

РЕПРИНТНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 2305-3496 · Print
ISSN 2658-7394 · Online

Том 12
№ 2, 2023

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Кравченко А.В.,
Юрин О.Г.,
Покровская А.В.

25 лет применения
отечественных
оригинальных
антиретровирусных
препаратов в схемах
первой линии терапии
ВИЧ-инфекции

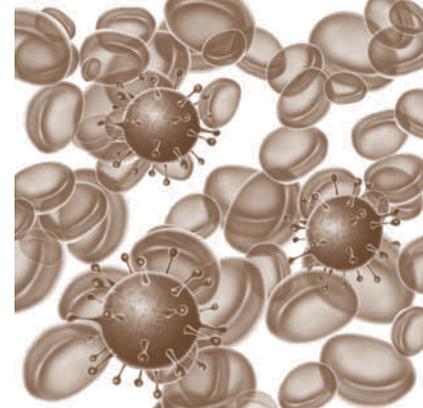


<http://infect-dis-journal.ru/>



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции



Кравченко А.В.¹,
Юрин О.Г.¹,
Покровская А.В.^{1,2}

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор исследований, проведенных сотрудниками ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в течение 25 лет, о применении оригинальных отечественных антиретровирусных препаратов в схемах терапии больных ВИЧ-инфекцией.

Первый отечественный препарат фосфазид (ФАЗТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, НИОТ) был зарегистрирован в 1999 г., а второй – элсульфавирин (ESV – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ) – в 2017 г. В последние 3 года были получены данные о высокой эффективности и хорошей переносимости схемы терапии, полностью состоящей из отечественных препаратов (ФАЗТ/ламивудин + ESV).

В настоящее время проходят исследования III фазы нового оригинального отечественного препарата (БНР, амкафовир – НИОТ) с однократным приемом в сутки. Также завершены исследования I–II фазы исследования пролонгированной формы ESV (VM-1500 LAI) с кратностью приема препарата 1 раз в месяц при внутримышечном введении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровская А.В. 25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82>

Статья поступила в редакцию 13.02.2023. Принята в печать 20.04.2023.

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция;
антиретро-
вирусная
терапия;
препараты
ФАЗТ/ЗТС; БНР;
ESV; VM-1500-LAI

25 years of the use of domestic original antiretroviral drugs in first-line ART regimens of HIV-infection

Kravchenko A.V.¹,
Yurin O.G.¹,
Pokrovskaya A.V.^{1,2}

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

The article presents an overview of studies conducted by the staff of the Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for 25 years and devoted to the use of original domestic antiretroviral drugs in the treatment regimens of patients with HIV infection.

The first domestic drug Phosphazid (PhAZT – nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor, NRTI) was registered in 1999, and the second – Efavirenz (EFV – non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor) – in 2017. In the last 3 years, data have been obtained on the high efficacy and good tolerability of a completely domestic therapy regimen (PhAZT/Lamivudine + EFV).

Currently, phase III studies of a new original domestic drug (6HP, Amcafovir – NRTI) with a single dose per day are being conducted. Also, studies of the I–II phase of the study of the prolonged form of EFV (VM-1500 LAI) with a frequency of taking the drug 1 time per month with intramuscular administration have been completed.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Kravchenko A.V., Yurin O.G., Pokrovskaya A.V. 25 years of the use of domestic original antiretroviral drugs in first-line ART regimens of HIV-infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (2): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82> (in Russian)

Received 13.02.2023. **Accepted** 20.04.2023.

Keywords:

HIV infection; antiretroviral therapy; PhAZT/3TC; 6HP; EFV; VM-1500-LAI

Первым лекарственным препаратом, с успехом примененным для лечения больных ВИЧ-инфекцией, был нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ азидотимидин (АЗТ), ранее созданный для лечения онкологических заболеваний, но не нашедший в этой области широкого применения. В 1987 г. после завершения клинических испытаний в США он был официально разрешен к применению как антиретровирусный препарат (АРВП) для лечения больных ВИЧ-инфекцией под генерическим названием зидовудин [1].

В СССР начиная с 1980 г. в лаборатории химического и биологического анализа биополимеров и клеток Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН под руководством академика А.А. Краевского была начата разработка способов синтеза модифицированных 2',3'-дидезоксирибонуклеозидов (dN) и их 5'-трифосфатов (dNTP) НИОТ ВИЧ [2].

В 1986 г., когда в СССР стали выявлять инфицированных ВИЧ советских граждан, в этой лаборатории была разработана оригинальная технология производства препарата АЗТ. В результате получен отечественный дженерик АЗТ, применявшийся для лечения больных ВИЧ-инфекцией с 1997 г., в том числе детей, зараженных в нозокомиальных очагах. Препарат применяли сначала в рамках клинических испытаний, проводимых Специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД (СНИЛ ЭП СПИД) Центрального НИИ эпидемиологии (ЦНИИЭ) на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, а с 1991 г. – и в клинической практике.

В 1992 г. было найдено несколько соединений с высокой анти-ВИЧ-активностью и низкой токсичностью, из которых по совокупности свойств выбран для углубленного, в том числе клинического изучения 5'-Н-фосфонат АЗТ, названный фосфазидом (ФАЗТ) [3].

