

Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение

А.В.Кравченко¹, Е.А.Орлова-Морозова², Т.Е.Шимонова³, О.А.Козырев⁴, Ф.И.Нагимова⁵, Н.Г.Захарова⁶, Э.С.Иванова⁷, У.А.Куимова¹, О.С.Ефремова¹, Д.Б.Сонин⁸, О.Э.Чернова⁹, О.С.Тонких¹⁰, А.А.Яковлев¹¹, Н.В.Курина¹², В.В.Покровский¹, В.В.Бычко¹³, Н.В.Востокова¹⁴, О.В.Зозуля¹⁴

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Москва, Российская Федерация;

³Инфекционная клиническая больница №2, Москва, Российская Федерация;

⁴Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Волгоград, Российская Федерация;

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация;

⁶Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁷Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Российская Федерация;

⁸Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Рязань, Российская Федерация;

⁹Тольяттинская городская клиническая больница №5, Тольятти, Российская Федерация;

¹⁰Липецкий областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Липецк, Российская Федерация;

¹¹Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

¹²Республиканская клиническая инфекционная больница, Ижевск, Российская Федерация;

¹³ООО «Вириом», Химки, Московская область, Российская Федерация;

¹⁴ООО «ИФАРМА», Химки, Московская область, Российская Федерация

Цель. Проведено многоцентровое рандомизированное частично слепое прямое сравнительное исследование ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) нового поколения элсульфавирина (ESV) у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования ESV применялся в дозах 20 и 40 мг/сут в течение 12 недель, была выбрана оптимальная доза для дальнейшего изучения 20 мг/сут. На втором этапе исследования оценивались эффективность и безопасность ESV в выбранной дозе в сравнении с эфавирензом (EFV) в составе комбинированной АРТ с 2-мя нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) тенофовиром/эмтрицитабином (TDF/FTC 300/200 мг/сут). Вирусологическая эффективность оценивалась на основании доли пациентов с РНК ВИЧ <50 копий/мл через 24 и 48 недель терапии. Оценивали также долю пациентов, завершивших 48 недель терапии. В исследование были включены 120 взрослых пациентов, рандомизированных в 2 группы (в соотношении 1:1): 1) группа ESV, пациенты которой получали ESV 20 мг/сут, 2) группа EFV, пациенты которой получали EFV 600 мг/сут.

Результаты. Через 24 недели терапии доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл в группе ESV была существенно выше, чем в группе EFV (84,5% и 66,7%, соответственно, MITT-анализ; $p = 0,031$). Через 48 недель терапии схема АРТ, содержащая ESV, не уступала по эффективности схеме с EFV, вне зависимости от исходного уровня

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 поступила 20.07.2017 г., принята к печати 25.08.2017 г.

© Издательство «Династия», 2017

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Aleksey V. Kravchenko, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the Specialised research laboratory of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology

Address: korp. 2, 15, 8-ya ul. Sokoloini gory, Moscow, 105275, Russian Federation

Phone: (495) 366-0518

E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

The article was received 20.07.2017, accepted for publication 25.08.2017

вирусной нагрузки. Завершили 48 недель исследования 91,7% пациентов группы ESV и 78,3% группы EFV ($p = 0,041$). Безопасность терапии в течение 48 недель в группе ESV была выше, чем в группе EFV. Развитие НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики существенно реже выявляли в группе ESV по сравнению с группой EFV (у 31,7% и 62,1% пациентов, соответственно, $p = 0,002$).

Заключение. На основании результатов проведенного исследования элсульфавирин в комбинации с тенофовиrom и эмтрицитатином (ламивудином) рекомендуется для включения в протоколы диспансерного наблюдения и терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве режима ART первой линии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ART, ННИОТ, элсульфавирин

Для цитирования: Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Захарова Н.Г., Иванова Э.С., Куимова У.А., Ефремова О.С., Сонин Д.Б., Чернова О.Э., Тонких О.С., Яковлев А.А., Курина Н.В., Покровский В.В., Бычко В.В., Востокова Н.В., Зозуля О.В. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирин в сочетании с тенофовиrom/эмтрицитатином – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение. *Инфекционные болезни.* 2017; 15(3): 5–13. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13

Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor el sulfavirine in combination with tenofovir/emtricitabine – multicenter comparative trial vs efavirenz in naïve HIV patients

A.V.Kravchenko¹, E.A.Orlova-Morozova², T.E.Shimonova³, O.A.Kozyrev⁴, F.I.Nagimova⁵, N.G.Zakharova⁶, E.S.Ivanova⁷, U.A.Kuimova¹, O.S.Efremova², D.B.Sonin⁸, O.E.Chernova⁹, O.S.Tonkikh¹⁰, A.A.Yakovlev¹¹, N.V.Kurina¹², V.V.Pokrovsky¹, V.V.Bichko¹³, N.V.Vostokova¹⁴, O.V.Zozulya¹⁴

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation;

²Moscow Regional AIDS Center, Moscow, Russian Federation;

³Clinical Infectious Diseases Hospital №2, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

⁴Volgograd Regional AIDS Center, Volgograd, Russian Federation;

⁵AIDS Center of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation;

⁶St-Petersburg City AIDS Center, St-Petersburg, Russian Federation;

⁷Perm Region AIDS Center, Perm, Russian Federation;

⁸Ryazan Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Ryazan, Russian Federation;

⁹Togliatti Town Clinical Hospital № 5, Samara Region, Russian Federation;

¹⁰Lipetsk Regional AIDS Center, Lipetsk, Russia;

¹¹Clinical Infectious Diseases Hospital named after Botkin, St-Petersburg, Russian Federation;

¹²The Republican Infectious Clinical Hospital of Udmurt Republic, Izhevsk, Russian Federation;

¹³LLC «Viriom», Khimki, Moscow Region, Russian Federation;

¹⁴LLC «IPHARMA», Khimki, Moscow Region, Russian Federation

The objective. A randomized multicenter partially blind comparative study of an el sulfavirine (ESV), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of novel generation, was conducted in naïve adult HIV patients.

