

УДК 615-038+616.98

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА 6НР У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (МОНОТЕРАПИЯ)

<sup>1,2</sup> Н.В.Сизова, <sup>1,2</sup> Т.С.Недодаева, <sup>1,2</sup> К.А.Фадеев, <sup>1</sup> Г.А.Ефимов, <sup>1</sup> А.А.Логвиненко, <sup>1,2</sup> З.Н.Лисицина, <sup>1,3</sup> Л.Н.Петрова

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Россия

<sup>3</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY OF 6HR MONOTHERAPY FOR HIV

<sup>1,2</sup> N.V.Sizova, <sup>1,2</sup> T.S.Nedodayeva, <sup>1,2</sup> K.A.Fadeyev, <sup>1</sup> G.A.Yefimov, <sup>1</sup> A.A.Logvinanko, <sup>1,2</sup> Z.N.Lisitsyna, <sup>1,3</sup> L.N.Petrova

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, 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 ВААРТ. 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 ВААРТ. В исследовании приняли участие 40 пациентов Санкт-Петербургского городского центра по профилактике и борьбе со СПИД. В процессе исследования было получено достоверное снижение количественной ПЦР ВИЧ ( $p < 0,01$ ) к 35-му дню исследования, а также был сделан вывод о хорошем профиле безопасности и переносимости препарата 6НР. Полученные в ходе проведенного исследования результаты позволили рекомендовать продолжение изучения антиретровирусного препарата 6НР.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВААРТ, НИОТ, 6НР.

The safety, tolerance and potential therapeutic benefits of 6HR were assessed upon treatment courses provided to ART-naïve adult HIV patients within the framework of Phase I randomized single-blinded trial 6HR-1-2013. Study group comprised 40 patients treated at Saint-Petersburg AIDS Center. By the 35th day of therapy, the results of quantitative PCR for HIV decreased significantly ( $p < 0,01$ ), and 6HR safety profile and tolerance were estimated as good. These findings warrant further studied of 6HR.

**Key words:** HIV infection, ART, NRTI, 6HR.

**Введение.** В течение четверти века ВИЧ-инфекция остается одной из основных угроз здоровью человечества [1]. Активное внедрение в практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило значительно сократить смертность от причин, связанных с ВИЧ, но также выявило новые проблемы, основной из которых остается токсичность антиретровирусных препаратов, применяемых в составе ВААРТ [1–3]. Особенно остро эта проблема стоит в сфере разработки безопасной нуклеозидной основы ВААРТ: существующие препараты немногочисленны, их фармакокинетические свойства требуют применения высоких дозировок в связи с особенностями фармакокинетики, а значит, отличаются достаточно высокой токсичностью (гематологиче-

ские эффекты, митохондриальная токсичность). Например, всего 0,3 % азидотимидина (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — НИОТ) внутриклеточно преобразуются в действующее вещество трифосфат. Несмотря на это, азидотимидин (AZT) занимает ведущее место по частоте использования в схемах первого ряда ВААРТ у пациентов в странах Восточной Европы.

Современные исследователи продолжают поиск и разработку так называемых депо-форм НИОТ (пролекарств), преобразующихся в организме в активное действующее вещество, позволяя уменьшить его токсичность [4]. Примером таких депо-форм НИОТ является и единственный отечественный антиретровирусный препарат — никавир (5'-Н-фосфонат-3'-азидо-3'-дезокситимидина нат-

риевая соль, или фосфазид). Никавир лицензирован и применяется для лечения ВИЧ-инфекции в России с 1999 года. Проведенные в последующем клинические испытания по использованию фосфазид (фАЗТ) (как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной ВААРТ) показали его достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость [5–8]. Более того, в отличие от азидотимидина, применение никавира не приводит к выраженному угнетению гемопоэза и допустимо в сочетании с противовирусными препаратами для лечения хронического вирусного гепатита С и с противотуберкулезными препаратами [5–7]. С учетом перспективности применения пролекарств, исследователи разработали новую фосфонат депо-форму AZT — препарат 6НР (аммоний 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбамоилфосфонат).

Основной целью исследования явилась оценка безопасности и переносимости препарата 6НР при курсовом приеме у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, не получавших ВААРТ.