Дорегистрационные клинические испытания ФАЗТ были проведены в течение 1997–1999 гг. Координатором этого многоцентрового клинического испытания выступала СНИЛ

ЭП СПИД ЦНИИЭ. В качестве локальных центров в испытании участвовали Республиканская клиническая инфекционная больница (пос. Усть-Ижора, г. Санкт-Петербург), Тверской, Нижегородский и Тюменский областные центры по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями [4].

На первом этапе исследования ФАЗТ применяли в виде монотерапии. В исследование были включены 103 пациента (75 мужчин и 28 женщин, средний возраст – 26 лет). Продолжительность курса терапии составляла 12 нед. Оценивали 4 схемы приема препарата ФАЗТ:

- суточная доза 0,4 г (по 0,2 г 2 раза в день) – 12 человек,
- суточная доза 0,6 г (по 0,2 г 3 раза в день) – 41 человек,
- суточная доза 0,8 г (по 0,4 г 2 раза в день) – 40 человек,
- суточная доза 1,2 г (по 0,4 г 3 раза в день) – 10 человек.

Эффективность лечения оценивали по клиническим критериям: прогрессирование заболевания либо его отсутствие; иммунологическим – изменение числа CD4⁺-Т-лимфоцитов в 1 мкл крови; вирусологическим – изменение уровня РНК ВИЧ в 1 мл плазмы [4].

Для оценки безопасности терапии регистрировали возникающие в процессе лечения клинические и лабораторные нежелательные явления (НЯ), определяли их тяжесть и связь с проводимой терапией. НЯ, связанные или возможно связанные с проводимой терапией ФАЗТ, учитывали как побочные реакции.

В процессе терапии ни у одного больного не отмечено прогрессирования ВИЧ-инфекции. До начала лечения среднее количество CD4⁺-лимфоцитов составляло 350 клеток/мкл (от 100 до 1100 клеток/мкл). Через 4 нед лечения среднее число CD4⁺-лимфоцитов увеличилось на 20 клеток/мкл, а спустя 12 нед – на 80 клеток/мкл ($p < 0,05$ с данными до лечения), что указывало на наличие терапевтического эффекта и уменьшало угрозу развития вторичных заболеваний. Достоверное уменьшение уровня РНК ВИЧ было обнаружено начиная со 2-й недели лечения во всех группах наблюдения ($-0,53 \log_{10}$ копий/мл, $p < 0,05$), оно сохранилось спустя

4 и 12 нед терапии ($-0,53$ и $-0,44 \log_{10}$ соответственно; $p < 0,05$ с данными до лечения), что подтверждало терапевтический эффект препарата.

Проведенное исследование показало хорошую эффективность и переносимость монотерапии ФАЗТ и позволило рекомендовать препарат к использованию в дозе 0,4 г 2 раза или 0,2 г 3 раза в сутки [4].

Целью следующего исследования было сравнение эффективности и безопасности монотерапии ФАЗТ и АЗТ (стандартно применяемый в то время АРВП) [5]. В исследовании были включены 85 больных ВИЧ-инфекцией, 55 из которых были рандомизированы в 2 группы: 25 больных (1-я группа) получали ФАЗТ в дозе 0,6 г/сут, а 30 (2-я группа) – АЗТ в дозе 0,6 г/сут. 30 больных ВИЧ-инфекцией, отказавшиеся от терапии, были включены в группу контроля (3-я группа). Период наблюдения составил 12 нед. Суточная дозировка препаратов по 0,6 г была выбрана с целью унификации дозы и кратности приема обоих препаратов.

Спустя 12 нед наблюдения у больных 1-й и 2-й групп было выявлено увеличение среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов на 90–110 клеток/мкл, тогда как у пациентов 3-й группы – снижение на 20 клеток/мкл.

Ни у одного пациента, получавшего лечение, не наблюдали развития серьезных НЯ. Связанные с применяемым препаратом НЯ были зарегистрированы у 1 (4%) больного 1-й группы (тошнота легкой степени) и у 4 (13%) больных 2-й группы (слабость, тошнота, рвота). У 3 пациентов 1-й группы, у которых предыдущая попытка назначения АЗТ окончилась неудачно (из-за тошноты и рвоты), терапия ФАЗТ не вызвала каких-либо НЯ [5].

Полученные результаты послужили основанием для проведения контролируемого исследования, целью которого было изучение возможности замены АЗТ на ФАЗТ вследствие развития НЯ II–IV степени токсичности при применении АЗТ [5]. У 47 пациентов АЗТ был заменен на ФАЗТ из-за развития тошноты и рвоты (40,4%), анемии (46,8%) и гранулоцитопении (12,8%), причем 44,7% пациентов получали ФАЗТ в качестве монотерапии, а 55,3% – в составе высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Ни у одного пациента не наблюдали развития серьезных НЯ при приеме ФАЗТ, и ни в одном случае лечение не было прервано. Через 36–48 нед лечения ФАЗТ было обнаружено увеличение числа $CD4^+$ -лимфоцитов на 70–100 клеток/мкл [6]. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией при непереносимости АЗТ его замена на ФАЗТ в абсолютном большинстве случаев позволила успешно продолжить лечение.