Patients and methods. At the first stage of the study, during 12 weeks the optimum dose of ESV of 20 mg/day was chosen (from 2 dosage regimens – 20 and 40 mg/day). The goals of the second stage was the assessment of efficacy and safety of ESV in the dose of 20 mg/day in comparison with efavirenz (EFV) in combination with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC 300/200 mg/day). Virological effectiveness was measured on the basis of a percentage of patients with HIV RNA <50 copies/ml in 24 and 48 weeks of treatment. Also, proportion of patients completed 48 weeks of treatment was evaluated. The study included 120 adult patients, randomized in 2 groups (1:1): 1) ESV group – patients were treated with ESV 20 mg/day, 2) EFV group – patients were treated with EFV 600 mg/day.

Results. After 24 weeks of therapy in ESV group the proportion of patients with HIV RNA <50 copies/ml was significantly higher than in EFV group (84,5% and 66,7%, respectively, MITT-analysis; $p = 0,031$). After 48 weeks the efficacy of ART regimen, containing ESV was non-inferior to ART regimen, containing EFV, regardless of baseline viral load. 91,7% of patients in ESV group and 78,3% in EFV group completed 48 weeks of treatment ($p = 0,041$). Treatment safety in 48 weeks was higher in ESV group than in EFV group. The development of adverse events of «special interest» (disorders of the nervous system and psychiatric disorders) was significantly less in ESV group compared to EFV group (31,7% and 62,1%, respectively, $p = 0,002$).

Conclusion. Based on results of the study el sulfavirine in combination with tenofovir and emtricitabine (or lamivudine) is recommended for inclusion in the protocols of the dispensary observation and treatment of patients with HIV infection as first-line ART regimen.

Key words: HIV-infection, ART, NNRTI, El sulfavirine

For citation: Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zakharova N.G., Ivanova E.S., Kuimova U.A., Efremova O.S., Sonin D.B., Chernova O.E., Tonkikh O.S., Yakovlev A.A., Kurina N.V., Pokrovsky V.V., Bichko V.V., Vostokova N.V., Zozulya O.V. Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor el sulfavirine in combination with tenofovir/emtricitabine – multicenter comparative trial vs efavirenz in naïve HIV patients. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2017; 15(3): 5–13. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13

В настоящее время в Российской Федерации продолжается активное распространение ВИЧ-инфекции – за 2015–2016 гг. зарегистрировано более 200 тыс. новых случаев заболевания.

Согласно российским клиническим протоколам по диспансерному наблюдению и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией (2016), назначение антиретровирусной терапии (АРТ) показано всем пациентам независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений вторичных заболеваний, количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки (количество РНК ВИЧ в 1 мл плазмы) [1]. В начале 2017 г. АРТ получали менее 40% пациентов, состоящих на диспансерном учете.

Наиболее рекомендуемая схема АРТ первой линии включает 2 нуклеозидных/нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ/НтИОТ) и 1 ненуклеозидный ингибитор (ННИОТ) обратной транскриптазы ВИЧ. Стандартным режимом первой линии АРТ является комбинация тенофовира дизопроксила фумарата (ТДФ), ламивудина (ЗТС) (или эмтрицитабина (FTC)) и эфавиренза (EFV).

Известно, что применение EFV в режимах АРТ первой линии более чем у 60% пациентов сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) со стороны нервной системы и психики (в том числе депрессии, суицидальных попыток). В связи с этим схемы с EFV переведены в настоящее время клиническими рекомендациями США и Евросоюза из приоритетных в альтернативные режимы первой линии АРТ, разрабатываются новые, более безопасные антиретровирусные препараты (АРВП) [2, 3].

В 2017 г. в клиническую практику введен элсульфавирин (ESV) (ЭЛПИДА®) – представитель нового поколения ННИОТ, первый (начиная с 1999 г.) оригинальный российский препарат для лечения ВИЧ-инфекции, разработанный компанией «Вириом» в партнерстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) при поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» («Фарма 2020»). В процессе разработки препарата использовались рабочие названия VM-1500, элпивириин.

Клинические исследования 1 и 2а фазы, проведенные в 2010–2011 гг., продемонстрировали хороший профиль безопасности и переносимости ESV и значительный противовирусный эффект в течение 7 дней монотерапии.

В исследовании 1-й фазы у 24 здоровых добровольцев при однократном и многократном приеме капсул в диапазоне доз от 10 до 80 мг серьезные НЯ отсутствовали, НЯ не требовали медикаментозной коррекции или досрочного прекращения исследования.

В исследовании 2а-фазы изучались эффективность и безопасность ESV у 16 пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, с исходным уровнем РНК ВИЧ >5000 копий/мл и CD4⁺-лимфоцитов >250 клеток/мкл; 7 пациентов получали препарат в дозе 20 мг/сут, 7 пациентов – в дозе 40 мг/сут, 2 пациента – плацебо [4]. Через 7 дней монотерапии препаратом в дозе 20 мг/сут среднее количество РНК ВИЧ снизилось с 82 944 до 2133 копий/мл; в дозе 40 мг/сут – с 93 671 до 1316 копий/мл, медиана снижения составила 1,8 log₁₀ копий/мл. Количество CD4⁺-

лимфоцитов возросло при приеме дозы 20 и 40 мг/сут с 551 до 592 клеток/мкл и с 471 до 525 клеток/мкл соответственно. У пациентов, получавших плацебо, существенной динамики показателей не наблюдалось. Препарат хорошо переносился, при приеме дозы 20 мг/сут в 3 случаях отмечались сухость во рту, полиурия, в 1 случае – головная боль легкой степени; при приеме дозы 40 мг/сут НЯ не отмечено [4].

Полученные результаты явились основанием для дальнейшего изучения эффективности и безопасности препарата в составе комбинированной АРТ. В 2014 г. инициировано многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование 2–3-й фазы по изучению эффективности, безопасности ESV у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, в сравнении с EFV (в сочетании со стандартной базисной терапией TDF/FTC) [5–7].