Дополнительными целями исследования была оценка потенциальной терапевтической пользы от приема препарата 6НР при курсовом приеме у ВИЧ-инфицированных больных, не получавших антиретровирусную терапию, и определение минимальной равновесной концентрации основного метаболита 6НР — AZT в крови у ВИЧ-инфицированных больных при курсовом приеме [9].

Исследуемый препарат: 6НР (химическое название: аммоний 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбамоилфосфонат) относится к фармакотерапевтической группе противовирусных (ВИЧ)-средств. Код АТХ: [J05AF], 6НР является аналогом пиримидинового нуклеозиды 2'-дезоксиряды — тимидина, одного из компонентов ДНК. Выпускается в виде капсулы 200 мг для приема внутрь желтого цвета, в составе капсулы: активное вещество: 6НР — 200 мг, вспомогательные вещества: кальция карбонат — 64 мг, аэросил — 1 мг [5–7].

**Материалы и методы исследования.** Исследование представляло собой рандомизированное, простое слепое (по дозе исследуемого препарата) I фазы, проспективное, клиническое испытание, которое проходило в поликлиническом инфекционном отделении, а также частично (три дня) в условиях стационара ГБУЗ «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Санкт-Петербурга.

Протокол исследования и другие документы предварительно одобрены Независимым этическим

комитетом. При первом посещении клиники врач-исследователь предоставлял пациенту с ВИЧ-инфекцией информацию об исследовании («Информационный листок добровольца» на русском языке). В беседе с пациентом на доступном для него уровне обсуждались основные положения, разъясняющие цель и методику исследования, регулирующие поведение пациента, его права и обязанности. Добровольцы имели достаточно времени на размышление относительно своего участия. Им была предоставлена возможность задать дополнительные вопросы, и даны исчерпывающие ответы. Пациенты (участники исследования) были проинформированы о том, что во время всего исследования они должны соблюдать стандартный режим: не подвергаться физической и психической нагрузкам, не употреблять спиртные напитки, кофеин- и ксантинсодержащие напитки и цитрусовые соки, а также не принимать никакие другие лекарственные препараты. В обязанности участников исследования также входило информирование врача-исследователя о любых изменениях режима и самочувствия во время и после приема исследуемого препарата.

Процедура скрининга выполнялась амбулаторно. На начало проведения дозирования и фармакокинетической части исследования пациенты госпитализировались на три дня в отдельную палату стационара Санкт-Петербургского центра СПИД. Последующее наблюдение велось амбулаторно.

В скрининге перед включением в исследование приняли участие 50 мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», не получавшие ранее антиретровирусной терапии, 40 из которых в соответствии с критериями включения/невключения, были рандомизированы в пять групп в зависимости от кратности и количества принимаемой дозы исследуемого препарата (табл. 1).

Безопасность и переносимость препарата 6НР оценивались по факту регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также по степени их выраженности (по классификации СТСАЕ).

Потенциальная терапевтическая эффективность оценивалась по изменению уровня РНК ВИЧ в плазме крови (методом количественного определения ПЦР) на 3-й и 5-й неделях исследования. Также проанализирована динамика числа CD4-лимфоцитов (методом проточной цитометрии) на 5-й неделе исследования.

Концентрация AZT определялась с использованием методики, основанной на твердофазной экс-

Таблица 1

Схемы дозирования исследовательского препарата

Группа	Кратность приема	
	утро	вечер
Группа 1, 8 человек	3 капсулы препарата 6НР (600 мг) + 2 плацебо	3 капсулы препарата 6НР (600 мг) + 2 плацебо
Группа 2, 8 человек	4 капсулы препарата 6НР (800 мг) + 1 плацебо	4 капсулы препарата 6НР (800 мг) + 1 плацебо
Группа 3, 8 человек	6 капсул препарата 6НР (1200 мг) + 4 плацебо	
Группа 4, 8 человек	8 капсул препарата 6НР (1600 мг) + 2 плацебо	
Группа 5, 8 человек	10 капсул препарата 6НР (2000 мг)	

тракции аналита с последующим хроматографическим (УФ-детектирование) анализом. Методика была разработана, валидирована надлежащим образом и использована в рамках работ по изучению фармакокинетики 6НР и его метаболита после однократного приема на добровольцах [9].