В 1999 г. было разрешено клиническое применение ФАЗТ для химиотерапии больных ВИЧ-инфекцией на территории РФ.

Первым исследованием схемы антиретровирусной терапии (АРТ), включавшей ФАЗТ, проведенным в соответствии с правилами качественной клинической практики (GCP), было испытание комбинации 3 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ – 2НИОТ и 1 нуклеозидного ингибитора, что соответствовало схемам ВААРТ [7]. Целью исследования была оценка безопасности и эффективности тройной ком-

бинированной терапии с использованием невирапина (NVP), диданозина (ddI) и ФАЗТ (последний – с двукратным приемом в сутки) у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения АРВП.

В исследование были включены 20 мужчин и 5 женщин. В процессе лечения ни у одного пациента не было клинических симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Спустя 4 нед лечения уровень РНК ВИЧ опустился ниже 400 копий/мл у 58% больных и через 24 нед терапии этот уровень был достигнут у 64% пациентов.

Медиана абсолютного количества $CD4^+$ -лимфоцитов возросла с 390 клеток/мкл (до лечения) до 600 клеток/мкл (через 24 нед терапии). У 6 пациентов, не ответивших на лечение, выявлены мутации в геноме ВИЧ, обуславливающие развитие резистентности к NVP (G190 A/S), а в 3 случаях обнаружены множественные мутации, характеризующие наличие резистентности к АЗТ (T215 Y/F и K70R). Переносимость комбинированной АРТ, включавшей препараты ФАЗТ, ddI и NVP, была удовлетворительной. Лишь у 1 пациента лечение было прекращено в связи с развитием НЯ (нейтропения).

В течение 2001–2002 гг. сотрудниками СНИЛ ЭП СПИД ЦНИИЭ Роспотребнадзора и Московского областного центра ПБ СПИД у 25 ВИЧ-инфицированных жителей Московской области, ранее не получавших АРТ, было проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинированной АРТ, включавшей 2 НИОТ (ФАЗТ + ddI) и усиленный ритонавиром (r) ингибитор протеазы (ИП) ВИЧ саквинавир (ИП; SQV/r) [8, 9].

Спустя 12 нед лечения у 56,5% больных уровень РНК ВИЧ снизился ниже 400 копий/мл, а через 24 нед – у 63% ($p < 0,001$). Медиана количества $CD4^+$ -лимфоцитов увеличилась с 270 до 490 клеток/мкл через 24 нед лечения.

Терапия с использованием препаратов SQV/r + ФАЗТ + ddI у больных ВИЧ-инфекцией была безопасной: большинство развившихся НЯ были связаны с желудочно-кишечным трактом, имели легкую степень выраженности и транзиторный характер. Повышение уровней аспартат- (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) регистрировали лишь у пациентов, имевших в анамнезе хронический гепатит В или С.

Выбор для исследования комбинации NVP или SQV/r с ФАЗТ и ddI был обусловлен потенциальной (как предполагали в то время) возможностью применения их у беременных. NVP, SQV/r, как и АЗТ, из которого производили ФАЗТ, уже доказали эффективность в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку и безопасность для плода. ФАЗТ при сравнении с АЗТ показал большую безопасность для плода в доклинических исследованиях, а ddI по безопасности для плода в доклинических исследованиях оказался лучшим в группе препаратов НИОТ.

Для уточнения влияния схемы АРТ на частоту развития вирусологического и биохимического ответа, а также частоту и выраженность гематологических отклонений было проведено исследование у больных коинфекцией ВИЧ/хронический гепатит С (ХГС) в процессе терапии ХГС препаратом пегилированного интерферона альфа (пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) [10].

Пациенты были разделены на 2 группы: в состав схемы АРТ 1-й группы ($n=50$) был включен ФАЗТ, 2-я группа ($n=31$) получала абакавир (АВС). В составе схемы АРТ все пациенты получали ламивудин (ЗТС) и эфавиренз (EFV) или ИП ВИЧ.

Терапия ХГС пег-ИФН и РБВ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, была эффективна в 44–47% случаев (при генотипе 1) и в 60–80% – при генотипе 3. Использование в схеме АРТ препарата ФАЗТ повышало частоту быстрого вирусологического ответа и снижало частоту развития рецидива репликации вируса гепатита С (ВГС), особенно у больных с генотипом 3 ВГС. Если пациенты в составе схемы АРТ получали ФАЗТ, то устойчивый вирусологический ответ наблюдали у 78,1% больных, а при использовании АВС – у 53,8% больных ($p<0,05$).

Применение АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, получавших лечение ХГС, было эффективным, поскольку у 90–100% уровень РНК ВИЧ сохранялся ниже порога определения и ни в одном случае не было отмечено прогрессии вторичных заболеваний. При использовании в составе схем АРТ препарата ФАЗТ (по сравнению с АВС), как в сочетании с EFV, так и с ИП, снижение абсолютного количества $CD4^+$ -лимфоцитов в процессе терапии ХГС было менее выраженным. Более того, у больных, получавших ФАЗТ, через 6 мес после завершения курса терапии ХГС количество $CD4^+$ -лимфоцитов восстановилось до исходных значений [11].

