

УДК 615-038+616.98

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА 6НР У ВЗРОСЛЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ АРВТ

¹ А.В.Кравченко, ² Н.В.Сизова, ^{3,6} С.В.Минаева, ³ Г.Ф.Мошкович, ⁴ Е.В.Овсянникова, ^{2,5} Л.Н.Петрова¹ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия² Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия³ Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия⁴ Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ, Москва, Россия⁵ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия⁶ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

THE SAFETY AND TOLERANCE OF 6HP IN ADULT TREATMENT-NAIVE HIV PATIENTS

¹ A.V.Klavchenko, ² N.V.Sizova, ^{3,6} S.V.Minayeva, ³ G.F.Moshkovich, ⁴ Ye.V.Ovsiannikova, ^{2,5} L.N.Petrova¹ Rospotrebnadzor Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia² Saint-Petersburg Centre for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia³ Nizhegorodskiy Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Nizhniy Novgorod, Russia⁴ AZT Production-and-Commerce Association, Moscow, Russia⁵ Institute of Experimental medicine, Saint-Petersburg, Russia⁶ Nizhniy-Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Целью исследования была оценка безопасности и переносимости препарата 6НР при курсовом приеме у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Исследование 6НР-1-2013 — 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 антиретровирусную терапию. В исследование было включено 75 больных с ВИЧ-инфекцией, у которых была установлена 3 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 уровня вирусной нагрузки у пациентов групп: 2, 4 и 5 было достоверно больше, чем у пациентов группы 1 ($p < 0,05$). Также у пациентов всех групп было обнаружено увеличение медианы количества CD4-лимфоцитов. При анализе безопасности было установлено, что при курсовом (5 недель) пероральном приеме больными с ВИЧ-инфекцией переносимость исследуемого препарата была хорошей. Не установлена связь частоты и степени тяжести тех или иных нежелательных явлений с суточной дозой и кратностью приема исследуемого препарата. Развитие побочных действий отметили у 53,3% больных, причем в 90% случаев нежелательные явления 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 с ВИЧ-инфекцией в составе схемы комбинированной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРВТ, НИОТ, 6НР.

The safety, tolerance and potential therapeutic benefits of 6HP were assessed upon its use in treatment courses provided to ART-naïve adult HIV patients within the framework of Phase I randomized single-blinded trial 6HP-1-2013. Study group included 75 HIV patients referred to the third subclinical stage of HIV infection. The patients were randomized into five groups, each comprising 15 subjects. 6HP was administered per os twice daily at the dose 600 mg in Group 1 and 800 mg in Group 2 and once daily at the dose 1200 mg in Group 3, 1600 mg in Group 4, and 2000 mg in Group 5. Treatment courses

lasted for 35 days. After they were completed, significant decreases in HIV RNA ($\log_{10}$ copies/mL) were found in all groups ($p < 0,05$). The decreases were significantly more pronounced in Groups 2, 4, and 5 than in Group 1 ($p < 0,05$). In all groups, CD4 cell counts medians were found to increase. Drug tolerance under the conditions of the above therapeutic regimen was estimated as good. No associations were found between the rates and severities of adverse events and the doses and administration regimens of 6HP. The adverse events were detected in 53,3% of patients. In 90% of the cases, the events were mild and did not necessitate an additional therapy. 6HP administration once daily combined with other ART drugs was recommended for further clinical studies.

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

Введение. В настоящее время благодаря эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) достигается полный контроль репликации ВИЧ, в результате чего заболевание не прогрессирует, сохраняется трудоспособность пациентов, улучшается качество и увеличивается продолжительность их жизни [1]. Поскольку больные с ВИЧ-инфекцией вынуждены принимать антиретровирусные препараты (АРВП) пожизненно, разработка и внедрение в клиническую практику новых препаратов с выраженной противовирусной активностью и низкой токсичностью пролонгированного действия позволяют увеличить приверженность пациентов к лечению и, таким образом, повысить его эффективность [3–8].

Создание нового препарата 6НР из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) явилось результатом поиска эффективного и хорошо переносимого АРВП пролонгированного действия [5, 6].

Ранее эффективность отечественного прототипа препарата этой группы (фосфазид/никавир) была доказана в ряде исследований, проведенных во многих клиниках РФ [9–14, 16].

6НР (аммоний 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбомоилфосфонат) является модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина. 6НР, при пероральном приеме, гидролизруется до активного метаболита — 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидин (AZT)), который проникает в клетку фосфорилируется под действием клеточных ферментов до азидотимидинтрифосфата, что приводит к ингибированию синтеза вирусной ДНК [7].