Исследование образцов плазмы проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детектированием аналитического сигнала.

После регистрации хроматограммы определяли площадь пиков аналита и рассчитывали его концентрацию в испытуемой плазме.

**Результаты и их обсуждение.** Всего подписали информированное согласие 50 человек (14 женщин и 36 мужчин). После проведения скрининга в активную фазу исследования вошли 40 человек. 9 пациентов были отклонены в связи с изменениями в анализах, один пациент не явился. В соответствии с критериями отбора в состав каждой группы включено по 8 пациентов с ВИЧ-инфекцией мужского и женского пола. В исследовании приняли участие 26 мужчин и 14 женщин. Средний возраст участников составил  $34,3 \pm 1,0$  лет, средний рост  $170,3 \pm 1,2$  см, средний вес —  $68,8 \pm 1,3$  кг, индекс массы тела —  $23,6 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>.

По всем антропометрическим данным никаких достоверных различий между любыми группами нет ( $p > 0,05$ , по критериям Манна—Уитни, медианному и Краскела—Уоллиса).

В соответствии с критериями отбора в исследование последовательно включались в каждую группу по 8 человек — мужчины и женщины. Все пациенты были включены в исследование по результатам проведенного скрининга в соответствии с критериями отбора без клинически значимых отклонений по результатам физикального осмотра, данным инструментального и лабораторного обследований.

Изучение фармакокинетики различных доз 6НР после однократного приема внутрь в группах здо-

ровых добровольцев проводилось с помощью метода ВЭЖХ. Определяли концентрацию 6НР и его активного метаболита — АЗТ в плазме крови по заданным временным точкам.

Все запланированные образцы для фармакокинетического анализа собраны полностью у всех 40 добровольцев в полном объеме.

Значимых отклонений от графика забора проб не наблюдалось.

Отклонений от Протокола, потребовавших исключения добровольцев из исследования, не зафиксировано. Пациент Г408 был исключен из исследования в связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции и прогрессирующей тромбоцитопенией (в последующем у пациента был выявлен туберкулез лимфатических узлов). Пациент Г501 не закончил полностью исследование в связи с полученной травмой в ДТП после 14-го дня исследования. Все остальные пациенты соблюдали предписанный режим, а также правила пребывания в клиническом отделении. Все процедуры исследования у данных добровольцев выполнены полностью.

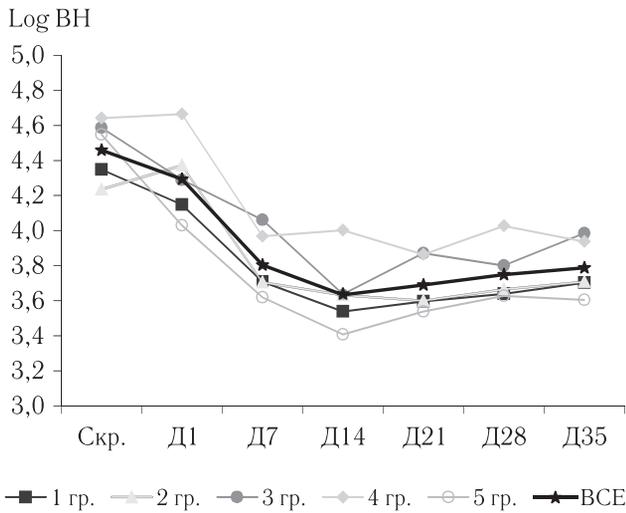
**Основные лабораторные показатели у пациентов в различных группах исследования.** Данные по оценке потенциальной терапевтической пользы препарата 6НР представлены на рисунке 1.

Во всех исследуемых группах количественная ПЦР ВИЧ статистически достоверно снижалась, притом на 14-й день снижение было более значительным, чем на 35-й (рис. 2).

Значимого повышения CD4-лимфоцитов в процессе исследования выявлено не было. Разница CD4-лимфоцитов колебалась от — 299 до +183 клеток/мкл и составила в среднем —  $27,7 \pm 17,1$  (SD=99,7) клеток/мкл (рис. 3).