На 1-м этапе исследования пациенты принимали ESV в дозах 20 и 40 мг/сут и EFV в дозе 600 мг/сут в течение 12 нед. По окончании 1-го этапа продемонстрирована равная эффективность обеих доз ESV и EFV (на основании доли пациентов с РНК ВИЧ <400 копий/мл), вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. На основании данных о НЯ, прежде всего со стороны нервной системы и психики, выбрана оптимальная доза ESV для 2-го этапа исследования – 20 мг/сут.

На 2-м этапе исследования оценивалась вирусологическая эффективность выбранной дозы ESV в сравнении с EFV в дозе 600 мг/сут через 24–48 нед терапии (на основании доли пациентов с РНК ВИЧ <50 копий/мл). Также оценивались: 1) среднее снижение РНК ВИЧ в течение 48 нед исследуемой терапии; доля пациентов, достигших снижения вирусной нагрузки в 10 раз (1 log₁₀ копий/мл) и более на 4-й неделе, доля пациентов, продолживших прием исследуемого препарата до 48-й недели; 2) изменение абсолютного числа CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов через 48 нед терапии; 3) доля пациентов, у которых в течение 48 нед развилась резистентность ВИЧ к терапии; 4) безопасность и переносимость терапии: частота развития НЯ различной степени тяжести по данным жалоб, осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований, ЭКГ; отдельно анализировались НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики.

Пациенты и методы

В исследовании на 2-м этапе приняли участие 120 пациентов ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, в 12 клинических центрах и 9 регионах РФ (Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Республики Татарстан и Удмуртия, Пермский край, Волгоградская, Липецкая, Рязанская и Самарская области), включая Федеральный научно-методический центр по борьбе со СПИД (Москва).

В основную группу (группу ESV) были включены 30 пациентов, завершивших 1-й этап исследования и получавших дозу ESV 20 мг/сут. В группу были дополнительно рандомизированы 30 новых пациентов, соответствующих критериям включения.

Группа сравнения (группа EFV) была составлена из 30 пациентов, получавших на 1-м этапе исследования EFV

Таблица 1. Характеристики пациентов, абс. (%)

Характеристики	Элсулфавирин (ESV) (n = 60)	Эфавиренз (EFV) (n = 60)
Включено в исследование (рандомизировано)	60 (100,0)	60 (100,0)
Популяция для анализа безопасности	60 (100,0)	58 (96,7)
Популяция «по протоколу» (ПП)	53 (88,3)	47 (78,3)
Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (МИТТ)	58 (96,7)	57 (95,0)
Возраст, лет	35,0 ± 8,7	33,0 ± 8,3
Мужчины/женщины, %	60,3/39,7	64,9/35,1
Раса европейская	98,3	100
Длительность ВИЧ-инфекции, лет	2,6 ± 2,8	2,1 ± 2,6
РНК ВИЧ log ₁₀ , копий/мл	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,8
CD4 ⁺ -лимфоциты, клеток/мкл	380 ± 162	349 ± 197
Завершили 48 нед исследования*	55 (91,7)	47 (78,3)
Выбыли до 48 нед исследования	5 (8,3)	13 (21,7)
беременность	1 (1,7)	0
назначение запрещенных препаратов	1 (1,7)	0
нежелательные явления/серьезные нежелательные явления	1 (1,7)	6 (10,0)
отзыв пациентом информированного согласия	1 (1,7)	1 (1,7)
потеря для наблюдения	0	5 (8,3)
развитие непереносимости АРТ	0	1 (1,7)
отсутствие приверженности к терапии	1 (1,7)	0

*p = 0,041.

600 мг/сут и продолживших терапию. В группу дополнительно были рандомизированы 30 новых пациентов, соответствующих критериям включения.

Через 24–48 нед сравнивали результаты в обеих группах, каждая из которых на момент начала исследования включала 60 пациентов.

Группы статистически не различались по возрасту, полу, расе, длительности основного заболевания, исходному уровню вирусной нагрузки и другим параметрам (табл. 1).

Среди вторичных заболеваний в анамнезе у 1,8–5,2% пациентов имелись пневмонии, у 6,9–18% – кандидоз слизистых полости рта, у 1,7–7,0% – опоясывающий герпес, у 3,4–7,0% – эрозии шейки матки, у 3,4–3,5% – анемия.

Длительность участия пациентов в исследовании составила 54 нед (2 нед – скрининг, 48 нед – исследуемая терапия, 4 нед – наблюдение). Набор пациентов начат в январе 2014 г., исследование завершено в октябре 2016 г.

Для оценки эффективности терапии оценивали модифицированную популяцию пациентов, получивших лечение (МИТТ, modified intent-to-treat), и популяцию пациентов по протоколу (ПП, per protocol).

Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение, являлась основной популяцией для анализа и соответствовала всем рандомизированным пациентам, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения и у которых имелось хотя бы одно измерение вирусной нагрузки после исходного. В популяцию МИТТ вошли 58/60 (96,7%) пациентов в группе ESV и 57/60 (95,0%) пациентов в группе EFV.

Популяция по протоколу включала всех пациентов популяции МИТТ, которые полностью завершили исследование (или его этап), имели данные для первичного анализа эффективности и считались приверженными к лечению

(не имели каких-либо серьезных нарушений протокола в ходе исследования).

Описательную статистику по вирусной нагрузке представляли по десятичной и логарифмической (log₁₀) шкалам. Для сравнения групп терапии по изменению вирусной нагрузки была построена смешанная линейная модель.

На этапе скрининга, через 4, 8 и 12 нед терапии определяли абсолютное и относительное содержание CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов (методом проточной цитометрии), количество РНК ВИЧ (методом ПЦР), показатели клинического и биохимического анализов крови.

Изменение РНК ВИЧ и количества CD4⁺-лимфоцитов описывали по временным точкам (визитам) исследования как непрерывные величины. Для каждой временной точки (исключая исходный уровень) вычисляли изменение параметра относительно исходного уровня и представляли в таблицах описательной статистикой. Внутригрупповые изменения параметра тестировали с помощью t-теста Стьюдента (для нормально распределенных данных) или знакового критерия Вилкоксона [Манн-Уитни] (для данных, не имеющих нормального распределения). В качестве теста на нормальность распределения использовали тест Шапиро-Вилка.

