

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 6HP В СОСТАВЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.В. Кравченко¹, Н.В. Сизова², С.В. Минаева³, О.А. Козырев⁴, Ф.И. Нагимова⁵, О.С. Ефремова¹, Д.А. Гусев², Е.В. Овсянникова⁶

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

³Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия

⁴Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Волгоград, Россия

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия

⁶АО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ», Москва, Россия

The results of the efficacy and safety of the new russian drug 6HP in the antiretroviral therapy regimens of HIV-infected patients

A.V. Kravchenko¹, N.V. Sizova², S.V. Minaeva³, O.A. Kozyrev⁴, F.I. Nagimova⁵, O.S. Efremova¹, D.A. Gusev², E.V. Ovsyannikova⁶

¹Central Research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

²Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

³Nizhny Novgorod regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Volgograd regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Volgograd, Russia

⁵Republican center for prevention and fight against AIDS and control of AIDS and infectious diseases, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

⁶Joint-stock company «Proizvodstvenno-Kommercheskaya Assotsiatsiya AZT», Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценка эффективности и безопасности схем АРТ, включавших различные дозировки препарата 6HP с приемом 1 раз в сутки, по сравнению со схемой АРТ, содержащей ФАЗТ, для выбора суточной дозы 6HP при проведении III фазы клинических исследований.

Пациенты и методы. 125 пациентов были рандомизированы по 25 человек в 4 группы в зависимости от суточной дозы препарата 6HP (600, 800, 1000, 1200 мг) и в группу сравнения (фосфазид). По суточной дозе препарата 6HP исследование было слепым. Все пациенты, помимо исследуемых препаратов, получали ЗТС и ЕФВ. Эффективность схем АРТ оценивали по доле пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл и приросту количества CD4+лимфоцитов через 24 недели терапии.

Результаты. Применение схемы АРТ, включавшей 6HP + ЗТС + ЕФВ, было высокоэффективно вне зависимости от суточной дозы препарата 6HP, и сопоставимо с эффективностью режима сравнения (ФАЗТ + ЗТС + ЕФВ). Более чем у 95,5 % пациентов, получавших 600 мг и 800 мг препарата 6HP в сутки, через 24 недели терапии уровень РНК ВИЧ был < 50 копий/мл (в группе сравнения – 87,5 %). У пациентов всех групп отмечено существен-

Abstract

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of ART regimens that included different doses of the drug 6HP with the reception of QD, in comparison with the scheme of ART, containing, PhAZT, to select the daily dose 6HP in conducting phase III clinical trials.

Patients and methods. 125 patients were randomized to 25 people in 4 groups, depending on the daily dose of the drug 6HP (600, 800, 1000, 1200 mg), and in the comparison group (phosphazide). For a daily dose of the drug 6HP the study was blind. All patients, in addition to the studied drugs were receiving ZTC and EFV. The effectiveness of ART regimens was assessed by the proportion of patients with HIV RNA <50 copies/ml and CD4+lymphocyte increase after 24 weeks of therapy.

Results. The use of ART scheme, which included 6HP + ZTC + EFV, was highly effective regardless of the daily dose of the drug 6HP, and is comparable to the effectiveness of the comparison mode (PhAZT+ZTC+EFV). More than 95.5 % of patients receiving 600 mg and 800 mg of the drug 6HP QD, after 24 weeks of therapy, the level of HIV RNA was < 50 copies/ml (in the comparison group – 87.5 %). In patients of all groups there was a significant increase in the median

ное увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов. Максимальный результат увеличения медианы количества CD4+лимфоцитов (164 клетки/мкл) был отмечен у пациентов, получавших препарат 6НР, – 600 мг/сут.

Все исследуемые режимы были безопасны, поскольку 24 недели исследования завершили 94% больных, получавших 6НР, и 96% – получавших ФАЗТ. Лишь у 1 больного (1%), получавшего максимальную суточную дозу 6НР (1200 мг), отмечено НЯ, возможно, связанное с исследуемым препаратом, и приведшее к отмене лечения.

