

Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени

А.В.Кравченко¹, Р.Ю.Арсенко², В.Н.Азарова³, А.В.Покровская¹, У.А.Куимова¹, Е.В.Якубова²

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²ООО «Вирион», Москва, Российская Федерация;

³ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка параметров фармакокинетики (ФК) элсульфавирина (ESV) и его активного метаболита VM-1500A в зависимости от приема пищи, безопасности препарата у здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени (классы А и В по шкале Чайлд–Пью), а также лекарственных взаимодействий с препаратами рифампицин (RIF) и рифабутин (Rb).

Пациенты и методы. Участники исследования были распределены на 6 групп: группу 1 составили 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно натощак; группу 2 – 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно после приема пищи (800–1000 ккал); группу 3 – 6 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд–Пью), получивших ESV 20 мг однократно натощак; группу 4 – 6 пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд–Пью), получивших ESV 20 мг однократно натощак. Группа 5 включала 9 здоровых добровольцев, получивших RIF 150 мг вместе с ESV в течение 14 дней, а группа 6 – 9 здоровых добровольцев, которые получали Rb 150 мг вместе с ESV 20 мг в течение 14 дней. Оценивали следующие параметры фармакокинетики: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $\lambda_z(kel)$, C_{trough} .

Результаты. Не обнаружено существенного влияния приема пищи на ФК-параметры ESV. Значимого влияния фактор нарушения функции печени класса А или В по шкале Чайлд–Пью на фармакокинетические параметры AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max} VM-1500A не оказал ($p > 0.05$). При совместном ежедневном применении RIF и ESV статистически значимого влияния как препарата ESV на ФК RIF, так и RIF на ФК ESV обнаружено не было. При совместном применении ESV и Rb обнаружено значительное снижение концентрации последнего. Одновременный прием ESV и Rb противопоказан. Отмечена хорошая переносимость ESV в дозе 20 мг как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени. Все нежелательные явления (НЯ) были легкой степени тяжести, в абсолютном большинстве случаев не были связаны с приемом ESV и не требовали назначения корректирующей терапии. При сочетании ESV и RIF были зарегистрированы лишь НЯ легкой и средней степени тяжести. Не было отмечено серьезных НЯ, а также НЯ, приведших к досрочному завершению исследования.

Заключение. На основании результатов данного исследования больным ВИЧ-инфекцией можно рекомендовать прием препарата элсульфавирин в составе схемы антиретровирусной терапии вне зависимости от приема пищи, а также пациентам с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести и больным сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез), получающим рифампицин.

Ключевые слова: элсульфавирин, фармакокинетика, цирроз печени класса А и В, рифампицин, рифабутин

Для цитирования: Кравченко А.В., Арсенко Р.Ю., Азарова В.Н., Покровская А.В., Куимова У.А., Якубова Е.В. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(2): 40–46. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-40-46

Evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and drug interactions of elsulfavirine in healthy volunteers and patients with liver disorders

A.V.Kravchenko¹, R.Yu.Arsienko², V.N.Azarova³, A.V.Pokrovskaya¹, U.A.Kuimova¹, E.V.Yakubova²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Статья получена 19.04.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Alexey V. Kravchenko, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the Specialised research laboratory of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Address: 15/2 8th Sokolinoy gory str., Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-0518
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

The article was received 19.04.2020, accepted for publication 26.06.2020

²Viriom LLC, Moscow, Russian Federation;³IPHARMA LLC, Moscow, Russian Federation;

Objective. To evaluate pharmacokinetic (PK) parameters of elsofaviirine (ESV) and its active metabolite VM-1500A depending on food intake and to assess safety of the drug in healthy volunteers and patients with mild to moderate liver disorders (Child-Pugh class A and B), as well as drug interactions with rifampicin (RIF) and rifabutin (Rb).

Patients and methods. All study participants were divided into 6 groups. Group 1 included 6 healthy volunteers who received ESV 20 mg once on an empty stomach; Group 2 included 6 healthy volunteers who received ESV 20 mg once after a meal (800-1000 kcal); Group 3 included 6 patients with mild liver disorders (Child-Pugh class A) who received ESV 20 mg once on an empty stomach; Group 4 included 6 patients with moderate liver disorders (Child-Pugh class B) who received ESV 20 mg once on an empty stomach. Group 5 comprised 9 healthy volunteers who received RIF 150 mg and ESV during 14 days; Group 6 comprised 9 healthy volunteers who received Rb 150 mg and ESV 20 mg during 14 days. The following parameters were evaluated: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $\lambda_z(kel)$, C_{trough} .