Одновременное применение АРТ и лечения ХГС препаратами пег-ИФН и РБВ вполне безопасно. Включение в состав схемы АРТ препарата ФАЗТ не оказывало существенного влияния на показатели периферической крови. Лишь у одного больного, получавшего ФАЗТ, терапия ХГС была остановлена из-за развития выраженной анемии. Таким образом, препарат ФАЗТ в комбинации с ЗТС и EFV или ИП был рекомендован пациентам с ВИЧ-инфекцией и ХГС, которым необходима терапия пег-ИФН и РБВ.

В следующем исследовании сравнивали эффективность и безопасность схем АРТ, включавших тенофовир (ТДФ) или ФАЗТ, у 85 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения [12].

Исследование было контролируемым нерандомизированным, группы пациентов сопоставимы по основным показателям. В 1-ю группу вошли 60 больных, которым впервые была назначена схема АРТ, включавшая комбинацию ТДФ/эмтрицитабин (FTC) + EFV; во 2-ю группу – 25 пациентов, получавших ФАЗТ + ЗТС + EFV. Исследование, проведенное в условиях, приближенных к реальной клинической практике, показало, что обе схемы АРТ первой линии были высокоэффективны в течение первых 24 нед лечения, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией с исходно высоким уровнем РНК ВИЧ ($>100\ 000$ копий/мл). Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 74,5 и 87,5%. Об иммунологической эффективности оцениваемых режимов АРТ свидетельствовало увеличение медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов на 143 и 135 клеток/мкл после 24 нед лечения соответственно.

Оценивая безопасность исследуемых режимов АРТ, следует отметить, что большинство НЯ (в том числе все НЯ,

приведшие к изменению или отмене схемы лечения) были связаны с применением EFV. Наиболее безопасными были препараты ФАЗТ, FTC и ЗТС.

Наиболее частым НЯ, связанным с использованием ФАЗТ, было снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов в легкой степени. Проведенные ранее исследования показали, что при наличии вирусологического ответа и развитии анемии легкой степени, обусловленной приемом ФАЗТ, возможно двукратное уменьшение дозы препарата (до 400 мг/сут) без риска снижения вирусологической и иммунологической эффективности лечения. При снижении суточной дозы ФАЗТ вдвое было достигнуто восстановление уровня гемоглобина, сопоставимое с заменой ФАЗТ другим препаратом [13].

В настоящее время ФАЗТ применяется в России для лечения больных ВИЧ-инфекцией и химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. В Рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского ФАЗТ указан как альтернативный препарат в схемах АРТ первого и второго ряда [14].

В июне 2017 г. на территории РФ зарегистрирован первый отечественный препарат из группы ННИОТ – элсульфавирин (ESV). Разработка лекарственного препарата ESV была проведена при поддержке федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

На первом этапе исследования были получены данные о равной эффективности дозировок 20 и 40 мг препарата ESV в сравнении с EFV в сочетании с TDF/FTC (в качестве основной схемы) вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки [15].

Анализ данных о безопасности (в первую очередь частота и выраженность нарушений со стороны центральной нервной системы и психической деятельности) показал наилучшие результаты при использовании препарата ESV в дозе 20 мг/сут, которая была одобрена для проведения дальнейших исследований.

Основной целью второго этапа исследования было сравнение эффективности (доля больных с РНК ВИЧ <50 копий/мл через 24 нед лечения) ESV (20 мг/сут) и EFV (600 мг/сут) в сочетании с TDF/FTC. Также оценивали эффективность и безопасность обоих режимов АРТ через 48 нед лечения, а также доли больных, завершивших 48 нед терапии. В исследование были включены 120 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, рандомизированных в 2 группы (1:1). Больные 1-й группы получали TDF/FTC + ESV, а 2-й группы – TDF/FTC + EFV. Через 24 нед терапии в группе больных, получавших ESV, доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл была существенно выше, чем в группе пациентов, получавших EFV (84,5 и 66,7%, $p=0,031$). Через 48 нед лечения схема АРТ, содержащая ESV, была также эффективна, как и схема с EFV (81 и 73,7% соответственно), вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. 91,7% больных 1-й группы и 78,3% пациентов 2-й группы завершили исследование ($p=0,041$). Безопасность применения в течение

48 нед схемы АРТ, включавшей препарат ESV, была выше, чем при использовании схемы, содержащей EFV. Развитие НЯ «особого интереса» (нарушения со стороны центральной нервной системы и психической деятельности) существенно реже выявляли у пациентов из группы ESV (31,7%) по сравнению с больными, получавшими EFV (62,1%, $p=0,002$).

Продолжением этого исследования до 96 нед терапии было открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности ESV в комбинации с 2 НИОТ (по выбору исследователей) у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших АРТ (ESV + TDF/FTC) в течение 48 нед [16].