Заключение. Эффективность и безопасность всех режимов АРТ не зависела от суточной дозы препарата 6НР и была сопоставима со схемой сравнения, включавшей ФАЗТ. Максимальный вирусологический и иммунологический ответ через 24 недели терапии был достигнут у пациентов, получавших препарат 6НР в дозе 600 мг/сут в составе схемы АРТ. Препарат 6НР рекомендуется для проведения исследования III фазы в суточной дозе 600 мг в составе схемы АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, препарат 6НР.

Введение

Создание новых антиретровирусных препаратов (АРВП) с однократным приемом препаратов в сутки и обладающих хорошей переносимостью является приоритетным направлением развития современных схем антиретровирусной терапии (АРТ). Согласно существующим рекомендациям, в состав предпочтительной схемы АРТ первой линии рекомендуют включать 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) тенофовир (ТДФ) или абакавир (АВС) или фосфазид (ФАЗТ) в сочетании с эмтрицитабином (ЕТС) или ламивудином (ЗТС). В качестве третьего препарата следует назначать ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) или ингибитор протеазы (ИП) или интегразы ВИЧ (ИИ) [1, 2]. В настоящее время АРТ следует назначать всем больным как можно раньше после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Пациенты вынуждены принимать АРТ в течение всей жизни, в связи с чем при выборе схемы АРТ следует учитывать наличие у больных сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий. При назначении ТДФ необходимо оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение минеральной плотности костной ткани, так как снижение СКФ менее 50 мл/мин ограничивает использование ТДФ. Для выбора схемы АРТ с АВС ограничением является наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и положительного результата теста на HLA B 5701 [1, 2].

Препарат 6НР относится к группе НИОТ и является модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина (аммоний-3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбомойлфосфонат). Препарат 6НР после введения внутрь в основном мета-

болизируется до фармакологически активного зидовудина. По сравнению с зидовудином и фосфазидом 6НР имеет более длительный период выведения ($T_{1/2} = 7,1 \pm 3,6$ ч), скорость всасывания (C_{max}/AUC_0-4) = $0,109 \pm 0,03$ ч⁻¹) и время достижения максимальной концентрации ($T_{max} = 5,2 \pm 1,4$ ч), что свидетельствует о возможности применения его один раз в сутки [3, 4].

Conclusions. The effectiveness and safety of all modes of ART did not depend on the daily dose of the drug 6HP and was comparable to the comparison scheme, which included PhAZT. The maximum virological and immunological response after 24 weeks of therapy was achieved in patients receiving the drug 6HP at a dose of 600 mg QD in the ART scheme. The drug 6HP is recommended for phase III study in a daily dose of 600 mg in the ART.

Key words: HIV infection, ART, drug 6HP.

болизируется до фармакологически активного зидовудина. По сравнению с зидовудином и фосфазидом 6НР имеет более длительный период выведения ($T_{1/2} = 7,1 \pm 3,6$ ч), скорость всасывания (C_{max}/AUC_0-4) = $0,109 \pm 0,03$ ч⁻¹) и время достижения максимальной концентрации ($T_{max} = 5,2 \pm 1,4$ ч), что свидетельствует о возможности применения его один раз в сутки [3, 4].

В 2013 – 2015 гг. было проведено рандомизированное, простое слепое исследование I фазы по изучению безопасности и переносимости препарата 6НР с оценкой потенциальной терапевтической пользы при курсовом приеме у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРТ (протокол №6НР-1-2013) [5].

В исследование было включено 75 больных ВИЧ-инфекцией, у которых была установлена 3-я субклиническая стадия ВИЧ-инфекции. Пациенты были рандомизированы в пять групп в соотношении 1:1:1:1:1 (по 15 человек в каждой группе). Пациенты группы 1 принимали препарат 6НР в суточной дозе 1200 мг (по 600 мг 2 раза в сутки); группы 2 – в суточной дозе 1600 мг (по 800 мг 2 раза в сутки); группы 3 – в суточной дозе 1200 мг однократно; группы 4 – в суточной дозе 1600 мг однократно; группы 5 – в суточной дозе 2000 мг однократно. Продолжительность курсового приема (монотерапия 6НР) составила 35 дней.