Регистрацию НЯ проводили с момента подписания пациентом формы информированного согласия и до 30 дней после последнего визита пациента в исследовательский центр или проведения последней процедуры, предусмотренной протоколом. Все НЯ, зарегистрированные в индивидуальной регистрационной карте пациента, были разделены на явления, возникшие в ходе исследования, и все остальные. Учитывали всех пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения.

Проведено сравнение НЯ, развившихся в ходе исследования, в том числе НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики. Группы терапии сравнивали по частоте НЯ и числу пациентов с НЯ, представляя данный параметр в абсолютных и относительных значениях.

Результаты исследования и их обсуждение

Вирологическая эффективность

Через 4 нед терапии в группе ESV (20 мг/сут) 56/58 (96,6%) пациентов достигли 10-кратного снижения вирусной нагрузки, в группе EFV – 49/57 (86,0%) пациентов, с тенденцией к статистически значимому различию между группами по данному показателю (p = 0,053).

Через 24 нед терапии доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 84,5% (49/58) в группе ESV и 66,7% (38/57) в группе EFV (МИТТ-анализ, p = 0,031), медиана РНК ВИЧ – 1,3 log₁₀ копий/мл в обеих группах (p < 0,0001 по сравнению с исходными значениями), сохраняясь на этом уровне в течение 36–48 нед исследования [6].

Через 48 нед терапии доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 81,0% (47/58) в группе ESV и 73,7% (42/57) в группе EFV (МИТТ-анализ). При ПП-анализе не выявлено достоверных различий между группами (рис. 1). Среднее снижение вирусной нагрузки в течение 48 нед терапии достигло 3,3 ± 0,7 и 3,4 ± 0,7 log₁₀ в группах ESV и EFV соответственно.

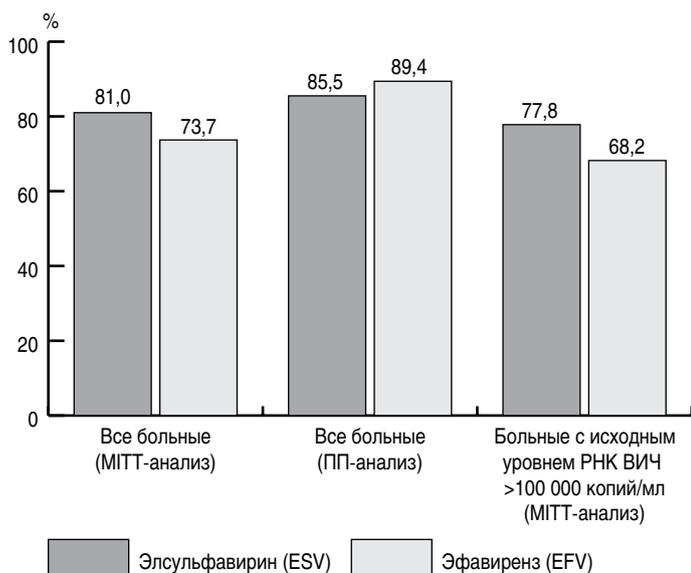


Рис. 1. Доля пациентов (%) с РНК ВИЧ <math>< 50</math> копий/мл через 48 нед терапии (МИТТ- и ПП-анализ).

При исходно высоком уровне РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл) снижение РНК ВИЧ <math>< 50</math> копий/мл через 48 нед терапии наблюдалось у 14/18 (77,8%) пациентов в группе ESV и у 15/22 (68,2%) пациентов в группе EFV (МИТТ-анализ) (см. рис. 1).

В группе ESV 55/60 (91,7%) пациентов завершили 48 нед исследования, в то время как в группе EFV – только 47/60 (78,3%) ($p = 0,041$).

Иммунологическая эффективность

Через 24 нед терапии медиана количества CD4⁺-лимфоцитов в группах ESV и EFV достигла 466 и 493 клеток/мкл, через 48 нед – 555 и 545 клеток/мкл соответственно (рис. 2).

Через 48 нед терапии медиана количества CD4⁺-лимфоцитов в группе ESV возросла с 379,5 до 555,0 клеток/мкл, в группе EFV – с 349,0 до 545,5 клеток/мкл ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению со значениями до терапии), прирост медианы CD4⁺-лимфоцитов составил 197,5 и 196,0 клеток/мкл соответственно; в обеих группах отмечено уменьшение медианы количества CD8⁺-лимфоцитов (с 919 до 713 клеток/мкл в группе ESV, с 1038 до 867 клеток/мкл

в группе EFV; $p < 0,001$ по сравнению со значениями до терапии). Снижение количества CD8⁺-лимфоцитов в совокупности с увеличением количества CD4⁺-лимфоцитов обусловило повышение медианы иммунологического индекса (соотношения CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов) – с 0,41 до 0,78 в группе ESV, с 0,34 до 0,63 в группе EFV, что свидетельствовало о высокой иммунологической эффективности терапии.

Таким образом, результаты, полученные через 48 нед терапии, свидетельствуют о сопоставимой вирусологической и иммунологической эффективности схем АРТ, содержащих ESV или EFV.

Через 24 нед терапии доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <math>< 50</math> копий/мл была достоверно выше в группе ESV (на 17,8%).

Более выраженное снижение количества CD8⁺-лимфоцитов в группе ESV обусловило более значимое увеличение иммунологического индекса (на 0,37) по сравнению с группой EFV (на 0,29).

Ни у одного больного, получавшего ESV или EFV, не наблюдали неэффективности терапии и развития резистентности. Лечение считали неэффективным, если через 24 нед терапии в двух последовательных измерениях с интервалом 12 нед вирусная нагрузка превышала 1000 копий/мл при соблюдении пациентом рекомендаций по приему препаратов.

Безопасность и переносимость

НЯ зарегистрированы у 47/60 (78,3%) пациентов в группе ESV и у 50/58 (86,2%) пациентов в группе EFV. На 1 пациента в группе ESV приходилось в 1,8 раза меньше НЯ, чем в группе EFV (288 и 521 НЯ соответственно) (табл. 2, рис. 3).

