин, рифапентин); антигепатиты (кломагрен); противовирусные препараты (даклатасвир); лекарственные препараты, содержащие звероид продвинутой (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor). • Следует применять с осторожностью со следующими препаратами: амидарон, бепридин, дилорамид, флекаинид, фендамин (системно), мексидин, пропранолол, хидадин, дексаметазон (системно), циметидин, саролазин, тирозолем; рифабутин (в сочетании с бустерами ингибитором протеазы). Способ применения и дозы. Терапия должна быть инициирована врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Интеленс® всегда следует применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Взрослые: внутрь по 200 мг (1 таблетка 200 мг или 2 таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки после еды. Дети и подростки (от 2 до 18 лет). Рекомендованная доза этравирина для детей и подростков (от 2 до 18 лет, с массой тела не менее 10 кг) зависит от массы тела (см. таблицу ниже). Препарат Интеленс® следует принимать перорально после еды. Рекомендованные дозы препарата Интеленс® для педиатрических пациентов от 2 до 18 лет. Масса тела от >10 кг до <20 кг. Доза по 100 мг 2 раза в сутки. 4 таблетки по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг 2 раза в сутки. Масса тела от >20 до <25 кг. Доза по 125 мг 2 раза в сутки. 5 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг и 1 таблетка 25 мг 2 раза в сутки. Масса тела от >25 до <30 кг. Доза по 150 мг 2 раза в сутки. 6 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 100 мг и 2 таблетки 25 мг 2 раза в сутки. Масса тела >30 кг. Доза по 200 мг 2 раза в сутки. 6 таблеток по 25 мг 2 раза в сутки или 2 таблетки 100 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 200 мг 2 раза в сутки. Побочное действие. Тромбоцитопения, анемия, снижение числа нейтрофилов, снижение числа лейкоцитов, гиперчувствительность к препарату, синдром восстановления иммунитета, сахарный диабет, гиперлипемия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия, взоросия, тревожность, бессонница, нарушение сна, спутанность сознания, дезориентация, кожные кошмары, нервозность, патологические сновидения, головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, амнезия, сонливость, судороги, обморок, тремор, гиперемия, нарушение внимания, нечеткость зрения, вертиго, инфильтр миокарда, фибрилляция предсердий, стенокардия, гипертонзия, геморрагический инсульт, одышка при нагрузке, бронхоспазм, диарея, тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, гастрит, запор, сухость во рту, стоматит, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности аминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аланинотрансферазы (АСТ), гепатит, стеатоз печени, цитолитический гепатит, гепатоме-

лия, сыпь, ночная потливость, сухость кожи, зуд, ангионевротический отек, отек лица, гипергидроз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, гипоксемия, утомляемость, заторможенность. Наиболее частыми побочными действиями (частота >10%) всех степеней тяжести, о которых сообщалось при приеме этравирина, были сыпь, диарея, тошнота и головная боль. Особые указания. Препарат Интеленс® следует оптимально применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, обладающими активностью в отношении конкретного типа вируса, имеющегося у пациента. Снижения вирусологического ответа на терапию этравирин отмечалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вызванной штаммами, имеющими одновременно 3 или более мутаций из ниже перечисленных: V90I, A98G, L100I, K101EP, V106I, V179DF, Y181CA/V и G190A/S. Реакция со стороны кожи тяжелой степени и реакция гиперчувствительности. При применении этравирин отмечались тяжелые побочные эффекты со стороны кожи. При развитии тяжелых реакций со стороны кожи терапию препаратом Интеленс® следует отменить. Задержка в отмене препарата Интеленс® после выявления сыпи тяжелой степени может вызвать реакцию, угрожающую жизни пациента. Сыпь. При развитии этравирин описаны случаи возникновения сыпи. Чаще всего кожная сыпь бывает легкой или умеренно выраженной, возникает на второй неделе терапии и редко наблюдается после 4-й недели. Дети. Для детей, которые не могут проглотить таблетки целиком, таблетки могут быть растерты в жидкости. Пожилые пациенты. Опыт применения препарата Интеленс® у пожилых пациентов ограничен: в III фазе клинических исследований В пациентов в возрасте 65 лет или старше и 53 пациента в возрасте 56-64 лет получали терапию этравирин. Беременность. Учитывая повышение активности во время беременности, следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным, которым требуется сопутствующая лекарственная терапия либо имеющим сопутствующие заболевания, в связи с которыми может наблюдаться длительная или значительная экспозиция этравирин. Пациенты с сопутствующими заболеваниями. Нарушение функции печени. Этравирин в основном метаболизируется и выводится почечно, а также обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Пациенты, одновременно инфицированные вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Интеленс® у пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, в связи с ограниченными данными по применению этравирин у данной группы пациентов. Масса тела и метаболические показатели. При проведении антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. Синдром восстановления иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или латентные оппортунистические инфекции, которая может проявляться ухудшением клинического состояния и усилением имеющихся симптомов. Остеонекроз. Хотя этиология остеонекроза является многофакторной (появление остеонекроза может быть вызвано в том числе применением глюкокортикостероидов, употреблением алкоголя, сильной иммуносупрессией, высокой индексом массы тела), имеются сообщения о случаях остеонекроза особенно у пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции или больных, находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах или болевое ограничение в движениях. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременный прием этравирин и комбинация тапревир/ритонавир не рекомендуется из-за значительного фармакокинетического взаимодействия (76% снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) этравирин), что может существенно изменить вирусологический ответ на терапию этравирин. Одновременный прием этравирин с даклатасвиром, атазанавиром/кобизистатом или дараунавиром/кобизистатом не рекомендуется. Непереносимость лактозы и дефицит лактазы. Интеленс® 25 мг, таблетки. Каждая таблетка содержит 40 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактанной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат. Интеленс® 100 мг, таблетки. Каждая таблетка содержит 160 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактанной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.