После завершения исследования существенное снижение уровня РНК ВИЧ (\log_{10} копий/мл) имело место во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). Снижение медианы уровня вирусной нагрузки у пациентов 2-й и 5-й групп было достоверно больше ($-0,72$ и $-0,98 \log_{10}$ копий/мл соответственно), чем у пациентов 1-й группы, у которых отметили небольшое ее увеличение ($+0,06 \log_{10}$ копий/мл; $p < 0,05$). Так-

же у пациентов всех групп было обнаружено увеличение медианы количества CD4+ лимфоцитов (от 2 до 33 клеток/мкл) [5].

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

На основании результатов проведенного исследования препарат 6НР с однократным приемом в сутки был рекомендован для дальнейшего клинического изучения у больных ВИЧ-инфекцией в составе схемы комбинированной антиретровирусной терапии.

В 2016–2018 гг. было проведено многоцентровое, рандомизированное, частично слепое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата 6НР в сравнении с препаратом Фосфазид на фоне стандартной терапии, состоящей из ламивудина (ЗТС) и эфавиренза (EFV), у ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших антиретровирусной терапии. Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом № 6НР-2-2015 (спонсор исследования АО «Ассоциация АЗТ»), разрешение на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения РФ № 37 от 22.01.2016 г.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности схем АРТ, включавших различные суточные дозировки препарата 6НР (от 600 до 1200 мг), по сравнению со схемой АРТ, содержащей ФАЗТ, для выбора суточной дозы 6НР при проведении III фазы клинических исследований.

Материалы и методы

В исследование было включено 125 ВИЧ-инфицированных пациентов (66 пациентов мужского и 59 женского пола) старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ВИЧ-инфекция, серологически подтвержденная в реакции ИФА и иммунного блота» (стадии ВИЧ-инфекции 3 или 4А), не получавшие ранее антиретровирусной терапии, в том числе для профилактики вертикального пути передачи ВИЧ.

Помимо указанных выше, критериями включения в исследование были:

- количество CD₄+ Т-лимфоцитов \geq 200 клеток/мкл;
- содержание РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка) \geq 1000 копий/мл;

- письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании;

- отсутствие ранее проводимой антиретровирусной терапии;

- согласие пациента не применять каких-либо лекарственных препаратов (в том числе психоактивных веществ), а также безрецептурных препаратов, алкоголь и пищевых добавок без информирования главного исследователя и получения его разрешения.

Дополнительно для женщин критерием включения в исследование было отсутствие беременности и использование методов контрацепции во время исследования.

Все пациенты были европеоидной расы, полностью отвечали критериям включения/невключения согласно протоколу исследования. Вес участников исследования колебался от 42 кг до 101 кг, рост составил от 148 до 192 см.

Пациенты были рандомизированы по 25 человек в 5 групп (табл.1). Препараты 6НР пациенты принимали один раз в сутки в зависимости от группы лечения в дозе от 600 до 1200 мг. По суточной дозе препарата 6НР исследование было слепым. Участники исследования, включенные в группу сравнения, принимали препарат фосфазид по 400 мг 2 раза в сутки. Во всех группах в качестве сопутствующей АРТ принимали препараты ЗТС 150 мг два раза в сутки и EFV 600 мг один раз в сутки. Прием 6НР, ЗТС и ФАЗТ осуществлялся утром перорально натощак. Вечернюю дозу ЗТС и ФАЗТ пациенты принимали через 10–12 ч после приема утренней дозы и не менее чем через 2 ч после приема пищи, а EFV принимали перед сном.