Через 96 нед терапии у 91% пациентов уровень РНК ВИЧ был <50 копий/мл среди пациентов, завершивших 96 нед лечения, без учета выбывших по не связанным с лечением причинам. Ни в одном случае эпизодов увеличения вирусной нагрузки (РНК ВИЧ от 50 до 1300 копий/мл) не выявлено мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам. Прирост медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов через 96 нед составил 251 клетку/мкл.

Были получены данные, подтверждающие хорошую переносимость и безопасность схемы ESV + 2НИОТ в течение 2-го года исследования. Не выявлено каких-либо новых значимых данных в отношении безопасности, не зарегистрировано случаев отмены лечения из-за развития НЯ, а также серьезных НЯ, связанных с приемом ESV.

Еще одним исследованием, связанным с ESV, была оценка эффективности и безопасности применения отечественной схемы АРТ, включавшей ФАЗТ + ЗТС + ESV, у 98 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапии [17]. Медиана возраста пациентов – 35 лет, доля мужчин – 73,5%. На момент проведения анализа эффективности и безопасности 90 пациентов завершили 24 нед лечения, 80 пациентов – 48 нед и 72 пациента – 60 нед. До начала терапии медиана числа $CD4^+$ -лимфоцитов составляла 449 клеток/мкл, медиана РНК ВИЧ – 15 286 копий/мл.

Всем пациентам перед включением в исследование был проведен тест на наличие мутаций резистентности ВИЧ к исследуемым препаратам. У всех включенных в исследование пациентов мутации резистентности ВИЧ не обнаружены [18].

Через 4 нед после начала АРТ у 45,9% больных уровень РНК ВИЧ был <50 копий/мл, а через 12 нед – у 80%. Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ через 24, 48 и 60 нед была равна 95,4; 100 и 95,3%. Прирост медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов составил 62, 173 и 190 клеток/мкл соответственно через 24, 48 и 60 нед исследования.

Ни у одного пациента схема ФАЗТ + ЗТС + ESV не была изменена по причине неэффективности лечения. Переносимость схемы АРТ была хорошей – 92,5–95% пациентов никаких НЯ, связанных с терапией, не отмечали. Большинство НЯ были выявлены в начале терапии, как правило, легкой степени и не требовали коррекции схемы лечения или назначения дополнительной терапии. Только у 4 пациентов через 24–36 нед АРТ схема была изменена частично (у 2 пациентов) или полностью из-за развития НЯ, которые, вероятно, были связаны с получаемой терапией; при этом во всех случаях эффективность лечения сохранялась.

Развитие анемии легкой степени, связанное с использованием ФАЗТ, регистрировали у 6,5% больных преимущественно в течение первых 12 нед лечения [17].

В рамках исследования была проведена оценка качества жизни пациентов, получавших АРТ по схеме ФАЗТ + ЗТС + ESV, которая не выявила сколько-нибудь значимого его снижения. Пациенты оценили приемлемость схемы АРТ на 8,45 балла из 10, при этом 85,4% пациентов дали оценку выше 5 баллов. Переносимость НЯ составила 8,85 балла из 10. Большая часть пациентов (77,1%) отметили удобство приема терапии выше 5 баллов [19].

В 2018 г. на территории РФ был зарегистрирован первый отечественный комбинированный препарат, включающий фосфазадид и ламивудин – Фосфаладин (ФАЗТ/ЗТС), что позволило создать схему АРТ, состоящую исключительно из отечественных препаратов (ФАЗТ/ЗТС + ESV) с полным производственным циклом в России. Кроме того, включение в схему АРТ комбинированного лекарственного средства позволило уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток по сравнению с использованием монопрепаратов ФАЗТ и ЗТС с 5 до 3 в сутки [20]. Было проведено исследование с оценкой эффективности и безопасности схемы АРТ, включавшей комбинированный отечественный препарат ФАЗТ/ЗТС, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее получавших монопрепараты ФАЗТ + ЗТС в схеме АРТ.

В исследование включены 100 больных ВИЧ-инфекцией, ранее в течение 24–60 нед получавших эффективную АРТ по схеме ФАЗТ (400 мг 2 раза в сутки) + ЗТС (150 мг 2 раза в сутки) + ESV (20 мг/сут). С целью упрощения схемы АРТ пациенты переведены на прием комбинированного препарата (ФАЗТ/ЗТС) в дозе 400/150 мг 2 раза в сутки + ESV.

В течение 48 нед после переключения на комбинированный препарат (ФАЗТ/ЗТС) неопределяемый уровень РНК ВИЧ сохранялся у 97,5–99% больных, при этом ни у одного пациента не выявляли РНК ВИЧ >1000 копий в 2 последующих образцах плазмы, полученных с интервалом 12 нед. У 99–100% пациентов имел место высокий уровень приверженности лечению (пациенты принимали $>95\%$ назначенных доз препаратов). В процессе лечения регистрировали незначительные колебания медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов, от 592 до 644 клеток/мкл ($p>0,05$). За период наблюдения ни у одного пациента не обнаруживали симптомов вторичных заболеваний, что свидетельствовало об отсутствии клинической прогрессии ВИЧ-инфекции.

