



ФУЗЕОН

МОНОГРАФИЯ ПО ПРЕПАРАТУ



Roche

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1

ГЛАВА 1

Фузеон: структура, механизм действия и антивирусная активность <i>in vitro</i>	5
Механизм действия	5
Блокада фузии под действием Фузеона	6
Антивирусная активность Фузеона <i>in vitro</i>	7
Строение Фузеона	8
Заключение	9
Литература	10

ГЛАВА 2

Фармакокинетика энфувиртида (Фузеона)	11
Выбор дозы и применение	11
Фармакокинетика	13
Взаимодействие с другими препаратами	15
Особые группы больных	17
Дети и подростки	17
Заключение	19
Литература	20

ГЛАВА 3

Фузеон: резистентность	23
Селекция резистентности к Фузеону <i>in vitro</i>	23
Изменения способности к репликации	23
Чувствительность к Фузеону у больных, не получавших ингибитор фузии	24
Селекция резистентных вирусов в исследованиях II фазы	25
Селекция резистентных вирусов в исследованиях III фазы	28
Заключение	30
Литература	31

ГЛАВА 4

Клиническая эффективность Фузеона	33
Исследования I/II фазы	33
Исследования III фазы	39
Заключение	50
Литература	51

ГЛАВА 5

Безопасность и переносимость Фузеона	53
Безопасность и переносимость у взрослых	53
Частота пневмонии	57
Другие нежелательные явления	59
Лабораторные нарушения	61
Большинство взрослых больных считают приемлемым и удобным самостоятельный способ введения Фузеона	62
Антителы	63
Безопасность и переносимость у детей	64
Заключение	65
Литература	66

ГЛАВА 6

Оптимизация терапии Фузеоном	69
Необходимость в оптимизации терапии	69
Оценка резистентности	71
Заключение	75
Литература	76

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клинические исследования Фузеона	78
-----------------------------------------	-----------

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая растущее число больных с ограниченными возможностями выбора препаратов для терапии, существует необходимость в разработке новых антиретровирусных средств.

Антиретровирусная терапия прошла большой путь со времени появления зидовудина. Первые результаты применения комбинаций ингибиторов обратной транскриптазы в начале 90-х годов изменили подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Однако, только появление нового класса противовирусных средств — ингибиторов протеазы позволило добиться существенного увеличения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных. Разработка ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в 1996 году и использование схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привели к трансформации ВИЧ-инфекции в хроническое заболевание, которое поддается лечению. К сожалению, параллельно с успехами антиретровирусной терапии возникали новые проблемы, которые требовали решения.

Последовательная ВААРТ привела к увеличению числа больных, получавших различные комбинации антиретровирусных средств. На фоне роста выживаемости пациентов стала более актуальной проблема безопасности длительного лечения, особенно, с учетом возможного взаимодействия лекарственных веществ. В дополнение к коротковременным известным побочным эффектам современных антиретровирусных средств были описаны метаболические нарушения, которые характеризуются патологическим распределением жира, гиперхолестеринемией и гипергликемией. Их связывали с поздней токсичностью антиретровирусных препаратов, проявляющейся при длительном лечении.

Активная репликация вириона и, особенно, часто возникающие ошибки в процессе обратной транскрипции, определяют способность ВИЧ к быстрой эволюции. Многие вирусные белки после мутации сохраняют биологическую активность, поэтому процесс эволюции приводит к селекции устойчивых вирусов и ухудшает результаты лечения. Для ВИЧ характерна перекрестная устойчивость к антиретровирусным препаратам одного класса, поэтому появление штаммов ВИЧ, резистентных к одному из них, ограничивает возможность применения всех препаратов данной группы. Устойчивые штаммы часто обнаруживают в Северной Америке, Европе и Австралии. При этом многие больные инфицированы вирусами, характеризующимися пониженной чувствительностью к имеющимся антиретровирусным препаратам всех классов. В результате увеличивается частота передачи устойчивых вирусов и растет число пациентов, инфицированных множественно-резистентными штаммами ВИЧ *de novo*.

Все это определяет необходимость в разработке новых безопасных и высокоактивных антиретровирусных препаратов. В первую очередь необходимо создать средства, которые оказывали бы действие на вирусы, устойчивые к стандартным препаратам. Это позволило бы расширить возможности лечения больных, ранее получавших антиретровирусные средства, и продлить ответ на ВААРТ первой линии при инфекции, вызванной резистентными штаммами вируса. Наибольший интерес представляет разработка новых лекарственных препаратов, действующих на других стадиях жизненного цикла вируса, для которых не имеют значения мутации, определяющие устойчивость к обычным средствам.

Фузеон (энфувиртид) — синтетический пептид, состоящий из 36 аминокислот. Он связывается с gp41 участком трансмембранного гликопротеина оболочки ВИЧ,

ВВЕДЕНИЕ

Фузеон — это первый представитель нового класса антиретровирусных средств ингибиторов фузии с внеклеточным механизмом действия.

который определяет соединение вируса с оболочкой CD4+ лимфоцитов по типу слияния (фузии). В клинических исследованиях Фузеон оказывал мощное ингибирующее действие на репликацию ВИЧ-1. Таким образом, он является первым представителем совершенно нового класса антиретровирусных средств за 6 и более лет — ингибиторов фузии.

По механизму действия Фузеон принципиально отличается от стандартных антиретровирусных препаратов, поэтому он активен в отношении вирусов, устойчивых ко всем классам антиретровирусных средств. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность Фузеона в комбинации с антиретровирусными препаратами, подобранными на основании изучения генотипической и фенотипической резистентности вируса и предыдущего опыта лечения, у больных, ранее получавших ВААРТ. Кроме того, установлена эффективность Фузеона у детей.

Фузеон был недавно зарегистрирован для лечения ВИЧ-инфекции в странах Европы, США, Канаде, Австралии и Швейцарии. В настоящее время обсуждается вопрос о месте препарата в лечении ВИЧ-инфекции. Например, в Великобритании его рекомендуется назначать при неэффективности второго или последующих курсов лечения (www.bhiva.org).

При лечении ВИЧ-инфекции необходимо использовать наиболее эффективную комбинацию антиретровирусных средств, чтобы добиться выраженного подавления репликации вируса. В связи с этим, ни один антиретровирусный препарат не следует назначать в виде монотерапии. При комбинированном лечении важно, чтобы лекарственные препараты минимально взаимодействовали друг с другом. Фузеон действует вне клеток и не должен проникать в гепатоциты или энтероциты, которые принимают участие в метаболизме лекарственных веществ. Это снижает возможность лекарственного взаимодействия Фузеона. До настоящего времени не описаны клинически значимые взаимодействия Фузеона с другими антиретровирусными средствами.

Успех длительной ВААРТ в значительной степени зависит от приверженности больного к лечению. Пациенты лучше принимают малотоксичные препараты с минимальным количеством побочных реакций. Высокая безопасность и хорошая переносимость Фузеона продемонстрированы в клинических исследованиях как у взрослых, так и детей. Препарат вводят два раза в день под кожу живота, бедра или плеча. Пациенты могут самостоятельно производить себе подкожные инъекции, которые мало отражаются на их повседневной активности. В клинических исследованиях приверженность к лечению была очень хорошей; более чем у 80% больных она составляла не менее 85%.

Фузеон способен значительно улучшить прогноз у ранее леченных ВИЧ-инфицированных больных. Добавление нового ингибитора фузии к оптимизированной стандартной терапии расширяет возможности лечения ВИЧ-инфекции у растущего числа больных с ограниченными возможностями выбора антиретровирусных препаратов.

Заключение

- Широкое внедрение ВААРТ привело к увеличению выживаемости больных с ВИЧ-инфекцией. Однако, параллельно с использованием мощных комбинаций антиретровирусных средств отмечено распространение резистентных штаммов вируса и зарегистрированы отдаленные токсические эффекты терапии. В настоящее время изучаются различные схемы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, но наиболее перспективной представляется разработка новых классов антиретровирусных средств, которые могли бы быть использованы у растущего числа больных с ограниченными возможностями выбора методов лечения.
- Фузеон — это первый представитель нового класса антиретровирусных препаратов, которые называют ингибиторами фузии ВИЧ. Фузеон действует вне клетки и блокирует слияние — фузию ВИЧ-1 с CD4+ лимфоцитами.
- В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность Фузеона в сочетании с оптимизированной терапией у ранее леченных больных с ВИЧ-инфекцией.
- Фузеон хорошо переносится и характеризуется высокой безопасностью как у взрослых, так и детей.
- Фузеон вводят подкожно в дозе 90 мг два раза в день.
- Фузеон значительно улучшает прогноз у больных с ВИЧ-инфекцией, ранее получавших ВААРТ.

ФУЗЕОН: структура, механизм действия и антивирусная активность *in vitro*

Фузеон действует
внеклеточно,
подавляя фузию
ВИЧ-1 и его
проникновение
в клетки хозяина

Фузеон — это первый представитель нового класса антиретровирусных препаратов — ингибиторов фузии ВИЧ. Внеклеточный механизм действия отличает его от стандартных антиретровирусных средств, которые подавляют репликацию вируса внутри клетки. Ингибиторы фузии блокируют слияние ВИЧ с клеточной оболочкой и его проникновение в клетку (рис. 1.1).

Жизненный цикл ВИЧ-1

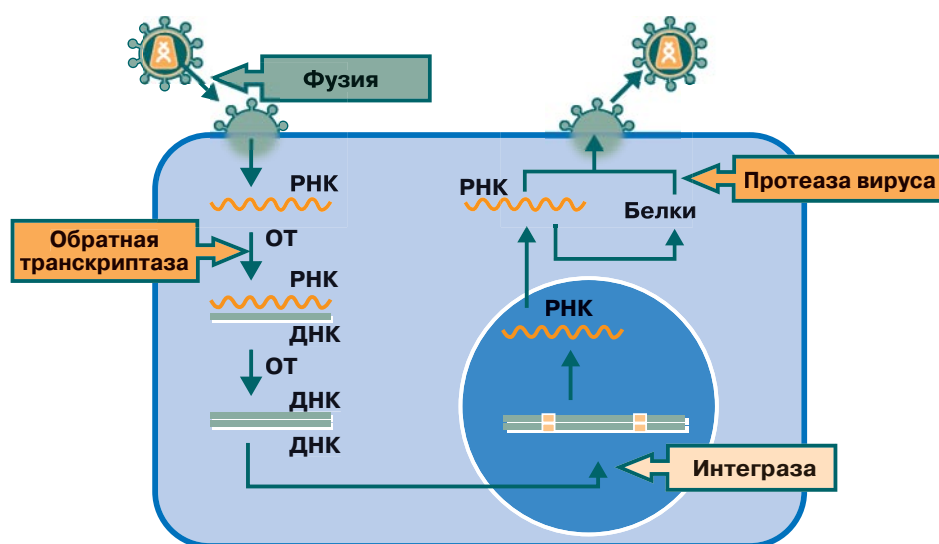


Рис. 1.1

Механизм действия

Проникновение вирусов в клетки хозяина происходит в три этапа: присоединение, взаимодействие с ко-рецептором и фузия.

1. Первый этап из серии взаимодействий, приводит к фузии ВИЧ в клетку хозяина и опосредуется белком оболочки (Env) вируса. Этот белок состоит из gp120 и gp41 субъединиц, находящихся в трехмерных гликопротеиновых «выступах» («spikes» — «шипы») на вирусной оболочке (рис. 1.2а). [1]
2. Полагают, что при связывании не менее двух молекул gp120 с CD4 молекулами происходят конформационные изменения этого белка (рис. 1.2б).
3. Это обеспечивает дальнейшее взаимодействие gp120 с ко-рецепторами хемокинов, такими как CXCR4 и CCR5, экспрессирующихся на клеточной оболочке (рис. 1.2с).

ГЛАВА 1

ФУЗЕОН: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Фузия ВИЧ

Рис. 1.2а

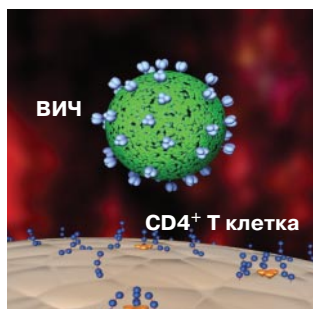


Рис. 1.2b

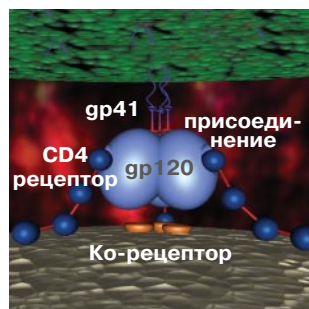


Рис. 1.2с

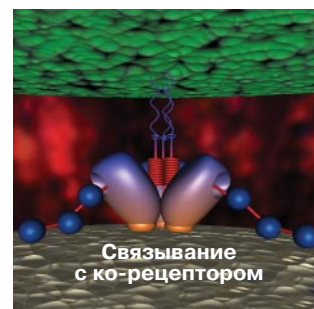


Рис. 1.2

4. Результаты ранних исследований gp41 показали, что после взаимодействия между gp120, CD4+ Т-лимфоцитами и ко-рецепторами хемокинов происходят дальнейшие конформационные изменения gp120 и gp41, благодаря чему гидрофобные концы N-части gp41 проникают в мембрану клетки (рис. 1.3а; gp120 на рисунке не обозначен).
5. Полагают, что затем отмечается взаимодействие между гептадными повторяющимися участками HR1 и HR2 gp41. При этом три участка HR1 образуют спиралевидную форму, которая стабилизируется при внедрении трех доменов HR2. После стабилизации этого пучка молекула gp41 сжимается, а оболочки вируса и клетки соединяются друг с другом (рис. 1.3b). [2,3]

Блокада фузии под действием Фузеона

6. Фузеон является пептидным миметиком HR2 участка gp41. При взаимодействии с HR1 он нарушает образование спиралевидной формы и блокирует фузию вируса с клеточной мембраной (рис. 1.3с).

Фузия ВИЧ и ее торможение

Рис. 1.3а

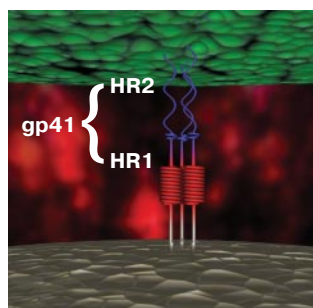


Рис. 1.3b

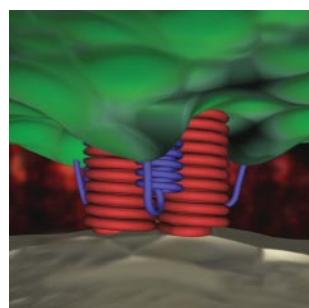


Рис. 1.3с

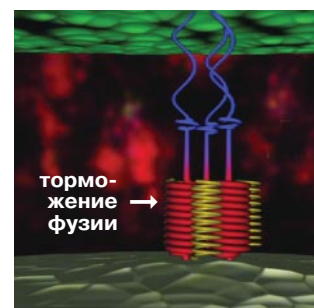


Рис. 1.3

ФУЗЕОН: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Антивирусная активность Фузеона *in vitro*

Антивирусную активность Фузеона *in vitro* впервые продемонстрировали Matthews et al. (Wild et al.), которые изучали блокирующее действие различных синтетических пептидов на образование синцития между клетками, экспрессирующими оболочку ВИЧ и неинфицированными CD4+ клетками-мишенями [4]. Как видно из табл. 1.1, Фузеон ингибировал опосредованную оболочкой фузию различных штаммов ВИЧ-1 с IC₅₀ в наномолярных концентрациях. Активность Фузеона в отношении ВИЧ-2 была примерно в 1000 раз ниже.

Эти данные были подтверждены другими авторами, которые использовали различные клетки; значения IC₅₀ находились в сходном диапазоне [5-7].

Ингибирующий эффект Фузеона на опосредованную оболочкой ВИЧ фузию «клетка-клетка»

Вирус	Фузеон, нг/мл*	
	IC ₅₀	IC ₉₀
ВИЧ-1 _{LAI}	2	6
ВИЧ-1 _{MN}	15	51
ВИЧ-1 _{RF}	7	24
ВИЧ-1 _{SF2}	2	5
ВИЧ-2 _{NIH2}	3400	9600

* 1 нг/мл = 0.22 нМ

Табл. 1.1

Чтобы блокировать инфицирование клеток, концентрации Фузеона должны, примерно, в 10–100 раз превышать уровни препарата, необходимые для подавления фузии клеток. Например, по данным Wild *et al.*, значения IC₅₀ для лабораторного штамма ВИЧ-1LAI составили 90 нг/мл (20 нМ) в СЕМ клетках и 1100 нг/мл (240 нМ) в моноклеарных клетках периферической крови [4].

Значения IC₉₀ Фузеона для клинических штаммов ВИЧ-1 варьировали от <1 нг/мл (0,22 нМ) до 1000 нг/мл (220 нМ) при использовании метода сMAGI (multinuclear-activation galactosidase indicator) и от 7 нг/мл (1,54 нМ) до 7500 нг/мл (1650 нМ) при использовании рекомбинантного метода [8-10]. Однако установлено, что первичная чувствительность к Фузеону не влияет на вирусологические результаты лечения [11]. Активность Фузеона в отношении клинических штаммов ВИЧ-1 более подробно обсуждается в главе 3.

Фузеон подавлял инфекцию, вызванную различными штаммами ВИЧ-1, *in vitro*.

ГЛАВА 1

ФУЗЕОН: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Фузеон имеет сложное строение, а процесс его производства насчитывает 106 этапов

Строение Фузеона

Фузеон — это синтетический пептид, состоящий из 36 аминокислот, с молекулярной массой 4492. **Рис. 1.4** иллюстрирует сложное строение лекарственного вещества в сравнении с ингибитором протеазы саквинавиром и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы зидовудином.

Строение Фузеона

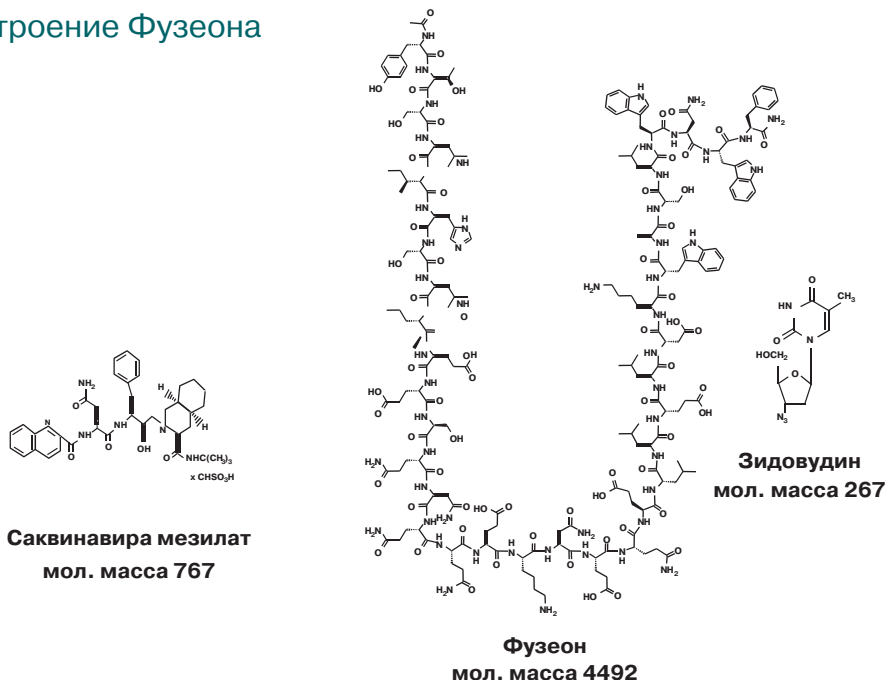


Рис. 1.4

Процесс производства Фузеона состоит из 106 этапов (химических реакций), в то время как типичный процесс производства небольших молекул обычно предполагает 8–12 этапов. Фузеон является наиболее сложным синтетическим пептидом, который производится на промышленной основе. Можно выделить три фазы его производства.

- Фаза 1.** Твердая фаза — «Связывание» — синтез трех пептидных фрагментов. Эта наиболее интенсивная фаза, которая включает в себя 88 из 106 реакций.
- Фаза 2.** Жидкая фаза — «Соединение» — соединение трех пептидных фрагментов друг с другом с образованием цепи, состоящей из 36 аминокислот
- Фаза 3.** Фаза очистки — «Очистка» — удаление примесей из молекулы Фузеона. Затем очищенный препарат фильтруется, высушивается и подвергается дальнейшей обработке и упаковке во флаконы (на другой фабрике).

ГЛАВА 1

ФУЗЕОН: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Заключение

- Фузеон — это первый представитель нового класса антиретровирусных средств, которые называют ингибиторами фузии.
- Ингибиторы фузии имеют внеклеточный механизм действия, который отличает их от стандартных антиретровирусных средств, подавляющих репликацию вируса внутри клеток.
- Ингибиторы Фузии блокируют фузию ВИЧ с мембраной клеток хозяина и предотвращают его проникновение внутрь клеток.
- Фузеон оказывал мощное ингибирующее действие на gp41-опосредованную фузию ВИЧ *in vitro* при значениях IC_{50} в наномолярном диапазоне.
- Фузеон эффективный ингибитор инфицирования линий лимфобластоидных клеток человека и мононуклеарных клеток периферической крови внеклеточным ВИЧ-1; значения IC_{50} составляли 20–240 нм.
- Фузеон — это синтетический пептид, состоящий из 36 аминокислот со сложным строением и молекулярной массой 4492.
- Из-за большого размера пептида процесс производства Фузеона очень сложный и состоит из 106 этапов.

ФУЗЕОН: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Литература

1. Gallaher WR, Ball JM, Garry RF, *et al.* A general model for the transmembrane proteins of HIV and other retroviruses. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1989; **5**:431–440.
2. Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, *et al.* Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature* 1997; **387**:426–430.
3. Furuta RA, Wild CT, Weng Y, *et al.* Capture of an early fusion-active conformation of HIV-1 gp41. *Nature Structural Biology* 1998; **5**:276–279.
4. Wild CT, Shugars DC, Greenwell TK, *et al.* Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 1994; **91**:9770–9774.
5. Lawless MK, Barney S, Guthrie KI, *et al.* HIV-1 membrane fusion mechanism: Structural studies of the interactions between biologically-active peptides from gp41. *Biochemistry* 1996; **35**:13697–13708.
6. Nagashima KA, Thompson DA, Rosenfield SI, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors PRO 542 and T-20 are potently synergistic in blocking virus-cell and cell-cell fusion. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; **183**:1121–1125.
7. Pine SP, Weaver JL, Oravec T, *et al.* A semiautomated fluorescence-based cell-to-cell fusion assay for gp120-gp41 and CD4 expressing cells. *Experimental Cell Research* 1998; **240**:49–57.
8. Heil M, Decker J, Sfakianos J, *et al.* Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by T-20 and T-649. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, USA, 24–28 February 2002; Abstract 392T.
9. Greenberg ML, Sista P, Miralles GD, *et al.* Enfuvirtide (T-20) and T-1249 resistance: Observations from Phase II clinical trials of enfuvirtide in combination with oral antiretrovirals (ARV) and a Phase I/II dose-ranging monotherapy trial of T-1249. *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S106–107.
10. Greenberg ML, McDanal CB, Stanfield-Oakley S, *et al.* Virus sensitivity to T-20 is independent of coreceptor usage. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, USA, 4–8 February 2001; Abstract 473.
11. Greenberg ML, Melby T, Sista P, *et al.* Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and TORO 2 through 24 weeks. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA, 10–14 February 2003; Presentation 141.

Фармакокинетика энфувиртида (Фузеона)

Выбор дозы и применение

Фузеон (Энфувиртид) является пептидом и, соответственно, быстро разрушается в желудочно-кишечном тракте под действием пептидаз. В связи с этим, его пероральное применение невозможно. В первых исследованиях Фузеон вводили внутривенно [1], однако, этот путь неприемлем для амбулаторного лечения. В последующих клинических исследованиях изучались безопасность и эффективность Фузеона при подкожном (п/к) введении. В нескольких исследованиях II и III фазы было показано, что Фузеон (энфувиртид) хорошо переносится, а равновесные концентрации препарата сохраняются в течение 12 часов после подкожного введения [2–7]. Создание высокодозной формы (100 мг/мл) Фузеона, содержащей карбонатный буфер, позволило вводить 90 мг лекарственного вещества путем одной п/к инъекции [5].

Зарегистрированная доза Фузеона для взрослых составляет 90 мг два раза в сутки. Препарат всасывается постепенно, поэтому равновесная концентрация его поддерживается на относительно постоянном уровне (Рис. 2.1).