Таблица 1

Распределение больных по группам исследования

Группа/п	Схема АРТ
n = 25	6НР 600 мг однократно + ЗТС + EFV
n = 25	6НР 800 мг однократно + ЗТС + EFV
n = 25	6НР 1000 мг однократно + ЗТС + EFV
n = 25	6НР 1200 мг однократно + ЗТС + EFV
n = 25	Фосфазид 400 мг два раза в сутки + ЗТС + EFV

Период исследуемой терапии составил 24 недели. За это время были предусмотрены визиты на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 24-й неделе от начала исследования для оценки параметров безопасности и эффективности проводимой терапии.

В исследовании приняли участие 5 клинических центров: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (ЦНИИЭ, Москва), Санкт-Петербургский городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и

инфекционными заболеваниями, Нижегородский и Волгоградский областные центры по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан.

В соответствии с протоколом исследования первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших уровня РНК ВИЧ < 50 копий/мл в плазме через 24 недели исследования. Также учитывали долю пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в плазме через 4, 8, и 12 недель исследования и долю пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл в плазме через 4, 8, 12 и 24 недели исследования. Кроме того, определяли абсолютные значения РНК ВИЧ в плазме (методом количественной ПЦР) и изменение их по сравнению с исходным содержанием. Иммунологическую эффективность схем АРТ оценивали по динамике количества CD₄+Т-лимфоцитов (методом проточной цитометрии) в процессе исследования и изменение их числа по сравнению с исходным количеством (через 12 и 24 недели терапии).

Для оценки безопасности и переносимости учитывали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), связь их с исследуемым препаратом, отклонения клинических показателей в течение данного исследования. Также оценивали абсолютные значения лабораторных показателей и их изменения в процессе исследования (показатели анализа периферической крови и биохимического анализа крови). Кроме того, учитывали количество пациентов, которые досрочно выбывают из исследования в связи с НЯ.

Для выявления беременности у ВИЧ-инфицированных женщин определяли β-ХГЧ в моче на каждом визите. Общий анализ мочи исследовали в 1-й, 14-й и 35-й дни.

Приверженность больного терапии оценивали по количеству принятых пациентом доз исследуемого препарата, а также на основании результатов заполнения упрощенного вопросника для оценки точности соблюдения режима приема препарата (Simplified Medication Adherence Questionnaire, SMAQ). Подсчет неиспользуемых капсул исследуемого препарата проводился каждый раз перед получением новой партии препаратов пациентом и до момента его досрочного выбывания из исследования или завершения исследования. Количество полученных флаконов и капсул регистрировали в журнале учета и заносили в индивидуальную регистрационную карту.

Завершило исследование 94 из 100 больных (94%), получавших 6НР, и 24 из 25 пациентов (96%) группы сравнения. Отклонений от протокола, потребовавших исключений пациентов из исследования, зафиксировано не было.

Полученные результаты были сведены в таблицы, рассчитаны показатели обобщающей статистики (количество данных, количество пропущенных данных, среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальные и максимальные значения). Поскольку распределение полученных значений носило ненормальный характер, для анализа данных использовали непараметрические методы (критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного хи-квадрата, критерии Знаков и Фридмана). Также рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Достоверное снижение медианы уровня РНК ВИЧ по сравнению с исходными данными было отмечено у пациентов всех групп, начиная с 4-й недели терапии (на 1,71–2,01 log₁₀ копий/мл; p<0,001). Через 24 недели исследования снижение медианы уровня РНК ВИЧ по сравнению с исходным уровнем было максимальным, существенно не различаясь между исследуемыми группами (на 2,74–3,03 log₁₀ копий/мл; p<0,001 по критериям Знаков и Фридмана) (рис. 1).