На этапе доклинических исследований было установлено, что 6НР обладает выраженной антиретровирусной активностью, низкой цитотоксичностью и высоким химиотерапевтическим индексом [5, 6]. Были определены фармакокинетические параметры препарата и показано, что 6НР является пролекарством AZT пролонгированного действия [5, 6].

На основании данных по изучению острой токсичности (мыши, крысы) и результатов хронических экспериментов (крысы, собаки) было установлено, что 6НР является малотоксичным препаратом. Среднесмертельные дозы при однократном введении в желудок мышам и крысам составляли более 40 г/кг [5, 6].

При длительном внутрижелудочном введении 6НР, как в виде субстанции, так и в готовой форме, препарат хорошо переносился и не влиял на функциональное состояние основных органов и систем организма подопытных животных, а также на гематологические показатели. Отсутствие токсических повреждений внутренних органов и местнораздражающего действия было подтверждено результатами патоморфологических исследований.

В тестах *in vivo* было установлено, что 6НР не обладает мутагенностью. Также препарат не обладает аллергизирующими свойствами, иммунотоксичностью, эмбриотоксичностью и тератогенностью, не влияет на репродуктивную функцию животных [5, 6].

Клиническое изучение однократного приема 6НР с эскалацией дозы на 30 здоровых добровольцах также показало хорошую его переносимость и безопасность [8]. За время наблюдения за добровольцами было выявлено 14 случаев клинического проявления нежелательных явлений (НЯ). В 7 случаях на фоне приема препарата развивались отклонения лабораторных показателей (один случай лимфоцитоза, два случая эозинофилии и 4 случая повышения креатинфосфокиназы на фоне выраженной физической нагрузки). Связь с препаратом была расценена как сомнительная. Все НЯ расценены как легкие, несерьезные и не требующие назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Колебания лабораторных показателей были разнонаправленными, и статистически и/или клинически значимых отличий между группами не отмечено.

Случаев нежелательных явлений 2–4-й степени и, таких, которые могли быть расценены врачом-

исследователем как серьезные НЯ, отмечено не было [8].

Также были получены фармакокинетические параметры 6НР, которые подтвердили результаты доклинических исследований, что указывает на пролонгацию его фармакологического действия и возможность применения один раз в сутки [5, 6].

Целью настоящего исследования была оценка безопасности и переносимости препарата 6НР при курсовом приеме у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ.

Материалы и методы исследования. Исследование 6НР-1-2013 — 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 АРВТ.

В исследование было включено 75 больных с ВИЧ-инфекцией, у которых установлена 3 субклиническая стадия ВИЧ-инфекции (по классификации В.И.Покровского) [1]. Согласно Российским протоколам диспансерного наблюдения и лечения больных с ВИЧ-инфекцией (2013) ни один из больных не имел клинических показаний для назначения АРВТ [4].

В соответствии с протоколом 6НР-1-2013 исследование было проведено в двух центрах: Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и Нижегородском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Перед началом работы, по протоколу, в исследовательских центрах от Независимого этического комитета было получено письменное одобрение протокола исследования и других необходимых документов. Исследование проходило с апреля по декабрь 2014 года. Организатор исследования — ЗАО «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ» при финансовой поддержке Минпромторга РФ в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Основными критериями включения пациентов в исследование были:

- серологически подтвержденная ВИЧ-инфекция (методами ИФА и иммунного блоттинга);
- возраст (18–50 лет);
- стадия ВИЧ-инфекции (3, 4А);

— количество CD4-лимфоцитов (от 200 до 500 клеток/мкл);

— уровень РНК ВИЧ в крови (более 1000 копий/мл);

— письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании;

— отсутствие ранее проводимой антиретровирусной терапии, в том числе для профилактики перинатального пути передачи ВИЧ.

В исследование включали как мужчин, так и женщин, при условии, что женщины должны находиться в периоде менопаузы или согласны применять методы контрацепции. В исследование не включали больных, имевших в анамнезе данные об активном или клинически значимом гепатите в течение предыдущих 6 месяцев, включая хроническую инфекцию, вызванную вирусами гепатита В и С (пациенты с положительным результатом HBsAg и HCV).

В исследование были включены 47 мужчин и 28 женщин. Средний возраст участников исследования составил $33,6 \pm 1,0$ года. Пациенты были рандомизированы в пять групп в соотношении 1:1:1:1:1 (по 15 человек в каждой группе). Исходные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1. По исходным показателям пациенты всех групп существенно не различались.