Results. We observed no significant impact of food intake on the PK parameters of ESV. The severity of liver disorders (Child-Pugh class A or B) also had no effect on AUC_{0-t} , C_{max} , and T_{max} VM-1500A ($p > 0.05$). In patients receiving RIF and ESV simultaneously, we observed no impact of ESV on both RIF and ESV PK parameters. The level of Rb was significantly decreased in patients receiving ESV and RB. Therefore, simultaneous use of these two drugs should be avoided. ESV 20 mg demonstrated good tolerability in both healthy individuals and patients with mild to moderate liver disorders. We registered only mild adverse events (AEs) and the majority of them were not associated with ESV and did not require any treatment. Some patients receiving ESV and RIF had mild or moderate AEs. We observed neither severe AEs nor AEs that required cessation of therapy.

Conclusion. Our findings suggest that ESV can be recommended for HIV-infected patients as a part of their antiretroviral therapy regardless of food intake, as well as for patients with mild and moderate liver disorders and patients coinfecting with HIV and tuberculosis receiving RIF.

Key words: elsofaviirine, pharmacokinetics, class A and B liver cirrhosis, rifampicin, rifabutin

For citation: Kravchenko A.V., Arsenko R.Yu., Azarova V.N., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Yakubova E.V. Evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and drug interactions of elsofaviirine in healthy volunteers and patients with liver disorders. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(2): 40–46. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-40-46

Электронная версия

В 2014–2016 гг. в Российской Федерации было проведено многоцентровое рандомизированное исследование элсультавирина (ESV) – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) нового поколения – в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусной терапии (АРТ), которое в течение двух лет показало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима. Кроме того, была показана хорошая переносимость и безопасность лечения. Не было зарегистрировано ни серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, ни случаев отмены лечения из-за нежелательных явлений [2, 6].

В 2017 г. препарат ESV был зарегистрирован для лечения больных ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации и включен в «Национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в качестве режима первой линии АРТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ [4].

Проведенное фармакоэкономическое исследование убедительно продемонстрировало, что использование ESV в схемах АРТ первой линии сопровождается меньшими финансовыми расходами и характеризуется более предпочтительными показателями затратной эффективности [5].

Среди больных ВИЧ-инфекцией граждан России доля пациентов с хроническими вирусными гепатитами составляет 40–90% в зависимости от принадлежности к разным группам риска (в среднем 60%) [3]. Исходно повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и наличие хронического вирусного гепатита явились наиболее неблагоприятными факторами развития гепатотоксичности в процессе

АРТ, особенно у больных, принимающих препараты класса ННИОТ первой генерации (эфаверенз, невирапин) [1].

Согласно Руководству СРМР/EWP/2339/02 Европейского Агентства по лекарственным средствам по оценке фармакокинетики (ФК) медицинских продуктов у пациентов с нарушенной функцией печени (Лондон, Великобритания, 17.02.2005), ФК препаратов может быть существенно изменена [7]. В связи с этим оценка фармакокинетических параметров и безопасности ESV у пациентов с нарушениями функции печени имеет особую актуальность.

Целью исследования была оценка параметров ФК элсультавирина (ESV) и его активного метаболита VM-1500A в зависимости от приема пищи, безопасности препарата у здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени (классы А и В по шкале Чайлд–Пью), а также лекарственных взаимодействий с препаратами рифампицина (RIF) и рифабутин (Rb).

Пациенты и методы

В ходе открытого исследования HIV-VM1500-07 была изучена безопасность и фармакокинетика элсультавирина у здоровых добровольцев и лиц с нарушением функции печени, а также оценено влияние пищи на ФК исследуемого препарата. В исследуемые 4 группы было включено 24 участника:

- группа 1 (контроль) – 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно натощак;
- группа 2 (влияние приема пищи) – 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно после приема пищи (800–1000 ккал);
- группа 3 (Чайлд–Пью А) – 6 участников (ВИЧ-) с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд–Пью), которые получили ESV 20 мг однократно натощак;

• группа 4 (Чайлд–Пью В) – 6 участников (ВИЧ-) с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд–Пью), которые получили ESV 20 мг однократно натощак.

Таким образом, в День 1 участники получили однократную дозу ESV 20 мг.

Непосредственно до приема исследуемого препарата проводили оценку НЯ и сопутствующей терапии, жизненных показателей, ЭКГ, забор биообразцов для клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи и теста на каннабиноиды в моче, а также образца крови для ФК-анализа.

Участники оставались в клинике в течение 24 ч после дозирования для отслеживания параметров безопасности и взятия крови для ФК-анализа.

Для фармакокинетического анализа в течение первых суток было получено 14 образцов крови после приема исследуемого препарата. В последующие визиты проводили оценку жизненных показателей, НЯ, сопутствующей терапии, ЭКГ, забор биообразцов для ФК-анализа и тест на каннабиноиды в моче. На заключительном визите (День 29) был проведен тест на беременность (в моче) у женщин.

ФК, межлекарственное взаимодействие и безопасность совместного приема ESV с препаратами рифампицин (RIF) и рифабутин (Rb) были изучены в открытом исследовании HIV-VM1500-08 на 18 здоровых добровольцах (по 9 в каждой когорте).