Фармакокинетика энфувиртида (Фузеона) позволяет вводить его подкожно

Фармакокинетика энфувиртида (ФУЗЕОНА) позволяет вводить его подкожно [2-7]

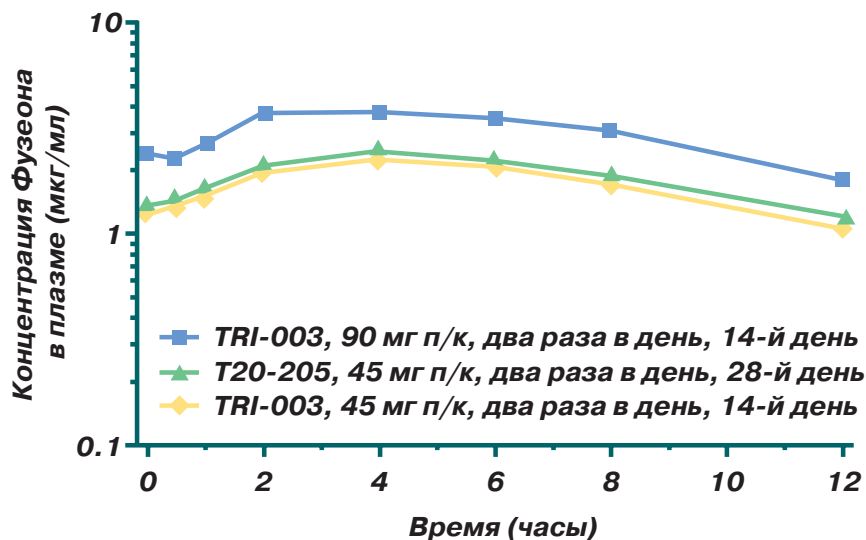


Рис. 2.1

В исследовании I/II фазы (TRI-001) Фузеон назначали в дозах 3, 10, 30 и 100 мг два раза в день внутривенно в течение 14 дней. Пациентов последовательно включали в одну из четырех групп. Лечение начинали с минимальной дозы. По мере накопления сведений о безопасности переходили к применению препарата в более высокой дозе. На 15-й день у больных, получавших самую высокую дозу препарата, среднее снижение вирусной нагрузки составило $-1,96 \log_{10}$ [1]. В другом исследовании I/II фазы (TRI-003) сравнивали дозы 12,5, 25, 50 и 100 мг в виде непрерывной подкожной инфузии и 45 и 90 мг два раза в день в виде подкожных инъекций (рис. 2.2). Явной зависимости безопасности препарата от дозы в обоих исследованиях не выявили.

ГЛАВА 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭНФУВИРТИДА (ФУЗЕОНА)

Связь между дозой Фузеона (монотерапия) и его противовирусной активностью (максимальное снижение вирусной нагрузки) [1, 2]

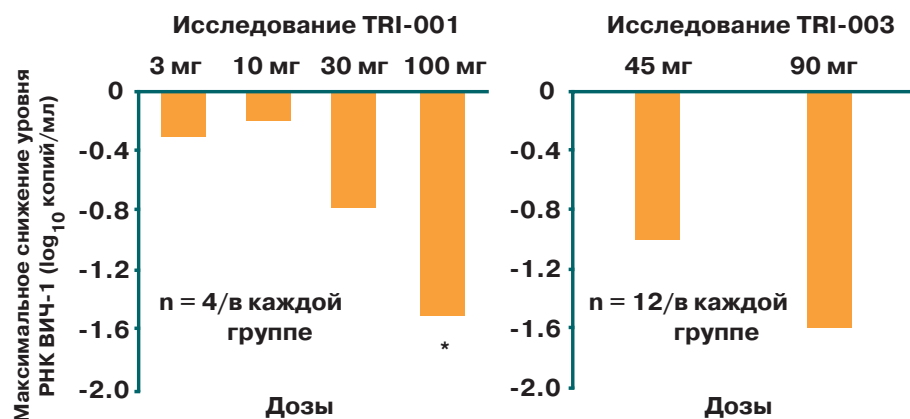


Рис. 2.2

В двух исследованиях II фазы изучался противовирусный эффект Фузеона в различных дозах подкожно в сочетании с другими средствами. В исследовании T20-206 больным, не получавшим ранее нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, назначали фиксированную комбинацию ифавиренца, абакавира и ампренавира/ритонавира \pm Фузеон подкожно в дозах 45, 67,5 или 90 мг два раза в сутки [4].

Зависимость между дозой Фузеона и его противовирусной активностью (среднее снижение РНК ВИЧ-1) при комбинированной терапии [4, 5]

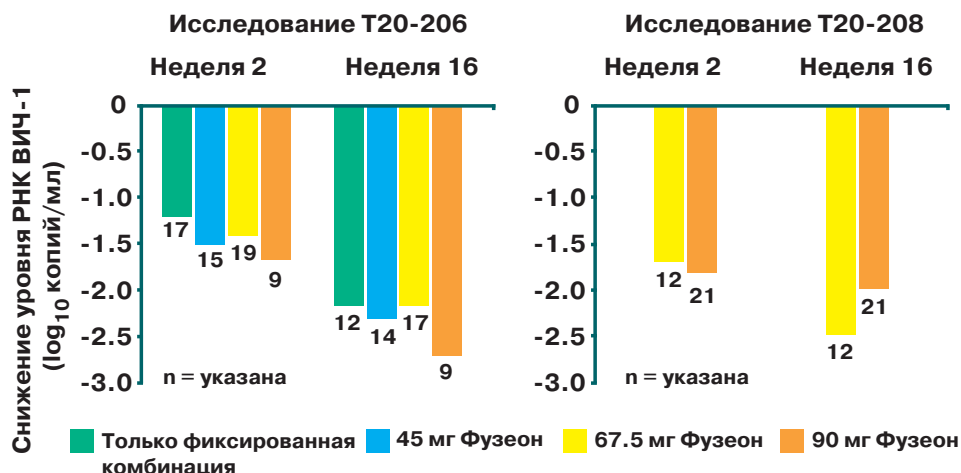


Рис. 2.3

Период полувыведения энфувиртида в равновесном состоянии после подкожного введения 90 мг составляет 3.8 ± 0.6 часов.

В исследование T20-208 включали больных, которые ранее получали тройную комбинированную терапию. Им назначали оптимизированную антиретровирусную терапию в сочетании с Фузеоном в дозе 67,5 или 90 мг два раза в сутки [5]. В обоих исследованиях отмечено минимальное повышение противовирусной активности при увеличении дозы Фузеона с 67,5 до 90 мг (рис. 2.3).

Через 16 недель уровень РНК ВИЧ-1 снизился, примерно, в $2-2,5 \log_{10}$ копий/мл, независимо от дозы. Зависимости изученных параметров безопасности от дозы в этих исследованиях не выявили.

Фармакокинетика

Энфувиртид является пептидом, поэтому он подвергается катаболизму с образованием аминокислот, которые могут утилизироваться в организме человека. В опытах на грызунах было показано, что часть дозы ^3H -Фузеона выводится в течение 7 дней после его введения, а часть радиоактивности определяется в скелетных мышцах [8]. Это согласуется с предположением о том, что аминокислоты, образующиеся при распаде препарата, утилизируются. В исследованиях по распределению на животных моделях энфувиртид быстро поступал в лимфатическую систему, где его уровень достигал равновесных с плазмой значений в течение 30 минут после внутривенного введения [9].

Большинство ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ, находятся в клетках (например, в энтероцитах и гепатоцитах). Считается, что энфувиртид (Фузеон) подвергается внеклеточному метаболизму и плохо проникает в клетки, поэтому его биотрансформация не должна меняться под влиянием других лекарственных веществ. В свою очередь, Фузеон вряд ли способен изменить метаболизм других лекарственных средств [10]. Эти гипотезы были подтверждены в ряде исследований *in vitro* и *in vivo* на животных и клинических исследованиях.

В исследовании *in vitro* с микросомами человека Фузеон в концентрациях, которые в 10–100 раз превышали его уровни в плазме при назначении в зарегистрированной дозе 90 мг два раза в сутки, не ингибировал активность следующих изоферментов цитохрома P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A11 [11]. Более того, в клиническом исследовании T20–502 Фузеон в дозе 90 мг два раза в сутки не ингибировал метаболизм различных субстратов изоферментов CYP, в том числе кофеина (CYP1A2), хлорзоксона (CYP2E1), дапсона (CYP3A4), дебризохина (CYP2D6) и мефенитоина (CYP2C19) [10]. Фузеон метаболизируется с образованием одного главного карбоксильного метаболита путем дезаминирования амидной группы фенилаланинового остатка в области С-конца (рис. 2.4) [12]. В целом, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) основного метаболита значительно ниже AUC препарата (2,4–15%). Активность метаболита составляет, примерно, 20% от активности Фузеона *in vitro*.

ГЛАВА 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭНФУВИРТИДА (ФУЗЕОНА)

Аминокислотная последовательность энфувиртида (Фузеона) и его метаболита

Энфувиртид (Фузеон)

Ac-Tyr Thr Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys Asn Glu Gln
Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn Trp Phe-NH₂

Метаболит энфувиртида

Ac-Tyr Thr Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys Asn Glu Gln
Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn Trp Phe-OH

Рис. 2.4

Результаты исследования T20–501 показали, что после однократного подкожного введения распределение Фузеона в плазме можно описать с помощью обратной Гауссовой функции плотности распределения с выведением из центральной камеры [13]. Фармакокинетические параметры, полученные в этом исследовании, приведены в **таблице 2.1**.

T20–501: Средние фармакокинетические параметры энфувиртида (коэффициент вариации [КВ], установленный с помощью анализа независимых моделей) (n = 12)[13]

Параметр	Энфувиртид 90 мг п/к
Биодоступность*	84.3% (18%)
Период полувыведения из плазмы	3.80 (15%) ч
AUC _{inf}	55.80 (22%) мкг·ч/мл
C _{max}	4.59 (32%) мкг/мл
T _{max}	6.92 (36%) ч
Системный клиренс	1.68 (22%) л/ч

* по сравнению с внутривенным введением 90 мг
AUC_{inf} — площадь под кривой концентрация время от 0 до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация в плазме, T_{max} — время достижения C_{max}.

Таблица 2.1

Средний период полувыведения энфувиртида после однократного подкожного введения в дозе 90 мг составляет 3,8 часа [13].

В исследованиях TRI-001 и T20-501 средний объем распределения энфувиртида после внутривенного введения составил (коэффициент вариации) 5.5 л (21%). Этот показатель согласуется с первичным распределением Фузеона в кровь [1,13].

In vitro энфувиртид в концентрации 2–10 мкг/мл на 92% связывается с белками крови, преимущественно с альбумином и, в меньшей степени, с α-1-кислым гликопротеином. Признаков значимого взаимодействия, связанного с возможным

ГЛАВА 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭНФУВИРТИДА (ФУЗЕОНА)

вытеснением ряда антиретровирусных и других препаратов из комплекса с белками, выявлено не было [14,15].

C_{max} , AUC и C_{min} энфувирида зависели от дозы, в то время как период полувыведения и клиренс не зависели от нее. Коэффициенты вариации C_{max} (32%) и AUC_{inf} (22%) оказались сравнительно невысокими (табл. 2.1) [13].

В рандомизированном трехстороннем перекрестном исследовании T20–506 у 12 ВИЧ–инфицированных больных изучалось влияние выбора места для подкожной инъекции (живот, бедро или плечо) на фармакокинетические параметры энфувирида в равновесном состоянии. Абсорбция энфувирида во всех трех случаях была сопоставимой [16]. Фармакокинетические показатели, полученные в этом исследовании, приведены в таблице 2.2.

T20–506: Средние (коэффициент вариации в %) фармакокинетические параметры энфувирида в период равновесного состояния при его подкожном введении в область живота, бедра и плеча [16]

	Живот	Бедро	Плечо
Энфувиртид			
C_{max} , мкг/мл	5.35 (24.6)	4.71 (24.8)	5.63 (37.2)
T_{max} , ч	3.30 (26.3)	2.93 (54.2)	5.03 (45.0)
C_{trough} , мкг/мл	2.67 (31.9)	3.00 (24.9)	3.66 (39.7)
AUC _{12ч} , мкг·ч/мл	43.3 (24.2)	43.7 (22.6)	53.1 (42.2)
Метаболит Энфувирида			
C_{max} , мкг/мл	0.784 (41.1)	0.800 (35.3)	0.816 (52.4)
C_{trough} , мкг/мл	0.371 (47.9)	0.444 (39.4)	0.475 (46.7)
AUC _{12ч} , мкг·ч/мл	6.44 (39.5)	7.03 (34.5)	7.46 (48.7)

C_{max} — максимальная концентрация в плазме, T_{max} — время достижения C_{max} ; C_{trough} — минимальная концентрация в плазме, AUC_{12ч} — площадь под кривой «концентрация-время» в течение 12 часов.

Таблица 2.2

Взаимодействие с другими препаратами

Как указано выше, исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что энфувиртид не ингибирует метаболизм субстратов основных изоферментов CYP, в том числе CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1 and CYP2C19 [10,11].

В исследовании T20-505 энфувиртид (90 мг два раза в сутки) применяли в комбинации с рифампицином (600 мг один раз в сутки). Терапия рифампицином в течение 10 дней не влияла на фармакокинетику энфувирида (рис. 2.5) [17].

ГЛАВА 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭНФУВИРТИДА (ФУЗЕОНа)

Средние равновесные AUC энфувиртида без рифампицина (день 3) и в сочетании с рифампицином (день 13) [17]

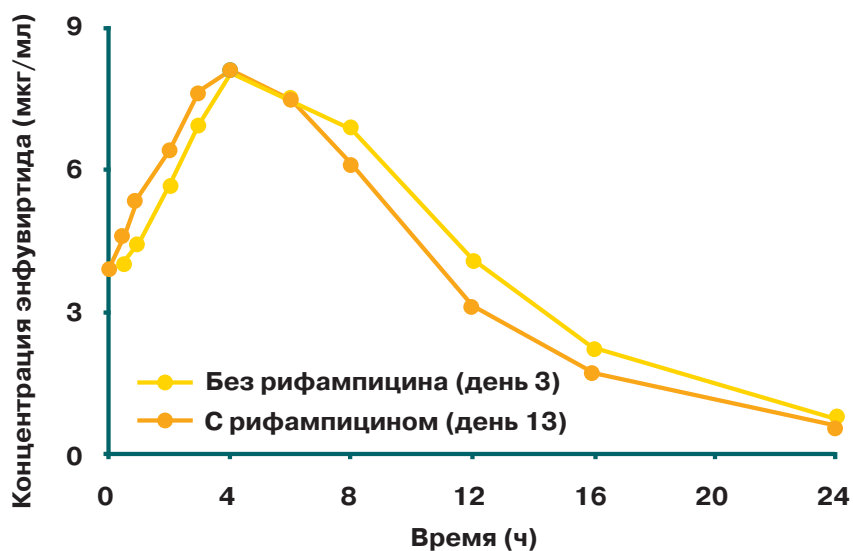


Рис. 2.5

Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и используется для усиления ингибиторов протеазы ВИЧ. Влияние ритонавира на фармакокинетику Фузеона изучалось в исследовании T20–504. Больные получали Фузеон в дозе 90 мг два раза в сутки подкожно в течение 7 дней (дни 1–7) и 200 мг ритонавира два раза в сутки внутрь в течение 4 дней (дни 4–7). Средние равновесные значения AUC энфувиртида после четырехдневного

Средние равновесные AUC энфувиртида без ритонавира (день 3) и в комбинации с ритонавиром (день 7) [17]

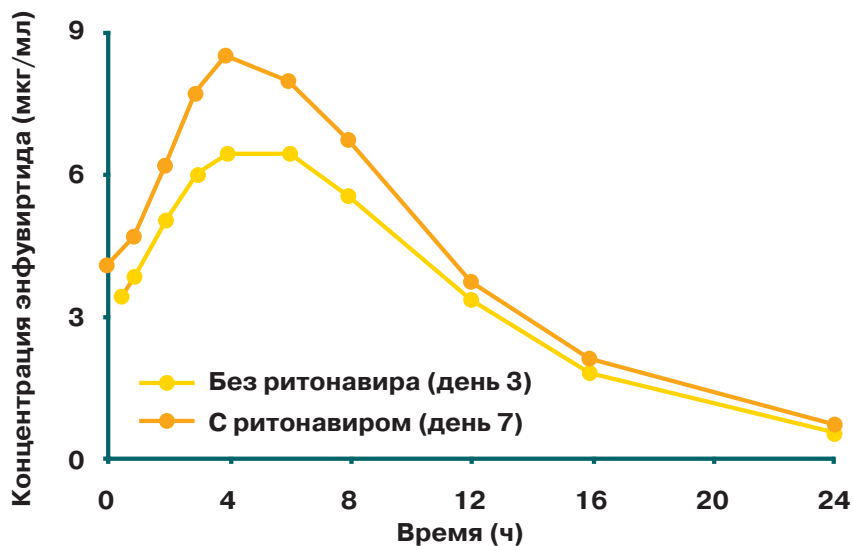


Рис. 2.6

Фузеон не оказывал
тератогенного
действия
в исследованиях
на животных

применения в комбинации с ритонавиром несколько превышали таковые при монотерапии, однако различия не имели клинического значения (**рис. 2.6**).

В другом исследовании (T20–503) применение саквинавира/ритонавира (SQV/RTV) в дозе 1000/100 мг два раза в сутки не оказывало клинически значимого влияния на C_{max} и AUC энфувиртида [17].

Особые группы больных

Нарушение функции почек

Фармакокинетика Фузеона у больных с нарушенной функцией почек не изучалась. Однако, результаты популяционного анализа фармакокинетики в двух исследованиях TORO III фазы свидетельствуют о том, что у больных с клиренсом креатинина более 35 мл/мин Фузеон можно применять в обычной дозе [18]. Возможность применения препарата у больных с клиренсом креатинина менее 35 мл/мин не изучалась.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика Фузеона у больных с нарушением функции печени не изучалась. Так как препарат не метаболизируется ферментами цитохрома P450, влияние нарушения функции печени на биотрансформацию Фузеона маловероятно.

Беременность и кормление грудью

В опытах на животных Фузеон не оказывал явного нежелательного влияния на развивающийся плод [18]. Однако, исследования у беременных женщин не проводились. Фузеон можно назначать при беременности только в том случае, если возможная польза от лечения для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Администрация США по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) отнесла Фузеон к категории В при беременности.

Сведений о выведении Фузеона с грудным молоком нет. Учитывая возможный риск передачи ВИЧ и потенциальные нежелательные эффекты препарата у новорожденных, женщины не должны кормить грудью во время лечения Фузеоном.

Дети и подростки

По данным фармакокинетических исследований, у детей и подростков в возрасте 6–16 лет Фузеон целесообразно применять подкожно в дозе 2 мг/кг два раза в сутки (не более 90 мг два раза в сутки) [18,19].

Зависимость концентрации энфувиртида в плазме от времени у детей и подростков сходная (**рис. 2.7**) и сопоставима с таковой у взрослых; параметры фармакокинетики у детей и взрослых также оказались похожими (**табл. 2.3**).

ГЛАВА 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭНФУВИРТИДА (ФУЗЕОНА)

Зависимость концентрации энфувиртида в плазме (Среднее \pm SE) от времени в различных возрастных группах [19]

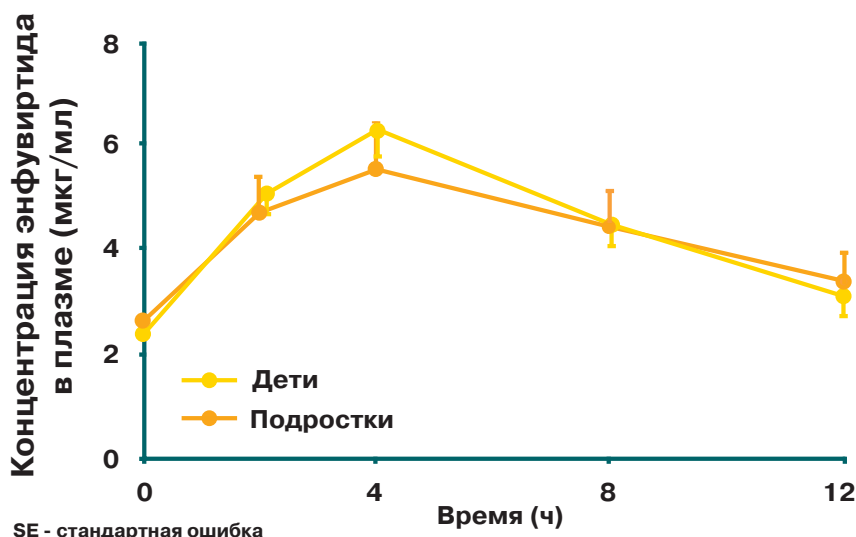


Рис. 2.7

Клиническая фармакология энфувиртида (Фузеона) в дозе 2 мг/кг п/к два раза в сутки у детей и подростков [19]

Параметры фармакокинетики	Возрастные группы		Все пациенты (n = 25)
	Дети (n = 12)	Подростки (n = 13)	
C_{max} (мкг/мл)	6.43 \pm 2.15	5.88 \pm 2.81	6.14 \pm 2.48
T_{max} (ч)	4.13 \pm 1.35	5.05 \pm 2.67	4.61 \pm 2.15
C_{trough} (мкг/мл)	2.87 \pm 1.49	2.98 \pm 1.66	2.93 \pm 1.55
$AUC_{12ч}$ (мкг \cdot ч/мл)	56.1 \pm 19.4	52.7 \pm 27.4	54.3 \pm 23.5

Дети в возрасте от ≥ 3 до < 12 лет, подростки в возрасте от 12 до 16 лет.; C_{max} — максимальная концентрация в плазме, T_{max} — время достижения C_{max} ; C_{trough} — минимальная концентрация в плазме; $AUC_{12ч}$ — площадь под кривой концентрация-время в течение 12 часов. $M \pm SD$: среднее + стандартное отклонение.

Таблица 2.3

Пол

По данным популяционного фармакокинетического анализа, клиренс энфувиртида у женщин (с поправкой на массу тела) был на 20% ниже, чем у мужчин. Эта разница вряд ли имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы не требуется [18].

Пожилрой возраст

Число больных в возрасте 65 лет и старше в клинических исследованиях Фузеона было недостаточным для того, чтобы оценить возможные отличия ответа на лечение по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста.

Заключение

- Фузеон — это пептид, который разрушается в желудочно-кишечном тракте под действием пептидаз. В связи с этим, его пероральное применение невозможно.
- Фузеон вводят подкожно. Данные фармакокинетических исследований, а также результаты изучения эффективности и безопасности позволяют рекомендовать его применение у взрослых в дозе 90 мг два раза в сутки.
- Энфувиртид дезаминируется с образованием одного главного метаболита, активность которого составляет примерно 20% от противовирусной активности самого пептида *in vitro*.
- Средний период полувыведения Фузеона после однократного подкожного введения 90 мг составляет 3,8 часа.
- Абсорбция Фузеона не зависит от места введения (живот, бедро или плечо); соответственно, эти участки могут быть использованы для подкожных инъекций препарата.
- Минимальная равновесная концентрация энфувиртида при повторном подкожном введении в дозе 90 мг превышает 3 мкг/мл и достаточна для подавления фузии «вирус — клетка» в исследованиях *in vitro*.
- Вероятность лекарственного взаимодействия у Фузеона низкая, так как он плохо проникает в клетки и, соответственно, в минимальной степени подвергается метаболизму под действием изоферментов цитохрома P450.
- Данные фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что у детей в возрасте 6–16 лет Фузеон следует применять в дозе 2 мг/кг два раза в сутки (максимум 90 мг). Фармакокинетические параметры энфувиртида у детей и подростков были сходными с таковыми у взрослых.

Литература

1. Kilby MJ, Hopkins S, Venetta TM, *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Medicine* 1998; **4**:1302–1307.
2. Kilby JM, Lalezari JP, Eron J, *et al.* The safety, plasma pharmacokinetics and antiviral activity of subcutaneous T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002; **18**:685–694.
3. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, *et al.* A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; **17**:691–698.
4. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, *et al.* A controlled Phase II trial assessing three doses of enfuvirtide (T-20) in combination with abacavir, amprenavir, ritonavir, and efavirenz in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-naïve HIV-infected adults. *Antiviral Therapy* 2003; **8**:279–287.
5. Wheat LJ, Lalezari JP, Kilby JM, *et al.* A week 48 assessment of high strength T-20 formulations in multi-class experienced patients. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, USA, 24–28 February 2002; Abstract 417-W.
6. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2175–2185.
7. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2186–2195.
8. 2301 Study TRS/02 - 2301. Final Study Report – Cole RJ. Metabolism and excretion study of ³H-T-20 following intravenous administration to Sprague-Dawley rats. 2001.
9. MRN 2003 Venetta TM. Pharmacokinetics of T-20 in plasma and lymph following intravenous administration of a single dose in rats. (Research Triangle Institute Study No. 6077T-20#2) 9 August 2000.
10. Zhang X, Patel I, Lalezari JP, *et al.* Assessment of metabolic inhibition potential of enfuvirtide using a 5-drug cocktail in HIV-1 infected patients. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2003 Annual Meeting, Washington DC, USA, 2–5 April 2003; Poster PIII-73.
11. 2203 Report RTI 64C-07482-006. Final Study Report – Assessment of the inhibition of the activities of human hepatic microsomal cytochrome P450 by T-20 *in vitro*. 2000.
12. 2204 Chang D, *et al.* Identification of a metabolite of T-20 found in rat plasma and (rat and human) liver microsomal incubations. RR 1003497. 2001.
13. Zhang A, Nieforth K, Lang J-M, *et al.* Pharmacokinetics of plasma enfuvirtide after subcutaneous administration to patients with human immunodeficiency virus: Inverse Gaussian density absorption and 2-compartment disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002; **72**:10–19.
14. Study TRS/03 - 2200. Cole R. Final study report – Plasma protein binding and blood distribution studies with ³H-T-20. 2000.