Пациенты группы 1 принимали препарат 6НР в суточной дозе 1200 мг (по 600 мг 2 раза в сутки: утром натощак и вечером); группы 2 — в суточной дозе 1600 мг (по 800 мг 2 раза в сутки: утром натощак и вечером); группы 3 — в суточной дозе 1200 мг однократно: утром натощак; группы 4 — в суточной дозе 1600 мг однократно: утром натощак; группы 5 — в суточной дозе 2000 мг однократно: утром натощак. Исследуемый препарат 6НР применяли в виде капсул по 200 мг перорально, а также использовали капсулы плацебо. Продолжительность курсового приема (монотерапия 6НР) составила 35 дней. После завершения исследования пациентам, имевшим показания, по решению врача-исследователя, была назначена стандартная схема АРВТ.

Оценка эффективности терапии была проведена на основании результатов достижения первичной конечной точки — доля пациентов (для каждой исследуемой дозы), у которых отмечено снижение РНК ВИЧ:

- к 3-й неделе на величину $0,3 \log_{10}$ копий/мл и более;

— к 5-й неделе на величину $0,5 \log_{10}$ копий/мл и более.

Выбывших пациентов приравнивали к неудаче терапии. Также оценивали вторичные конечные точки исследования:

— абсолютные значения и изменение по сравнению с исходным уровнем содержания РНК ВИЧ в плазме крови;

Приверженность больного к 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

Таблица 1

Основные характеристики пациентов до начала исследования

Показатели, $M \pm SD$	Группы				
	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)	4 (n=15)	5 (n=15)
Пол, м/ж	9/6	8/7	9/6	13/2	8/7
Возраст, годы	$29,1 \pm 6,6$	$34,2 \pm 6,1$	$36,3 \pm 6,8$	$33,0 \pm 6,2$	$36,7 \pm 6,1$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,0 \pm 0,6$	$7,3 \pm 1,9$	$5,7 \pm 1,7$	$5,6 \pm 1,1$	$6,5 \pm 1,9$
Гемоглобин, г/л	$142,2 \pm 21,3$	$140,8 \pm 8,8$	$147,5 \pm 20,1$	$141,9 \pm 15,6$	$146,1 \pm 15,0$
Билирубин, мкмоль/л	$13,1 \pm 5,1$	$15,1 \pm 7,0$	$15,8 \pm 4,6$	$14,2 \pm 2,9$	$14,1 \pm 4,3$
АЛТ, ед/л	$32,8 \pm 25,0$	$25,2 \pm 16,1$	$25,7 \pm 12,8$	$25,4 \pm 12,4$	$35,5 \pm 24,3$
РНК ВИЧ, копий/мл (медиана)	4,13	4,48	4,51	4,58	4,28
CD4-лимфоциты, клеток/мкл (медиана)	404	408	357	360	419

— изменение количества CD4-лимфоцитов клеток от исходных значений.

Для оценки безопасности и переносимости учитывали частоту и тяжесть НЯ, их связь 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 выбывали из исследования в связи с нежелательными явлениями.

Забор крови для проведения общего и биохимического анализов, определения уровня РНК ВИЧ (методом количественной ПЦР) проводили утром натощак, за 15–30 минут до приема препарата в 1, 7, 14, 21, 28 и 35-й дни исследования. Также в эти визиты осуществляли оценку клинического состояния здоровья ВИЧ-инфицированного больного, включавшую физикальный осмотр и показатели жизнедеятельности организма. Определение количества CD4-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на визите первого дня и на последнем визите исследования.

Для выявления беременности у ВИЧ-инфицированных женщин определяли β -ХГЧ в моче на визите первого дня и визите 35-го дня или при прерывании терапии. Общий анализ мочи исследовали в 1, 14 и 35-й дни.

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.

Отклонений от протокола, потребовавших исключения пациентов из исследования, зафиксировано не было. 5 больных были досрочно исключены из протокола. Пациент 01Г408 исключен из исследования в связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции и прогрессирующей тромбоцитопенией (в последующем у пациента выявлен туберкулез лимфатических узлов). Пациент 01Г501 не закончил полностью исследование в связи с полученной травмой в ДТП после 14-го дня исследования. Пациент 02Г101 исключен из исследования на 12-е сутки в связи с обострением тиреоидита (впервые выявлен). Пациент 02Г107 выведен из исследования на 6-е сутки после начала приема исследуемого препарата в связи с развитием выраженного аллергического дерматита. Пациент 02Г305 отказался от приема исследуемого препарата (по независящим причинам) на 22-е сутки исследования.

Полученные результаты были сведены в таблицы, рассчитаны показатели обобщающей статистики (количество данных, количество пропущенных данных, среднее, стандартное отклонение, медиана,

минимальные и максимальные значения). Результаты исследования были обобщены при помощи дискретных групп, в которых представлены частота случаев и процентное соотношение.