НЯ, связанные с препаратом, значительно реже наблюдались в группе ESV (у 22/60 (36,7%) пациентов), чем в группе EFV (у 45/58 (77,6%) пациентов) ($p < 0,001$). На 1 пациента в группе ESV приходилось в 3,2 раза меньше НЯ, чем в группе EFV (124 и 402 НЯ соответственно).

НЯ степени тяжести 3 и 4 зарегистрированы у 6/60 (10,0%) пациентов в группе ESV (10 НЯ) и у 10/58 (17,2%) пациентов в группе EFV (27 НЯ); серьезные нежелательные явления (СНЯ) – у 3/60 (5,0%) пациентов в группе ESV (3 СНЯ) и у 7/58 (12,1%) пациентов в группе EFV (8 СНЯ).

СНЯ в группе ESV (пневмония нижней доли правого легкого, конкремент в почечной лоханке, бессимптомное по-

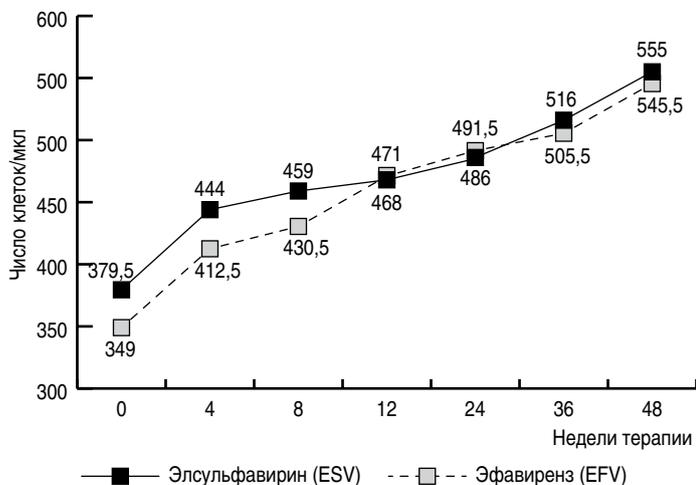


Рис. 2. Динамика медианы CD4⁺-лимфоцитов в течение 48 нед терапии.

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в течение 48 нед терапии, X (абс. (%))/Y (абс.)[#]

Нежелательные явления (НЯ)	Элсульфавирин (ESV) (n = 60)	Эфавиренз (EFV) (n = 58)
Всего НЯ	47 (78,3)/288	50 (86,2)/521
НЯ, связанные с препаратом	22 (36,7)/124	45 (77,6)/402*
НЯ «особого интереса», в том числе	19 (31,7)/76	36 (62,1)/276**
НЯ со стороны нервной системы	16 (26,7)/42	34 (58,6)/157***
НЯ со стороны психики	9 (15,0)/34	22 (37,9)/119***
НЯ степени 3 и 4	6 (10,0)/10	10 (17,2)/27
Серьезные НЯ	3 (5,0)/3 (все НЯ не связаны с препаратом)	7 (12,1)/8 (3 НЯ – не связаны, 5 НЯ – связаны с препаратом)
НЯ, приведшие к отмене препарата	1 (1,7)/4	7 (12,1)/8

* $p < 0,001$; ** $p = 0,002$; *** $p = 0,005$;

[#]здесь и в таблице 3, 4: X – число (абс. (%)) пациентов с НЯ, Y – общее число НЯ, абс.

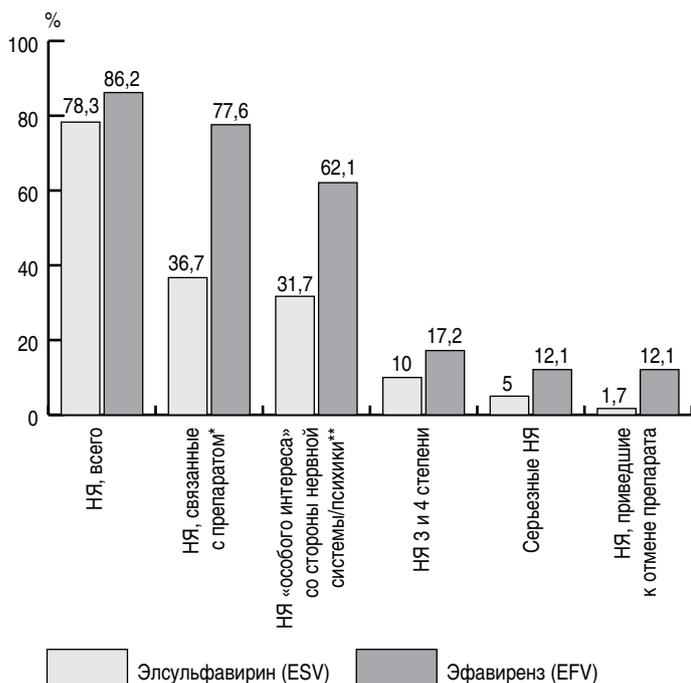


Рис. 3. Доля пациентов (%) с нежелательными явлениями (НЯ) в течение 48 недель терапии в сравниваемых группах. * $p < 0,001$, ** $p = 0,002$.

вышение креатинфосфокиназы (КФК), разрешившееся самостоятельно) во всех случаях не были связаны с препаратом, были купированы без отмены или коррекции дозы препарата.

СНЯ в группе EFV были связаны с приемом препарата у 4/58 (6,9%) пациентов (в том числе системные аллергические реакции тяжелого течения, включая бронхоспазм и цитолиз – повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), КФК), у 3/58 (5,2%) пациентов – не были связаны (пневмония, аденовирусная инфекция, травма мениска). Во всех случаях при развитии СНЯ проводили замену EFV.

У 1 больного в группе ESV уже после завершения 48 нед исследования зафиксирована черепно-мозговая травма в результате несчастного случая (наезд автомобиля на пешеходном переходе), приведшая к летальному исходу, не связанная с препаратом.

НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики. НЯ «особого интереса» в 2 раза реже наблюдались в группе ESV – у 19/60 (31,7%) пациентов (288 НЯ) по сравнению с группой EFV – у 36/58 (62,1%) пациентов (521 НЯ) ($p = 0,002$), в том числе нарушения со стороны нервной системы – у 16/60 (26,7%) и 34/58 (58,6%) пациентов соответственно ($p = 0,005$) и нарушения со стороны психики – у 9/60 (15,0%) и 22/58 (37,9%) пациентов соответственно ($p = 0,005$) (табл. 2, 3).

НЯ «особого интереса» тяжелой степени отмечены у 2/60 (3,3%) пациентов в группе ESV (3 НЯ) и у 5/58 (8,6%) пациентов в группе EFV (13 НЯ).

НЯ со стороны кожных покровов наблюдали у 4/60 (6,7%) пациентов (7 НЯ) в группе ESV (акне, выпадение волос, папулезная сыпь, себорейный дерматит) и у 20/58 (34,5%) пациентов (27 НЯ) в группе EFV (кожный зуд, шелушение кожи, макулопапулезная сыпь, аллергический дер-

Таблица 3. Частота нежелательных явлений «особого интереса» в течение 48 нед терапии, X (абс. (%))/Y (абс.)

Нежелательные явления	Эсульфавирин (ESV) (n = 60)	Эфавиренз (EFV) (n = 58)
Головокружение	4 (6,7)/5	16 (27,6)/25
Головная боль	9 (15,0)/20	14 (24,1)/56
Расстройство сна	3 (5,0)/6	12 (20,7)/21
Необычные сновидения	2 (3,3)/5	10 (17,2)/15
Сонливость	2 (3,3)/1	9 (15,5)/21
Ночные кошмары	2 (3,3)/3	9 (15,5)/19
Депрессия	2 (3,3)/2	7 (12,1)/17
Изменения настроения	1 (1,7)/1	6 (10,3)/10
Нарушение внимания	0/0	5 (8,6)/7
Бессонница	1 (1,7)/1	5 (8,6)/10
Раздражительность	2 (3,3)/6	5 (8,6)/14
Вертиго	1 (1,7)/2	4 (6,9)/6
Нарушения памяти	1 (1,7)/2	3 (5,2)/6
Тревожность	1 (1,7)/1	3 (5,2)/4
Апатия	1 (1,7)/1	3 (5,2)/5
Перепады настроения	0/0	3 (5,2)/10

Таблица 4. Другие нежелательные явления с частотой >5%, связанные с препаратом, в течение 48 нед терапии, X (абс. (%))/Y (абс.)

Нежелательные явления (НЯ)	Эсульфавирин (ESV) (n = 60)	Эфавиренз (EFV) (n = 58)
НЯ со стороны кожных покровов	1 (1,7)/1	15 (25,9)/22*
Аллергические реакции:		
генерализованный аллергический дерматит тяжелой степени, системные аллергические реакции тяжелой степени, бронхоспазм, цитолиз	0/0	5 (8,6)/6**
НЯ со стороны ЖКТ	6 (10,0)/17	11 (19,0)/22

* $p < 0,001$; ** $p = 0,021$.

матит, гипергидроз, чувство жжения). НЯ, связанные с препаратом, отмечались значительно реже в группе ESV – у 1/60 (1,7%) (1 НЯ), чем в группе EFV – у 15/58 (25,9%) (22 НЯ) ($p < 0,001$). НЯ тяжелой степени регистрировались только в группе EFV (аллергический дерматит, чувство жжения кожи) (табл. 4).

Аллергические реакции, связанные с препаратом, в группе ESV отсутствовали, в группе EFV наблюдались у 5/58 (8,6%) пациентов ($p = 0,021$) (табл. 4), включая генерализованный аллергический дерматит тяжелой степени, системные аллергические реакции тяжелой степени, бронхоспазм, цитолиз.

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались у 13/60 (21,7%) пациентов в группе ESV и у 17/58 (29,3%) пациентов в группе EFV. НЯ были связаны с препаратом у 6/60 (10,0%) пациентов в группе ESV (наиболее часто: диарея – у 4/60 (6,7%), тошнота – у 3/60 (5,0%) пациентов) и у 11/58 (19,0%) пациентов в группе EFV (наиболее часто: тошнота – у 6/58 (10,3%), боль в верхних отделах живота – у 5/58 (8,6%), диарея – у 3/58 (5,2%) пациентов) (табл. 4). НЯ тяжелой степени встречались только в группе EFV (боль в верхних отделах живота).

Отклонения показателей периферической крови.

Наиболее часто наблюдались лейкопения легкой степени – у 4/60 (6,7%) пациентов в группе ESV (5 НЯ, 2 – не связанные с препаратом) и у 2/58 (3,4%) пациентов в группе EFV (3 НЯ, 1 – не связанное с препаратом), нейтропения легкой степени – у 3/60 (5,0%) пациентов в группе ESV (5 НЯ, 2 – связанные с препаратом) и у 3/58 (5,2%) пациентов в группе EFV (5 НЯ, все связанные с препаратом).

Отклонения показателей биохимического анализа крови. Повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и/или АсАТ легкой степени наблюдалось у 3/60 (5,0%) пациентов в группе ESV (у 1 – связанное с препаратом) и у 3/58 (5,2%) пациентов в группе EFV (у 2 – связанное с препаратом), повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы легкой степени – у 11/60 (18,3%) пациентов в группе ESV (у 6 – связанное с препаратом) и у 6/58 (10,3%) пациентов в группе EFV (у 5 – связанное с препаратом), повышение уровня КФК различной степени (во всех случаях самостоятельно разрешившееся) – у 5/60 (8,3%) пациентов в группе ESV (не связанное с препаратом) и у 4/58 (6,7%) пациентов в группе EFV (у 1 – связанное с препаратом), в том числе тяжелой степени у 2 пациентов (по одному в каждой группе).

Другие показатели биохимического анализа крови (креатинин, мочеви́на, альбумин, холестерин, глюкоза) изменялись незначительно и не требовали дополнительной коррекции.