15. Study Ro D01034 – 2201. Cotler S. Final Study Report – No. 29-9800: The *in vitro* binding of Ro 29-9800 (T-20) to plasma proteins in healthy volunteers and patients with human immunodeficiency virus (HIV+), and displacement effects of concomitant medications in healthy volunteers (Study No. D01034). RR 1007511. 2002.
16. Lalezari JP, Patel I, Zhang X, *et al.* Influence of subcutaneous injection site on the steady state pharmacokinetics of enfuvirtide (T-20) in HIV-1-infected patients. *Journal of Clinical Virology* 2003; in press.
17. Boyd M, Ruxrungtham K, Zhang X, *et al.* Enfuvirtide – investigations on the drug interaction potential of HIV-infected patients. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA, 10–14 February 2003; Abstract 541.
18. Summary of Fuzeon Product Characteristics, 2003, Roche, UK.
19. Bellibas SE, Siddiquez Z, Dorr A, *et al.* Pharmacokinetics of enfuvirtide in pediatric HIV-infected patients receiving combination therapy. *2nd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Paris, France, 13–16 July 2003; Poster 841.

Фузеон: резистентность

Множественно-резистентный вирус сохраняет полную чувствительность к Фузеону

Основным препятствием к получению устойчивого эффекта комбинированной терапии является развитие резистентности ВИЧ ко всем доступным антиретровирусным препаратам. Вероятно, что Фузеон будет назначаться при неэффективности ВААРТ и инфицировании вирусом, резистентным, по крайней мере, к некоторым стандартным анти-ВИЧ препаратам. При изучении перекрестной резистентности к антиретровирусным средствам было показано, что клинические изоляты и рекомбинантные вирусы, несущие мутации в области *gag* и *pol*, определяющие высокий уровень развития резистентности к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы, сохраняли полную чувствительность к Фузеону. Это не удивительно, так как Фузеон принципиально отличается от них по механизму действия [1].

Селекция резистентности к Фузеону *in vitro*

Фузеон ингибирует фузию ВИЧ-1 с оболочкой клетки, связываясь с участком HR1 в области N-конца gp41 (см. главу 1). Можно предположить, что резистентность к препарату может быть связана с мутациями в этом участке или близлежащих участках, таких как HR2.

Изменения генотипа, ассоциирующиеся с развитием резистентности к Фузеону, локализуются в HRI участке gp41

Эта гипотеза была подтверждена в исследованиях *in vitro*. Rimsky *et al.* [2] в течение 6 недель проводили пассажи ВИЧ-1_{IIIb} на СЕМ-4 клетках при добавлении возрастающих концентраций Фузеона (0,1–3,2 мкг/мл). Фрагмент области гена, кодирующего оболочечные белки (от V3 до внутриклеточного домена gp41) образовавшегося устойчивого вируса клонировали в ВИЧ-1_{NL4-3}. У одного высокорезистентного клона (NL178-3) с IC₉₀ более 10 мкг/мл выявили аминокислотные замены в положениях 36 (глицин на серин) и 38 (валин на метионин) в высоко консервативной N-концевой части HR1. Клоны только с одной из этих замен были менее устойчивыми, чем двойной мутант (значения IC₉₀ 0,5–1 мкг/мл). Специальные исследования с применением направленного мутагенеза подтвердили влияние мутаций в кодонах 36–38 HR1 на чувствительность к Фузеону и связывание с ним. У HIV-1_{IIIb} имеется GIV мотив в этой области генома. Неожиданным оказался тот факт, что NL4-3, последовательность гена *env* которого происходит из HIV-1_{IIIb}, содержит необычную последовательность DIV. При пассировании NL4-3 в присутствии Фузеона были отмечены сохранение G36D и появление дополнительной мутации I37T, что привело к появлению высокорезистентного вируса (DTV, IC₉₀ > 10 мкг/мл) [2].

Эти данные, полученные *in vitro*, подтвердили то, что Фузеон взаимодействует с HR1 участком gp41, и позволили определить локализацию мутаций, связанных с развитием резистентности (GIV мотив из трех аминокислот в положении 36–38).

Изменения способности к репликации

Тот факт, что GIV (глицин-изолейцин-валин) мотив в положении 36–38 HR1 является высококонсервативным среди изолятов ВИЧ подтипа В, означает, что мутации в этом участке оказывают негативное влияние на способность вируса к репликации. В пользу этого свидетельствует тот факт, что резистентные

Мутации в кодонах 36–38 HRI, ассоциирующиеся с резистентностью к Фузеону, снижают способность вируса к репликации

к Фузеону вирусы, появившиеся во время монотерапии (исследование TRI-003), не определялись, в среднем, через 4 мес (от 2,7 до 8,5 месяцев) после прекращения лечения и устранения селективного давления. Это указывало на восстановление репликации вирусов дикого типа [3].

Lu *et al.* [4] анализировали репликацию NL4–3 клонов, несущих различные мутации HR1, в присутствии Фузеона и без него. В первом случае мутантные вирусы проявляли более высокую способность к репликации, чем дикие вирусы (SIM > DIM > DTV > DIV), в то время как во втором случае они располагались в обратном порядке. Сходный эффект был отмечен при изучении рекомбинантного вируса, который экспрессировал белки оболочки, имеющие происхождение из резистентных к Фузеону клинических штаммов. Клиническое значение относительного снижения способности вируса к репликации не установлено.

Чувствительность к Фузеону у больных, не получавших ингибитор фузии

Исследования генотипа вирусов, которые были выделены у нелеченных больных и пациентов, получавших антиретровирусные средства, показали, что GIV мотив в положении 36–38 gp41 высококонсервативен во всех подтипах (выделяют подтипы ВИЧ-1 по вариантам строения отдельного фрагмента гена env) [5,6]. Вирусы, не относящиеся к подтипу В, имеют определенные отличия нуклеотидной последовательности в этом регионе, однако они являются «скрытыми» и не приводят к различиям последовательности аминокислот [7].

Несмотря на отсутствие описанных выше мутаций в домене HR1 вирусов, выделенных у больных, которые не получали Фузеон, фенотипические исследования показали, что клинические штаммы характеризуются вариабельной IC₅₀ — от <1 нг/мл до 1000 нг/мл по данным сMAGI и от 7 до 7500 нг/мл по данным рекомбинантного метода [8–11]. Однако, IC₅₀ Фузеона для подавляющего большинства вирусов у пациентов, не получавших ингибитор фузии, была менее 200 нг/мл по данным сMAGI [9].

Фузеон оказывает внеклеточное действие, поэтому уровни препарата в плазме *in vivo* прямо отражают его противовирусную активность. При применении Фузеона в дозе 90 мг два раза в сутки концентрации его в плазме поддерживались на уровне примерно 3–5 мкг/мл (см. главу 2). Следовательно, клиническое значение вариабельной чувствительности вирусов у нелеченных пациентов, вероятно, минимальное. В исследованиях TORO исходная чувствительность к Фузеону не коррелировала с вирусологическим ответом на лечение через 24 недели [12].

В нескольких исследованиях предпринимались попытки идентифицировать участки оболочки вируса, которые могут определять вариабельность первичной чувствительности к препарату [13–16]. Некоторые авторы указывают на роль мутаций в HR2 [8], особенно в положении 135 [14]. *Derdeyn et al.* [15] высказали предположение о том, что корцепторная специфичность, определяемая V3 петель, может модулировать чувствительность ВИЧ к Фузеону. По данным изучения 55 первичных штаммов, разница чувствительности к Фузеону между

ГЛАВА 3

ФУЗЕОН: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В клинических исследованиях применение Фузеона вызывало селекцию вируса с мутациями в кодонах 36–45 HR1

CCR5 (R5)-тропными и CXCR4 (X4)-тропными вирусами составила $0.3 \log_{10}$ копий/мл ($P < 0.001$, ранговый метод Вилкоксона).

Такая же разница была обнаружена при изучении NL4–3 химерных вирусов. Однако эти данные не были подтверждены в другом исследовании, в котором анализировалась чувствительность к Фузеону 111 штаммов вируса. При изучении X4, R5 вирусов и вирусов с двойной R5 и X4 тропностью, выделенных у разных больных, или выделенных серийно у одного и того же больного, различий чувствительности выявлено не было [11]. Кроме того, в исследованиях TORO не обнаружена корреляция между исходным корецепторным тропизмом вируса и вирусологическим ответом на лечение [12]. *Wrin et al.* [16] полагают, что различия чувствительности к Фузеону могут быть частично связаны с различиями числа ко-рецепторов, экспрессируемых клетками, которые использовались в исследованиях *in vitro*.

Селекция резистентных вирусов в исследованиях II фазы

В исследованиях II фазы T20–205, T20–206 и T20–208 при изучении вирусов у 31 (78%) из 40 больных, не ответивших на лечение, были выявлены замены в gp41 между аминокислотами 36 и 45. Чаще всего они встречались в области 36, 38, 42 и 43 (табл. 3.1) [17].

Число больных, у которых во время лечения выявляли замены в положениях 36–45 gp41 вируса [17]

				Кодон gp41	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
				Аминокислоты у дикого вируса	G	I	V	Q	Q	Q	N	N	L	L
T20-205	T20-206	T20-208	Фаза II											
n	n	n	в целом											
10	0	8	18				A							
11	0	4	15		D									
11	0	0	11		S									
6	1	3	10									D		
5	0	2	7								T			
3	1	1	5				M							
5	0	0	5									K		
2	0	2	4										M	
3	0	1	4							H				
4	0	0	4									S		
0	0	2	2										M	

Таблица 3.1

Значение замен в этом регионе для снижения чувствительности к Фузеону было четко доказано *Mink et al.* [18], которые изучали эффекты одиночных и двойных замен в NL4–3. Максимальный уровень резистентности (6.156 мкг/мл или в 513 раз) наблюдался у двойного мутанта V38E и N42S.

ГЛАВА 3

ФУЗЕОН: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

У первичных штаммов, несущих двойные замены аминокислот в этом регионе, наблюдались сопоставимые уровни резистентности, хотя относительные эффекты определенных комбинаций мутаций отличались у NL4–3 и первичных штаммов (табл. 3.2) [18].

Чувствительность вируса к Фузеону с двойными заменами в положении 36–45 gp41 [18]

Замена(ы)	NL4-3		Первичные клинические штаммы		
	Фузеон IC ₅₀ (мкг/мл)	Кратность изменений*	Исходная IC ₅₀ Фузеона (мкг/мл)	IC ₅₀ Фузеона (мкг/мл) на фоне лечения	Кратность изменений
V38E, N42S	6.156	513	нд	нд	нд
V38A, N42T	1.782	149	нд	нд	нд
V38A, N42D	1.685	140	нд	нд	нд
G36S, L44M	0.181	15	0.006	3.791	632
N42T, N43S	0.727	61	0.006	2.031	339
Q40H, L45M	нд	нд	0.033	10.776	327
N42T, N43K	0.388	32	0.007	1.762	252
N42T, N45M	нд	нд	0.168	5.042	30

* по сравнению с клоном ВИЧ pNL4–3 с DIVQQQNNLL последовательностью в кодонах 36–45, мутированным в соответствии с GIVQQQNNLL
нд – нет данных

Таблица 3.2

Чувствительность к Фузеону первичных штаммов с одиночными заменами в положения 36–45 gp41 [18]

Замена	Исходная IC ₅₀ Фузеона (мкг/мл)	IC ₅₀ Фузеона (мкг/мл) на фоне лечения	Кратность изменений
G36D	0.006	2.701	450
G36D	0.014	0.242	17
G36D	0.003	0.013	4
G36E	0.019	0.811	43
G36S	0.014	0.41	29
G36S	0.041	0.499	12
V38A	0.018	1.079	60
Q40H	0.028	0.536	19
N43D	0.004	0.996	249
N43D	0.013	1.593	123
N43K	0.027	0.085	3

Таблица 3.3

ГЛАВА 3

ФУЗЕОН: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Представляет интерес тот факт, что эффекты одиночных мутаций на чувствительность первичных штаммов варьировали в широких пределах. Например, замена G36D приводила к увеличению IC_{50} у трех разных вирусов в 450, 17 и 4 раза по сравнению с исходной (табл. 3.3). [18]

Эти результаты подтверждают данные, полученные у двух больных в исследовании TRI-001 [19], и свидетельствуют о том, что чувствительность вируса к Фузеону могут опосредовать другие регионы помимо HR1. Для подтверждения возможной роли HR2 [8] и вариабельных участков gp120 [15] необходимы дополнительные исследования.

При отсутствии вирусологического ответа у больных, получавших Фузеон ($n = 206$), чувствительность вируса к препарату снижалась в 21 раз по сравнению с исходной [12]

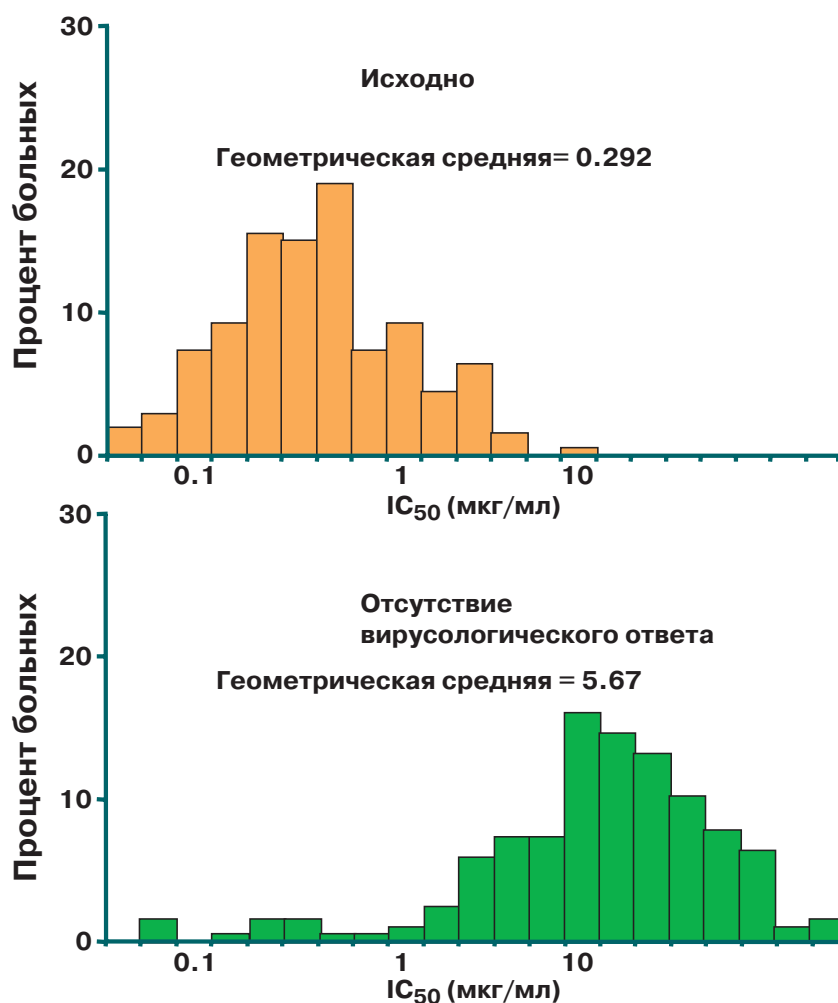


Рис. 3.1

Селекция резистентных вирусов в исследованиях III фазы

Объединенные результаты исследований TORO 1 и TORO 2 показали, что у больных, не ответивших на лечение Фузеоном через 24 недели, отмечается снижение чувствительности вируса в 21 раз, по сравнению с исходной (рис. 3.1) [12]. Ухудшение чувствительности ассоциировалось с изменениями в положениях 36–45 gp41 (рис. 3.2) [12].

Замены в положениях 36–45 gp41, выявленные у больных, которые не ответили на терапию в исследованиях TORO 1 и TORO 2 [12]

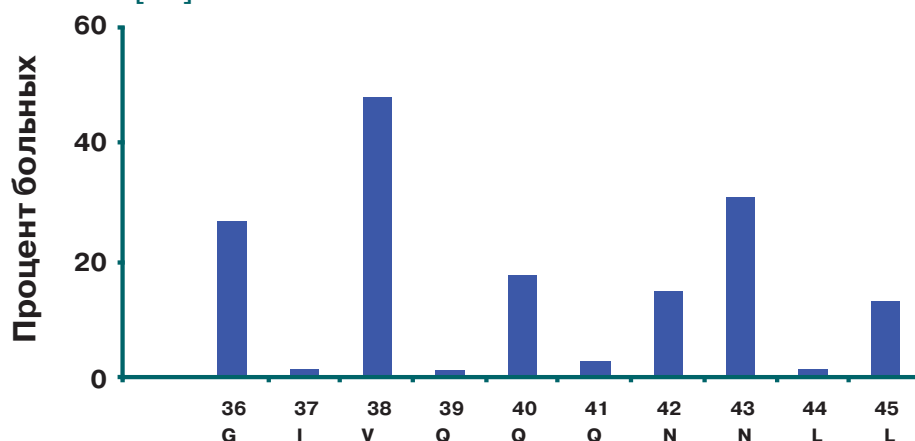


Рис. 3.2

Зависимость ответа на лечение (снижение вирусной нагрузки в \log_{10} через 24 недели) от исходной IC_{50} в исследованиях TORO 1 и TORO 2 [12]

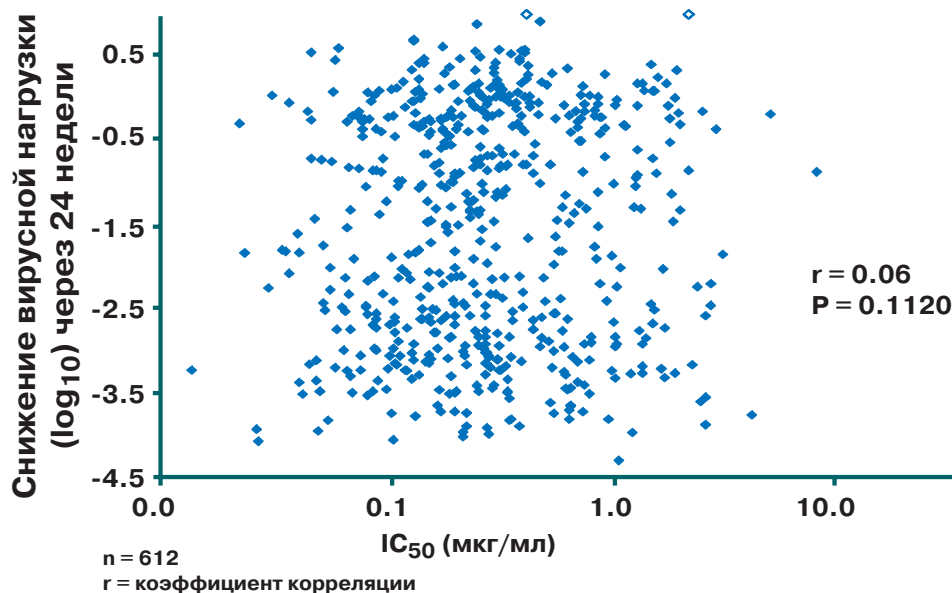


Рис. 3.3

ГЛАВА 3

ФУЗЕОН: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Через 24 недели не выявили корреляции между исходной IC_{50} Фузеона и вирусологическим ответом (рис. 3.3) [12]. Более того, не обнаружена значимая корреляция между вирусологическим ответом, исходными тропизмом вируса ($P = 0.4056$) и его подтипом ($P = 0.2810$, табл. 3.4) [12].

Зависимость вирусологического ответа от исходного тропизма к ко-рецепторам и подтипа вируса [12]

Группа	n	Средний**	SE	значение p
X4	23	-1.34	0.243	0.4056
R5	378	-1.55	0.059	
Двойная	211	-1.64	0.080	
Подтип В	600	-1.55	0.048	0.281
Не В	12	-1.92	0.335	

* изменение вирусной нагрузки в \log_{10} через 24 недели по сравнению с исходным значением.

** Среднеквадратичные средние с поправкой на различные исходные характеристики. Выборка больных, в зависимости от назначенного лечения (intent-to-treat); последнее наблюдение переносили вперед.

Таблица 3.4

Заключение

- Вирусы, несущие мутации в *gag* и *pol* и проявляющие высокий уровень резистентности к ненуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы, остаются чувствительными к Фузеону, который по механизму действия принципиально отличается от всех стандартных антиретровирусных средств.
- Фузеон ингибирует фузию ВИЧ-1 с клеточной оболочкой за счет взаимодействия с HR1 в N-конце gp41. Опыты *in vitro* показали, что резистентность к Фузеону обычно связана с мутациями в области трех аминокислот (положения 36, 37 и 38) HR1.
- Имеются данные о том, что резистентные к Фузеону вирусы обладают пониженной способностью к репликации, чем вирусы дикого типа, хотя клиническое значение этого феномена пока не установлено.
- Мутации HR1, ассоциирующиеся с резистентностью, очень редко встречаются у больных, не получавших Фузеон, хотя в фенотипических исследованиях у клинических штаммов выявлена значительная вариабельность IC₅₀. Тем не менее, в большинстве случаев ее значения были ниже IC₅₀ у резистентных штаммов.
- В исследованиях III фазы при отсутствии вирусологического ответа на лечение Фузеоном обнаруживали мутации в положениях 36–45 HR1. Четко продемонстрирована роль замен в этом регионе в развитии резистентности к препарату.
- Эффект одиночных мутаций на чувствительность первичных штаммов к Фузеону вариабельный. Возможные причины этого феномена включают в себя вторичные мутации или различия последовательности в других регионах оболочки вируса.
- При объединении результатов исследований III фазы была выявлена корреляция между пониженной чувствительностью к Фузеону и изменениями аминокислот в положениях 36–45 gp41.
- Вирусологический ответ через 24 недели не зависел от исходной IC₅₀, тропизма к ко-рецепторам или подтипа вируса.

Литература

1. Sista P, Melby T, Dhingra U, *et al.* The fusion inhibitors T-20 and T-1249 demonstrate potent *in vitro* antiviral activity against clade B HIV-1 isolates resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors and non-B clades. *Antiviral Therapy* 2001; **6** (Suppl. 1):3–4.
2. Rimsky LT, Shugars DC & Matthews TJ. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *Journal of Virology* 1998; **72**:986–993.
3. Melby T, Sista P, Nelson E, *et al.* Virological characterization of patients through 48 weeks in T20-205 who acquired T-20 (enfuvirtide)-resistance-associated mutations during prior short-term enfuvirtide monotherapy. *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S58–57.
4. Lu J, Sista P, Cammack N, *et al.* Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S56–57.
5. Zollner B, Feucht HH, Schroter M, *et al.* Primary genotypic resistance of HIV-1 to the fusion inhibitor T-20 in long-term infected patients. *AIDS* 2001; **15**:935–936.
6. Caumont A, Garrigue I, Pellegrin JL, *et al.* Polymorphism of HIV-1 gp41 protein in naive and highly-active-antiretroviral-therapy (HAART)-experienced patients. *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA, 16–19 December 2001; Abstract 1771.
7. Roman F, Gonzalez D, Fischer A, *et al.* No evidence of primary resistance to T-20 in treatment-naïve patients infected with non-B HIV-1 isolates. *14th International AIDS Conference*. Barcelona, Spain, 7–12 July 2002; Abstract MoPeA3026.
8. Heil M, Decker J, Chen DT, *et al.* Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by enfuvirtide and T-649. *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Paris, France, 13–16 July 2003; Abstract 801.
9. Greenberg ML, Sista P, Miralles GD, *et al.* Enfuvirtide (T-20) and T-1249 resistance: Observations from Phase II clinical trials of enfuvirtide in combination with oral antiretrovirals (ARV) and a Phase I/II dose-ranging monotherapy trial of T-1249. *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S106.
10. Labrosse B, Labernardiere J-L, Dam E, *et al.* Susceptibility of primary viruses to entry inhibitors. *Journal of Virology* 2003; **77**:1610–1613.
11. Greenberg ML, McDanal CB, Stanfield-Oakley S, *et al.* Virus sensitivity to T-20 is independent of coreceptor usage. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, USA, 4–8 February 2001; Abstract 473.
12. Greenberg ML, Melby T, Sista P, *et al.* Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and TORO 2 through 24 weeks. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA, 10–14 February 2003; Presentation 141.