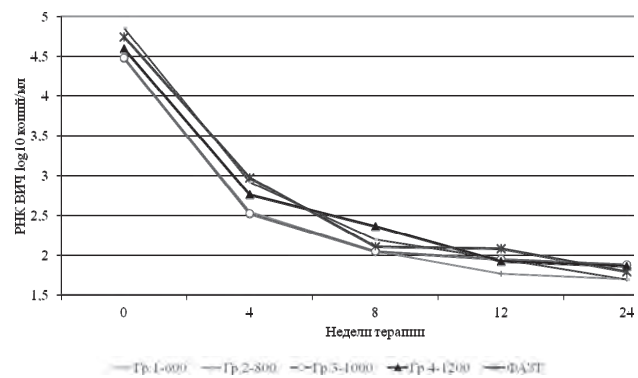


Рис. 1. Изменение медианы уровня РНК ВИЧ в процессе терапии в зависимости от схемы АРТ (log₁₀ копий/мл)

Динамика доли больных с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 4, 8 и 12 недель исследования была сопоставима во всех исследуемых группах (p>0,1) (рис. 2). Максимальные значения данного показателя (для указанных временных интервалов) отмечены через 12 недель терапии у пациентов 1-й и 2-й групп – 75,00% и 78,26% соответственно. Достоверных различий в доле пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 24 недели лечения получено не было. Вместе с тем, в группах 1 (600 мг) и 2 (800 мг) доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой была максимальной – 95,65% и 95,83% соответственно (рис. 2). Схожие результаты были получены при оценке доли больных с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл в процессе лечения. Уже через 8 недель исследования у большинства больных (72–87%) вирусная нагрузка была < 400 копий/мл, а спустя 12 и 24 недели

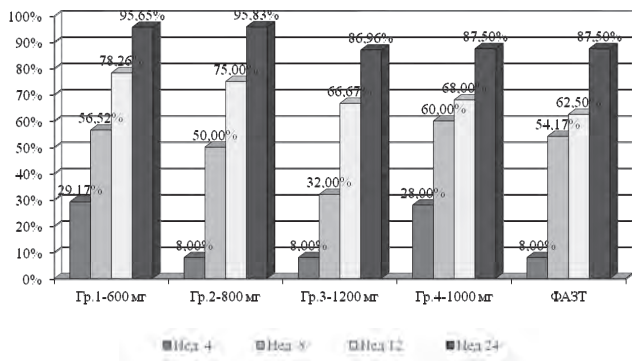


Рис. 2. Доля больных ВИЧ-инфекцией с уровнем РНК ВИЧ <math>< 50</math> копий/мл в процессе исследования

терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ регистрировали у 79,2 – 100% и 91,7 – 100% пациентов соответственно. У группы больных, получавших препарат бНР в дозе 600 мг/сут, через 8, 12 и 24 недели лечения динамика увеличения доли лиц с уровнем РНК ВИЧ <math>< 400</math> копий/мл была максимальной (87%, 100% и 100% соответственно).

Расчет отношения шансов показал, что по сравнению с группой контроля (ФАЗТ) вероятность достичь уровня РНК ВИЧ <math>< 50</math> копий/мл через 24 недели терапии у больных 1-й группы была выше в 3,14 раза, а у пациентов 2-й группы – в 3,29 раза.

До начала терапии медиана количества CD4+ лимфоцитов колебалась от 329 до 383 клеток/мкл, достоверно не различаясь у пациентов исследуемых групп ($p > 0,05$ по критериям Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова и медианного хи-квадрат) (табл. 2). Через 24 недели терапии максимальные значения среднего содержания и медианы количества CD4+ лимфоцитов (589,4 и 592 клетки/мкл соответственно) зарегистрированы у больных 1-й группы ($p < 0,001$ по сравнению

с исходными значениями по критериям Знаков и Фридмана) (рис. 3). У пациентов 2 – 4-й групп также отмечено достоверное увеличение количества CD4+ лимфоцитов спустя 24 недели исследования, однако прирост клеток (по сравнению с пациентами 1-й группы) был менее значимым ($p < 0,05 - 0,01$) (см. табл. 2). Кроме того, к 24-й неделе количество CD4+ лимфоцитов у пациентов 1-й группы было достоверно выше, чем у пациентов 3-й и 4-й групп ($p < 0,05$ по критериям Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова и медианного хи-квадрат).