Результаты и их обсуждение. Через 21 день курсового приема 6НР во всех исследуемых группах было обнаружено снижение уровня РНК ВИЧ (по медиане) (рис., табл. 2). Максимальный результат был достигнут у пациентов группы 5 с однократным суточным приемом 6НР в дозе 2000 мг, где

ственно. Также в этих группах отмечалось снижение вирусной нагрузки на $0,5 \log_{10}$ копий/мл и более у 60% (группа 2) и 71,4% (группа 5) пациентов. В группе 1 к 35-му дню курсового приема 6НР отмечено увеличение уровня медианы РНК ВИЧ на $0,06 \log_{10}$ копий/мл, а количество пациентов, ответивших снижением уровня РНК ВИЧ на $0,5 \log_{10}$ копий/мл, составило только 23,1%.

У пациентов всех групп было выявлено увеличение медианы количества CD4-лимфоцитов через

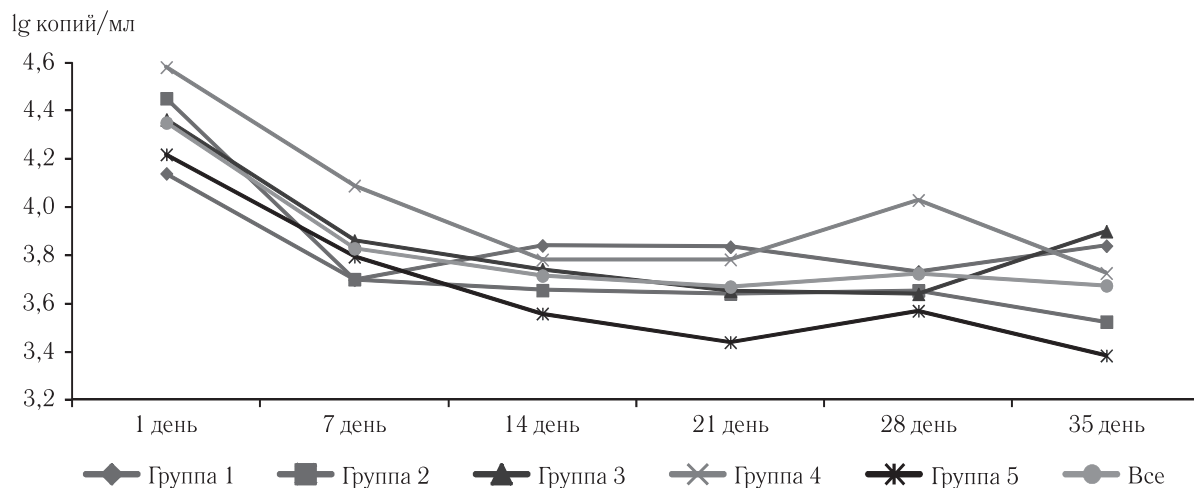


Рисунок. Динамика снижения уровня РНК ВИЧ в процессе исследования у пациентов различных групп ($\log_{10}$ копий/мл).

снижение по медиане составило $0,87 \log_{10}$ копий/мл. Хорошие результаты были достигнуты в группах 2, 3, 4, где снижение по медиане составило от $0,65$ до $0,77 \log_{10}$ копий/мл (см. табл. 2). В группе 1 также отмечалось снижение медианы до $0,28 \log_{10}$ копий/мл. Количество пациентов, ответивших на курсовой прием 6НР снижением уровня РНК ВИЧ на $0,3 \log_{10}$ копий/мл к 21-му дню, составило от 46,1 до 86,7%. Наилучшие результаты в группе 2 с двукратным приемом препарата 6НР в суточной дозе 1600 мг, где количество ответивших составило 86,7%, а также в группе 3 с однократным приемом препарата 6НР в суточной дозе 1200 мг и в группе 5 с однократным приемом препарата 6НР в суточной дозе 2000 мг (количество ответивших составило 85,7% в обеих группах). Минимальное количество пациентов, ответивших на курсовой прием 6НР снижением уровня РНК ВИЧ на $0,3 \log_{10}$ копий/мл к 21-му дню, было в группе 1 с двукратным приемом препарата 6НР в суточной дозе 1200 мг — 46,1%.

Через 35 дней курсового приема исследуемого препарата наилучший результат получен у больных групп 2 и 5, где отмечено снижение медианы уровня РНК ВИЧ на $0,72$ и $0,98 \log_{10}$ копий/мл соответ-

ственно. Также в этих группах отмечалось снижение вирусной нагрузки на $0,5 \log_{10}$ копий/мл и более у 60% (группа 2) и 71,4% (группа 5) пациентов. В группе 1 к 35-му дню курсового приема 6НР отмечено увеличение уровня медианы РНК ВИЧ на $0,06 \log_{10}$ копий/мл, а количество пациентов, ответивших снижением уровня РНК ВИЧ на $0,5 \log_{10}$ копий/мл, составило только 23,1%.