13. Su C, Heilek-Synder G, Fenger D, *et al.* The relationship between susceptibility to enfuvirtide of baseline viral recombinants and polymorphisms in the Env region of R5-trophic HIV-1. *Antiviral Therapy* 2003; **8**:S25.
14. Stanfield-Oakley S, Jeffrey J, McDanal CB, *et al.* Determinants of susceptibility to enfuvirtide (ENF) map to gp41 in ENF-naïve HIV-1. *Antiviral Therapy* 2003; **8**:S25.
15. Derdeyn CA, Decker JM, Sfakianos JN, *et al.* Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop of gp120. *Journal of Virology* 2001; **75**:8605–8614.
16. Wrin T, Huang W, Yap J, *et al.* Evaluating HIV-1 co-receptor usage and inhibitors of virus entry using recombinant virus assays. *Antiviral Therapy* 2001; **6** (suppl 1):3.
17. Sista P, Melby T, Greenberg S, *et al.* Characterization of baseline and treatment emergent resistance to T-20 (enfuvirtide) observed in Phase II clinical trials: substitutions in gp41 amino acids 36-45 and enfuvirtide susceptibility of virus isolates. *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S16–17.
18. Mink M, Greenberg ML, Mosier S, *et al.* Impact of HIV-1 gp41 amino acid substitutions (positions 36-45) on susceptibility to T-20 (enfuvirtide) *in vitro*: analysis of primary virus isolates recovered from patients during chronic enfuvirtide treatment and site-directed mutants in NL4-3. *Antiviral Therapy* 2002; **7**:S17–18.
19. Wei X, Decker JM, Liu H, *et al.* Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; **46**:1896–1905.

Клиническая эффективность Фузеона

Клинические исследования I, II и III фазы убедительно доказали эффективность терапии Фузеоном у ранее леченных больных с ВИЧ-инфекцией. В исследованиях TORO III фазы Фузеон в сочетании с другими антиретровирусными препаратами имел преимущества перед стандартной антиретровирусной терапией. В определенных подгруппах больных был отмечен более выраженный эффект препарата. В частности, на лечение лучше всего отвечали пациенты, у которых Фузеон использовали в комбинации с другими активными средствами, а также больные, которые начинали лечение на более ранних этапах.

Исследования I/II фазы

TRI-001: Кратковременная монотерапия Фузеоном приводит к мощному и клинически значимому подавлению репликации вируса

В первых клинических исследованиях монотерапия Фузеоном вызывала быстрое и дозозависимое снижение вирусной нагрузки. Это подтверждало концепцию о том, что препараты, блокирующие проникновение вируса в клетку, позволяют добиться значительного подавления репликации вируса у больных, ранее получавших другие антиретровирусные средства.

В первом из этих исследований (TRI-001) изучалась эффективность различных доз Фузеона (от 3 до 100 мг два раза в сутки), который вводили внутривенно в течение 14 дней 17 больным со средней вирусной нагрузкой $4,77 \log_{10}$ копий/мл. Десять больных ранее получали антиретровирусную терапию. При применении препарата в дозе 100 мг два раза в сутки среднее снижение вирусной нагрузки через 14 дней составило $1.96 \log_{10}$ копий/мл ($n = 4$, **рис. 4.1**) [1]. По данным анализа кинетики начальной фазы элиминации вируса, период полужизни составил 1.4 ± 0.1 дня

В исследованиях I/II фазы монотерапия Фузеоном приводила к быстрому снижению вирусной нагрузки

TRI-001: Влияние Фузеона в дозе 100 мг два раза в сутки на вирусную нагрузку; Отдельные пациенты получавшие Фузеон 100 мг 2 x раза в сутки; $n=4$ [1]

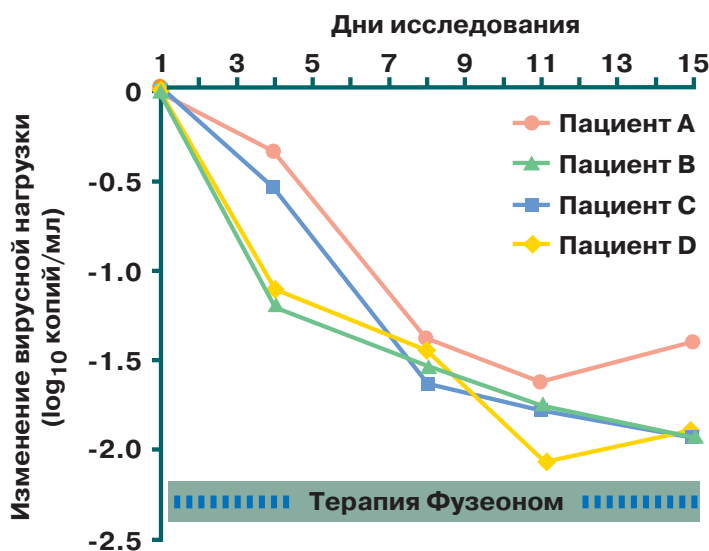


Рис. 4.1

Исследование TRI-003 подтвердило эффективность подкожного способа введения Фузеона [34]

В исследовании T20-205 применение Фузеона в сочетании с оптимизированной антиретровирусной терапией привело к значительному и стойкому подавлению репликации вируса у ранее леченных больных

и значительно превосходил таковой при применении ингибиторов протеазы — от 1.6 ± 0.6 до 1.8 ± 0.9 дня [2-4].

TRI-003: При неэффективности стандартной антиретровирусной терапии добавление Фузеона обеспечивает мощное, но не всегда устойчивое подавление репликации вируса

В 28-дневном исследовании TRI-003 Фузеон применяли путем непрерывной подкожной инфузии в дозах 12.5, 25, 50 или 100 мг/сут или в виде подкожных инъекций в дозах 45 или 90 мг два раза в сутки [5]. В исследование были включены 77 больных, ранее получавших различные антиретровирусные средства (в среднем 10 препаратов), и 1 нелеченный больной. Пациентов рандомизировали на 6 групп по 13 больных. Исходная вирусная нагрузка составила в среднем $4.9 \log_{10}$ копий/мл, а число CD4+ клеток — 131 в мкл.

В результате лечения отмечено дозозависимое снижение вирусной нагрузки. Через 28 дней максимальный эффект ($-1,6 \log_{10}$ копий/мл) наблюдался при подкожном введении препарата в дозе 90 мг два раза в сутки у 10 больных, у которых доза оставалась неизменной и отсутствовали серьезные нарушения протокола.

В большинстве случаев вирусологический ответ уменьшался к концу исследования. Как и при использовании стандартных антиретровирусных средств, добавление одного препарата к неэффективной схеме у большинства пациентов не приводило к устойчивому подавлению репликации вируса [6].

Фармакокинетические данные, полученные в этом исследовании, свидетельствовали о том, что подкожные инъекции препарата два раза в сутки обеспечивали более предсказуемую фармакокинетику, чем подкожные инфузии в сопоставимых дозах. Минимальные концентрации Фузеона при его применении в дозах 45 или 90 мг два раза в сутки на протяжении всего исследования превышали IC_{50} . Подкожные инъекции лучше переносились и были удобнее для больных, чем непрерывная подкожная инфузия.

Хотя практически у всех больных наблюдались реакции в месте инъекции, тем не менее, лечение прекратили только 2 (2,6%) из них [5]. Исследование показало, что подкожное введение Фузеона обеспечивает мощное подавление репликации ВИЧ. Данный путь введения приемлем для длительной амбулаторной терапии.

T20-205 Фузеон в комбинации с пероральными антиретровирусными средствами эффективен в течение длительного срока у ранее леченных больных

Целью несравнительного открытого исследования T20-205 II фазы было изучение безопасности, фармакокинетики и возможности длительного подкожного введения Фузеона. В него включали больных, которые ранее получали ингибиторы протеазы, нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Им назначали Фузеон в дозе 45 мг подкожно в комбинации, по крайней мере, с двумя антиретровирусными препаратами, которые подбирали индивидуально с учетом определения генотипической резистентности ВИЧ и предыдущего опыта лечения. У 71 больного, принимавшего участие в предыдущих исследованиях I/II фазы, исходное среднее число CD4+ составляло 135 клеток/мкл, а вирусная нагрузка — $4.81 \log_{10}$ копий/мл [7].

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

Через 14 дней среднее снижение вирусной нагрузки достигло $-1.33 \log_{10}$ копий/мл ($n = 68$) ($P < 0.001$). Полученный эффект у больных, продолжавших лечение ($n = 41$), сохранялся на протяжении всего 48-недельного исследования (рис. 4.2) [7].

Исследование T20-205: Средняя динамика вирусной нагрузки в течение 48 недель, по сравнению с исходным значением [7]

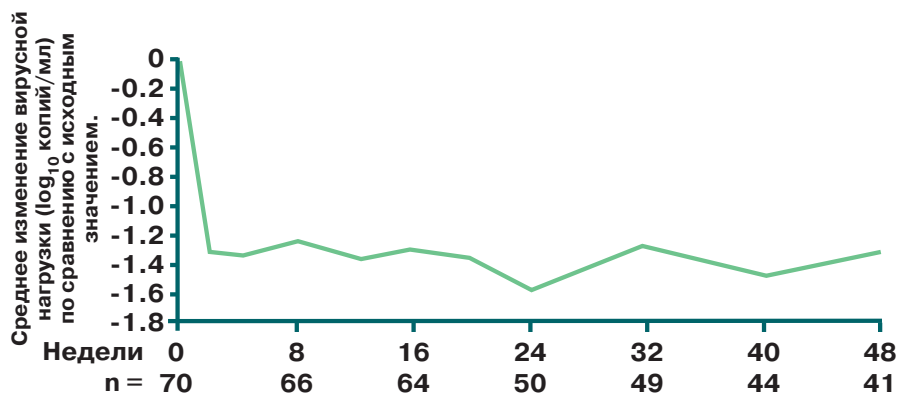


Рис. 4.2

Через 48 недель, примерно, у трети (32.9%) больных (ITT анализ, 56% продолжали терапию) сохранялось значительное снижение вирусной нагрузки (< 400 копий/мл или снижение более чем в $1,0 \log_{10}$ копий/мл, по сравнению с исходной величиной) (рис. 4.3) [7]. Среднее увеличение числа CD4+ через 48 недель составило 85 клеток/мкл ($P < 0.001$) [7].

T20-205: Доля больных, ответивших на лечение через 48 недель [7]

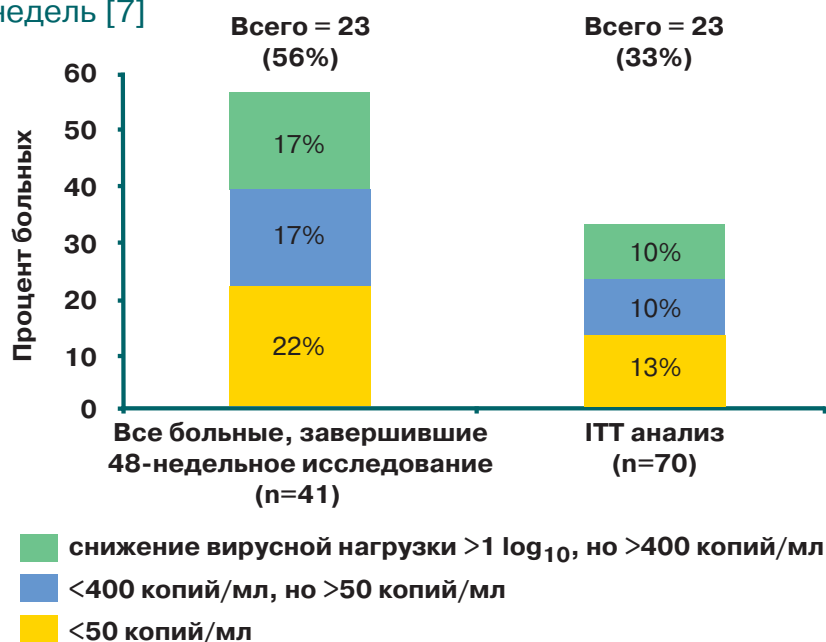


Рис. 4.3

В исследовании T20-206 применение Фузеона в сочетании с фиксированной комбинацией антиретровирусных средств в течение 48 недель у большинства больных привело к снижению вирусной нагрузки менее 400 копий/мл

Результаты этого 48-недельного исследования показали, что у больных, получавших различные антиретровирусные средства, применение Фузеона позволяет добиться значительного и стойкого подавления репликации вируса. Полученные данные не уступали результатам тройной комбинированной терапии препаратами других классов [8] и подтверждали активность Фузеона у леченных больных.

T20-206: Эффективность Фузеона у больных, не получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

В контролируемом исследовании T20-206 II фазы изучалась эффективность трех доз Фузеона в комбинации с другими антиретровирусными средствами, включая нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, у ВИЧ-инфицированных взрослых больных, не получавших ранее препараты последнего класса.

В исследование был включен 71 больной, который получил не менее одной дозы исследуемого препарата. У 52 больных проводилась терапия Фузеоном в дозах 45, 67,5 или 90 мг два раза в сутки п/к в комбинации с абакавиром, ампренавиром, ритонавиром и ифавиренцом, а 19 больных получали только фиксированную стандартную схему [9].

Исходная вирусная нагрузка в двух группах составила $3.99\text{--}4.47 \log_{10}$ копий/мл, а число CD4⁺ клеток было умеренно снижено (176–314 клеток/мкл). У большинства больных (67,6%) перед началом исследования проводилась терапия только двумя ингибиторами протеазы. Все больные не получали ранее нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (кроме одного пациента в каждой группе) [9].

Во всех трех группах больных, получавших Фузеон, с 12-й по 48-ю неделю исследования среднее снижение вирусной нагрузки превышало $2 \log_{10}$ копий/мл; в наибольшей степени она снизилась при применении препарата в более высокой дозе [9]. При ИТТ анализе (потерянные для исследования = отсутствие эффекта от терапии) через 48 недель снижение исходной вирусной нагрузки более $1 \log_{10}$ копий/мл было достигнуто примерно у 59% больных, получавших Фузеон, и у 37% больных контрольной группы. Частота снижения вирусной нагрузки менее 400 копий/мл через 48 недель в этой выборке составила 55 и 37%, соответственно (рис. 4.4) [9].

T20-206: Доля больных, ответивших на лечение через 48 недель (ITT анализ) [9]

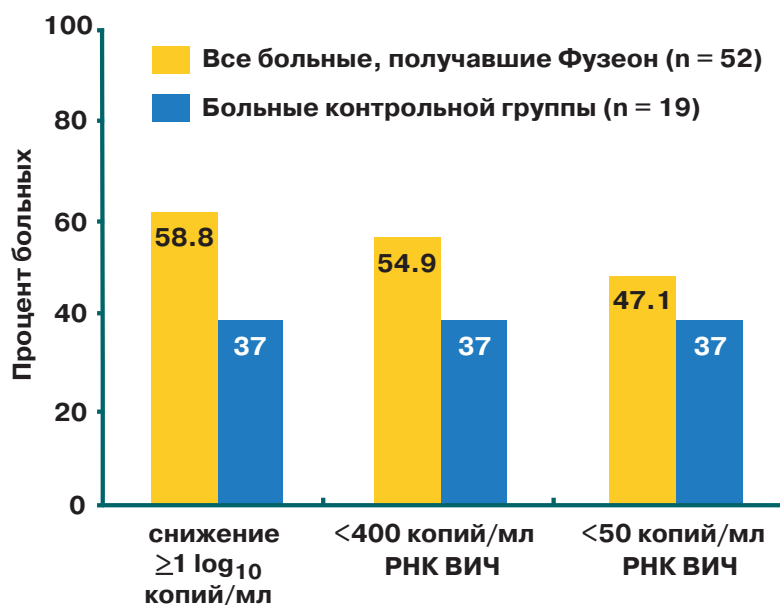


Рис. 4.4

T20-208: Высокодозная форма Фузеона позволяет уменьшить число инъекций

В первых клинических исследованиях Фузеон применяли в виде раствора 50 мг/мл, который приходилось вводить по две инъекции два раза в сутки (чтобы обеспечить дозу 90 мг два раза в сутки). В исследовании T20-208 изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика двух высокодозных форм (100 мг/мл) Фузеона в TRIS или карбонатном буфере. Целью разработки новых лекарственных форм было снижение числа ежедневных инъекций.

В целом, 46 ранее леченных больных с исходной медианой вирусной нагрузки $5,4 \log_{10}$ копий/мл получали Фузеон в дозе 90 или 67,5 мг два раза в сутки в сочетании, не менее чем с двумя другими антиретровирусными препаратами в течение 48 недель [10]. Переносимость всех форм и доз Фузеона была хорошей. Хотя местные реакции, по крайней мере, однократно, наблюдались у всех больных, тем не менее, ни один из них не прекратил лечение по этой причине. При анализе фармакокинетики была продемонстрирована биоэквивалентность (C_{\max} и $AUC_{12ч}$) растворов Фузеона 100 и 50 мг/мл в карбонатном буфере [10].

В 48-недельном исследовании Фузеон в дозах 67,5 и 90 мг два раза в сутки в растворе 100 мг/мл в карбонатном буфере по эффективности имел преимущества перед Фузеоном в дозе 90 мг два раза в сутки в виде раствора 100 мг/мл в TRIS буфере (табл. 4.1) [10]. Причина выявленных различий между карбонатной и TRIS формами осталась неясной. Хотя TRIS форма имела худшую фармакокинетику, тем не менее, различия противовирусной активности нельзя было объяснить только разницей AUC препарата [10].

Исследование T20-208 показало, что раствор Фузеона 100 мг/мл с карбонатным буфером можно вводить в виде одной инъекции два раза в сутки.

В исследовании T20-204 изучались эффективность и переносимость Фузеона у детей

T20-208: Эффективность через 48 недель (ITT анализ) [10]

	Медиана активности через 48 недель (ITT анализ)		
	100 мг/мл CO ₃ 90 мг 2 в день n = 22	100 мг/мл CO ₃ 67.5 мг 2 в день n = 12	100 мг/мл TRIS 90 мг 2 в день n = 12
Вирусная нагрузка < 400 копий/мл (%)	59	67	17
Медиана снижения вирусной нагрузки по сравнению с исходной (log ₁₀ копий/мл)	-2.97	-3.48	-0.87
Отсутствие вирусологического ответа (%)	23	17	58
Медиана увеличения CD4+ по сравнению с исходным количеством (клеток/мкл)	111	175	79

Таблица 4.1

У больных, получавших раствор 100 мг/мл с карбонатным буфером, был отмечен более выраженный ответ на лечение Фузеоном в сочетании с другими антиретровирусными средствами. У большинства пациентов этой группы через 48 недель вирусная нагрузка была менее 400 копий/мл; при этом, ее медиана снижения составила около 3,0 log₁₀ копий/мл. Кроме того, наблюдалось увеличение медианы числа CD4+ на 111 клеток/мкл. Данная форма, которая позволяет вводить дозу 90 мг в виде одной инъекции два раза в сутки, была выбрана для изучения в последующих исследованиях III фазы [10].

T20-204: Фузеон характеризуется многообещающим профилем безопасности и эффективности у детей

Целями 24-недельного исследования T20-204 были определить режим дозирования Фузеона у детей и оценить его безопасность, переносимость и противовирусную активность. У 14 детей в возрасте от 4 до 12 лет, принимавших участие во второй фазе исследования, к проводимой антиретровирусной терапии добавляли Фузеон в дозе 30 или 60 мг/м² два раза в сутки на 7 дней. Через неделю проводили коррекцию фоновой антиретровирусной терапии (она должна была включать, по крайней мере, один препарат неиспользовавшегося ранее класса). У одного ребенка Фузеон был отменен из-за отказа от инъекций. Оставшиеся 13 детей завершили 24-недельное лечение. В течение первых 7 дней, т.е. до оптимизации антиретровирусной терапии, у 11 детей наблюдалось снижение вирусной нагрузки, по крайней мере, в 0,7 log₁₀ копий/мл [11].

После коррекции антиретровирусной терапии у большинства больных (86%; ITT анализ) в течение 3 недель было отмечено снижение вирусной нагрузки более 1 log₁₀ копий/мл; этот эффект сохранялся до конца исследования у 71% пациентов. Через 24 недели у 6 (43%) больных вирусная нагрузка была менее 400 копий/мл, а у 3 (21%) – менее 50 копий/мл [11]. Медиана числа CD4+ увеличилась на 146 клеток/мкл (у больных, завершивших лечение).

Исследования III фазы

Базовыми рандомизированными исследованиями III фазы были TORO 1 и TORO 2 (Т-20 в сравнении с оптимизированной схемой). В них изучался эффект Фузеона в комбинации с оптимизированной антиретровирусной терапией. В обоих исследованиях рандомизировали больных, получавших тройную комбинированную терапию с вирусной нагрузкой ≥ 5000 копий/мл. Больные получали Фузеон в дополнение к 3–5 антиретровирусным средствам или продолжали только оптимизированную антиретровирусную терапию [12,13]. Оптимизированную схему выбирали на основании предыдущего опыта лечения и результатов генотипических и фенотипических исследований резистентности. Сведения о дизайне двух исследований приведены в табл. 4.2.

Дизайн исследований TORO 1 и TORO 2

	TORO 1	TORO 2
Дизайн	Открытые рандомизированные исследования (2:1): Фузеон (90 мг два раза в сутки подкожно) + оптимизированная терапия или только оптимизированная терапия	
Критерии включения	РНК ВИЧ-1 ≥ 5000 копий/мл, любое число CD4 ⁺ клеток	
	Длительность предыдущей терапии ≥ 6 месяцев и/или резистентность к трем классам антиретровирусных средств (≥ 2 ингибиторам протеазы)	Длительность предыдущей терапии ≥ 3 месяцев и/или резистентность к трем классам антиретровирусных средств (≥ 1 ингибитору протеазы)

Таблица 4.2

TORO 1 проводилось в 48 центрах в США, Канаде, Мексике и Бразилии. Всего был рандомизирован 501 больной. TORO 2 проводилось в Австралии, Бельгии, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции, Швейцарии и Великобритании. В это исследование было рандомизировано 512 больных. До исследования больные получали терапию различными антиретровирусными средствами (в среднем, 12 препаратов) в течение, примерно, 7 лет. У подавляющего большинства больных (более 80%) были выявлены ≥ 5 первичных мутаций, ассоциировавшихся с резистентностью к трем классам пероральных антиретровирусных препаратов. Оптимизированная схема терапии предполагала применение, в среднем, четырех антиретровирусных агентов в каждой группе. Исходные характеристики больных групп сравнения были очень похожи в обоих исследованиях (табл. 4.3) [12,13].

TORO 1 [12] и TORO 2 [13]: демографические и клинические характеристики больных

	TORO 1		TORO 2	
	Фузеон + ОТ (n = 326)	ОТ (n = 165)	Фузеон + ОТ (n = 335)	ОТ (n = 169)
Мужчины, абс (%)	301 (92.3%)	152 (92.1%)	292 (87.2%)	148 (87.6%)
Белые, абс (%)	274 (84.0%)	135 (81.8%)	316 (94.3%)	161 (95.3%)
Возраст (Медиана, лет)	42	42	41	42
Исходная РНК ВИЧ-1 (медиана, log ₁₀ копий/мл)	5.2	5.2	5.1	5.1
Исходное число CD4+ клеток/мкл (медиана)	75.5	87.0	98.0	101.5
Проявления СПИДа в анамнезе, абс (%)	273 (83.7%)	148 (89.7%)	250 (74.6%)	138 (81.7%)
Средний генотипический индекс чувствительности при включении	1.7	1.8	1.4	1.4
Средний фенотипический индекс чувствительности при включении	1.9	1.9	1.6	1.7

ОТ — оптимизированная терапия

Таблица 4.3

Цели исследований TORO 1 и 2:

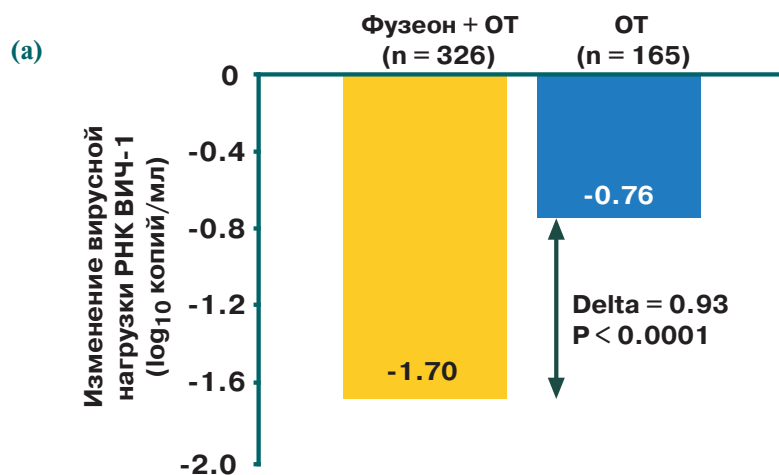
1. Доказать, что добавление Фузеона в дозе 90 мг два раза в сутки к оптимизированной комбинированной терапии через 24 недели приведет к снижению вирусной нагрузки не менее 0,5 log₁₀ копий/мл, по сравнению с таковой при применении только оптимизированной терапии.
2. Определить частоту снижения вирусной нагрузки ≥1,0 log₁₀ копий/мл, а также до <400 копий/мл и <50 копий/мл через 24 и 48 недель терапии.