Переносимость схемы АРТ была хорошей, 94–96% пациентов никаких жалоб на момент осмотра не предъявляли. НЯ, связанных с терапией, не зарегистрировано. Ни у одного пациента схема терапии не была отменена или изменена из-за развития НЯ. Показатели периферической крови и параметры биохимического анализа крови изменялись незначительно. Ни в одном случае не отмечено снижения содержания гемоглобина крови <100 г/л.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей безопасности отечественной схемы АРТ, включавшей комбинированный препарат ФАЗТ/ЗТС и ESV [20]. Данная схема АРТ была рекомендована в качестве альтернативного режима первой линии терапии больным ВИЧ-инфекцией [14].

Перспективные исследования новых отечественных антиретровирусных препаратов и новых форм лекарственных средств

В 2021 г. были проведены исследования по биоэквивалентности первой отечественной схемы АРТ, включающей 3 лекарственных препарата в одной таблетке, с кратностью приема 1 раз в сутки (TDF/FTC/ESV), и хорошо изученной комбинации, состоящей из 2 компонентов (TDF/FTC + ESV). На основании результатов исследования препарат TDF/FTC/ESV (Элпида® Комби) в апреле 2022 г. был зарегистрирован на территории РФ, а в августе того же года – включен в список жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов.

В начале 2000-х гг. были продолжены поиски новых лекарственных соединений с улучшенной фармакокинетикой, позволяющей принимать АРВП 1 раз в сутки. В результате был синтезирован 5'-аминокарбонилфосфонат АЗТ, названный в дальнейшем бНР (амкафовир). В 2008–2010 гг. были проведены доклинические исследования эффективности, безопасности и фармакокинетики этого препарата [21, 22].

По сравнению с АЗТ и ФАЗТ бНР имеет более длительные период полувыведения, скорость всасывания и время достижения максимальной концентрации, что свидетельствует о возможности применения его 1 раз в сутки.

В 2013–2015 гг. было проведено рандомизированное контролируемое клиническое маскированное исследование I фазы по изучению безопасности и переносимости препарата бНР с оценкой потенциальной терапевтической пользы при курсовом приеме у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРТ [23].

В исследование были включены 75 больных ВИЧ-инфекцией, у которых была установлена 3-я субклиническая стадия ВИЧ-инфекции. Пациенты были рандомизированы в 5 групп (по 15 человек в каждой) в зависимости от суточной дозы препарата бНР (1200–2000 мг). Продолжительность курсового приема (монотерапия бНР) составила 35 дней.

После завершения исследования существенное снижение уровня РНК ВИЧ (\log_{10} копий/мл) отмечено во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). Снижение медианы уровня вирусной нагрузки у пациентов 2-й и 5-й групп было достоверно больше ($-0,72$ и $-0,98 \log_{10}$ копий/мл соответственно), чем у пациентов 1-й группы, у которых отметили небольшое ее увеличение ($+0,06 \log_{10}$ копий/мл; $p < 0,05$). Также у пациентов всех групп увеличилась медиана количества $CD4^+$ -лимфоцитов (от 2 до 33 клеток/мкл).

При анализе безопасности было установлено, что при курсовом (5 нед) пероральном приеме больными ВИЧ-инфекцией переносимость исследуемого препарата была хорошей. Не установлена связь частоты развития и степени тяжести тех или иных НЯ с суточной дозой и кратностью приема исследуемого препарата. Развитие НЯ отметили у 53,3% больных, причем в 90% случаев НЯ были легкой степени тяжести, в большинстве случаев не связаны с исследуемым препаратом и не требовали назначения дополнительной терапии.

На основании результатов проведенного исследования препарат бНР с однократным приемом в сутки был рекомендован для дальнейшего клинического изучения у больных ВИЧ-инфекцией в составе схемы комбинированной АРТ.

В 2016–2018 гг. было проведено многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата бНР в сравнении с препаратом ФАЗТ на фоне стандартной терапии, состоящей из ЗТС и EFV, у ранее не получавших АРТ ВИЧ-инфицированных больных [24]. Оценивали эффективность и безопасность схем АРТ, включавших различные суточные дозировки препарата бНР (от 600 до 1200 мг) для выбора суточной дозы бНР по сравнению со схемой АРТ, содержащей ФАЗТ (III фаза клинических исследований).

125 пациентов были рандомизированы по 25 человек в 4 группы, в зависимости от суточной дозы препарата бНР (600, 800, 1000, 1200 мг), и в группу сравнения (ФАЗТ). По суточной дозе препарата бНР исследование было слепым. Все пациенты, помимо исследуемых препаратов, получали ЗТС и EFV.

Применение схемы АРТ, включавшей бНР + ЗТС + EFV, было высокоэффективно вне зависимости от суточной дозы препарата бНР и сопоставимо с эффективностью режима сравнения (ФАЗТ + ЗТС + EFV). Более чем у 95,5% пациентов, получавших 600 и 800 мг препарата бНР в сутки, через 24 нед терапии уровень РНК ВИЧ был < 50 копий/мл (в группе сравнения – 87,5%). У пациентов всех групп отмечено существенное увеличение медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов. Максимальный результат увеличения медианы количества $CD4^+$ -лимфоцитов (164 клетки/мкл) был отмечен у пациентов, получавших 600 мг/сут препарата бНР. Все исследуемые режимы были безопасны, поскольку 24 нед исследования завершили 94% больных, получавших бНР, и 96% – получавших ФАЗТ. Лишь у 1 (1%) больного, получавшего максимальную суточную дозу бНР (1200 мг), отмечено НЯ, связанное с исследуемым препаратом и приведшее к отмене лечения.