У пациентов всех групп было выявлено увеличение медианы количества CD4-лимфоцитов через 35 дней после начала терапии исследуемым препаратом. Максимальный прирост количества CD4-лимфоцитов (по медиане) обнаружен у больных групп 3 и 5 — на 33 и 27,5 клеток/мкл соответственно. Однако динамика значений CD4-лимфоцитов не имела достоверных различий по группам ($p > 0,05$).

Таким образом, монотерапия 6НР в течение 35 дней была эффективна. Наибольший вирусологический ответ был получен у больных группы 2 (800 мг $\times$ 2 раза/сутки), группы 4 (1600 мг $\times$ 1 раз/сутки) и группы 5 (2000 мг $\times$ 1 раз/сутки).

В течение всего периода исследования было выявлено 40 НЯ (53,3%), из которых 36 (90%) были легкой степени тяжести (табл. 3, 4). Не было обнаружено связи частоты и степени тяжести тех или иных НЯ с суточной дозой и кратностью приема исследуемого препарата.

У одного пациента на 10-е сутки от начала приема диагностировали подострый тиреоидит средней тяжести. На 12-е сутки прием исследуемого препарата прекращен, пациент госпитализирован, назначено лечение: преднизолон по 5 мг в сутки по схеме, омез 20 мг в сутки, коронал 5 мг в сутки. НЯ было расценено как тяжелое, не связанное с приемом исследуемого препарата. У другого

Таблица 2

Динамика уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов в процессе терапии в зависимости от суточной дозы и кратности приема исследуемого препарата

Показатели/группы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
РНК ВИЧ (lg копий/мл)					
До лечения					
М±SD	4,16±0,67	4,40±0,75	4,34±0,78	4,58±0,74	4,22±0,68
(min-max)	(3,0-5,2)	(3,15-5,45)	(3,18-5,76)	(3,32-5,74)	(3,16-5,33)
Медиана	4,13	4,48	4,51	4,58	4,28
21 день лечения					
М±SD	3,84±0,89	3,64±0,73	3,59±0,89	3,78±1,12	3,44±0,91
(min-max)	(2,7-5,11)	(1,76-4,61)	(1,76-4,97)	(1,76-5,58)	(1,90-4,85)
Медиана	3,85	3,81	3,86	3,81	3,41
Снижение 1-21 дни					
М±SD	-0,32±0,22	-0,76±0,02	-0,75±0,11	-0,80±0,38	-0,78±0,23
(min-max)	(-1,11-0,36)	(-3,69-,-22)	(-1,63- -0,03)	(-3,02-0,16)	(-1,51-0,18)
Медиана	-0,28	-0,67	-0,65	-0,77	-0,87
Снижение >0,3 lg (%)	46,1%	86,7%	85,7%	64,3%	85,7%
35 дней лечения					
М±SD	3,84±0,93*	3,52±0,89*	3,90±0,82*	3,73±0,97*	3,38±0,98*
(min-max)	(2,3-5,3)	(1,76-4,65)	(2,63-5,61)	(1,91-5,4)	(1,7-4,92)
Медиана	4,19	3,76	4,0	3,91	3,3
Снижение 1-35 дни					
М±SD	-0,32±0,26	-0,88±0,14**	-0,44±0,04	-0,85±0,23**	-0,84±0,30**
(min-max)	(-1,49-0,89)	(-3,5-0,1)	(-2,57-1,1)	(-1,9-0,14)	(-2,14-0,12)
Медиана	+0,06	-0,72	-0,51	-0,67	-0,98
Снижение >0,5 lg (%)	23,1%	60%	46,1%	46,1%	71,4%
CD4-лимфоциты (клеток/мкл)					
До лечения					
М±SD	409,5±92,8	403,8±98,7	356,5±68,9	369,4±72,7	428,4±74,1
(min-max)	(256-580)	(207-587)	(264-480)	(228-470)	(308-648)
Median	404	408	357	360,5	419
35 дней лечения					
М±SD	388,8±88,4	395,3±97,1	369,8±81,8	389,1±78,6	449,4±52,6
(min-max)	(248-516)	(192-600)	(243-4525)	(297-547)	(333-534)
Медиана	416	410	390	378,5	446,5
Динамика по медиане	+12	+2	+33	+18	+27,5

* p<0,05 с уровнем РНК ВИЧ до начала исследования; ** p<0,05 с группой 1.