Через 24 недели у больных, получавших Фузеон и ОТ выявили значительно более выраженное снижение РНК ВИЧ-1 (**рис. 4.5**) и повышение числа CD4+ клеток, по сравнению с пациентами, получавшими только ОТ (**рис. 4.6**).

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

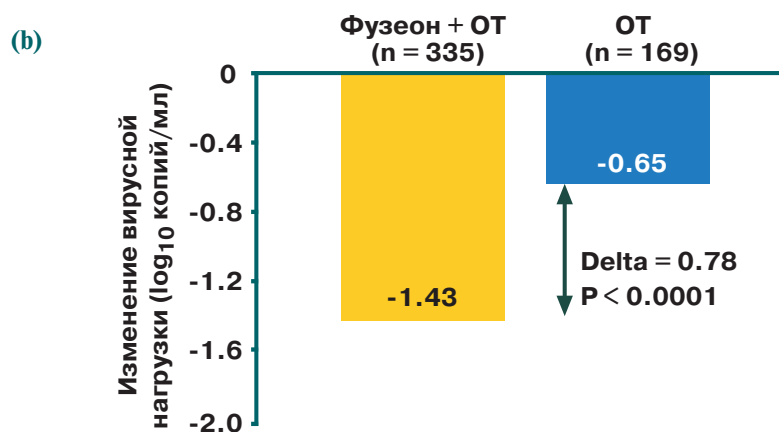
TORO 1 (a) и TORO 2 (b): Изменения вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 через 24 недели, по сравнению с исходным значением (ITT анализ, LOCF-анализ) [12,13]



Медиана длительности ВААРТ до исследования = 7,0 лет.

Медиана числа использованных антиретровирусных средств = 12.

* Приведены среднеквадратичные изменения.



Медиана длительности ВААРТ до исследования = 7,4 года.

Медиана числа использованных антиретровирусных средств = 12.

* Приведены среднеквадратичные изменения.

Рис. 4.5

LOCF — Last observation carried forward; продвижение вперед последнего доступного наблюдения

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

TORO 1 (a) и TORO 2 (b): Изменения числа CD4+ клеток через 24 недели, по сравнению с исходным количеством (ITT анализ, LOCF-анализ) [12,13]

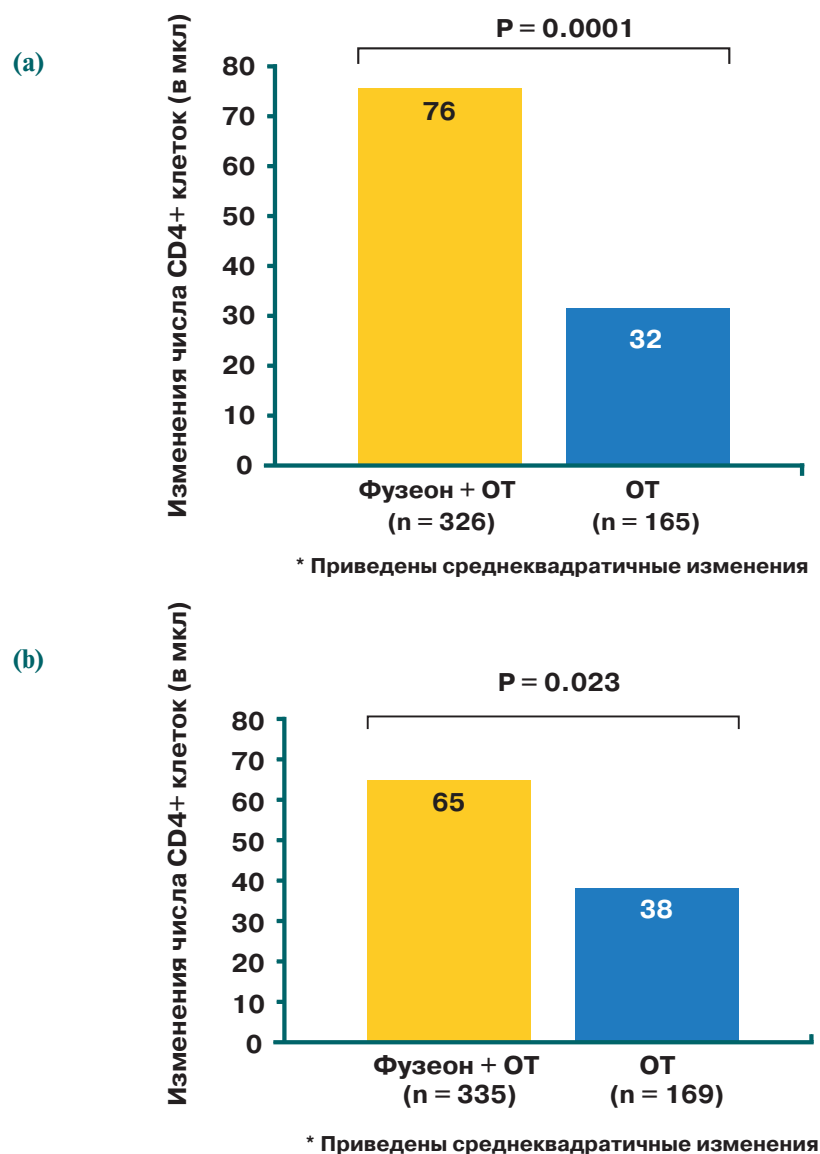


Рис. 4.6

Более того, у больных основной группы через 24 недели в два раза чаще наблюдалось снижение вирусной нагрузки более 1 log₁₀ копий/мл по сравнению с исходной, а также снижение вирусной нагрузки менее 400 и 50 копий/мл (рис. 4.7).

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

TORO 1 (a) и TORO 2 (b): Процент больных, у которых отмечался вирусологический ответ (ВО) на лечение через 24 недели (ITT анализ, отмена и отсутствие ВО = отсутствие эффекта)[14]

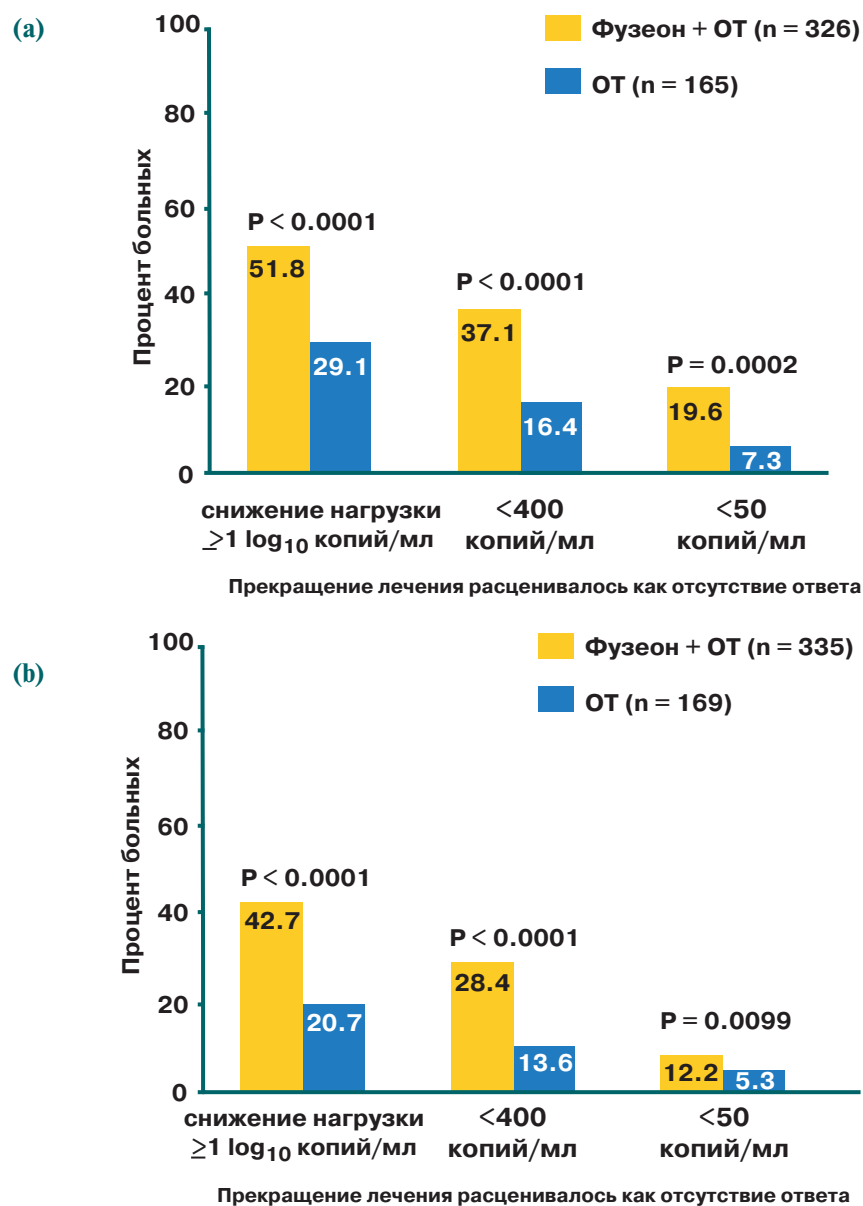


Рис. 4.7

Были установлены 4 фактора, которые позволяют предсказать ответ на лечение Фузеоном и могут учитываться при решении вопроса о его назначении [14]:

1. Число CD4+ > 100 клеток/мкл
2. РНК ВИЧ-1 < 100000 копий/мл
3. Опыт применения ≤ 10 антиретровирусных препаратов
4. Применение Фузеона в комбинации с, не менее чем, двумя активными антиретровирусными средствами.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

Каждый из этих факторов служил независимым предиктором лучшего ответа на лечение Фузеоном (табл. 4.4) [14]. Например, у больных с исходным числом CD4+ более 100 клеток/мкл вероятность ответа на лечение (снижение вирусной нагрузки менее 400 копий/мл) была в 2,4 раза выше, чем у больных с числом CD4 менее 100 клеток/мкл.

TORO 1 и TORO 2: Предикторы ответа на лечение Фузеоном через 24 недели (снижение вирусной нагрузки менее 400 копий/мл) [14]

Фактор	Отношение шансов	95% ДИ	значение P
Стадия болезни			
Исходное число CD4+ (>100 клеток/мкл)	2.4	(1.6, 3.5)	< 0.0001
Исходное РНК ВИЧ-1 (<100000 копий)	1.8	(1.2, 2.6)	< 0.0022
Предыдущая терапия			
Число антиретровирусных препаратов (≤10)	1.8	(1.2, 2.6)	0.0058
Активность сопутствующей терапии			
≥2 активных антиретровирусных препаратов	2.8	(2.0, 4.0)	< 0.0001

Таблица 4.4

При наличии всех 4 благоприятных прогностических факторов вероятность снижения вирусной нагрузки менее 400 копий/мл через 24 недели при лечении Фузеоном в сочетании с оптимизированной комбинацией составила 80% против 50% в контрольной группе (рис. 4.8) [14]. Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшее преимущество от лечения Фузеоном можно получить у пациентов с этими прогностическими факторами.

TORO 1 и TORO 2: Зависимость частоты снижения вирусной нагрузки менее 400 копий/мл через 24 недель от числа благоприятных прогностических факторов [14]

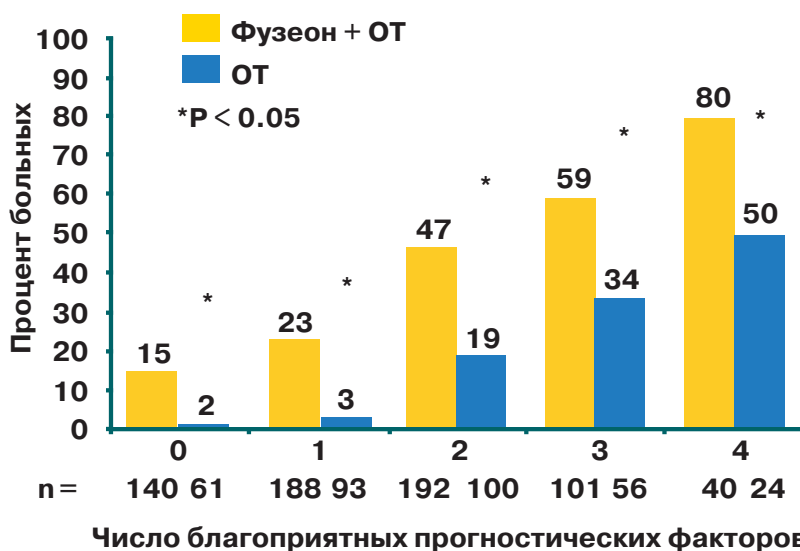


Рис. 4.8

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

Объединенные результаты исследований TORO 1 и TORO 2 позволили точнее оценить преимущества Фузеона в сочетании с оптимизированной терапией перед назначением только оптимизированной терапии в более крупной популяции больных

В исследованиях III фазы (TORO 1 и TORO 2) вероятность ответа на лечение у больных, получавших Фузеон в сочетании с оптимизированной терапией через 48 недель была в два раза выше, чем у больных, которым проводилась только оптимизированная терапия

Целесообразность объединения результатов TORO 1 и TORO 2

Демографические и исходные характеристики больных в исследованиях TORO 1 и TORO 2 были очень похожими, что позволяло объединить их результаты с целью более точной оценки разницы между двумя схемами лечения в более крупной выборке больных, а также эффектов Фузеона в различных подгруппах.

Объединение результатов двух исследований было запланировано заранее.

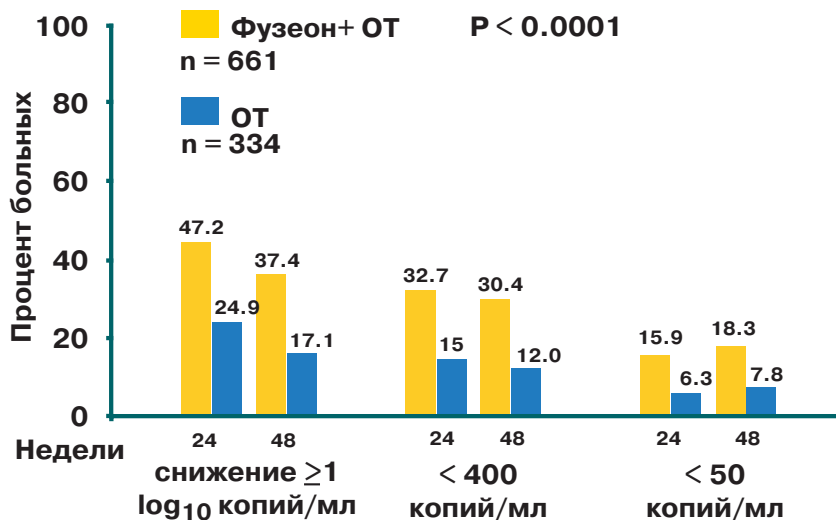
Результаты их были сходными, что подтверждало информативность мета-анализа [12,13].

TORO 1 и TORO 2: Терапия Фузеоном приводит к выраженному и стойкому подавлению репликации вируса у леченных больных с ВИЧ-1 инфекцией

Объединенные результаты TORO 1 и TORO 2 показали, что противовирусный эффект Фузеона, достигнутый через 24 недели, сохраняется через 48 недель.

В пользу этого свидетельствовала динамика вирусной нагрузки (рис. 4.9) [15] и числа CD4+ клеток (рис. 4.10) [15].

TORO 1 и TORO 2: Эффект терапии, достигнутый через 24 недели, сохраняется в течение 48 недель — частота снижения вирусной нагрузки через 24 и 48 недель (ITT анализ, прекращение лечения + отсутствие ВО = отсутствие эффекта)[15]



Наличие вирусологического ответа подтверждали на двух визитах. Прекращение лечения расценивали как отсутствие ответа.

Рис. 4.9

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

В исследованиях III фазы (TORO 1 и TORO 2) динамика числа CD4+ клеток у больных, получавших Фузеон в сочетании с оптимизированной терапией, по крайней мере, вдвое превышала таковую у больных, которым проводилась только оптимизированная терапия

TORO 1 и TORO 2: средняя динамика числа CD4+ клеток, по сравнению с исходным количеством [15]

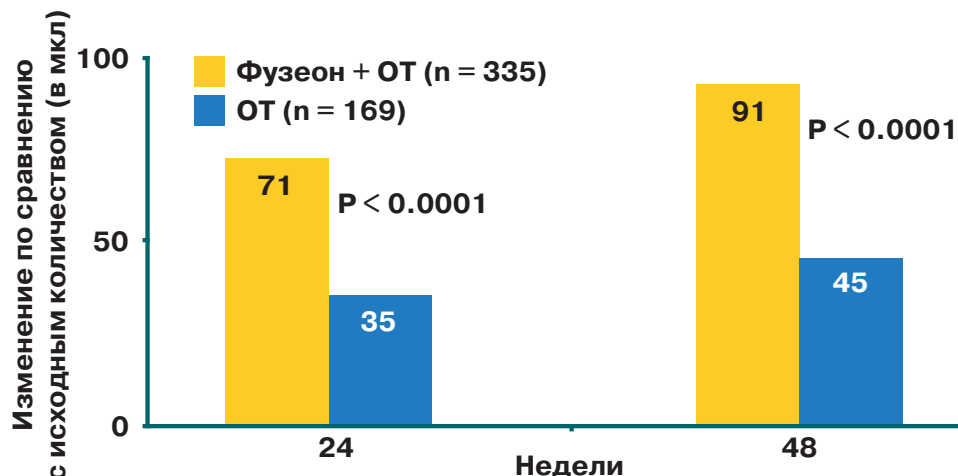


Рис. 4.10

Более того, время до возобновления репликации вируса у больных, получавших Фузеон в сочетании с оптимизированной терапией, почти в три раза превышало соответствующий срок у больных, которым проводилась только оптимизированная терапия (рис. 4.11) [15].

TORO 1 и TORO 2: Срок до потери вирусологического контроля (в соответствии с протоколом) в группе Фузеона был больше, чем в контрольной группе [15]

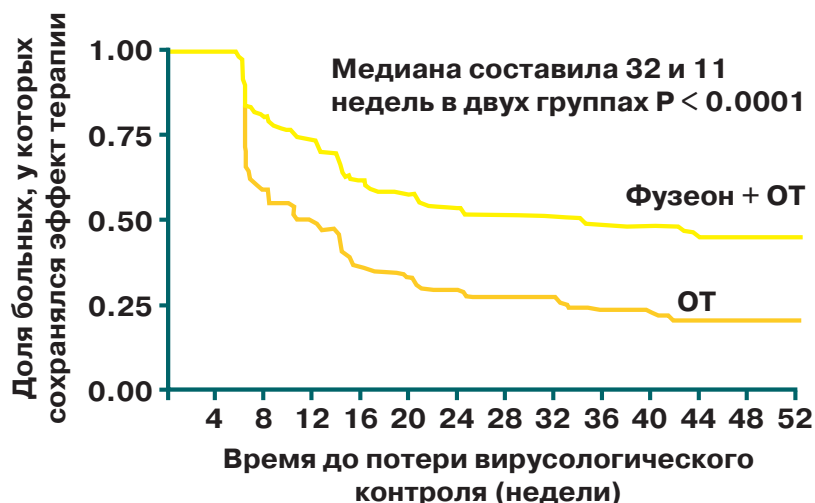


Рис. 4.11

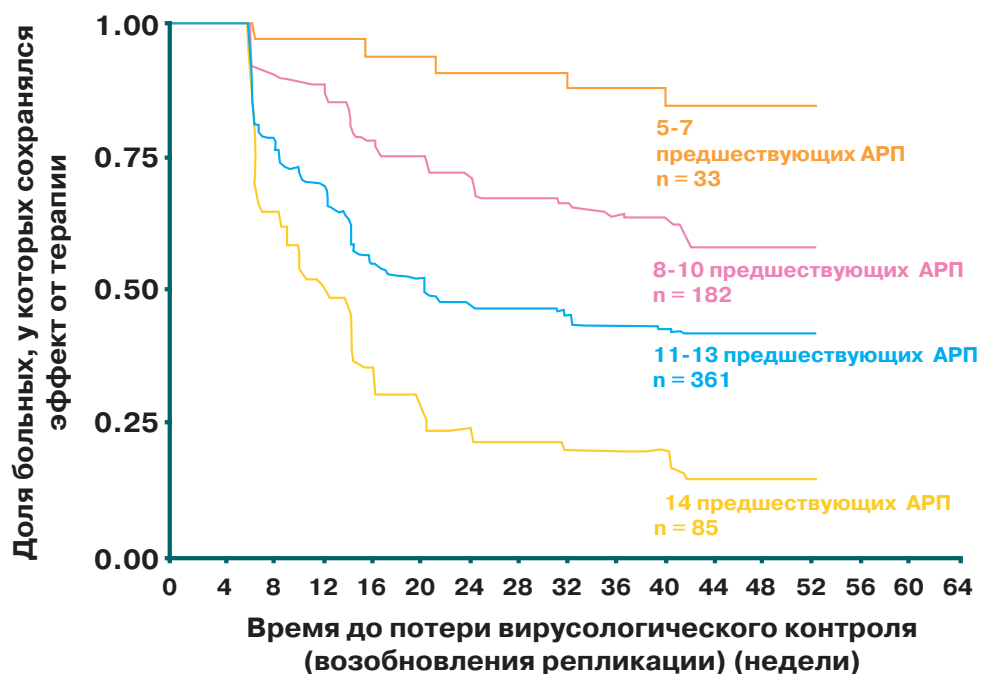
При анализе различных подгрупп больных были идентифицированы прогностические факторы, позволявшие предсказать эффективность Фузеона. Как и через 24 недели [14], более стойкий эффект наблюдался у пациентов, которые начинали лечение на более ранних этапах (рис. 4.12) [16].

ГЛАВА 4

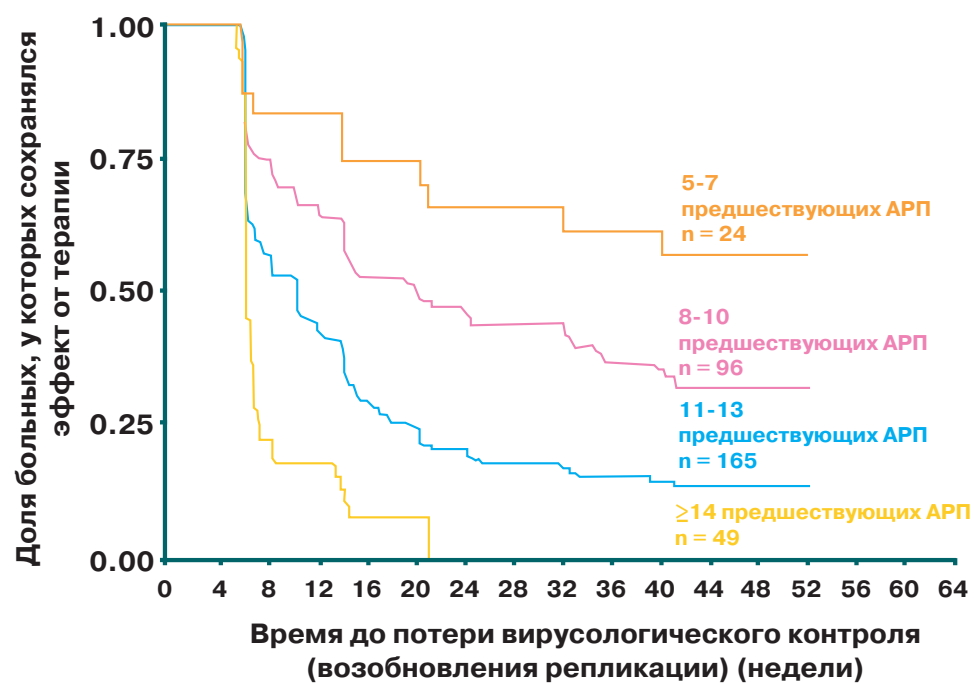
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗЕОНА

TORO 1 и TORO 2: Зависимость длительности вирусологического ответа от числа антиретровирусных препаратов, которые больные получали до исследования (ITT анализ)[16]

(a) Фузеон + ОТ



(b) Оптимизированная терапия



АРП — антиретровирусные препараты

Рис. 4.12

Если Фузеон применяли с другими активными антиретровирусными препаратами, то у больных удавалось чаще добиться снижения концентрации РНК ВИЧ-1 ниже порога определения (рис. 4.13) [16] и увеличения числа CD4+ клеток (рис. 4.14) [16]. Однако, даже если такая возможность отсутствовала, то у больных основной группы наблюдался более выраженный вирусологический и иммунологический ответ, чем в контрольной группе.