Для более подробного изучения возможного влияния выраженных индукторов цитохрома P450 RIF и Rb на ФК ESV и его активного метаболита (VM-1500A), а также принимая во внимание, что VM-1500A обладает нелинейной кинетикой, препараты применялись совместно в течение 14 дней.

9 здоровых добровольцев (группа 5) получали RIF 150 мг 1 раз в день, еще 9 здоровых добровольцев (группа 6) – Rb 150 мг в день. Продолжительность приема препаратов в обеих группах составляла 14 дней. Затем следовал период отмывки в течение 14 дней и далее совместный ежедневный прием RIF или Rb в сочетании с ESV 20 мг в течение 14 дней. После завершения совместного приема период наблюдения за участниками обеих групп составил 4 недели.

Непосредственно до приема исследуемых препаратов и в течение исследования проводили оценку НЯ и сопутствующей терапии, жизненных показателей, ЭКГ, забор биообразцов для клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи, а также образца крови для ФК-анализа.

В табл. 1 приведены демографические и другие характеристики участников исследования на момент скрининга. По основным показателям пациенты были сопоставимы, хотя среди здоровых добровольцев, получавших ESV вместе с приемом пищи, все были мужчины с большей массой тела, а пациенты с заболеваниями печени были старше и также с большей массой тела.

Все НЯ были зафиксированы и классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями НЯ Национального института рака США (NCI-CTCAE) версии 5.0 (CTCAE_v5.0) и терминологией MedDRA версии 21.1.

В образцах плазмы крови определяли концентрацию VM-1500A, а также RIF и Rb с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием.

Оценивали следующие параметры фармакокинетики: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $\lambda_z(kel)$, C_{trough} .

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики участников исследования*

Table 1. Demographic and other baseline characteristics of study participants*

Параметр/Статистика / Parameter/Statistics	Группа 1 (ESV, 20 мг, натощак однократно) / Group 1 (ESV 20 mg once on an empty stomach) (n = 6)	Группа 2 (ESV, 20 мг, после еды однократно) / Group 2 (ESV 20 mg once after a meal) (n = 6)	Группа 3 (ESV, 20 мг, натощак однократно, Чайлд–Пью А) / Group 3 (ESV 20 mg once on an empty stomach; Child–Pugh class A) (n = 6)	Группа 4 (ESV, 20 мг, натощак однократно, Чайлд–Пью В) / Group 4 (ESV 20 mg once on an empty stomach; Child–Pugh class B) (n = 6)	Группа 5 (совместный прием ESV и RIF) / Group 5 (simultaneous use of ESV and RIF) (n = 9)	Группа 6 (совместный прием ESV и Rb) / Group 5 (simultaneous use of ESV and Rb) (n = 9)
Возраст, лет / Age, years						
среднее (CO) / mean (SD)	27,5 (3,9)	28,7 (4,0)	45,0 (4,6)	42,7 (7,6)	33,8 (7,3)	32,1 (6,5)
медиана / median	27,0	29,0	43,5	41,5	30,0	29,0
min; max	21,0; 32,0	24,0; 35,0	40,0; 52,0	33,0; 54,0	27,0; 44,0	24,0; 43,0
Пол / Gender						
мужской / male	1 (16,7%)	6 (100,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)	6 (66,7%)	7 (77,8%)
женский / female	5 (83,3%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)
Раса / Race						
европеоидная / caucasoid	6 (100,0%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)
Рост, см / Height, cm						
среднее (CO) / mean (SD)	171,3 (7,5)	185,0 (8,0)	175,7 (11,0)	182,0 (7,0)	175,9 (9,9)	174,6 (6,9)
медиана / median	172,0	183,0	176,0	180,5	175,0	178,0
min; max	160,0; 181,0	176,0; 195,0	156,0; 187,0	176,0; 195,0	160,0; 187,0	163,0; 182,0
Масса тела, кг / Body weight, kg						
среднее (CO) / mean (SD)	65,9 (6,9)	88,6 (9,8)	85,6 (18,1)	90,6 (11,3)	81,4 (11,1)	79,8 (13,7)
медиана / median	68,7	88,7	88,2	91,6	85,5	84,7
min; max	53,9; 72,1	75,9; 101,5	60,0; 108,0	73,7; 104,0	59,4; 94,0	57,7; 98,0
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²						
среднее (CO) / mean (SD)	22,5 (2,5)	25,9 (2,2)	27,5 (4,1)	27,3 (2,6)	26,2 (2,2)	26,0 (3,1)
медиана / median	22,3	26,3	27,1	27,4	26,3	27,0
min; max	18,8; 25,9	21,9; 28,6	23,2; 32,4	23,3; 31,1	23,1; 29,4	20,7; 29,6

*Группы 1–4 – исследование HIV-VM1500-07; группы 5 и 6 – исследование HIV-VM1500-08.

*Groups 1–4–study HIV-VM1500-07; Groups 5 and 6–study HIV-VM1500-08.