При анализе безопасности было установлено, что прием бНР в стандартной терапии курсом 24 недели ВИЧ-инфицированными больными в целом переносился хорошо.

За время наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами из исследования было выведено 7 человек. Из них у 4 пациентов №№038 (2-я группа), 079 (1-я группа), 086 (1-я группа), 098 (4-я группа), по мнению исследователей, НЯ, приведшее к выбытию из исследования, было вызвано приемом EFV (табл. 3). У двух пациентов отметили появление сыпи аллергического характера, одного беспокоила тошнота и снижение аппетита и одного – слабость, головокружение, нарушения сна.

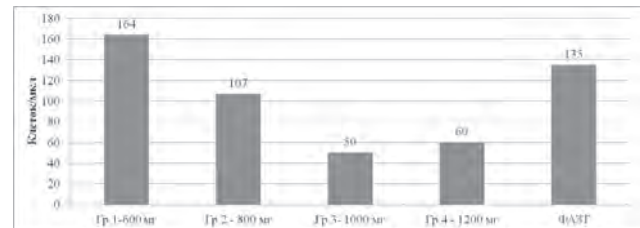


Рис. 3. Распределение больных ВИЧ-инфекцией по приросту количества CD4+ лимфоцитов (по медиане) через 24 недели исследования в зависимости от схемы терапии

Таблица 2

Динамика количества CD4+T-лимфоцитов в процессе лечения в зависимости от режима терапии (клеток/мкл)

Показатели/группы	Группа 1 – 600 мг	Группа 2 – 800 мг	Группа 3 – 1000 мг	Группа 4 – 1200 мг	Группа 5 – ФАЗТ
Исходно					
M ± SD	416,7±173,1	348,9±137,8	429,8±165,4	354,8±103,2	398,7±169,8
min÷max	170÷959	179÷734	247÷829	178÷614	143÷967
Median	383	333	354	329	355
12 недель лечения					
M ± SD	500,6±160,0	451,1±173,0	486,2±184,5	451,3±125,8	535,7±226,8
min÷max	261÷900	191÷947	238÷1092	221÷770	222÷1181
Median	445	454,5	462	419,5	477,5
24 недели лечения					
M ± SD	589,4±190,8***	488,9±150,0**	472,8±133,7*	468,3±186,1*	510,3±196,8
min÷max	268÷1039	230÷754	231÷746	251÷930	74÷1050
Median	592	495,5	462	420	490

*** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$.

Частота нежелательных явлений, приведших к отмене терапии в течение 24 недель исследования: связь с исследуемыми препаратами в зависимости от схемы лечения

Нежелательные явления/группы	6НР 600 мг	6НР 800 мг	6НР 1000 мг	6НР 1200 мг	ФАЗТ
Нарушения со стороны ЦНС, связанные с EFV, n (%)	0	1 (4%)	0	0	0
Сыпь аллергического характера, связанная с EFV, n (%)	2 (8%)	0	0	0	0
Тошнота и рвота, связанные с приемом EFV, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Анемия, возможно, связанная с 6НР, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Беременность, n (%)	0	0	0	1 (4%)	0
Отзыв информированного согласия, n (%)	0	0	0	0	1 (4%)
Всего выбыло из исследования, n (%)	2 (8%)	1 (4%)	0	3 (12%)	1 (4%)