TORO 1 и TORO 2: Зависимость эффективности лечения (снижение вирусной нагрузки <400 копий/мл через 48 недель) от индекса генотипической чувствительности (GSS) (ITT анализ) [16]

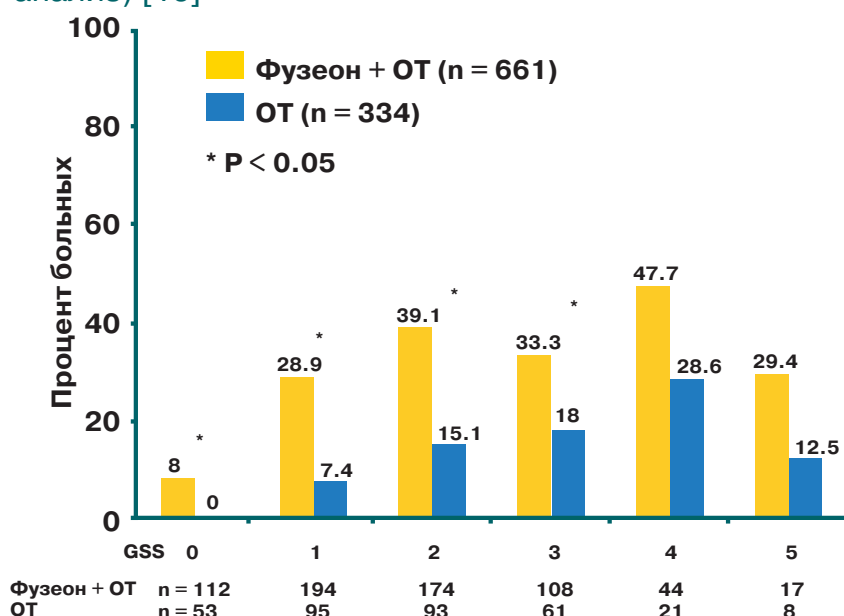


Рис. 4.13

TORO 1 и TORO 2: Зависимость динамики числа CD4+ клеток через 48 недель от исходного индекса генотипической чувствительности GSS (ITT анализ, LOCF-анализ) [16]

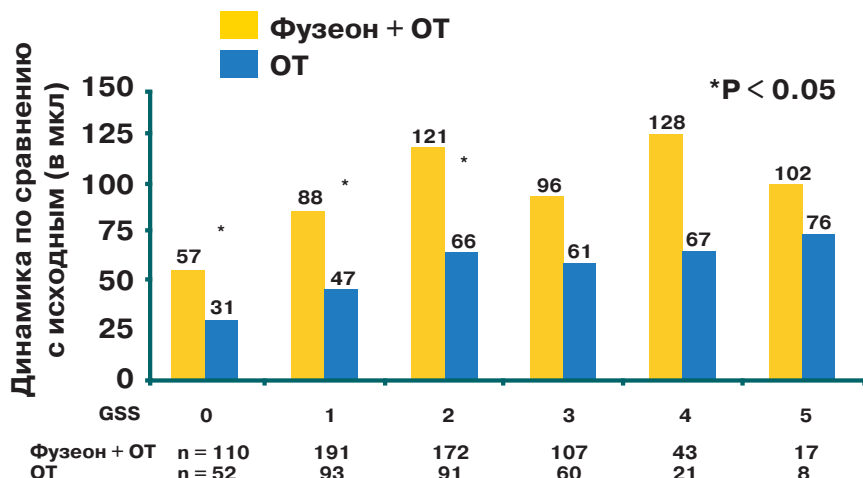


Рис. 4.14

LOCF-анализ, Last Observation Carried Forward, т.е. продвижение вперед последнего доступного наблюдения.

Заключение

- В первом клиническом исследовании Фузеона (TRI-001) было продемонстрировано дозозависимое подавление репликации вируса и подтверждена концепция о том, что ингибиторы фузии обладают мощным противовирусным эффектом.
- В исследованиях TRI-003 и T20-208 были определены оптимальные доза и путь введения Фузеона (90 мг подкожно два раза в сутки).
- В исследованиях T20-205 и T20-206 удалось добиться значительного и стойкого подавления репликации ВИЧ-1 у больных, которые ранее получали ВААРТ и при развитии резистентности ко всем ранее доступным классам антиретровирусных средств.
- В специальном исследовании у большинства детей (71%) в течение 24 недель было достигнуто устойчивое снижение вирусной нагрузки более $1 \log_{10}$ копий/мл.
- В исследованиях III фазы (TORO) у больных, получавших ранее различные антиретровирусные препараты, частота снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (<400 копий/мл) при использовании Фузеона в сочетании оптимизированной стандартной терапией была два раза выше, чем при назначении только оптимизированной терапии как через 24, так и 48 недель.
- В тех же исследованиях увеличение CD4+ клеток в основной группе было в два раза больше, чем в контрольной группе (через 24 и 48 недель).
- В исследованиях TORO эффект препарата, достигнутый через 24 недели, сохранялся через 48 недель, что демонстрировало устойчивую активность Фузеона.
- Максимальное преимущество терапии Фузоном отмечено при его назначении на более ранних этапах, когда еще имелась возможность его сочетания с другими антиретровирусными препаратами и отсутствовал резко выраженный иммунодефицит.

Литература

1. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Medicine* 1998; **4**:1302–1307.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, *et al.* Rapid turnover of plasma virions and CD4⁺ lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; **373**:123–126.
3. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, *et al.* HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; **271**:1582–1586.
4. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; **373**:117–122.
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, *et al.* The safety, plasma pharmacokinetics and antiviral activity of subcutaneous T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002; **18**:685–694.
6. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, *et al.* The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy* 2000; **5**:41–48.
7. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, *et al.* A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; **17**:691–698.
8. Piketty C, Race E, Castiel P, *et al.* Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS* 1999; **13**:F71–F77.
9. Lalezari JP, DeJesus E, Northfelt D, *et al.* A controlled Phase II trial assessing three doses of enfuvirtide (T-20) in combination with abacavir, amprenavir, ritonavir, and efavirenz in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-naïve HIV-infected adults. *Antiviral Therapy* 2003; **8**:279–287.
10. Wheat LJ, Lalezari JP, Kilby JM, *et al.* A week 48 assessment of high strength T-20 formulations in multi-class experienced patients. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, USA, 24–28 February 2002; Abstract 417-W.
11. Church J, Cunningham C, Hughes M, *et al.* Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Paediatric Infectious Diseases Journal* 2002; **21**:653–659.
12. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2175–2185.
13. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2186–2195.

14. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, *et al.* Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Paris, France, 13–16 July 2003; Abstract 116.
15. Katalama C, Arastih, K, Clotet B, *et al.* Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA, 14–17 September 2003; Abstract LB2.
16. Trottier B, Arastih, K, Henry, C, *et al.* Durability of response of enfuvirtide through 48 weeks in the TORO trials. *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA, 14–17 September 2003; Abstract H-835.

Безопасность и переносимость Фузеона

В контролируемых исследованиях добавление Фузеона к терапии стандартными антиретровирусными средствами обычно не приводило к увеличению частоты системных нежелательных явлений

Частота некоторых системных нежелательных явлений (таких как диарея, тошнота и рвота), связанных с приемом других антиретровирусных препаратов, может уменьшиться при назначении Фузеона

Безопасность и переносимость Фузеона изучались в нескольких клинических исследованиях [1–11]. В базовых контролируемых исследованиях (TORO 1 и TORO 2) добавление Фузеона к терапии стандартными антиретровирусными средствами через 24 и 48 недель не привело к увеличению частоты системных нежелательных явлений. Более того, через 48 недель у больных, получавших Фузеон, было отмечено снижение частоты диареи, примерно, на 50%, по сравнению с таковой у больных, которым проводилась только оптимизированная терапия стандартными средствами [3].

Безопасность и переносимость у взрослых

Нежелательные явления

В клинических исследованиях нежелательными явлениями считали любые нежелательные медицинские реакции, которые наблюдались у больных, получавших исследуемый препарат. Они не всегда были связаны с его применением. В исследованиях II и III фазы местные реакции оценивали отдельно (более подробно см. ниже).

Сведения о безопасности и переносимости Фузеона в исследованиях I/II и II фазы были опубликованы отдельно [4–8, 12]. Кроме того, опубликованы результаты длительного применения Фузеона в исследованиях II фазы (T20-205, T20-206 и T20-208) [10].

В целом, в трех исследованиях II фазы, 168 больных получили не менее одной дозы Фузеона [10]. Медиана исходной вирусной нагрузки составляла: РНК ВИЧ-1 $4.98–5.37 \log_{10}$ копий/мл, а число CD4+ 24–201 клеток/мкл. Во всех трех исследованиях изучались результаты 48-недельной терапии, а в исследовании T20-205 лечение продолжали в течение 96 недель. Через 48 и 96 недель терапию Фузеоном продолжали 69% (116/168) и 46% (32/70) больных, соответственно.

На основании результатов комбинированного анализа безопасности Фузеона в исследованиях II фазы были сделаны следующие выводы:

- Переносимость Фузеона при применении в течение до 96 недель, была хорошей; из-за нежелательных явлений, в том числе местных реакций, лечение прекратили только 11% больных.
- Чаще всего при лечении Фузеоном встречались местные побочные реакции, однако, они в большинстве случаев были легко или умеренно выраженными и редко требовали отмены препарата (2%).
- Характер нежелательных явлений в исследованиях II фазы был сходным и, в целом, сопоставимым с профилем побочных эффектов антиретровирусных средств и/или проявлений самой ВИЧ-инфекции. Основными нежелательными явлениями (помимо местных реакций) были диарея, тошнота, инфекции, утомляемость и головная боль.
- Частота нежелательных явлений не возрастала при увеличении длительности лечения (исследование T20–205).

В исследованиях TORO безопасность изучали у 997 больных (табл. 5.1) [3].

TORO 1 и TORO 2: Исходные демографические характеристики

	Фузеон + ОТ (n = 663)	ОТ (n = 334)
Мужчины (%)	89.7	89.8
Возраст (Медиана, лет)	41	42
РНК ВИЧ-1 (медиана, log ₁₀ копий/мл)	5.2	5.1
CD4+ клеток/мкл (медиана)	89	97
Число антиретровирусных препаратов в анамнезе (медиана)	12	12
Длительность антиретровирусной терапии (средняя, лет)	7	7
Длительность терапии нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (медиана, лет)	6.3	6.3
Длительность терапии ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (медиана, лет)	1.5	1.5
Длительность терапии ингибиторами протеазы (медиана, лет)	3.8	4.0

Таблица 5.1

Дизайн исследований TORO допускал перевод больных, рандомизированных в контрольную группу, на лечение Фузеоном при отсутствии эффекта от проводимой терапии. В связи с этим, можно было выделить четыре группы больных:

- Фузеон + оптимизированная терапия (больные, продолжавшие прием Фузеона после рандомизации)
- Больные, которых переводили на терапию Фузеоном при отсутствии ответа на оптимизированную терапию стандартными антиретровирусными препаратами
- Все больные, получавшие Фузеон (в том числе с момента рандомизации или после перевода из контрольной группы)
- Больные, получавшие только оптимизированную терапию с момента рандомизации.

В целом, 222 (66%) больных, рандомизированных в контрольную группу, перешли на лечение Фузеоном в течение первых 48 недель. Частота прекращения лечения была сходной у больных, получавших Фузеон в сочетании со стандартными средствами, и у пациентов, перешедших из контрольной группы, и выше у больных, которым проводилась только оптимизированная терапия стандартными антиретровирусными препаратами (табл. 5.2) [3].

Хотя первоначально опасались, что необходимость в инъекциях два раза в день может послужить препятствием к лечению, тем не менее, почти 3/4 больных основной группы завершили 48-недельную терапию.

TORO 1 и TORO 2: Распределение больных и причины прекращения лечения через 48 недель

	Фузеон + ОТ (n = 663)	ОТ (n = 334)	
		Продолжили первоначальное лечение (n = 112)	Перешли в группу Фузеона (n = 222)
Завершили исследование, n (%)	487 (73.5)	71 (63.4)	167 (75.2)
Выбыли из исследования, n (%)	176 (26.5)	41 (36.6)	55 (24.8)
Нежелательные явления, n (%)	59 (8.9)	12 (10.7)	14 (6.3)
Местные реакции, n (%)	29 (4.4)	0 (0)	10 (4.5)
Лабораторные нарушения, n (%)	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)
Смерть, n (%)	3 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.5)
Неэффективность лечения, n (%)	38 (5.7)	13 (11.6)	22 (9.9)
Другие (не связанные с безопасностью), n (%)	45 (6.8)	15 (13.4)	8 (3.6)

Таблица 5.2

В течение 48 недель в исследованиях TORO характер нежелательных явлений был сходным в основной и контрольной группах (табл. 5.3) [3]. Как и через 24 недели, чаще всего встречались диарея, тошнота и утомляемость [1,2]. Все нежелательные реакции, частота которых составляла не менее 10 на 100 человеко-лет (за исключением периферической невропатии и снижения массы тела) в контрольной группе встречались чаще, чем в основной. Добавление Фузеона к оптимизированной антиретровирусной терапии приводило к уменьшению некоторых нежелательных явлений, в частности, частота диареи снизилась, примерно, на 50% (рис. 5.1). Кроме того, при назначении Фузеона уменьшалась частота головной боли, бессонницы и рвоты.

ГЛАВА 5

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФУЗЕОНа

TORO 1 и TORO 2: Частота нежелательных явлений (>10 на 100-человеко-лет) в течение 48 недель (исключая местные реакции)

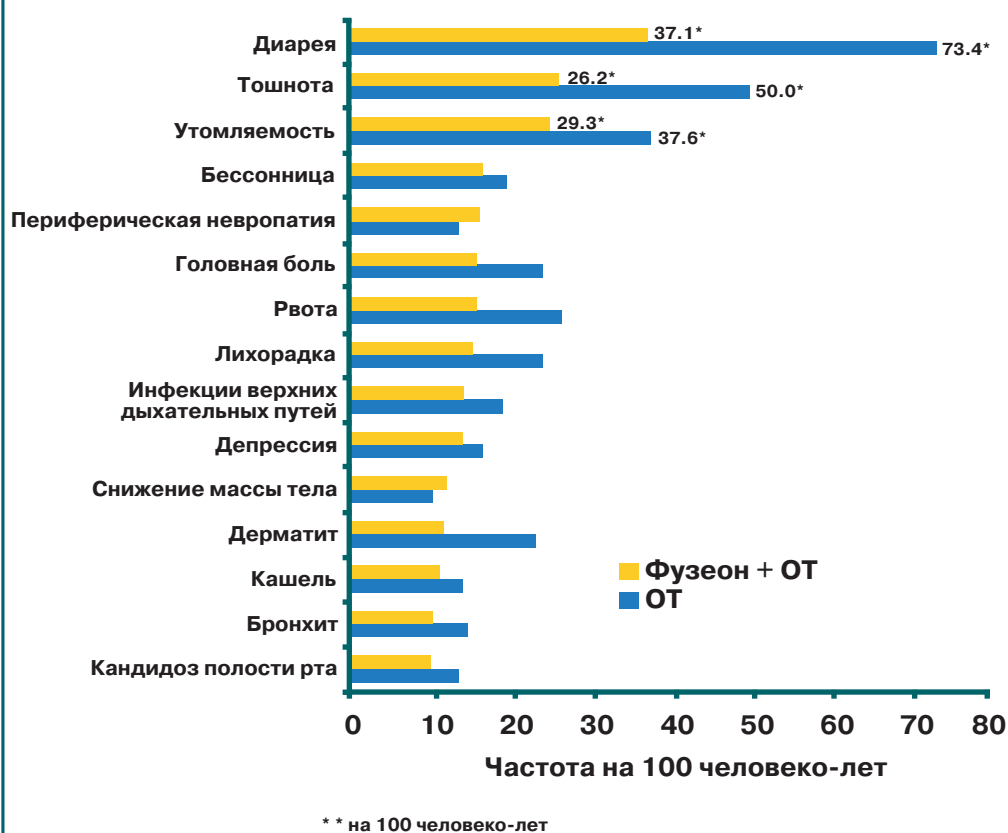


Рис. 5.1

Фузеон в комбинации с другими антиретровирусными средствами хорошо переносился у большинства больных, продолжавших лечение в течение 48 недель

TORO 1 и TORO 2: Частота нежелательных явлений (>10 на 100 человеко-лет) в течение 48 недель

	Фузеон + ОТ (n = 663)	Перевод на Фузеон (n = 222)	Получавшие Фузеон* (n = 885)	ОТ (n = 334)	Относительный риск (95% CI)**
Длительность применения (человеко-лет)	557.04	119.59	676.63	162.13	
Число больных с одним нежелательным явлением (на 100 человеко-лет)	644 (115.6)	199 (166.4)	843 (124.6)	303 (186.9)	0.67 (0.58, 0.76)
Нежелательные явления	Частота на 100 человеко лет (≥ 10 на 100 человеко-лет в основной группе или пациентов, перешедших в основную группу)				
Диарея	210 (37.7)	41 (34.3)	251 (37.1)	119 (73.4)	0.51 (0.40, 0.63)
Тошнота	151 (27.1)	26 (21.7)	177 (26.2)	81 (50.0)	0.52 (0.40, 0.69)
Утомляемость	134 (24.1)	35 (29.3)	169 (25.0)	39 (24.1)	0.66 (0.45, 0.97)
Головная боль	89 (16.0)	18 (15.1)	107 (15.8)	39 (24.1)	0.66 (0.45, 0.97)
Бессонница	88 (15.8)	24 (20.1)	112 (16.6)	32 (19.7)	0.84 (0.56, 1.28)
Периферическая невропатия	86 (15.4)	24 (20.1)	110 (16.3)	22 (13.6)	1.20 (0.75, 1.99)
Рвота	84 (15.1)	23 (19.2)	107 (15.8)	43 (26.5)	0.60 (0.41, 0.87)
Лихорадка	83 (14.9)	22 (18.4)	105 (15.5)	39 (24.1)	0.65 (0.44, 0.96)
Инфекции верхних дыхат. путей	80 (14.4)	17 (14.2)	97 (14.3)	31 (19.1)	0.75 (0.50, 1.16)
Депрессия	80 (14.4)	16 (13.4)	96 (14.2)	27 (16.7)	0.85 (0.55, 1.36)
Снижение массы тела	62 (11.1)	20 (16.7)	82 (12.1)	17 (10.5)	1.16 (0.68, 2.08)
Дерматит	68 (12.2)	12 (10.0)	80 (11.8)	38 (23.4)	0.50 (0.34, 0.76)
Кашель	64 (11.5)	13 (10.9)	77 (11.4)	23 (14.2)	0.80 (0.50, 1.34)
Кандидоз полости рта	52 (9.3)	17 (14.2)	69 (10.2)	22 (13.6)	0.75 (0.46, 1.28)
Назофарингит	56 (10.1)	11 (9.2)	67 (9.9)	19 (11.7)	0.84 (0.50, 1.49)

* Все получавшие Фузеон = (Фузеон + ОТ) + больные, перешедшие в основную группу

** Все получавшие Фузеон, в сравнении с ОТ

Выделены нежелательные явления, которые чаще встречались у всех больных, получавших Фузеон. Фузеон в комбинации с другими антиретровирусными средствами хорошо переносился у большинства больных, продолжавших лечение в течение 48 недель.

Таблица 5.3

Частота пневмонии

Пневмония, в основном бактериальная, наблюдалась у 45 больных (6,7 на 100 человеко-лет), получавших Фузеон, и у 1 больного (0,6 на 100 человеко-лет), которому проводилась только оптимизированная терапия другими антиретровирусными препаратами (рис. 5.2 и табл. 5.4). Частота пневмонии при лечении Фузеоном находилась в ожидаемом диапазоне для данной популяции больных. Частота пневмонии в контрольной группе была ниже, чем в предыдущих исследованиях (5–9 на 100 человеко-лет) [13-16]. В исследовании Adult Spectrum of Disease, проводившемся в Сиэтле, было продемонстрировано снижение частоты пневмонии после внедрения ВААРТ. Однако частота бактериальной пневмонии составила 6–12 на 100 человеко-лет [17].

ГЛАВА 5

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФУЗЕОНА

Осталось неясным, связано ли увеличение частоты пневмонии с применением Фузеона. Тем не менее, у больных с ВИЧ-инфекцией необходимо контролировать симптомы этого заболевания, особенно при наличии сопутствующих состояний, предрасполагающих к развитию пневмонии. Факторы риска включают в себя низкое исходное число CD4+ клеток, высокую вирусную нагрузку, внутривенную наркоманию, курение и заболевания легких в анамнезе. В исследованиях TORO у 76% больных пневмонией число CD4+ исходно было ниже 100 клеток/мкл, а у 64% — ниже 50 клеток/мкл. На момент развития пневмонии у 62% пациентов число CD4+ было ниже 200 клеток/мкл, у 42% — ниже 100 клеток/мкл и у 27% — ниже 50 клеток/мкл.

Помимо низкого числа CD4+ клеток, у большинства больных имелись еще 1–4 фактора риска, в том числе курение (у 33% в прошлом, у 36% на момент обследования), заболевания легких (47%) или внутривенная наркомания (13%). Примерно 76% больных к моменту развития пневмонии получали антибиотики с профилактической целью [3].

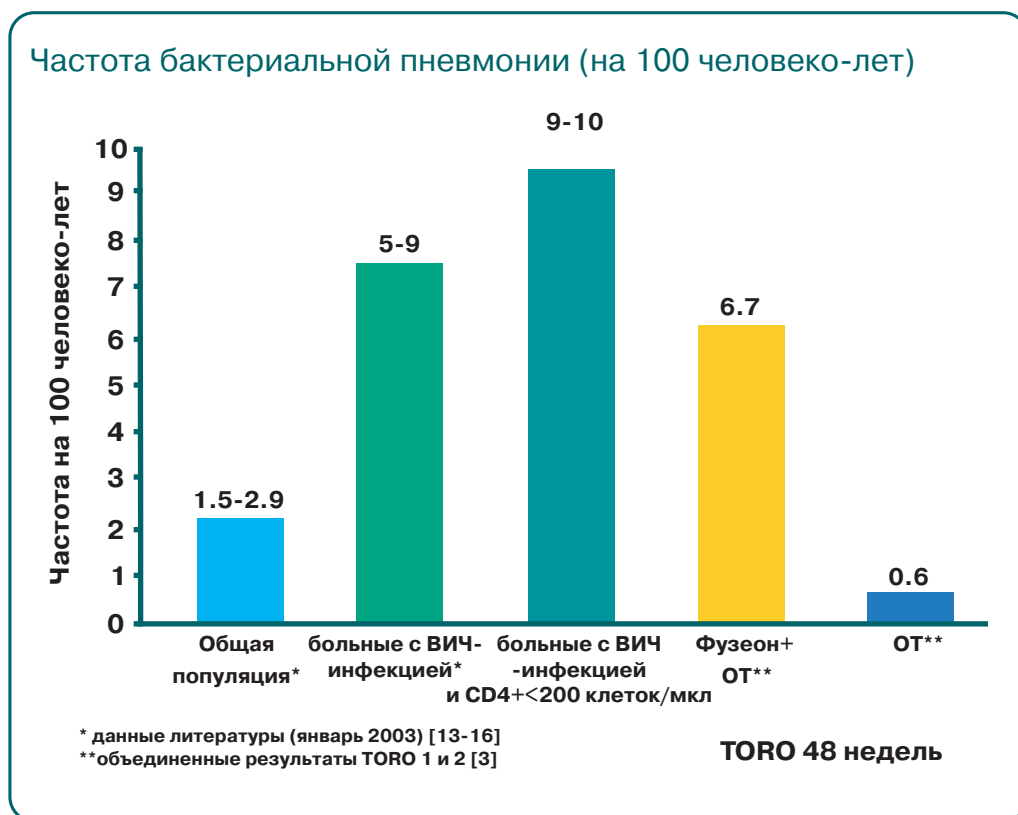


Рис. 5.2

TORO 1 и TORO 2: Типы пневмонии, зарегистрированные в течение 48 недель

Новый термин	Термин MedDRA	Все получавшие Фузеон* +ОТ		Отн. риск (95% ДИ)**
Частота на 100 человеко-лет				
Пневмония	Бактериальная пневмония pos	6 (0.9)	-	НП
	Пневмония <i>Bordetella</i> sp.	1 (0.1)	-	НП
	Пневмония pos	26 (3.8)	1 (0.6)	6.23 (1.02, 255.41)*
	Пневмония <i>Pseudomonas</i> sp.	2 (0.3)	-	НП
	Пневмония <i>Staphylococcus</i> sp.	1 (0.1)	-	НП
	Пневмония <i>Streptococcus</i> sp.	3 (0.4)	-	НП
	Пневмонит pos	1 (0.1)	-	НП
	Бронхопневмония pos	3 (0.4)	-	НП
	Пневмококковая пневмония	2 (0.3)	-	НП
		45 (6.7)	1 (0.6)	10.78 (1.84, 435.2)*

* пациенты основной группы и больные, перешедшие в основную группу

** все получавшие Фузеон по сравнению с ОТ

нп не применимо

pos = (not otherwise specified) без уточнения

Таблица 5.4

Другие нежелательные явления

Гиперчувствительность

Описаны редкие реакции гиперчувствительности к Фузеону (<1% [5 случаев] в течение 48 недель в исследованиях TORO): сыпь, лихорадка, тошнота и рвота, озноб, гипотензия и повышение активности печеночных аминотрансфераз, а также один случай гломерулонефрита и один случай синдрома Гийена-Барре [18]. Факторы риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности не установлены.