Таблица 2. Изменение средних значений фармакокинетических показателей VM-1500A после приема одной дозы (20 мг) препарата ESV в зависимости от нарушения функции печени

Table 2. Changes in the mean pharmacokinetic parameters for VM-1500A after receiving a single dose (20 mg) of ESV depending on liver dysfunction

Группы / Groups	C_{max} (SD), нг/мл / C_{max} (SD), ng/mL	AUC_{0-1} (SD), ч*нг/мл / AUC_{0-1} (SD), h*ng/mL	$T_{1/2}$ (SD), ч / $T_{1/2}$ (SD), h	T_{max} (медиана), ч / T_{max} (median), h
1 (здоровые) / (healthy individuals)	16,20 (1,88)	4540,90 (756,55)	216,51 (24,97)	60,0
3 (Чайлд–Пью А) / (Child–Pugh class A)	16,51 (3,89)	5036,22 (704,79)	318,96 (102,96)*	28,0
4 (Чайлд–Пью В) / (Child–Pugh class B)	15,03 (4,01)	4945,04 (1373,13)	287,89 (58,60)**	48,0

* $p = 0,049$ с группой 1 / * $p = 0.049$ when compared to Group 1 / ** $p = 0,017$ с группой 1 / ** $p = 0.017$ when compared to Group 1.

Анализ данных производился с помощью специализированного программного обеспечения «The R Project for Statistical Computing» (<https://www.r-project.org>) версии 3.5.1. Руководство по использованию R в регулируемых клинических исследованиях, содержащее информацию о валидации данного программного обеспечения и о его соответствии регуляторным требованиям можно найти по адресу: <https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>.

Показатели безопасности представлены описательной статистикой: непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значением со стандартным отклонением, медианой, а также минимальным и максимальным значениями; номинальные/дискретные данные представлены абсолютными и относительными (в процентах) частотами. Отдельно описаны внутригрупповые сравнения, вычисление значений p для переменных безопасности.

До начала исследования HIV-VM1500-07 было получено разрешение Министерства Здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования № 453 от 31 августа 2018 г.; для исследования HIV-VM1500-08 – № 526 от 16 октября 2018 г.

Этическая экспертиза и этическое сопровождение клинического исследования проводились в Локальном этическом комитете – Независимом Этическом Комитете при ООО «Уромед».

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение средних концентраций VM-1500A у здоровых добровольцев контрольной группы и группы, принимавшей ESV после еды, показало отсутствие значимого влияния приема жирной пищи на исследуемые параметры препарата, несмотря на то, что медиана массы тела больных 2-й группы была больше на 20 кг (рис. 1).

После принятия однократной дозы ESV (20 мг) показатели C_{max} и AUC_{0-1} активного метаболита VM-1500A у больных с нарушениями функции печени практически не отличались от значений контрольной группы. Время полувыведения VM-1500A у участников с нарушениями функции печени было достоверно больше (табл. 2).

На основании проведенного анализа можно сделать вывод о значимом влиянии фактора нарушений функции печени на период полувыведения, однако данное влияние не имеет клинического значения. Отношение средних геометрических составило: $T_{1/2}$ в группе участников с нарушением функции печени легкой степени по шкале Чайлд–Пью А / $T_{1/2}$ контрольной группы = $305,11/215,34 \times 100\% = 142\%$; $T_{1/2}$ группы участников с нарушением функции печени средней степе-

ни по шкале Чайлд–Пью В / $T_{1/2}$ контрольной группы = $283,33/215,34 \times 100\% = 132\%$ (среднее геометрическое).

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют об отсутствии какого-либо влияния изменения функции печени легкой и умеренной степени (классы А и В по шкале Чайлд–Пью) на динамику средних значений концентрации активно-го метаболита элсульфавирина VM-1500A в плазме.

При совместном ежедневном применении RIF и ESV в среднем по группе статистически значимого влияния препарата ESV на ФК RIF не обнаружено (C_{max} – 93,4%; AUC_{0-1} – 87,5%) (рис. 3а). В присутствии RIF не выявлено значимых различий по C_{max} и AUC VM-1500A. Наблюдалось снижение C_{max} VM-1500A на 22%, но достоверного отличия не обнаружено ($p < 0,1$). По AUC_{0-1} изменения незначимы (рис. 3б).

Совместное ежедневное применение ESV и Rb оказывало существенное влияние на концентрацию Rb в плазме у всех здоровых добровольцев. В среднем на 14-й день C_{trough} Rb была в 2,7 раза ниже по сравнению с приемом без ESV, в 2,5 раза были снижены C_{max} и AUC_{0-1} ($p < 0,0001$). Rb, в отличие от RIF, является субстратом CYP3A4. Возможно, поэтому ESV, как индуктор CYP3A4, оказывает более выраженный эффект на метаболизм и ФК Rb.

В присутствии Rb значимых изменений ФК-параметров VM-500A не выявлено.