Эффективность и безопасность всех режимов АРТ не зависела от суточной дозы препарата бНР и была сопоставима со схемой сравнения, включавшей ФАЗТ. Максимальный вирусологический и иммунологический ответ через 24 нед терапии был достигнут у пациентов, получавших препарат бНР в дозе 600 мг/сут в составе схемы АРТ. Препарат бНР был рекомендован для проведения исследования III фазы в суточной дозе 600 мг в составе схемы АРТ [24]. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы по эффективности и безопасности препарата бНР (600 мг/сут) в комбинации с ЗТС и долутегравиrom (DTG) в сравнении со схемой TDF + ЗТС + DTG.

Совершенно новым направлением АРТ является создание инъекционных пролонгированных препаратов с кратностью введения 1 раз в 1–2 мес и реже. В последние годы были проведены исследования I и II фазы инъекционной формы препарата ESV (VM-1500A-LAI).

В рамках исследования I фазы оценивали переносимость и параметры фармакокинетики (различных доз препарата VM-1500A, который вводили внутримышечно [25]). 21 ВИЧ-инфицированный доброволец в течение 2 нед полу-

чал препарат элсульфавирин перорально в дозе 20 мг/сут. Затем участники исследования были рандомизированы в 4 группы в зависимости от дозы VM-1500A: 150 мг (3 участника), 300, 600 и 1200 мг (по 6 участников в каждой группе). В течение 35 дней после инъекции исследовали серийные образцы крови для оценки параметров фармакокинетики как в плазме, так и в эритроцитах.

После однократной инъекции VM-1500A-LAI в дозе 1200 мг медиана уровня C_{trough} препарата в плазме была выше целевого уровня более 35 дней.

Все дозы препарата хорошо переносились участниками исследования. Не отмечено серьезных НЯ и НЯ III или IV степени токсичности. Боль в месте инъекции наблюдали только при введении максимальной дозы (1200 мг).

Во время исследования II фазы была проведена оценка клинической и вирусологической эффективности 3 режимов дозирования препарата VM-1500A-LAI, который вводили внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3 мес ВИЧ-инфицированным пациентам, переведенным на VM-1500A-LAI с предшествующей стабильной схемы терапии 2НИОТ + ESV. Все пациенты продолжили получать 2НИОТ вместе с инъекционной формой VM1500A-LAI. Группу сравнения составили пациенты, продолжившие пероральный прием 2НИОТ + ESV. В каждую из 4 групп включены по 9 больных.

На 12-й неделе исследования уровень РНК ВИЧ <50 копий/мл сохранялся у 88,9–100%. НЯ, связанные или возможно связанные с исследуемым препаратом, были зарегистрированы у 24 (66,7%) пациентов. У 74,1% больных были НЯ в месте введения препарата. Не отмечено НЯ, приведших к временному прекращению терапии исследуемым препаратом, тяжелых/опасных для жизни НЯ, а также серьезных НЯ, связанных с исследуемым препаратом.

Исследование препарата VM-1500A-LAI в указанных режимах дозирования (1 раз в месяц внутримышечно в течение 3 мес) показало хорошие результаты по эффективности и токсичности. В настоящее время осуществляется выбор дозирования препарата для дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, проводятся разработка и внедрение в клиническую практику новых отечественных АРВП, включая препарат с кратностью приема 1 раз в сутки и комбинированные препараты, которые доказали эффективность, безопасность и хорошую переносимость при их использовании. А разработка и внедрение в клиническую практику пролонгированных инъекционных форм исключительно актуальны и перспективны.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравченко Алексей Викторович (Alexey V. Kravchenko)* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0001-7857-3763>

Юрин Олег Геральдович (Oleg G. Yurin) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: oleg_gerald@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1930-7486>

Покровская Анастасия Вадимовна (Anastasia V. Pokrovskaya) – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