Заключение

Результаты проведенного в течение 48 нед исследования продемонстрировали высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность ESV в дозе 20 мг/сут, не уступающую EFV (в составе комбинированной АРТ с TDF/FTC). Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл через 48 нед терапии составила 81,0 и 73,7% соответственно (МИТТ-анализ). При этом эффективность схемы, включавшей ESV, не зависела от исходного уровня вирусной нагрузки. При исходно высоком уровне РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл) доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл через 48 нед терапии составила 77,8 и 68,2% соответственно (МИТТ-анализ). Прирост медианы количества CD4⁺-лимфоцитов в группе ESV составил 197,5 клеток/мкл, в группе EFV – 196 клеток/мкл. Увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов и уменьшение количества CD8⁺-лимфоцитов обусловило повышение значений иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8⁺-лимфоцитов): +0,37 в группе ESV и +0,29 в группе EFV.

При этом ESV значительно превосходил EFV в отношении безопасности и переносимости терапии. В группе ESV отмечены достоверно меньшие по сравнению с группой EFV показатели частоты НЯ, связанных с терапией (36,7 и 77,1%), НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики (31,7 и 62,1%), НЯ со стороны кожных покровов, связанных с терапией (1,7 и 25,9%), аллергических реакций, связанных с терапией (0 и 8,6% соответственно). В группе ESV пациенты реже выбывали из исследования, чем в группе EFV (8,3 и 21,7%), в том числе в связи с развитием НЯ (1,7 и 11,7% соответственно).

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования элсультфаурин в комбинации с тенофови́ром и эмтрицитаби́ном (или ламивудино́м) может быть рекомендован для включения в протоколы диспансерного наблюдения и терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве режима АРТ первой линии.

Дальнейшее совершенствование АРТ на основе элсультфаурина предусматривает создание комбинации фиксиро-

ванных доз с НИОТ (ESV/TDF/FTC) с кратностью приема 1 раз в сутки, а также длительно действующей инъекционной формы с возможностью введения 1 раз в месяц и реже – как для лечения, так и для лекарственной (доконтактной) профилактики ВИЧ.

Литература

1. Покровский ВВ, Юрин ОГ, Кравченко АВ, Беляева ВВ, Ермак ТН, Канестри ВГ и др. Протоколы диспансерного наблюдения и терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией 2016. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016;6 (приложение):112.
2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) July 14, 2016 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
4. Ratanasuwana W, Werarak P, Murphy RL, Bichko V. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of VM-1500 in HIV-naïve patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2014, Boston, USA, Abstr. 544LB.
5. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Бычко ВВ и др. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпиви́рин) в составе схемы антиретровирусной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015;5:58-64.
6. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Захарова НГ и др. Эффективность и безопасность препарата элпиви́рин в составе схемы антиретровирусной терапии в течение 24–48 недель в сравнении со схемой, содержащей эфавиренз. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016;5:73-80.
7. Murphy RL, Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Nagimova FI, Kozirev OA, Shimonova TE, et al. Elvifavirine as Compared to Efavirenz in Combination with TDF/FTC: 48-week Study. CROI 2017, Late-Breaker Poster Session, Poster 2637.

References

1. Pokrovskii VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Ermak TN, Kanestri VG, et al. Acts of follow-up and treatment of patients with HIV-infection. Epidemiology i infektsionnye bolezni. Epidemiology and Infectious diseases. Topical Issues. 2016;6 (supplement);112. (In Russian).
2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) July 14, 2016 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
4. Ratanasuwana W, Werarak P, Murphy RL, Bichko V. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of VM-1500 in HIV-naïve patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2014, Boston, USA, Abstr. 544LB.
5. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozirev OA, Nagimova FI, Bychko VV, et al. The efficacy and safety of a new Russian HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (VM-1500, elpivirine) as a component in an antiretroviral therapy. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Epidemiology and Infectious diseases. Topical Issues. 2015;5:58-64. (In Russian).
6. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozirev OA, Nagimova FI, Zakharova NG, et al. The efficacy and safety elpivirine as a component in an

antiretroviral therapy during 24-48 weeks as compared to regimen including efavirenz. *Epidemiology and Infectious diseases. Topical Issues.* 2016;5:73-80. (In Russian).

7. Murphy RL, Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Nagimova FI, Kozirev OA, Shimonova TE, et al. Efavirenz as Compared to Efavirenz in Combination with TDF/FTC: 48-week Study. *CROI 2017, Late-Breaker Poster Session, Poster 2637.*

Информация о соавторах:

Орлова-Морозова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Московского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Телефон: (495) 681-1685
E-mail: orlovamorozova@gmail.com

Шимонова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, клинический эпидемиолог Инфекционной клинической больницы №2 ДЗ г. Москвы

Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 5

Телефон: (495) 366-6238
E-mail: tshimonova@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич, кандидат медицинских наук, главный врач Волгоградского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Адрес: 400040, Волгоград, ул. им. Бажова, 2
Телефон: (8442) 72-3851
E-mail: volghiv@mail.ru

Нагимова Фирая Идиятулловна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ Республики Татарстан

Адрес: 420097, Казань, ул. Вишневого, 2а
Телефон: (843) 236-9436
E-mail: nagimova@list.ru

Захарова Наталия Георгиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением клинической фармакологии и фармации Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Адрес: 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179
Телефон: (812) 786-3555
E-mail: aidscentr@zdrav.spb.ru

Иванова Эльвира Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Адрес: 614088, Пермь, ул. Архитектора Свиязева, 21
Телефон: (34) 222-7587
E-mail: aids_ivanova@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: uyanakuimova@gmail.com

Ефремова Оксана Станиславовна, 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: ks517@yandex.ru

Сонин Дмитрий Борисович, заместитель главного врача по медицинской части Рязанского областного клинического кожно-венерологического диспансера

Адрес: 390046, Рязань, ул. Спортивная, 9
Телефон: (4912) 27-5082
E-mail: rokkvd@mail.ru

Чернова Оксана Эдуардовна, кандидат медицинских наук, руководитель городского Центра по профилактике и борьбе со СПИД Тольяттинской городской клинической больницы №5

Адрес: 445039, Самарская область, Тольятти, бульвар Здоровья, 25
Телефон: (8482) 30-9510
E-mail: oks2309@gmail.com