Была показана хорошая переносимость препарата ESV как у здоровых добровольцев, так и у лиц с нарушениями

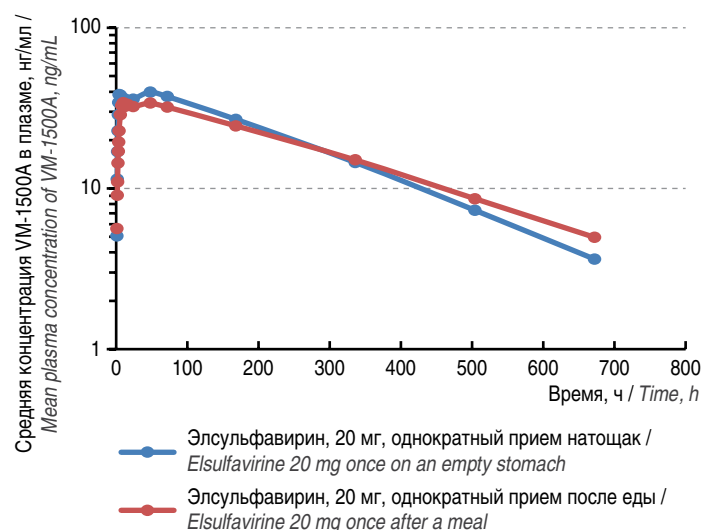


Рис. 1. Средняя концентрация VM-1500A у здоровых добровольцев контрольной группы и группы, принимавшей элсульфавирин после еды.

Fig. 1. Mean concentration of VM-1500A in healthy volunteers from the control group and group receiving elsofuvirine after a meal.

функции печени легкой и умеренной тяжести (классы А и В по шкале Чайлд–Пью).

В группе здоровых добровольцев у 3 (50,0%) участников было зарегистрировано 8 НЯ, из них 7 в классе «лабораторные и инструментальные данные» и 1 – в классе «нарушения со стороны нервной системы» (головная боль). По результатам лабораторных исследований отмечено повышение содержания прямого билирубина, натрия в крови, снижение уровней гематокрита и гемоглобина, обнаружение в моче белка и лейкоцитов.

НЯ, наблюдаемые у участников групп с нарушениями функции печени, представлены в табл. 3.

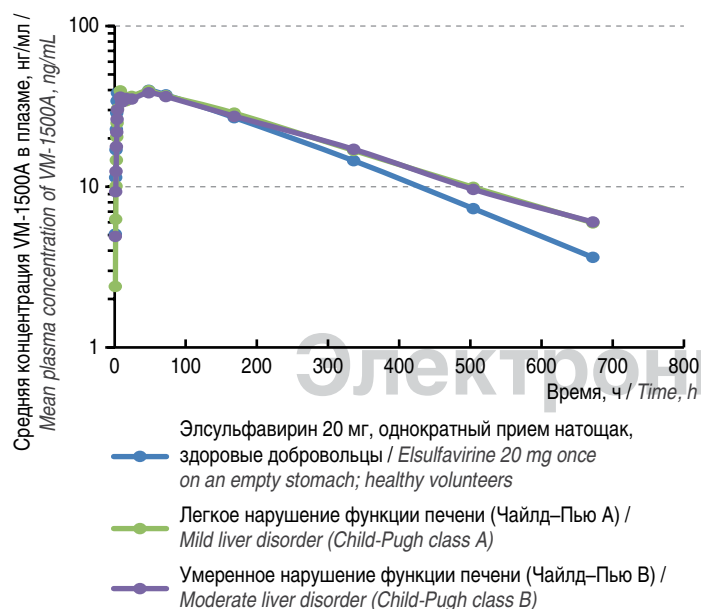


Рис. 2. Динамика средних значений концентрации C_{max} VM-1500A у больных с нарушениями функции печени (группы 3 и 4) по сравнению со здоровыми лицами (группа 1).

Fig. 2. Dynamics of mean concentrations C_{max} of VM-1500A in patients with liver disorders (Groups 3 and 4) compared to healthy individuals (Group 1).

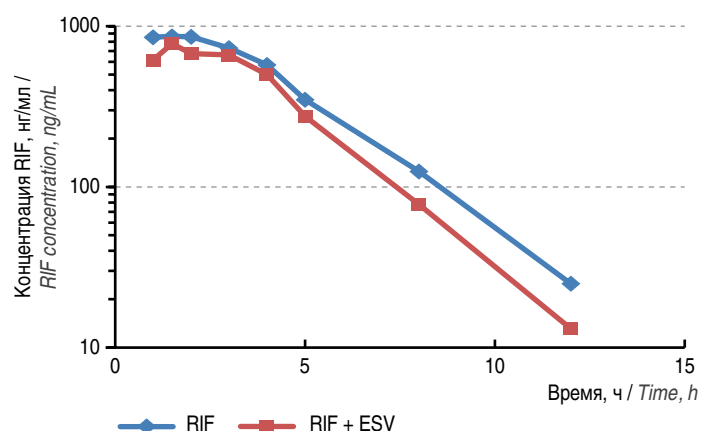


Рис. 3а. ФК-профиль рифампицина при приеме в течение суток в дозе 150 мг в виде монопрепарата и в сочетании с элсульфавирином в дозе 20 мг.