Реакции в месте инъекции

Местные реакции были зарегистрированы, по крайней мере, при одном визите у 98% больных, получавших Фузеон в сочетании с оптимизированной антиретровирусной терапией, однако, в большинстве случаев они были легкими или умеренными и обычно продолжались менее 7 дней. Выраженная боль, требовавшая применения анальгетиков или ограничивавшая обычную активность, наблюдалась менее чем у 3,5% при каждом визите (ее кумулятивная частота в течение 48 недель составила 11%) (рис. 5.3).

ГЛАВА 5

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФУЗЕОНА

TORO 1 и TORO 2: Частота местных реакций в течение 48 недель

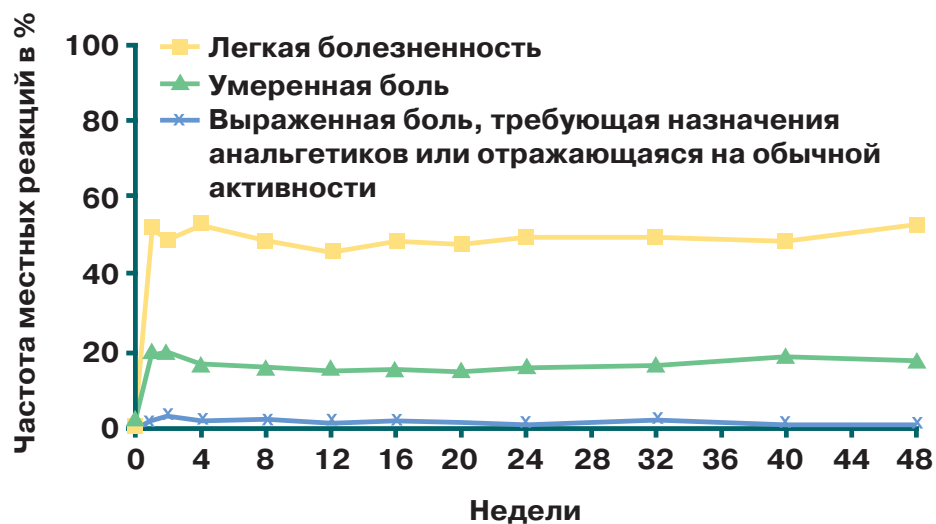


Рис. 5.3

Основными проявлениями местных реакций были боль или дискомфорт (96%), эритема (91%), уплотнение (90%) и образование подкожных узелков и кист (80%) (табл. 5.5) [3]. Частота инфекций в месте инъекции составила 1,8%. Из-за местных реакций лечение прекратили 4,4% больных в основной группе и 4,5% больных, перешедших в нее из контрольной группы.

TORO 1 и TORO 2: Местные реакции при применении Фузеона (n = 663)

Нежелательное явление	Любой тяжести (%)	3 степени (%)	4 степени (%)
Боль или дискомфорт ^a	96	11	0
Эритема ^b	91	24	11
Уплотнение ^c	90	44	19
Узелки или кисты ^d	80	29	0.2
Зуд ^e	65	4	NA
Экхимозы ^f	52	9	5

a 3 степень: выраженная боль, требующая применения анальгетиков (или наркотических анальгетиков ≤72 часов) и/или ограничение повседневной активности. 4 степень: выраженная боль, требующая госпитализации или увеличения ее длительности, приводящая к смерти или стойкой инвалидизации, угрожающая жизни или клинически значимая.

b 3 степень: 25–50 мм, 4 степень – более 50 мм в диаметре.

c 3 степень: 50–85 мм в диаметре, 4 степень: более 85 мм.

d 3 степень: ≥3 см; 4 степень: при наличии подтекания.

e 3 степень: рефрактерный к местной терапии или требующий назначения пероральных или парентеральных средств, 4 степень: не применимо.

f 3 степень: > 3 см, но ≤ 5 см; 4 степень: > 5 см.

Таблица 5.5

Лабораторные нарушения

Помимо эозинофилии ($> 0.7 \times 10^9/\text{л}$, 12.9 на 100 человеко-лет у всех больных, получавших Фузеон, и 5,5 на 100 человеко-лет на фоне только оптимизированной терапии), которая не ассоциировалась с клиническими нежелательными реакциями или гиперчувствительностью, лабораторные нарушения 3/4 степени чаще встречались у больных, получавших только оптимизированную терапию (рис. 5.4) [3].

TORO 1 и TORO 2: Лабораторные нарушения 3 (а) и 4 (b) степени в течение 48 недель

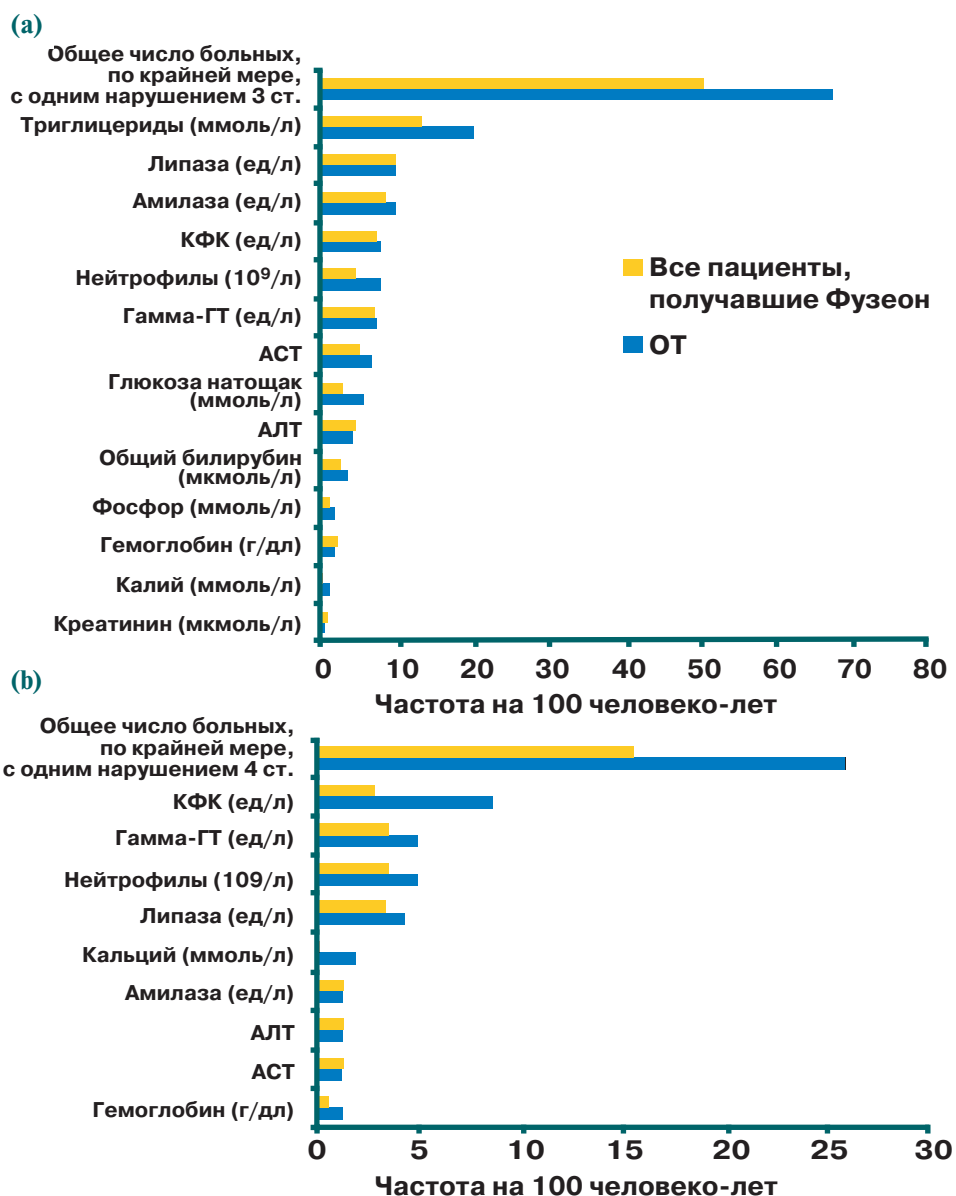


Рис. 5.4

Большинство больных в исследованиях III фазы легко выполняли инъекции и не испытывали проблем при хранении или приготовлении раствора для инъекций.

Большинство взрослых больных считают приемлемым и удобным самостоятельный способ применения Фузеона

Необходимость в подкожном введении Фузеона позволяет усомниться в приемлемости его для больных. У пациентов могут возникнуть проблемы при подготовке препарата к инъекции или его хранении, в то время как другие боятся инъекций.

В связи с этим, в исследованиях TORO через 24 недели проводили анкетирование больных с целью оценки удобства применения Фузеона и влияния инъекций на повседневную активность пациентов [19]. Результаты дополнительного анализа, выполненного через 48 недель, оказались сходными.

Через 24 недели, примерно, 2/3 больных сообщили, что им было легко или очень легко выполнять инъекции. У большинства из них не возникало особых трудностей при приготовлении раствора Фузеона для инъекций (рис. 5.5).

TORO 1 и TORO 2: Легкость применения

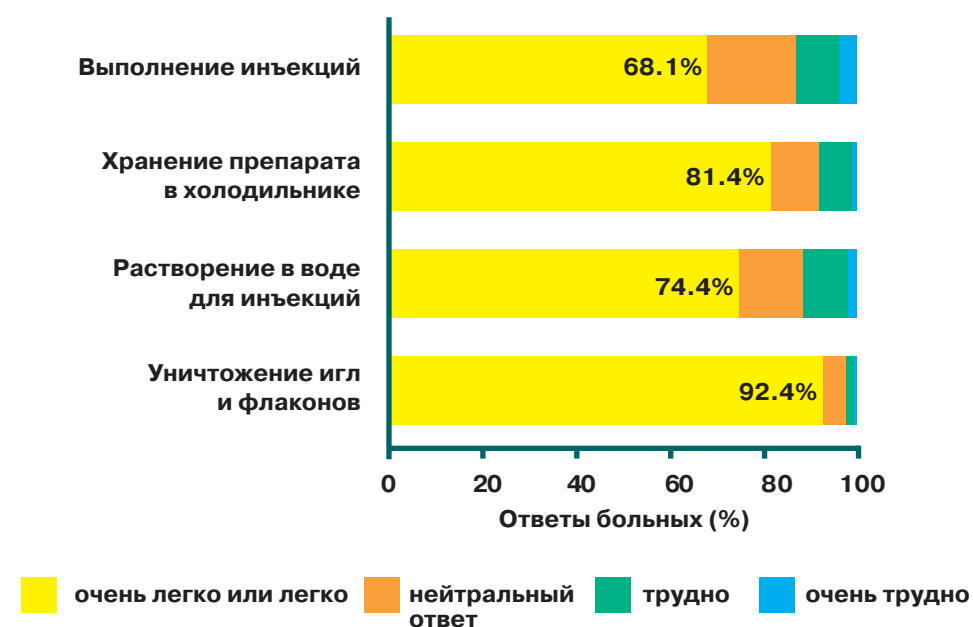


Рис. 5.5

В исследованиях TORO 1 и 2 практически все больные сообщили о том, что ежедневные инъекции не отражались на повседневной активности, например, приготовлении пищи или приеме ванны. Примерно в 70–90% случаев лечение Фузеоном не оказывало влияния или мало влияло на более широкий спектр активности, включая занятия спортом, работу и путешествия (рис. 5.6).

ГЛАВА 5

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФУЗЕОНА

В исследованиях III фазы инъекции Фузеона мало влияли или совсем не влияли на повседневную активность пациентов

TORO 1 и TORO 2: Влияние инъекций на повседневную активность



Рис. 5.6

Кроме того, с помощью специального опросника (MOS HIV) оценивали влияние ежедневных инъекций на качество жизни больных. Добавление Фузеона к оптимизированной терапии не ухудшало качество жизни больных с ВИЧ-инфекцией (в течение 24 недель). Более того, некоторые его аспекты даже улучшились.

В основной группе индексы 8 из 10 шкал и суммарные индексы качества жизни изменились в большей степени, чем в контрольной группе. В некоторых случаях разница достигла статистической значимости:

- Суммарный индекс психического здоровья ($P = 0.02$)
- Индекс общего здоровья ($P < 0.01$)
- Индекс качества жизни ($P = 0.04$).[20]

Антительный ответ

Фузеон является пептидом, поэтому теоретически он может индуцировать гуморальный иммунный ответ при повторных подкожных инъекциях. Кроме того, он имитирует HR2 регион gp41 ВИЧ-1, поэтому антитела к gp41 у инфицированных больных могут перекрестно взаимодействовать с Фузеоном.

Терапия Фузеоном не вызвала гуморальный иммунный ответ

В опытах на животных моделях (обезьянах) внутривенное введение Фузеона вызывало появление антител, однако они не влияли на системный клиренс пептида [21].

В исследовании I/II фазы (TRI-003) и исследовании T20-205, которое было его продолжением, антитела к gp41, перекрестно реагирующие с Фузеоном, были выявлены исходно, примерно, у половины больных, однако, в большинстве случаев их титры уменьшились при продолжении лечения. Кроме того, у большинства больных, у которых антитела до лечения отсутствовали, они не появлялись во время исследования. Корреляции между наличием циркулирующих антител, реагирующих с Фузеоном, и выраженностью вирусологического ответа, клиренсом препарата или частотой нежелательных явлений не выявлена [22].

В исследованиях III фазы (TORO) также оценивали частоту обнаружения анти-gp41 антител как до, так и после лечения, а также их влияние на безопасность и эффективность лечения. В обеих группах до лечения антитела к gp41 были выявлены более чем у 70% больных. Их наличие никак не отражалось на безопасности препарата. В течение 24 недель была отмечена тенденция к снижению уровня антител, особенно у больных, получавших Фузеон в сочетании с оптимизированной терапией. Эти изменения ассоциировались с более выраженным снижением вирусной нагрузки [22].

Безопасность и переносимость у детей

Безопасность и переносимость Фузеона у детей изучались в двух исследованиях I/II фазы — T20-204 (P1005) и T20-310. Целью исследования T20-204 было определить дозу препарата для длительного лечения и его безопасность и переносимость в этой дозе. Во второй фазе этого исследования 14 детей в возрасте 4–12 лет получали Фузеон в дозе 30 или 60 мг/м² подкожно два раза в сутки в течение 24 недель. Только один ребенок прекратил лечение через 22 дня из-за отказа от инъекций. Как и в исследованиях у взрослых, у детей часто встречались местные реакции (у 11 из 14), однако они были легкими (только в одном случае зарегистрирована эритема 3 степени тяжести). Случаев прекращения лечения из-за инъекционных реакций не было [23]. Угрожающие жизни нежелательные явления или системные токсические реакции 3–4 степени, связанные с терапией Фузеоном, не зарегистрированы.

T20-310 — это продолжающееся 48-недельное несравнительное исследование, в котором Фузеон применяется в дозе 2 мг/кг у детей в возрасте 3–16 лет. Предварительные его результаты сопоставимы с таковыми предыдущих исследований. У большинства детей отмечались местные реакции (чаще всего эритема и уплотнение кожи), однако, только один ребенок прекратил лечение из-за отказа от инъекций. Нежелательные явления, возможно связанные с применением Фузеона, наблюдались только у 4 детей: диарея — у 2, снижение аппетита — у 1 и шум в ушах — у 1 [24].

Заключение

- Объединенные результаты исследований TORO подтвердили безопасность и хорошую переносимость Фузеона (в течение 48 недель терапии). Добавление препарата к оптимизированной антиретровирусной терапии сопровождалось снижением частоты некоторых распространенных нежелательных явлений используемых препаратов, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Наиболее распространенными нежелательными явлениями при лечении Фузеоном были местные реакции, которые наблюдались практически у всех больных и обычно были легко или умеренно выраженными. В различных клинических исследованиях они служили причиной прекращения лечения, примерно, в 5% случаев или менее в течение 48 недель.
- У больных, получавших Фузеон в клинических исследованиях III фазы, отмечено увеличение частоты развития пневмонии, по сравнению с таковой в контрольной группе. Связь этого нежелательного явления с терапией Фузеоном не установлена.
- Самостоятельные инъекции Фузеона в течение 24 недель не вызывали ухудшения качества жизни больных, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции. Более того, добавление Фузеона к оптимизированной терапии привело к улучшению некоторых аспектов качества жизни.
- Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что Фузеон не вызывает антительный ответ при подкожном применении.
- В двух исследованиях профиль безопасности Фузеона у детей оказался сопоставимым с таковым у взрослых; у детей часто наблюдались обычно легко выраженные местные реакции, серьезные нежелательные явления встречались редко.

Литература

1. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2175–2185.
2. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**:2186–2195.
3. Eron J, Delfraissy J, Kuritzkes D, *et al.* Safety of enfuvirtide through 48 weeks of therapy in the TORO trials. *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA, 14–17 September 2003; Poster H-836.
4. Lalezari JP, DeJesus E, Northfelt D, *et al.* A controlled Phase II trial assessing three doses of enfuvirtide (T-20) in combination with abacavir, amprenavir, ritonavir, and efavirenz in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-naïve HIV-infected adults. *Antiviral Therapy* 2003; **8**:279–287.
5. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, *et al.* A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; **17**:691–698.
6. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Medicine* 1998; **4**:1302–1307.
7. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Ngo L, *et al.* Prolonged therapy with the fusion inhibitor T-20 in combination with oral antiretroviral agents in an HIV-infected individual. *AIDS* 1999; **13**:2171–2173.
8. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, *et al.* The safety, plasma pharmacokinetics and antiviral activity of subcutaneous T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002; **18**:685–694.
9. Zhang K, Nieforth J-M, Lang R, *et al.* Pharmacokinetics of plasma enfuvirtide after subcutaneous administration to patients with human immunodeficiency virus: Inverse Gaussian density absorption and 2-compartment disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002; **72**:10–19.
10. Drobnes C, Fang L, Nelson E, *et al.* Tolerability of enfuvirtide (T-20) during chronic therapy in Phase II trials. *42nd International Conference on Antiviral Agents and Chemotherapy*. San Diego, USA, 27–30 September 2002; Abstract 2797.
11. Roche, data on file. Integrated summary of safety information for T-20. March 2002.
12. Wheat LJ, Lalezari JP, Kilby JM, *et al.* A week 48 assessment of high strength T-20 formulations in multi-class experienced patients. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, USA, 24–28 February 2002; Abstract 417-W.
13. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, *et al.* Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies, and clinical aspects. *Clinical Infectious Diseases* 1996; **23**:107–113.
14. Polsky B, Gold JW, Whimbey E, *et al.* Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1986; **104**:38–41.

15. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NM, *et al.* Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug users. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; **150**:1493–1498.
16. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, *et al.* Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *American Review of Respiratory Disease* 1993; **148**:1523–1529.
17. Hoffmann-La Roche, Inc. Adult Spectrum of Disease Study, Seattle. Unpublished data on file.
18. Piliero PJ, Fish DG, Preston S, *et al.* Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clinical Infectious Diseases* 2003; **36**:111–114.
19. Green J & Wintfeld N. Patient acceptance with self-injection of enfuvirtide (T-20) for HIV over 24 weeks of treatment. *6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Glasgow, UK, 17–21 November 2002; Poster P48.
20. Cohen CJ, Clumeck N, Molina J-M, *et al.* Impact of enfuvirtide on health-related quality of life. *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Paris, France, 13–16 July 2003; Poster 1148.
21. DiMassimo B, Milam D, Rusnak P, *et al.* Effects of peptide-induced humoral immune responses and pre-existing antibodies in non-human primates and HIV- infected patients following chronic administration of T-20. *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, USA, 30 January – 2 February 2000; Abstract 502.
22. Walmsley S, Henry K, Katlama C, *et al.* Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide (ENF) on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA, 10–14 February 2003; Abstract 558.
23. Church J, Cunningham C, Hughes M, *et al.* Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus-1- infected children. *Paediatric Infectious Diseases Journal* 2002; **21**:653–659.
24. Bellibas SE, Pepper T, Dorr A, *et al.* Pharmacokinetics and safety of 2 mg/kg T-20 combination therapy in HIV-infected children and adolescents. *14th International AIDS Conference*. Barcelona, Spain, 8–12 July 2002; Abstract TuPeB4576.

Оптимизация терапии Фузеоном

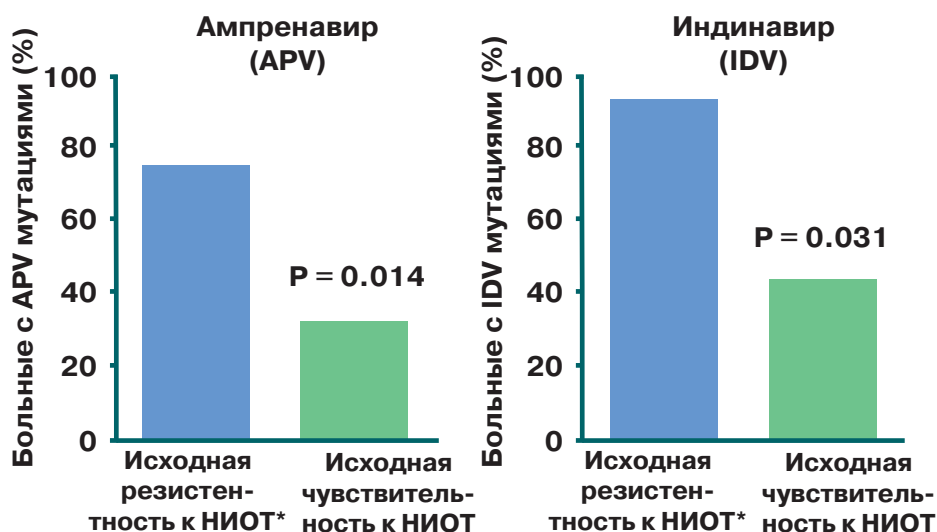
Наличие неактивных компонентов в составе комбинации увеличивает риск селекции вирусов, резистентных к активным антиретровирусным средствам схемы терапии

Необходимость оптимизации терапии

Неизбежное развитие резистентности и возможность последовательного применения различных схем ВААРТ привели к увеличению числа больных, имеющих опыт лечения антиретровирусными препаратами всех существующих классов.

Фузеон — это первый представительно совершенно нового класса антиретровирусных средств, который сохраняет активность в отношении вирусов, устойчивых ко всем другим препаратам (см. главу 3) [1]. Его появление обеспечивает возможность продолжения эффективного лечения у таких больных. Хорошо известно, что добавление одного активного препарата к недостаточно эффективной схеме, в конечном итоге, представляет собой «монотерапию» и позволяет в большинстве случаев добиться только кратковременного эффекта [2]. То же касается схем лечения, предполагающих применение недостаточного числа активных агентов. Наличие нескольких неактивных компонентов в составе схемы может ухудшить результаты применения препаратов нового класса за счет селекции устойчивых вариантов. Например, в исследовании PROAB3006 было показано, что при первом назначении ингибиторов протеазы больным, получавшим нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, устойчивость к старой схеме ускоряет формирование резистентности к новому классу и приводит к повышению минимального уровня вирусной нагрузки. Если вирус проявляет более чем 4-кратную резистентность не менее, чем к одному нуклеозидному ингибитору

Устойчивость к используемой схеме ускоряет формирование резистентности к новому классу: результаты первого применения ингибиторов протеазы у больных, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы



* более чем в 4 раза

НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Рис. 6.1

Адекватный выбор оптимизированной терапии и, соответственно, максимальный шанс устойчивого ответа зависят от правильной интерпретации результатов оценки резистентности в сочетании с анализом клинической информации и мнением экспертов

обратной транскриптазы, то вероятность формирования мутаций и развития резистентности к ингибитору протеазы в течение 48 недель значительно выше, чем при инфицировании чувствительными к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы вирусами (рис. 6.1) [3]

При монотерапии Фузеоном, как и стандартными антиретровирусными препаратами, резистентность может развиваться быстро [4]. Успех длительного применения Фузеона зависит от тщательного выбора других компонентов оптимизированной антиретровирусной терапии. Этому в значительной степени способствует оценка резистентности.