Связь данных НЯ с приемом исследуемого препарата отсутствовала. Пациент 058 (группа 4) при снижении гемоглобина до 75 г/л (II степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — возможная) отказался от дальнейшего участия в исследовании, в связи с чем схема АРТ была отменена. От назначения новой схемы АРТ было решено воздержаться до купирования НЯ. При последующем наблюдении через 2 недели выявлено дальнейшее снижение гемоглобина до 46 г/л (IV степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — возможная). Одновременно в лабораторных анализах отмечено снижение тромбоцитов, эритроцитов и гематокрита (признаки прогрессирующей анемии) и повышение трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы (признаки токсического эффекта). Прием лекарственных препаратов, наркотических веществ и алкоголя отрицал. Был проведен курс эпоэтина-β 10000 ЕД 3 раза в неделю подкожно через день. К концу периода наблюдения содержание гемоглобина увеличилось до 128 г/л. Пациентка № 071 (4-я группа) была выведена из исследования в результате беременности на 7-м визите (16 недель исследования). Беременность завершилась родами путем кесарева сечения (по акушерским показаниям) на сроке 36 недель. Ребенок родился доношенным, 7/8 баллов по шкале Апгар. Врожденной патологии не выявлено. Женщина и новорожденный получили стандартный курс химиопрофилактики вертикального пути передачи ВИЧ. На сроке 2 месяцев жизни ДНК ВИЧ у ребенка не обнаружена. Пациент №110 (группа 5) добровольно отозвал информированное согласие, поскольку не мог соблюдать график визитов, предусмотренный протоколом исследования.

Среди других НЯ наиболее часто регистрировали нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), как правило, связанные с приемом EFV: головокружение (4%), головную боль (3,2%), снижение концентрации внимания (1,6%), сонливость (1,6%). Лишь у 1 пациента появление голов-

ной боли легкой степени исследователи связали с исследуемым препаратом. В 10 из 11 случаев НЯ со стороны ЦНС были легкой степени (в 1 случае средней степени тяжести), не требовали коррекции схемы АРТ или назначения дополнительной медикаментозной терапии и не были связаны с исследуемым препаратом. 4 пациента (3,2%) предъявляли жалобы на появление аллергической сыпи или кожного зуда (3 легкой степени и 1 средней степени тяжести), а еще 4 пациента (3,2%) — на чувство тошноты или рвоты легкой степени тяжести. У всех пациентов данные НЯ не были связаны с исследуемым препаратом и были успешно купированы после проведения соответствующей терапии.

Отклонения значений параметров анализа периферической крови и биохимического анализа крови были в 95,5% случаев 1 степени токсичности, не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями и регистрировались с одинаковой частотой у пациентов всех групп и не были связаны с исследуемой терапией. Колебания лабораторных показателей были разнонаправлены, и статистически и/или клинически значимых отличий между группами и дозами исследуемого препарата не отмечено. Наиболее часто регистрировали повышение уровня аминотрансфераз (17,6%) и гамма-глутамилтранспептидазы (14,4%), триглицеридов (8,8%), глюкозы (8%), холестерина (6,4%).

Не было отмечено ни одного случая проявлений гиперчувствительности к исследуемому препарату. Изменения значений показателей жизнедеятельности, потребовавших отмену исследуемого препарата (гемодинамика, частота дыхания и температура тела), а также значимых изменений на ЭКГ не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Заключение

Анализ результатов применения схемы АРТ, включавшей 6НР + ЗТС + EFV, показал высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапии (вне зависимости от суточной

дозы препарата бНР), не уступающую эффективности режима АРТ, содержащего ФАЗТ + ЗТС + EFV. Максимальные результаты вирусологической эффективности, как по первичной, так и по вторичным конечным точкам, получены у пациентов 1-й (600 мг/сутки препарата бНР) и 2-й групп (800 мг/сутки препарата бНР). Более чем у 95,5% пациентов обеих групп через 24 недели терапии уровень РНК ВИЧ был < 50 копий/мл (в группе сравнения – 87,5%). Об иммунологической эффективности терапевтических режимов свидетельствовало увеличение медианы количества CD4+ лимфоцитов через 24 недели лечения у пациентов всех исследуемых групп. Максимальный результат увеличения медианы количества CD4+ лимфоцитов (164 клетки/мкл) был отмечен у пациентов 1-й группы (600 мг/сутки препарата бНР).

Все исследуемые режимы были безопасны: исследование завершили 94% больных, получавших бНР, и 96% – получавших ФАЗТ. У 6 из 7 пациентов, выбывших из исследования, отсутствовала связь НЯ с исследуемым препаратом. Лишь у 1 больного (1%), получавшего максимальную суточную дозу бНР (1200 мг), отмечено НЯ, возможно, связанное с исследуемым препаратом и приведшее к отмене лечения.