ЛИТЕРАТУРА

1. Галегов Г.А. Фосфазид (никавир) – высокоактивный лекарственный препарат для лечения ВИЧ/СПИД-инфекции // Вопросы вирусологии. 2017. Т. 62, № 1. С. 5–11.
2. Зайцева В.Е., Скапцова Н.В., Ажаев А.В., Краевский А.А. Аминонуклеозиды и их производные. X. 2'-дезоксидинуклеозидфосфаты и 2'-дезоксидинуклеотиды с фосфамидными связями // Биоорганическая химия. 1984. Т. 10. С. 401–407.
3. Shirokova E.A., Tarusova N.B., Shipitsin A.V., Semizarov D.G., Krayevsky A.A. Novel acyclic nucleoside 5'-triphosphate analogs imitating 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxynucleotides: synthesis and biological properties // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37, N 22. P. 3139–3148.
4. Yurin O., Kravchenko A., Golochvastova E. et al. The first results of the phase 1 study of "Phosphazid", the new antiretroviral drug. 6-th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection // Abstract Book. Hamburg, Germany, 1997. P. 43.
5. Yurin O., Kravchenko A., Serebrovskaya L. et al. The phase 1 of the clinical trial of "Phosphazid". The new reverse transcriptase inhibitor. 4 Intern. Congress on drug therapy in HIV infection // AIDS. 1998. Vol. 12 (Suppl. 4). Abstract P240.
6. Yurin O., Kravchenko A., Afonina L., et al. Treatment of the patients with intolerance to AZT by phosphazid. 5 International Congress on drug therapy in HIV-infection, Glasgow, UK, 2000 // AIDS. 2000. Vol. 14 (Suppl. 4). Abstract P13.
7. Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Богословская Е.В. и др. Трехкомпонентная комбинированная антиретровирусная терапия с применением ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 4. С. 32–35.
8. Кравченко А.В., Ситдыкова Ю.Р., Серебровская Л.В. и др. Комбинированная антиретровирусная терапия больных ВИЧ-инфекцией с использованием «усиленных» ингибиторов протеазы ВИЧ // Инфекционные болезни. 2003. Т. 1, № 1. С. 14–19.
9. Кравченко А.В. Применение Никавира в составе антиретровирусной терапии // Медицинская кафедра. 2004. Т. 10, № 2. С. 166–172.
10. Ганкина Н.Ю., Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. Нуклеозидные ингибиторы в схемах антиретровирусной терапии ко-инфекции ВИЧ и хронического гепатита С // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8, № 1. С. 14–18.

* Автор для корреспонденции.

11. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю. Применение фосфазида в составе схем антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 4. С. 64–69.
12. Кравченко А.В., Куимова У.А., Ефремова О.С., Иванова Э.С., Попова А.А. Сравнение эффективности и безопасности схем антиретровирусной терапии первой линии, включавших фосфазид или тенофовир // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 4. С. 37–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-37-41
13. Сизова Н.В., Модестова И.О., Шахова Ф.Ф., Коплевская Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности схем АРТ, содержащих низкие дозы фосфазида // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 61–66.
14. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022. Т. 11, № 4 (приложение). 108 с.
15. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е. и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы эласуфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15, № 3. С. 5–13.
16. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А. и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы эласуфавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 2. С. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82>
17. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. и др. Результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией отечественной схемой АРТ в течение 60 недель // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2021. Т. 11, № 3. С. 90–95 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.90-5>
18. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Покровская А.В. и др. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к эласуфавиру и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 5. С. 29–39. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39>
19. Куимова У.А., Беляева В.В., Кравченко А.В., Кулабухова Е.И. и др. Качество жизни и удовлетворенность лечением больных ВИЧ-инфекцией: результаты опроса пациентов, принимающих отечественную схему антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни. 2022. Т. 20, № 1. С. 52–56. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-52-56>
20. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Голиусова М.Д. и др. Эффективность и безопасность АРТ после переключения пациентов на комбинированный отечественный НИОТ фосфаладин в сочетании с эласуфавирином // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022. Т. 12, № 3. С. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.84-90>
21. Кравченко А.В., Галегов Г.А., Канестри В.Г. Фосфазид : монография. Москва : ИД «Медпрактика-М», 2017. 208 с.
22. Хандажинская А.Л., Широкова Е.А. 5'-фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции // Acta Naturae. 2013. Т. 5, № 3. С. 57–65.
23. Кравченко А.В., Сизова Н.В., Минаева С.В., Мошкович Г.Ф. и др. Безопасность и переносимость препарата 6НР у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРВТ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 4. С. 64–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-64-73>
24. Кравченко А.В., Сизова Н.В., Минаева С.В., Козырев О.А. и др. Результаты исследования эффективности и безопасности нового отечественного препарата 6НР в составе схемы антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, № 1. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-33-40>
25. Yakubova E., Mazus A., Kravchenko A., Ejova E. 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

Репринтное издание.

Подписано в печать 00.07.2023.

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 1. Тираж 5000 экз.

Отпечатано в...

Заказ №

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.

Телефон (495) 921-39-07, www.geotar.ru

ЭЛПИДА®



НАДЕЖДА

ВСЕГДА



1-я линия лечения ВИЧ-инфекции*

- ▶ Современный ННИОТ**
- ▶ Высокая эффективность***
 - не зависящая от вирусной нагрузки
- ▶ Высокий уровень безопасности****
 - превосходящий стандартные режимы

▶ Российский оригинальный
антиретровирусный препарат**

▶ Разработка и полный цикл
производства в России**

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



в 21 веке

На правах рекламы

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

* Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020, доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1

** Элпид, инструкция по медицинскому применению, доступно по ссылке:
https://grls.rominzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGid=cb8d46b1-1e4a-4e50-9e70-542c6367a95e

*** А.В. Кравченко и др., "Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в первой линии лечения вич-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель", Журнал инфектологии, 2018, том.10, вып.2, стр. 76-82

****Кравченко А.В. и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение. Инфекционные болезни, 2017, 15(3):