Таблица 3

Частота встречаемости нежелательных явлений в группах по степени тяжести

Степень тяжести	Выявленные случаи нежелательных явлений				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Слабая (1 степень)	5 (7,0%)	8 (8,4%)	8 (8,4%)	7 (9,9%)	8 (8,4%)
Умеренная (2 степень)	1 (1,4%)	0	0	0	1 (1,4%)
Тяжелая (3 степень)	1 (1,4%)	0	0	1 (1,4%)	0
Угрожает жизни (4 степень)	0	0	0	0	0
Смерть (5 степень)	0	0	0	0	0

пациента с первого дня исследования наблюдали прогрессирующую тромбоцитопению ($140 \times 10^9/\text{л}$ на скрининге), обусловленную прогрессированием ВИЧ-инфекции. Пациент был исключен из исследования, в последующем у него установлен диагноз «туберкулез». Врачом-исследователем НЯ было

расценено как тяжелое ($76 \times 10^9/\text{л}$), не связанное с исследуемым препаратом.

В одном случае больной на 4-е сутки от начала приема БНР начал предъявлять жалобы на выраженный зуд и гиперемии перианальной области. На 6-е сутки от начала исследования прием БНР

Таблица 4

Распределение пациентов по спектру и степени тяжести нежелательных явлений

Нежелательные явления	Степень тяжести		
	Слабая (1 степень)	Умеренная (2 степень)	Тяжелая (3 степень)
Тошнота	5 (7,0%)	0	0
Снижение аппетита	2 (2,8%)	0	0
Сонливость	5 (7,0%)	0	0
Общая слабость	3 (4,2%)	0	0
Прогрессирующая тромбоцитопения	0	0	1 (1,4%)
Аллергический дерматит перианальной области	0	1 (1,4%)	0
Подострый тиреоидит средней тяжести	0	0	1 (1,4%)
Токсический гепатит	0	1 (1,4%)	0
Повышение артериального давления	2 (2,8%)		
Тахикардия	1 (1,4%)		
Снижение уровня гемоглобина	8 (8,4%)	0	0
Повышение содержания эозинофилов	0	1 (1,4%)	0
Повышение уровня креатинфосфокиназы	6 (8,4%)	0	0
Повышение уровня амилазы	1 (1,4%)		
Повышение уровня креатинина	1 (1,4%)		
Повышение уровня глутамилтрансферазы	1 (1,4%)		
Протенинурия	1 (1,4%)		

был прекращен. У пациента диагностирован аллергический дерматит перианальной области. Рекомендовано: половой покой, соблюдение диеты, прием цетрина 10 мг по 1 таблетке в сутки, местно — ауротин (мазь) 2 раза в сутки в течение 7 дней. НЯ было расценено как умеренной степени тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — сомнительная.

По результатам биохимического анализа крови, у одного пациента на 35-й день приема исследуемого препарата было зафиксировано повышение уровня аминотрансфераз: АЛТ — 889 ед/л и АСТ — 1521 ед/л. При проведении контрольного биохимического анализа крови через семь дней (без лечения) уровень ферментов составил: АЛТ — 92 ед/л и АСТ — 33 ед/л. Данное НЯ было расценено как умеренной степени тяжести, не связанное с исследуемым препаратом, поскольку накануне теста у пациента был контакт с токсичными строительными смесями (см. табл. 4).

Пять человек отмечали появление легкой тошноты, которая у двух пациентов сопровождалась снижением аппетита. У всех пациентов нежелательные явления к концу 3-й недели прошли самостоятельно и были расценены как несерьезные, легкой степени, возможно связанные с приемом исследуемого препарата. Еще 5 пациентов предъявляли жалобы на чувство сонливости в течение дня, которое прошло самостоятельно в течение

первой недели исследования. Данное НЯ было расценено как несерьезное, легкой степени тяжести, связь с приемом исследуемого препарата — сомнительная. Трех больных беспокоила слабость, прошедшая самостоятельно к 16-му дню наблюдения. В первые сутки после приема 6НР у двух пациентов регистрировали повышение артериального давления и у одного пациента — тахикардию. НЯ прошли самостоятельно у всех пациентов. По мнению врача-исследователя, эти изменения могли быть связаны с нервным стрессом в связи с вхождением пациента в исследование, на фоне переживаний из-за установленного диагноза ВИЧ-инфекции. НЯ были расценены как несерьезные, легкой степени тяжести, а связь с приемом исследуемого препарата — сомнительная.

У 8 пациентов регистрировали снижение уровня гемоглобина, которое не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями и было расценено как легкое, несерьезное, а связь с приемом исследуемого препарата — сомнительная. В 6 случаях имело место повышение уровня креатинкиназы. Во всех случаях это было связано с интенсивными физическими нагрузками (занятия силовыми видами спорта и тяжелой физической работой). После проведения повторного тестирования показатели уровня креатинкиназы пришли к значениям физиологической нормы. Другие изменения лабораторных показателей были легкой степени тяже-

сти, не связанные с приемом исследуемого препарата и не требующие коррекции.