Выводы

1. Эффективность и безопасность всех режимов АРТ не зависела от суточной дозы препарата бНР и была сопоставима со схемой сравнения, включавшей ФАЗТ.
2. Максимальный вирусологический и иммунологический ответ через 24 недели терапии был достигнут у пациентов, получавших препарат бНР в дозе 600 мг/сутки в составе схемы АРТ.
3. Препараты бНР рекомендуются для проведения исследования III фазы в суточной дозе 600 мг в составе схемы АРТ.

Литература

1. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017. (Клинический протокол) / В.В. Покров-

ский [и др.]. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6, Приложение. – С. 1–80.

2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).

3. Кравченко, А.В. Фосфазид : монография / А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. – 208 с.

4. Хандажинская, А.Л. 5'-фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции / А.Л. Хандажинская, Е.А. Широкова // Acta Naturae, 2013; 5(3): 57-65. <https://socio.net.ru/d/spz:cyberleninka:22839:15529965/> <http://cyberleninka.ru/article/n/5-fosfonaty-azt-dostizheniya-i-perspektivy-v-lechenii-i-profilaktike-vich-infektsii>

5. Кравченко, А.В. Безопасность и переносимость препарата бНР у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРТ / А.В. Кравченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 7(4). – С. 64–73. – <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-64-73>

References

1. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T. N., Kanestri V. G., Shakhgildyan V. I., Kozyrina N.V., Buravtsova E. V., Narsiya R. S., Khokhlova O. N., Pokrovskaya, V. A., Efremova O. S., Konnov V. V., Kuimova U. A., Popova A. A., Voronin E. E., Afonina L. Yu., Vasilyeva I. A., Zimina V. N. National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV-infection 2017. (The clinical Protocol). Epidemiology and infectious diseases. The actual issues. - 2017.-No. 6, the Application. - 1-80 p. (Rus.)

2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).

3. Kravchenko A. V., Galegov G. A., Kanestri V. G. // Monograph "PHOSPHAZIDE" // -M.: publishing house "MEDPRAKTIKA-M", 2017, 208 p. (Rus.)

4. Khandazhinskaya A. L., Shirokova E. A. 5' - phosphonates A: achievements and prospects in the treatment and prevention of HIV infection. Acta Naturae, 2013; 5(3): 57-65. <https://socio.net.ru/d/spz:cyberleninka:22839:15529965/> <http://cyberleninka.ru/article/n/5-fosfonaty-azt-dostizheniya-i-perspektivy-v-lechenii-i-profilaktike-vich-infektsii>

5. Kravchenko A.V., Sizova N. In. Minayeva S. V., Moshkovich G. F., Ovsyannikova E. V., Petrova L. N. Safety and tolerability of бНР in adult HIV-infected patients who have not previously received art. HIV infection and immunosuppressive Disorders, 2015; 7(4): 64-73. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-64-73>

Авторский коллектив:

Кравченко Алексей Викторович – ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: kravchenko@hiv-russia.ru

Сизова Наталья Владимировна – заведующий поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-25, e-mail: Natalia_v_sizova@mail.ru

Минаева Стелла Валерьевна – заместитель главного врача по медицинской части Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(831)436-01-30, e-mail: aidsnn@yandex.ru

Козырев Олег Анатольевич – главный врач Волгоградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(8442)72-38-51, e-mail: volghiv@mail.ru

Нагимова Фирая Идиятуловна – заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел.: 8(843)236-94-36, e-mail: nagimova@list.ru

Ефремова Оксана Станиславовна – научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-0518, e-mail: ks517@yandex.ru

Гусев Денис Александрович – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Овсянникова Елена Владимировна – специалист по клиническим исследованиям ЗАО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ»; тел.: 8(495)414-66-89, e-mail: ovsyannikova.ev@gmail.com