Fig. 3a. PK profile of rifampicin in patients receiving rifampicin 150 mg (as a monodrug) plus elsulfavirine 20 mg.

В этих группах не были зарегистрированы НЯ, связанные с приемом ESV. Все НЯ были 1–2-й степени тяжести (легкая и умеренная). В ходе исследования не регистрировали серьезных НЯ и НЯ со стороны ЦНС. Ни у одного пациента не наблюдалось повышение уровней АЛТ и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), более чем в 5 раз превышавшее верхнюю границу нормальных значений (3-я степень токсичности), что свидетельствует об отсутствии влияния препарата ESV на функцию печени (табл. 3).

В группе участников с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд–Пью) у 3 (50,0%) пациентов было зарегистрировано 8 НЯ, из них 7 в классе «лабораторные и инструментальные данные» (снижение количества эритроцитов и тромбоцитов, содержания гемоглобина и уровня гематокрита легкой степени), 1 – в классе «инфекционные и паразитарные заболевания» (вирусная инфекция дыхательных путей).

В группе участников с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд–Пью) у 5 (83,3%) пациентов было зарегистрировано 10 НЯ, из них 8 в классе «лабораторные и инструментальные данные» (повышение уровня мочевины крови, снижение содержания мочевой кислоты крови, снижение числа нейтрофилов, появление глюкозы, белка в моче, повышение числа лейкоцитов – легкой степени тяжести) и 2 – в классе «нарушения со стороны сердца» (замедление атриовентрикулярного проведения и синусовая брадикардия). Все лабораторные НЯ были легкой степени, не имели клинического значения и не требовали какой-либо корректирующей терапии.

При совместном приеме ESV с RIF НЯ были зарегистрированы у 7 (77,8%) добровольцев (всего 24 НЯ), из них у 6 (66,7%) добровольцев были зарегистрированы 17 НЯ, связанных с RIF, и у 5 (55,6%) добровольцев – 11 НЯ, связанных с ESV.

В группе совместного приема с Rb у 7 (77,8%) добровольцев было зарегистрировано 28 НЯ легкой и умеренной степени тяжести. Из них у 5 (55,6%) добровольцев были зарегистрированы 16 НЯ, принятых связанными с Rb, и у 4 (44,4%) добровольцев – 7 НЯ, принятых связанными с ESV.

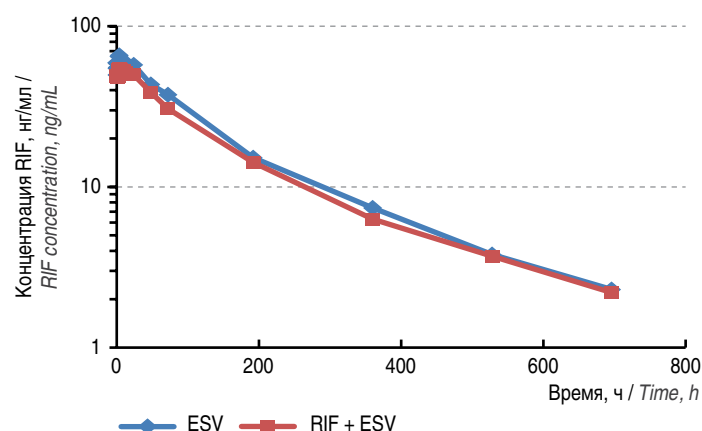


Рис. 3б. ФК-профиль метаболита ESV VM-1500A при приеме ESV в течение 14 дней в дозе 20 мг в виде монопрепарата и в сочетании с рифампицином в дозе 150 мг.

Fig. 3b. PK profile of ESV metabolite VM-1500A in patients receiving ESV 20 mg plus rifampicin 150 mg (as a monodrug) during 14 days.

Таблица 3. НЯ у пациентов с нарушениями функции печени (группы 3 и 4)

Table 3. Adverse events in patients with liver disorders (groups 3 and 4)

Нежелательные явления (НЯ), n (%) / Adverse events (AEs), n (%)	Группа 3 (Чайлд–Пью А) / Group 3 (Child–Pugh class A) (n = 6)	Группа 4 (Чайлд–Пью В) / Group 4 (Child–Pugh class B) (n = 6)
НЯ, всего / AEs, total	3 (50%)	5 (83%)
НЯ, связанные с элсульфавирином / Elsofvirine-related AEs	0	0
НЯ 3-й и 4-й степени / Grade 3 and 4 AEs	0	0
Серьезные НЯ / Severe AEs	0	0
НЯ, приведшие к отмене лечения / AEs that required cessation of therapy	0	0
АЛТ 2-й степени / Grade 2 ALT elevation	0	1 (16,7%) (не связанное с ESV) / (not associated with ESV)
АСТ 2-й степени / Grade 2 AST elevation	0	0

В обеих группах все НЯ, которые были оценены как связанные с ESV, состояли исключительно в легких и умеренных отклонениях лабораторных показателей (повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК), мочевой кислоты, снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов). Для препаратов RIF и Rb также были характерны НЯ со стороны лабораторных показателей (повышение уровней АСТ, АЛТ, КФК, гамма-глутамилтрансферазы, билирубина, снижение содержания гемоглобина). У 1 здорового добровольца из группы 6 отметили удлинение интервала QT на электрокардиограмме, связанное с приемом Rb.