Проспективные исследования, продемонстрировавшие клиническую пользу оценки резистентности

Исследование	Исходные характеристики	Группы	n	Среднее снижение РНК ВИЧ-1 по сравнению с исходной (log ₁₀ копий/мл)	P
GART ⁵	Увеличение ВН в 3 раза и более; ВААРТ с использованием ИП ≥16 недель	Генотип + ЭО Стандартная терапия	78 75	В среднем, через 4 и 8 нед. 1.19 0.61	0.00001
VIRADAPT ⁶	ВН > 10000 копий/мл НИОТ > 6 мес ИП > 3 мес	Генотип Станд. терапия	65 43	Неделя 24 1.15 0.67	0.05
VIRA 3001 ⁷	ВН > 2000 копий/мл на фоне ВААРТ с использованием первого ИП	Фенотип Станд. терапия	144 130	Неделя 16 (ИТТ) 1.27 0.75	< 0.02
Процент больных с вирусной нагрузкой ниже порога определения					
HAVANA ⁸	ВН > 1000 копий/мл Антиретровирусная терапия 6 мес	Генотип ± ЭО Станд. терапия ± ЭО	Всего 326	Неделя 24 (< 400 копий/мл) 48.5 36.2	< 0.05
ARGENTA ⁹	> 2 мес ВН > 2000 копий/мл Активная терапия в анамнезе	Генотип Станд. терапия	85 89	Месяцы 3 и 6 (< 500 копий/мл) 27% и 21% 12% и 17%	0.02 и нд
NARVAL ¹⁰	ВН > 1000 копий/мл Неэффективность первого ИП	Фенотип Генотип Станд. терапия	Всего 179	Неделя 12 (< 200 копий/мл) 45% 65% 45%	нд 0.022

ВН — вирусная нагрузка, ИП — ингибиторы протеазы, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ЭО — экспертная оценка

Таблица 6.1

Оценка резистентности

В ряде ретроспективных и проспективных клинических исследований были четко продемонстрированы польза оценки генотипической и фенотипической резистентности и важность тщательного выбора всех компонентов комбинированной терапии (табл. 6.1) [5-10]. Одним из самых важных результатов этих исследований является наличие корреляции между выраженностью и длительностью вирусологического ответа и числом новых препаратов, к которым были чувствительны вирусы.

- Франкфуртская когорта [11] — вероятность отсутствия вирусологического ответа через 24 недели у леченных больных снижалась на 60% при наличии фенотипической чувствительности к каждому дополнительному антиретровирусному препарату.
- Когорта Челси и Вестминстера [12] — включение в комбинированную терапию не менее трех антиретровирусных препаратов, активность которых была подтверждена при изучении генотипа или фенотипа, приводила к увеличению вирусологического ответа и более выраженному росту числа CD4+ клеток в течение 96 недель.
- Генотипическое тестирование антиретровирусных средств (GART) [5] — частота вирусологического ответа возрастала при увеличении числа активных препаратов (рис. 6.2). Другим важным результатом исследований Navaa и GART является наличие значимой ассоциации между экспертной оценкой и более высокой вероятностью ответа у больных, не отвечающих на терапию второй линии [8].

Зависимость изменения РНК ВИЧ-1 от числа назначенных активных препаратов с учетом генотипического тестирования АРП

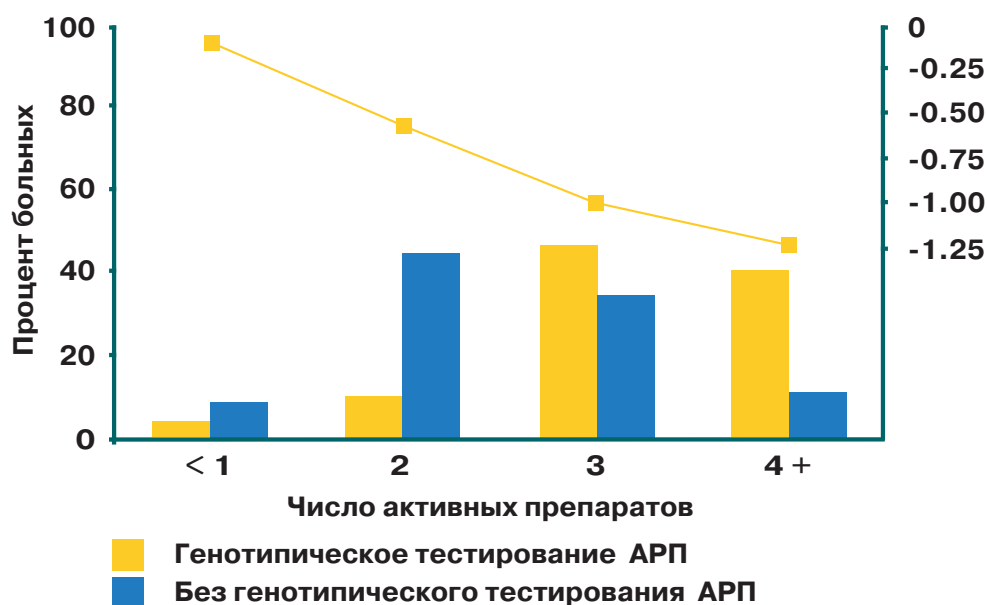


Рис. 6.2

Польза анализа чувствительности в более длительных проспективных исследованиях оказалась вариабельной и зависела от ряда дополнительных факторов, таких как приверженность, мутации, определяющие резистентность к ингибиторам протеазы, и их концентрации в плазме [9,13].

В исследованиях TORO также было выявлено увеличение вирусологического ответа на Фузеон в комбинации с оптимизированной терапией через 48 недель при увеличении числа активных препаратов, которые отбирали на основании исходного индекса генотипической чувствительности (GSS) (рис. 6.3) [14]. Максимального эффекта удавалось добиться при назначении Фузеона в сочетании с двумя или более активными средствами.

TORO 1 и TORO 2: Зависимость частоты ответа на лечение от GSS у пациентов с РНК ВИЧ-1 <400 копий/мл через 48 недель; (ITT анализ) [14]

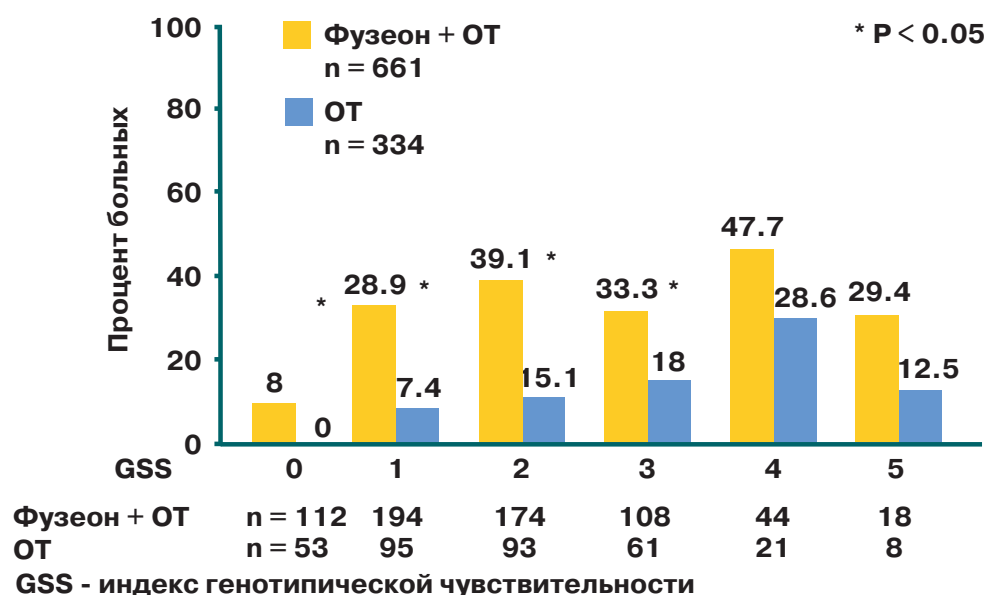


Рис. 6.3

При анализе объединенных результатов исследований TORO 1 и 2 через 24 и 48 недель было показано, что добавление Фузеона к оптимизированной терапии давало значимый эффект во всех изученных подгруппах больных, получавших препараты трех классов. Был предложен алгоритм терапии Фузеоном [15], предполагающий оценку прогностического значения исходных и других факторов. Предсказать пользу терапии Фузеона (на основании вирусологического ответа через 24 недели) позволяют следующие характеристики:

- Исходное число CD4+ ≥ 100 клеток /мкл
- Исходная вирусная нагрузка < 100000 копий/мл
- Опыт применения до 10 антиретровирусных препаратов
- Наличие не менее двух активных компонентов в составе комбинированной терапии [15]

При наличии всех четырех положительных прогностических факторов вирусологический ответ (вирусная нагрузка менее 400 копий/мл) через 24 недели при лечении Фузеоном получен у 80% больных, а при назначении оптимизированной терапии — только у 40% (**рис. 6.4**) [15].

TORO 1 и TORO 2: Зависимость частоты вирусологического ответа через 24 недели терапии (процент больных с вирусной нагрузкой менее 400 копий/мл) от числа благоприятных прогностических факторов [15]

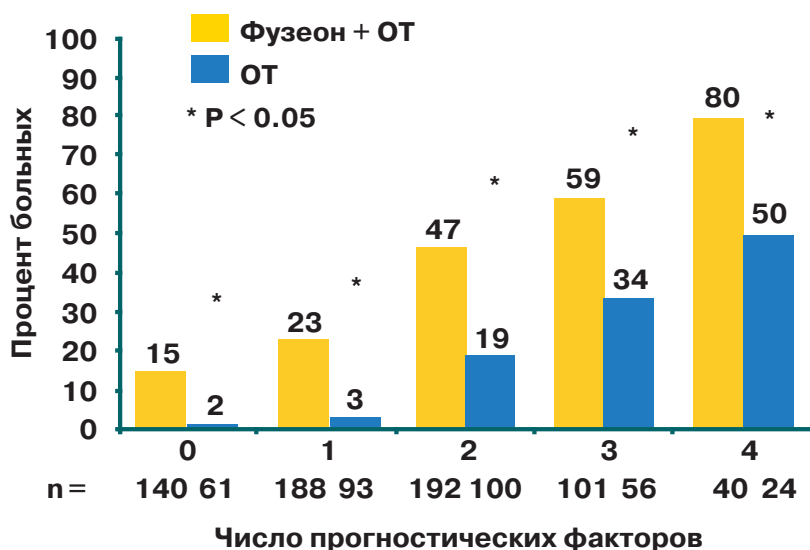


Рис. 6.4

Для обеспечения максимальной и длительной эффективности терапии Фузеоном был предложен простой пятиступенчатый алгоритм (**рис. 6.5**) [16]. В первую очередь, необходимо тщательно оценить возможные подходы к лечению и подобрать другие активные антиретровирусные препараты. Важное значение имеют также приверженность больного к лечению и ряд прогностических факторов, выявленных в исследованиях TORO:

- Обучение технике инъекции (чтобы свести к минимуму риск развития и тяжесть местных инъекционных реакций);
- Мультидисциплинарный подход и привлечение других больных к обсуждению методов лечения;
- Регулярные контакты с больным и периодическая проверка техники инъекций (периодически повторное обучение);
- Тактика ведения больных при развитии «усталости» от лечения и оценка ожиданий больного (периодически повторное обучение) [16].

Алгоритм оптимизированного применения Фузеона [16]

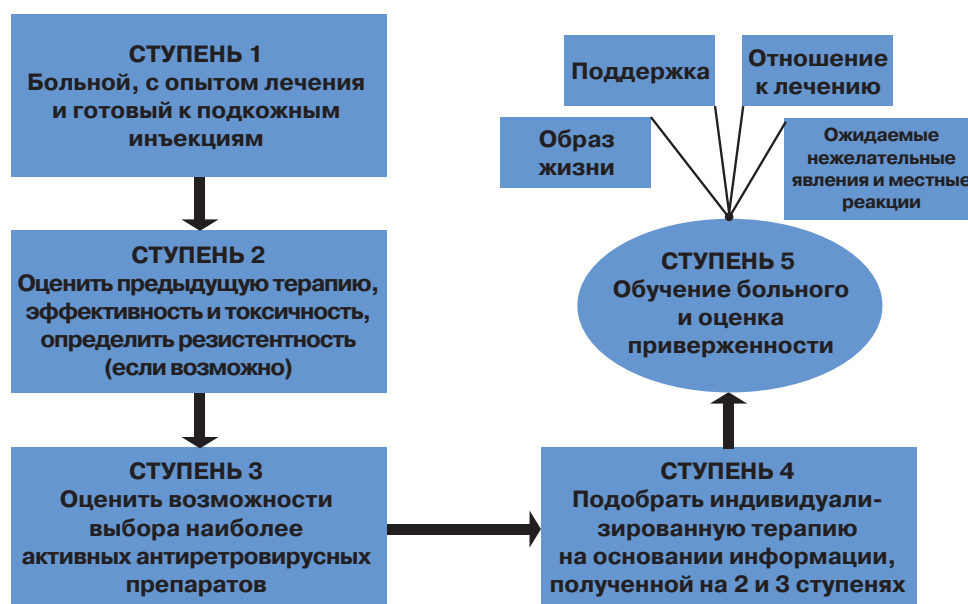


Рис. 6.5

Заключение

- Добавление одного активного препарата при развитии резистентности к проводимой антиретровирусной терапии по эффективности сопоставимо с монотерапией и у большинства больных позволяет добиться только кратковременного ответа. Чтобы добиться максимальной пользы от длительного лечения Фузеона, необходимо тщательно подбирать схему фоновой оптимизированной терапии.
- При анализе объединенных результатов исследований TORO 1 и 2 было показано, что добавление Фузеона к оптимизированной антиретровирусной терапии позволяет добиться значительного эффекта во всех подгруппах больных, получавших ранее препараты трех классов.
- Прогнозировать эффективность Фузеона позволяли следующие факторы:
 - исходное число CD4+ ≥ 100 клеток/мкл
 - исходная вирусная нагрузка < 100000 копий/мл
 - опыт применения не более 10 антиретровирусных препаратов
 - включение в схему оптимизированной терапии не менее двух активных антиретровирусных препаратов
- При наличии всех четырех благоприятных прогностических факторов снижения вирусной нагрузки менее 400 копий/мл через 24 недели удалось добиться у 80% больных, получавших Фузеон и оптимизированную терапию.
- Чтобы улучшить отдаленные результаты лечения Фузеоном, следует учитывать результаты оценки резистентности к антиретровирусным препаратам и прогностические факторы, позволяющие выбрать оптимальное время для назначения терапии. Необходимо также проводить обучение больных с целью повышения приверженности к лечению.

Литература

1. Sista P, Melby T, Dhingra U, *et al.* The fusion inhibitors T-20 and T-1249 demonstrate potent in vitro antiviral activity against clade B HIV-1 isolates resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors and non-B clades. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Suppl 1):3–4.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, *et al.* Rapid turnover of plasma virions and CD4+ lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123–126.
3. Maguire M, Shortino D, Klein A, *et al.* Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46:731–738.
4. Wei X, Decker JM, Liu H, *et al.* Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46:1896–1905.
5. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, *et al.* A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000; 14:F93.
6. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, *et al.* Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART: the Viradapt study, week 48 follow-up. *Antiviral Therapy* 2000; 5:65–70.
7. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, *et al.* A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579–588.
8. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, *et al.* Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16:209–218.
9. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, *et al.* Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369–379.
10. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, *et al.* Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16:727–736.
11. Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, *et al.* HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV Cohort. *Antiviral Therapy* 2000; 5:49–55.
12. Gazzard B, Pozniak A, Peters M, *et al.* Long-term impact of drug resistance testing on HIV virologic response. *Antiviral Therapy* 2001; 6:S14.
13. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, *et al.* Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000; 14:1333–1339.
14. Trottier B, Arastih K, Henry K, *et al.* Durability of response to enfuvirtide through 48 weeks in the TORO trials. *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA, 14–17 September 2003; Poster H-835.

ГЛАВА 6

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФУЗЕОНОМ

15. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, *et al.* Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Paris, France, 13–16 July 2003; Abstract 116.
16. Witek J. Fine ART achieving optimal patient outcome with enfuvirtide. *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Roche Satellite Symposium, Paris, France, 13–16 July 2003.

Клинические исследования Фузеона

Оценка безопасности, фармакокинетики и противовирусной активности Т-20 у ВИЧ-1-позитивных взрослых

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Среднее снижение вирусной нагрузки (15 дн.)
I/II фаза Выбор дозы	16	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 4,77 log ₁₀ копий/мл 58,8% получали лечение	Фузеон 3 мг два раза в сутки в/в Фузеон 10 мг два раза в сутки в/в Фузеон 30 мг два раза в сутки в/в Фузеон 100 мг два раза в сутки в/в	−0.08 log ₁₀ копий/мл −0.05 log ₁₀ копий/мл −1.14 log ₁₀ копий/мл −1.96 log ₁₀ копий/мл

TRI-003: Оценка безопасности, фармакокинетики и противовирусной активности Т-20 в виде подкожной инфузии или подкожных инъекций у ВИЧ-1-позитивных взрослых

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Среднее снижение вирусной нагрузки (15дн.)
Рандомизированное, много-центровое открытое исследование II фазы	78	Медиана средней РНК ВИЧ-1 4,9 log ₁₀ копий/мл 98,7% получали лечение, в среднем, 10 антиретровирусными препаратами	подкожная инфузия Фузеона в дозах 12,5, 25, 50 или 100 мг/сут или Фузеон в дозе 45 или 90 мг два раза в сутки п/к	Максимальный эффект при п/к введении в дозе 90 мг два раза в сутки на 7-й день −1,6 log ₁₀ копий/мл

T20-204: Исследование Т-20 у ВИЧ-1-инфицированных детей

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Вирусологический ответ через 24 недели (%)
24-недельное исследование I/II фазы	14	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 4,4 log ₁₀ копий/мл	Фузеон в дозе 30 или 60 мг/м ² п/к 2 раза в сутки + другие антиретровирусные препараты	Снижение РНК ВИЧ-1 более 1 log ₁₀ копий/мл у 71% РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл у 43%

ПРИЛОЖЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУЗЕОНА

T20-205: Продолжение терапии T-20 у ВИЧ-1 инфицированных взрослых

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Ключевые результаты
Много-центровое, неконтролируемое исследование II фазы	71	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 $4,8 \log_{10}$ копий/мл 98,6% получали лечение в среднем 9 антиретровирусными препаратами	Фузеон 45 мг два раза в сутки п/к + оптимизированная терапия (в среднем, 5 препаратов на больного)	Снижение вирусной нагрузки через 48 недель в $1,35 \log_{10}$ копий/мл Увеличение числа CD4 на 85 клеток/мкл Снижение вирусной нагрузки более $1 \log_{10}$ копий/мл или менее 400 копий/мл наблюдалось у 23/70 больных (32,9% ИТТ анализ; 56% у завершивших исследование)

T20-206: Изучение трех доз T-20 в комбинации с абакавиром, ампренавиром, ритонавиром и ифавиренцом у ВИЧ-1 инфицированных взрослых

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Частота ответа на лечение (ИТТ анализ)
Рандомизированное, контролируемое открытое исследование II фазы	71	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 $4,28 \log_{10}$ копий/мл Больные, получавшие ингибиторы протеазы (68% — два препарата), но не леченными нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы В среднем, 6-7 препаратов	Абакавир, ампренавир, ритонавир и ифавиренц ± Фузеон в дозе 67,5 или 90 мг два раза в сутки п/к	Через 48 недель РНК ВИЧ-1 снизилась более $1 \log_{10}$ копий/мл у 59% больных, получавших Фузеон, и 37% больных контрольной группы. Через 48 недель РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл отмечена у 55 и 37% больных, соответственно.

T20-208: Переносимость и фармакокинетика высокодозных форм (100 мг/мл) T-20/Ro 29-9800, содержащих карбонатный и TRIS буфер, в сравнении с карбонатной формой (50 мг/мл) у ВИЧ-1 инфицированных больных (в дозах 100 и 75 мг два раза в сутки)

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Среднее снижение вирусной нагрузки через 48 нед. (ИТТ анализ)
Многоцентровое, открытое перекрестное исследование II фазы	46	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 $5,4 \log_{10}$ копий/мл Больные, получавшие терапию	Фузеон в дозах 67,5 или 90 мг два раза в сутки п/к (карбонатный или TRIS буфер)	(Формы с карбонатным буфером) Фузеон 67,5 мг два раза в сутки: $-3,48 \log_{10}$ копий/мл Фузеон 90 мг два раза в сутки: $-2,97 \log_{10}$ копий/мл

ПРИЛОЖЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУЗЕОНА

TORO 1: Оценка эффективности и безопасности Фузеона в сочетании с оптимизированной антиретровирусной терапией у больных, получавших препараты трех классов и/или с установленной резистентностью к ним (Канада, США, Мексика и Бразилия)

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Эффективность через 24 недели (ИТТ)
Рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы	491	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 $5,2 \log_{10}$ копий/мл Получали лечение всеми классами антиретровирусных средств (медиана 12 препаратов)	Фузеон + ОТ (90 мг два раза в сутки п/к) только ОТ	Снижение РНК ВИЧ-1 $-1,696$ и $0,763 \log_{10}$ копий/мл в основной и контрольной группах, соответственно ($p < 0,0001$) Снижение вирусной нагрузки < 400 копий/мл у 37,1 и 16,4% больных, < 50 копий/мл — у 19,6 и 7,3% больных соответственно. Увеличение числа CD4+ на 76 и 32 клеток/мкл соответственно в двух группах ($p = 0,0001$)

TORO 2: Оценка эффективности и безопасности Фузеона в сочетании с оптимизированной антиретровирусной терапией у больных, получавших препараты трех классов и/или с установленной резистентностью к ним (Австралия и Европа)

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Эффективность через 24 недели (ИТТ)
Рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы	504	Медиана исходной РНК ВИЧ-1 $5,1 \log_{10}$ копий/мл Получали лечение всеми классами антиретровирусных средств (медиана 12 препаратов)	Фузеон + ОТ (90 мг два раза в сутки п/к) или только оптимизированная терапия	Снижение РНК ВИЧ-1 на $1,43$ и $0,65 \log_{10}$ копий/мл в основной и контрольной группах, соответственно ($p < 0,0001$) Снижение вирусной нагрузки < 400 копий/мл у 28,4 и 13,6% больных, < 50 копий/мл — у 12,2 и 5,3% больных соответственно. Увеличение числа CD4+ на 65 и 38 клеток/мкл соответственно в двух группах ($p = 0,0001$)

ПРИЛОЖЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУЗЕОНА

T20-310: Изучение фармакокинетики и безопасности Т-29 в комбинации с оптимизированной антиретровирусной терапией у ВИЧ-1-инфицированных детей и подростков

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения	Ключевые результаты
Многоцентровое, открытое, нерандомизированное, несравнительное	25	Исходная РНК ВИЧ-1 $\geq 5 \log_{10}$ копий/мл Длительность предыдущей терапии не менее чем двумя антиретровирусными препаратами и 3 месяца	Фузеон 2,0 мг/кг (максимум 90 мг) два раза в сутки п/к	Средняя равновесная концентрация Фузеона в плазме была сопоставимой у детей и подростков Фармакокинетические параметры были сопоставимы с таковыми у взрослых, получавших препарат по 90 мг два раза в сутки п/к

TORO 1 и 2: Объединенные результаты через 24 и 48 недель

Тип исследования	n	Исходные характеристики	Группы сравнения
Многоцентровые, открытые, рандомизированные, контролируемые, параллельные исследования III фазы Т-20 vs ОТ	501 в TORO 1 +	Исходная РНК ВИЧ-1 $\geq 5 \log_{10}$ копий/мл	Фузеон 9 мг два раза в сутки подкожно + ОТ или только ОТ (рандомизация в соотношении 2:1)
Эффективность через 24 недели	512 в TORO 2	Опыт применения препаратов трех классов или установленная ко всем антиретровирусным средствам	
Снижение вирусной нагрузки на 1,55 и 0,71 \log_{10} копий/мл в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,0001$)	Фузеон + ОТ = 661 только ОТ = 334	Эффективность через 48 недель	Фузеон + ОТ = 661 Только ОТ = 334
Увеличение числа CD4+ на 71 и 35 клеток/мкл соответственно ($p < 0,0001$)		Снижение РНК ВИЧ-1 1.48 \log_{10} - 0.63 \log_{10} копий/мл в основной и контрольной группах соответственно ($P < 0.0001$)	
		Увеличение числа CD4+ на 91 vs 45 клеток/мкл ($P < 0.0001$)	

АРВ — антиретровирусный

ОТ — оптимизированная терапия

ITT — анализ в зависимости от назначенного лечения

п/к — подкожно

в/в — внутривенно

**Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.
(Базель, Швейцария)**

Представительство в России

125445 Москва, ул. Смольная, 24 Д

Тел.: (095) 258-27-77

Факс: (095) 258-27-97

<http://www.roche.ru>