Таким образом, переносимость препарата 6НР была хорошей, поскольку 90% НЯ были легкой степени выраженности и в большинстве случаев не были связаны с исследуемым препаратом. В связи с развитием НЯ из исследования досрочно выбыли 3 участника, при этом в двух случаях связь с приемом исследуемого препарата отсутствовала, а в одном случае была расценена как сомнительная. Всего у 4 больных (5,3%) были зарегистрированы НЯ средней степени тяжести (2 пациента) и тяжелые (2 пациента), при этом в 3-х случаях связь с исследуемым препаратом отсутствовала, а в одном случае была сомнительной. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости исследуемого препарата в целом.

Заключение. Результаты проведенного исследования монотерапии 6НР убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности исследуемого препарата. Так, в ходе курсового приема препарата 6НР в течение 35 дней имело место снижение уровня РНК ВИЧ ($\log_{10}$ копий/мл) во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). При анализе первичной конечной точки наилучшие результаты к 3-й неделе были достигнуты в группах 2, 3, 4 и 5, в которых доля ответивших на лечение пациентов была выше по сравнению с группой 1. Данная тенденция сохранялась и через 5 недель курсового приема. Сравнительный анализ динамики содержания РНК ВИЧ (lg копий/мл) показал, что снижение уровня вирусной нагрузки у пациентов групп 2, 4 и 5 было достоверно больше, чем у пациентов группы 1 ($p < 0,05$).

При сравнении первичной конечной точки на 3-й и 5-й неделях в группах с разной кратностью приема 6НР установлено, что количество ответивших на лечение пациентов при однократном приеме суточной дозы 1200 мг (группа 3) в два раза больше, чем количество пациентов с двукратным приемом в той же суточной дозе (группа 1). В группах с суточным приемом 1600 мг 6НР количество ответивших на лечение пациентов было больше уже при двукратном приеме (группа 2). Однако отмеченная тенденция носила менее выраженный характер, при этом существенных отличий в снижении уровня РНК ВИЧ (по медиане) в группах 2 и 4 выявлено не было. Также не было получено

статистически значимых отличий в динамике уровня РНК ВИЧ между пациентами групп 2 и 4 ($p > 0,05$). Через 35 дней после начала терапии исследуемым препаратом у пациентов всех групп было обнаружено увеличение медианы количества CD4-лимфоцитов, которое, однако, было статистически незначимо ($p > 0,05$). Следовательно, однократный суточный прием 6НР является не менее эффективным по сравнению с двукратным суточным приемом препарата.

При анализе безопасности было установлено, что при курсовом (5 недель) пероральном приеме больными с 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. До завершения протокола из исследования выбыли только 5 пациентов (6,7%), из которых трое больных (4%) вследствие развития НЯ. В двух случаях связь НЯ с исследуемым препаратом отсутствовала, а в одном была сомнительной.

В 21-м случае на фоне приема исследуемого препарата были зарегистрированы отклонения значений лабораторных показателей без каких-либо клинических проявлений. После проведения повторных исследований значения показателей были в пределах физиологической нормы. Все НЯ были расценены как легкие и не требующие назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Не было отмечено ни одного случая развития серьезного НЯ и реакции гиперчувствительности к исследуемому препарату, не регистрировали изменений значений показателей жизнедеятельности (гемодинамика, частота дыхания и температура тела) или значимых изменений на ЭКГ, потребовавших отмены исследуемого препарата.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. В.В.Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.

2. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe* (Version 8.0; October, 2015) // European AIDS Clinical Society. — URL: <http://www.eacsociety.net>.
3. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) April 8, 2015. — URL: (Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 11/30/2015).
4. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Конов А.С., Конов В.В., Голиусова М.А., Ефремова О.С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2013 // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 6, Приложение: 1–52. — 32 с.
5. Khandazhinskaya A., Matyugina E., Shirokova E. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects // *Expert Opinion Drug Metab. Toxicol.* — 2010. — Vol. 6, № 6. — P.1–14.
6. Хандажинская А.Л., Широкова Е.А. 5'-Фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции // *Acta Naturae*. — 2013. — Т. 5, № 3 (18). — С. 57–65.
7. Khandazhinskaya A.L., Yanvarev D.V., Jasko M.V., Shipitsin A.V., Khalizev V.A., Shram S.I., Skoblov Y.S. 5'-Aminocarbonyl phosphonates as new zidovudine depot forms: antiviral properties, intracellular transformations, and pharmacokinetic parameters // *Drug Metab. Dispos.* — 2009. — Vol. 37, № 3. — P. 494–501.
8. Отчет о клиническом исследовании препарата 6НР по Протоколу № 6НР-1–2011. Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата 6НР у здоровых добровольцев при однократном введении. ЗАО «Ассоциация АЗТ», Москва. 2013. — Разрешение МЗ № 932. — С. 597.
9. Пантелеев А.М., Голиусова М.Ю., Кабанова В.И. Результаты применения фосфазида (никавира) у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 75–79.
10. Сизова Н.В., Губа З.В., Торопов С.Э., Захарова Н.Г., Рахманова А.Г. ФОСФАЗИД — отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 45–54.
11. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата фосфазид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, получавших лечение // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 64–72.
12. Сизова Н.В., Губа З.В., Ефимов Г.А., Фадеев К.А., Голиусова М.Ю., Степанова Е.В. Ретроспективный анализ применения отечественного препарата фосфазид у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 57–62.
13. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Результаты ретроспективного исследования применения фосфазида и азидотимидина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 5, № 1. — С. 90–96.
14. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Исследование применения фосфазида в альтернативных схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией ребенка // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 5, № 4. — С. 57–61.
15. Лисицина З.Н., Петрова Л.Н., Беляков Н.А., Прибытковский М.М., Симонян А.Р. Методика определения активного метаболита 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидина) в плазме крови путем высокоэффективной жидкостной хроматографии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 61–68.
16. Галегов Г.А. Фосфазид в лечении ВИЧ-инфекции на фоне протекающего хронического вирусного гепатита С и туберкулеза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 61–68.

References

1. *VICH-infekciya i SPID: nacionalnoe rukovodstvo* (HIV and AIDS: national leadership), Moscow: GEHOTAR-Media, 2013, 608 p.
2. <http://www.eacsociety.net>.
3. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
4. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Buravcova E.V., Shakhgil'dyan V.I., Kozihrina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Konov A.S., Konov V.V., Goliusova M.A., Efremova O.S., Popova A.A., *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy*, 2013, No 6, Prilozhenie: 1-52, 32 p.
5. Khandazhinskaya A., Matyugina E., Shirokova E. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects, *Expert Opinion Drug Metab. Toxicol*, 2010. vol. 6, No. 6. pp.1-14.
6. Khandazhinskaya A.L., Shirokova E.A., *Acta Naturae*, 2013, vol. 5, No. 3 (18), pp. 57-65.
7. Khandazhinskaya A.L., Yanvarev D.V., Jasko M.V. Shipitsin A.V., Khalizev V.A., Shram S.I., Skoblov Y.S., *Drug Metab. Dispos.*, 2009, vol. 37, No. 3, pp. 494-501.

8. Otchet, ZAO Associaciya AZT, Moskva, 2013, pp. 597.
9. Panteleev A.M., Goliusova M.Yu., Kabanova V.I., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 2, pp. 75-79.
10. Sizova N.V., Guba Z.V., Toropov S.Eh., Zakharova N.G., Rakhmanova A.G., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 2, pp. 45-54.
11. Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G., Gankina N.Yu., Serebrovskaya L.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 2, pp. 64-72.
12. Sizova N.V., Guba Z.V., Efimov G.A., Fadeev K.A., Goliusova M.Yu., Stepanova E.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 57-62.
13. Moshkovich G.F., Minaeva S.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 5, No 1, pp. 90-96.
14. Moshkovich G.F., Minaeva S.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012 vol. 5, No 4, pp. 57-61.
15. Lisicina Z.N., Petrova L.N., Belyakov N.A., Pribihtkovskiy M.M., Simonyan A.R., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 2, pp. 61-68.
16. Galegov G.A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 3, pp. 61-68.

Статья поступила 11.08.2015 г.

Контактная информация: Кравченко Алексей Викторович, e-mail: kravtchenko@hivrusia.net

Коллектив авторов:

Кравченко Алексей Викторович — д.м.н., профессор, в.н.с. СНИО ЭП СПИД ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2. (495) 366-05-18;
Сизова Наталия Владимировна — д.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; зав. поликлиническим инфекционным отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б, (812) 407-83-25, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru;
Минаева Стелла Валерьевна — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ Нижегородской области «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 20/3 лит. Е, (831) 436-01-30, e-mail: mistella@yandex.ru;
Мошкочев Григорий Федорович — главный врач ГБУЗ Нижегородской области «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 20/3 лит. Е, (831) 436-41-35, e-mail: aidsnn@yandex.ru;
Овсянникова Елена Владимировна — к.м.н., специалист по клиническим исследованиям, Закрытое акционерное общество «Производственно-коммерческая Ассоциация АЗТ», Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А, (495) 414-66-89, e-mail: ovsyannikova.ev@gmail.com;
Петрова Людмила Николаевна — м.н.с. Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

**Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка на 2016 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина.— **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
«Пресса России». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2016 года (2 выпуска) — **950 руб.**