Серьезных НЯ и НЯ с летальным исходом ни в одной из групп зарегистрировано не было. Также не были отмечены так называемые НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны центральной нервной системы и кожных покровов, характерные для класса ННИОТ). Все наблюдаемые НЯ не потребовали какого-либо лечения и прошли самостоятельно.

Заключение

Не обнаружено существенного влияния приема пищи на ФК параметры ESV, в связи с чем в инструкцию по применению препарата элсульфавирин внесено уточнение – «Препарат элсульфавирин можно принимать вне зависимости от приема пищи».

Фактор нарушения функции печени класса А или В по шкале Чайлд–Пью не оказал значимого влияния на фармакокинетические параметры AUC_{0-12} , C_{max} , T_{max} VM-1500A ($p > 0,05$). Выявлено значимое влияние фактора нарушений функции печени на скорость элиминации / период полувыведения VM-1500A. Усредненная степень влияния нарушений функции печени на период полувыведения была выше для группы 3 (легкая степень), однако согласно значениям доверительных интервалов можно заключить, что вариабельность изменений для данной группы также была выше.

После длительного приема ESV в дозе 20 мг C_{trough} (средневзвешенная концентрация) VM-1500A составляла 61 ng/ml. При изучении у здоровых добровольцев ФК-пока-

зателей после внутримышечного введения 1200 мг пролонгированной формы VM-1500A-LAI медиана максимальной концентрации (C_{max}) VM-1500A в плазме была равна 450 ng/ml, при этом каких-либо существенных НЯ зарегистрировано не было [8].

Таким образом, возможное увеличение концентрации VM-1500A при длительном приеме ESV в дозе 20 мг в сутки вследствие удлинения периода полувыведения активного метаболита (VM-1500A) ESV у больных с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени клинического значения не имеет.

При совместном ежедневном применении RIF и ESV статистически значимого влияния как ESV на ФК RIF, так и RIF на ФК ESV обнаружено не было.

Поскольку Rb является субстратом фермента CYP3A4 цитохрома P450, совместное его назначение с ESV приводит к значительному снижению концентрации Rb. Одновременный прием ESV и Rb противопоказан.

В ходе исследования препарат ESV в дозе 20 мг продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени (классы А и В по Чайлд–Пью). Все НЯ были легкой степени тяжести, в абсолютном большинстве случаев не были связаны с приемом ESV и не требовали назначения корректирующей терапии.

При сочетании RIF и ESV были зарегистрированы лишь НЯ легкой и умеренной степени тяжести. Не было отмечено серьезных НЯ, а также НЯ, приведших к досрочному завершению исследования.

Таким образом, на основании результатов данного исследования препарат ESV может быть рекомендован в составе схемы АРТ больным ВИЧ-инфекцией с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести, а также больным сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез), получающим RIF.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Благодарности

Авторы выражают благодарность команде биоаналитической лаборатории ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар», г. Химки, Россия (Корякова А.Г., Евстафьев И.В., Рындина Е.С.) за работу, анализ образцов и помощь в обработке результатов фармакокинетического исследования.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the team of bioanalytical laboratory of ChemRar Research and Development Institute, LLC (Koryakova A.G., Evstafiev I.V., Ryndina E.S.) for excellent work, sample analysis and processing of the results of a pharmacokinetic study.

Литература

1. Канестри ВГ, Кравченко АВ, Ганкина НЮ. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015;1:31-36.
2. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Захарова НГ, и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель. Журнал инфектологии. 2018;10(2):76-82. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82
3. Кравченко АВ, Куимова УА, Канестри ВГ, Максимов СЛ, Голиусова МД, Ефремова ОС. 20 лет терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2019;17(1):20-27. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-20-27
4. Покровский ВВ, Юрин ОГ, Кравченко АВ, Беляева ВВ, Буравцова ЕВ, Деулина МО, и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019;4(Приложение):87.
5. Ряженев ВВ, Горохова СГ. Клинико-экономические аспекты применения инновационного российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в качестве первой линии лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Инфекционные болезни. 2018;16(2):11-17. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-11-17
6. Al-Salama ZT. Elusulfavirine: First Global Approval. Drugs. 2017;77(16):1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3
7. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. CPMP/EWP/2339/02. London, 17 February 2005. Электронный ресурс: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf
8. Yakubova E, Mazus A, Kravchenko A, Ejova E, Smolyarchuk E, Kazey V, et al. Safety and PK Study of VM-1500A-LAI, a Novel Long-Acting Injectable Therapy for HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). USA, Boston, 8-11 March 2020. Abstract 473LB, P.167. www.croiconference.org