Тонких Ольга Сергеевна, заведующая лечебно-диагностическим отделением Липецкого областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Адрес: 398043, Липецк, ул. Гагарина, 135
Телефон: (4742) 36-1325
E-mail: aids-centre@mail.ru

Яковлев Алексей Авенирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина

Адрес: 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3
Телефон: (812) 717-2848
E-mail: kibbotkin@mail.ru

Курина Надежда Васильевна, врач высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части Удмуртского Республиканского Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 17
Телефон: (3412) 21-3786
E-mail: nachmed@spid18.ru

Покровский Вадим Валентинович, академик РАН, заведующий СНИО СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 365-3009
E-mail: pokrovsky@hivruussia.net

Бычко Вадим Васильевич, кандидат биологических наук, директор по науке ООО «Вириом»

Адрес: 141400, Московская область, Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1
Телефон: (495) 225-1192
E-mail: vbichko@viriom.com

Востокова Наталья Вадимовна, исполнительный директор ООО «ИФАРМА»

Адрес: 141400, Московская область, Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1
Телефон: (495) 276-1143
E-mail: nv@ipharma.ru

Зозуля Ольга Вениаминовна, доктор медицинских наук, медицинский советник ООО «ИФАРМА»

Адрес: 141400, Московская область, Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1
Телефон: (495) 276-1143
E-mail: ovz@ipharma.ru

Information about co-authors:

Elena A. Orlova-Morozova, MD, PhD, head of the ambulatory-polyclinical department, Moscow Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Address: korp. 8, 61/2, ul. Shchepkina, Moscow, 129110, Russian Federation
Phone: (495) 681-1685
E-mail: orlovamorozova@gmail.com

Tatyana E. Shimonova, MD, PhD, clinical epidemiologist at the Infectious Clinical Hospital No 2, Moscow Department of Health

Address: korp. 5, 15, 8-ya ul. Sokoloini gory, Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-6238
E-mail: tshimonova@mail.ru

Oleg A. Kozirev, MD, PhD, chief physician of the Volgograd Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Address: 2, ul. im. Bazhova, Volgograd, 400040, Russian Federation
Phone: (8442) 72-3851
E-mail: volghiv@mail.ru

Firaya I. Nagimova, MD, PhD, associate professor, deputy chief physician for medical services, Republican Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan

Address: 2a, ul. Vishnevskogo, Kazan', 420097, Russian Federation
Phone: (843) 236-9436
E-mail: nagimova@list.ru

Nataliya G. Zakharova, MD, PhD, DSc, head of the department of clinical pharmacology and pharmacy, St.Petersburg Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Address: 179, nab. Obvodnogo kanala, Saint Petersburg, 190103, Russian Federation
Phone: (812) 786-3555
E-mail: aidscentr@zdrav.spb.ru

Elvira S. Ivanova, MD, PhD, head of the department of medical services, Perm Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Address: 21, ul. Arkhitektora Sviyazeva, Perm', 614088, Russian Federation
Phone: (34) 222-7587
E-mail: aids_ivanova@mail.ru

Ulyana A. Kuimova MD, PhD, research fellow at the SRL of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology

Address: korp. 5, 15, 8-ya ul. Sokoloini gory, Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-0518
E-mail: uyanakuimova@gmail.com

Oksana S. Efremova MD, PhD, research fellow at the SRL of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology

Address: korp. 5, 15, 8-ya ul. Sokoloini gory, Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 366-0518
E-mail: ks517@yandex.ru

Dmitriy B. Sonin, deputy chief physician for medical services of the Ryazan Regional Clinical Skin and Venereologic Outpatient Clinic

Address: 9, ul. Sportivnaya, Ryazan', 390046, Russian Federation
Phone: (4912) 27-5082
E-mail: rokkvd@mail.ru

Эффективность и безопасность элсульфавирина в сравнении с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Oksana E. Chernova, MD, PhD, head of the Tolyatti Centre for AIDS Control and Prevention, City Clinical Hospital No 5
Address: 445039, 25, bul'var Zdorov'ya, Tol'yatti, Samarskaya oblast', Russian Federation
Phone: (8482) 30-9510
E-mail: oks2309@gmail.com

Olga S. Tonkikh, head of the diagnostic and therapeutic department, Lipetsk Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases
Address: 135, ul. Gagarina, Lipetsk, 398043, Russian Federation
Phone: (4742) 36-1325
E-mail: aids-centre@mail.ru

Aleksey A. Yakovlev, MD, PhD, DSc, professor, chief physician of the S.P.Botkin Clinical Infectious Hospital
Address: 3, ul. Mirgorodskaya, Saint Petersburg, 191167, Russian Federation
Phone: (812) 717-2848
E-mail: kibbotkin@mail.ru

Nadezhda V.Kurkina, MD, deputy chief physician for medical services, Udmurt Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases
Address: 17, ul. Truda, Izhevsk, I426067, Russian Federation
Phone: (3412) 21-3786
E-mail: nachmed@spid18.ru

Vadim V. Pokrovskiy, MD, PhD, DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the Specialised research laboratory of AIDS epidemiology and prevention, Central Research Institute of Epidemiology
Address: korp. 5, 15, 8-ya ul. Sokolinoi gory, Moscow, 105275, Russian Federation
Phone: (495) 365-3009
E-mail: pokrovsky@hivruussia.net

Vadim V. Bychko, PhD in Biology, director for research, Viriom LLC
Address: korp. 1, 2a, ul. Rabochaya, Khimki, Moskovskaya oblast', 141400, Russian Federation
Phone: (495) 225-1192
E-mail: vbichko@viriom.com

Natalya V. Vostokova, executive director, IPHARMA LLC
Address: korp. 1, 2a, ul. Rabochaya, Khimki, Moskovskaya oblast', 141400, Russian Federation
Phone: (495) 276-1143
E-mail: nv@ipharma.ru

Olga V. Zozulya, MD, PhD, DSc, medical advisor, IPHARMA LLC
Address: korp. 1, 2a, ul. Rabochaya, Khimki, Moskovskaya oblast', 141400, Russian Federation
Phone: (495) 276-1143
E-mail: ovz@ipharma.ru