References

1. Kanestri VG, Kravchenko AV, Gankina NYu. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2015;1:31-36. (In Russian).
2. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozыrev OA, Nagimova FI, Zaharova NG, et al. Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elusulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study. Journal Infectology. 2018;10(2):76-82. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82 (In Russian).
3. Kravchenko AV, Kuimova UA, Kanestri VG, Maksimov SL, Goliusova MD, Efremova OS. Twenty years of CHC therapy in HIV-infected patients in the Russian Federation. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2019;17(1):20-27. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-20-27 (In Russian).
4. Pokrovsky VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Buravtsova EV, Deulina MO, et al. Recommendations for the treatment of HIV Infection And related Diseases,

chemoprophylaxis of HIV infection. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2019;4(Appendix):87.

5. Ryazhenov VV, Gorokhova SG. Clinical and economic aspects of using a novel Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elusulfavirine as a first-line treatment of HIV infection in patients starting antiretroviral therapy for the first time. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2018;16(2):11-17. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-11-17 (In Russian).
6. Al-Salama ZT. Elusulfavirine: First Global Approval. Drugs. 2017;77(16):1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3
7. Guidelines for evaluating the pharmacokinetics of medicines in patients with impaired liver function. CPMP/EWP/2339/2. London, 17 February 2005. Electronic resource: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_/2009/09/WC500003122.pdf
8. Yakubova E, Mazus A, Kravchenko A, Ejova E, Smolyarchuk E, Kazey V, et al. Safety and PK Study of VM-1500A-LAI, a Novel Long-Acting Injectable Therapy for HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). USA, Boston, 8-11 March 2020, Abstract 473LB, P.167. www.croiconference.org

Информация о соавторах:

Арсенко Роман Юрьевич, кандидат биологических наук, медицинский советник компании ООО «ВИРИОМ»
Адрес: 143026, Москва, ИЦ «Сколково», ул. Нобеля, 5, пом. 1
Телефон: (495) 995-4944
E-mail: rars@chemrar.ru

Азарова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, медицинский советник компании ООО «ИФАРМА»
Адрес: 143026, Москва, ИЦ Сколково, ул. Нобеля, 7
Телефон: (495) 276-1143
E-mail: avn@ipharma.ru

Покровская Анастасия Вадимовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518
E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Куимова Ульяна Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518
E-mail: ulyanakuimova@gmail.ru

Якубова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, генеральный директор компании ООО «Вирим»
Адрес: 143026, Москва, ИЦ «Сколково», ул. Нобеля, 5, пом. 1
Телефон: (495) 995-4944
E-mail: ey@chemrar.ru

Information about co-authors:

Roman Yu. Arsenko, PhD in biological sciences, medical adviser to the LLC Viriom
Address: room 1, 5 Nobel str., IC Skolkovo, Moscow, 143026, Russian Federation
Phone: (495) 995-4944
E-mail: rars@chemrar.ru

Valeria N. Azarova, MD, PhD, medical adviser to the LLC IFARMA
Address: 7 Nobel str., IC Skolkovo, Moscow, 143026, Russian Federation
Phone: (495) 276-1143
E-mail: avn@ipharma.ru

Anastasia V. Pokrovskaya, MD, PhD, senior researcher at the SRL of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Address: 15/5 8th Sokolinoy gory str., Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-0518
E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Ulyana A. Kuimova MD, PhD, research fellow at the SRL of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Address: 15/5 8th Sokolinoy gory str., Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-0518
E-mail: ulyanakuimova@gmail.ru

Elena V. Yakubova, MD, PhD, general director of the company LLC Viriom
Address: room 1, 5 Nobel str., IC Skolkovo, Moscow, 143026, Russian Federation
Phone: (495) 995-4944
E-mail: ey@chemrar.ru

ЭЛПИДА®
элсульфавирин

НАДЕЖДА

ВСЕГДА



1-я линия лечения ВИЧ-инфекции

- ▶ **ННИОТ нового поколения**
- ▶ **Высокая эффективность**
 - не зависящая от вирусной нагрузки
- ▶ **Высокий уровень безопасности**
 - превосходящий стандартные режимы
- ▶ **Высокий барьер резистентности**



▶ **Российский инновационный
антиретровирусный препарат**

▶ **Разработка и полный цикл
производства в России**

- в партнёрстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош»
- при поддержке «Фарма 2020»

Вириом
Надежда Здоровье Счастье

ООО «Вириом»
121205, г. Москва, территория
инновационного центра «Сколково»,
ул. Нобеля, д. 5, этаж 1, пом. 1.
тел.: +7 495 995-49-44
факс: +7 495 626-97-80
www.viriom.ru