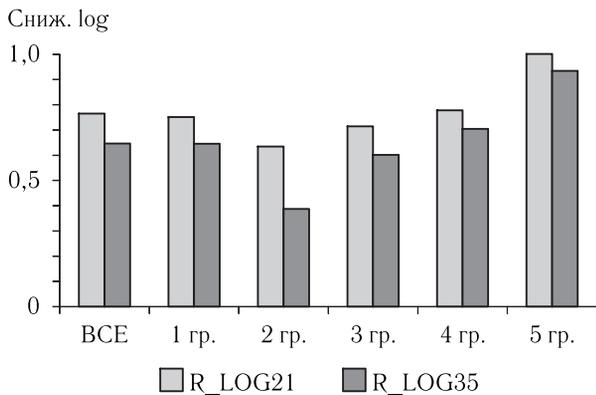
Вероятнее всего, отсутствие значимого прироста CD4-лимфоцитов связано с краткосрочным применением препарата 6НР и монотерапией, не позволяющей полностью подавить вирус.

Безопасность и переносимость препарата 6НР оценивались по результатам лабораторных анали-



$p < 0,01$

**Рис. 1.** Динамика снижения вирусной нагрузки в процессе исследования у пациентов различных групп (log10).



$p < 0,01$

**Рис. 2.** Динамика снижения вирусной нагрузки в процессе исследования у пациентов различных групп (log10).



**Рис. 3.** Динамика изменения CD4-лимфоцитов в процессе исследования ( $p > 0,05$ ).

зов, данных анамнеза, объективного исследования с определением жизненно важных показателей и наличия НЯ/СНЯ на протяжении всего периода наблюдения.

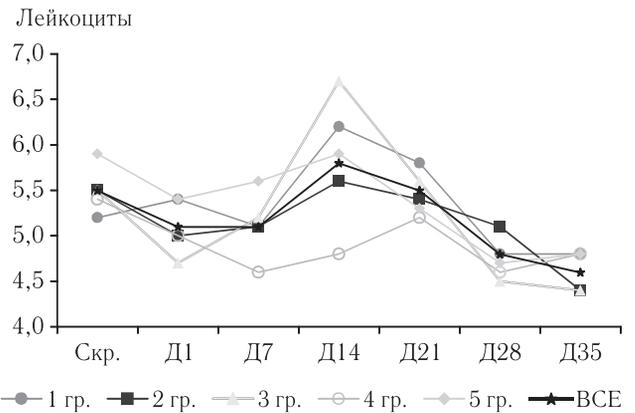
Во время исследования не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления. Не было зафиксировано ни одной реакции гиперчувствительности.

Все лабораторные анализы и ЭКГ выполнены в соответствии со сроками Протокола. Клинически значимых изменений на ЭКГ на фоне приема исследуемого препарата не выявлено.

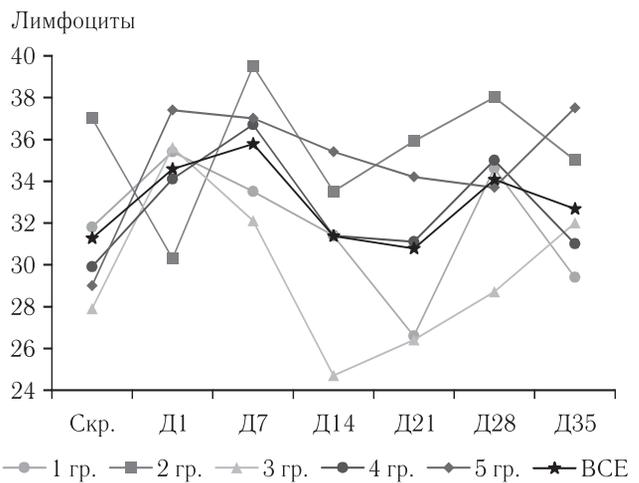
Клинически значимых изменений в общем анализе мочи на фоне приема исследуемого препарата не выявлено.

Динамика значений показателей клинического анализа крови представлена на рисунках 4–7.

У троих пациентов наблюдалось развитие анемии легкой степени, связь с исследуемым препаратом была расценена как вероятная. У пациента Г106 на начале исследования Hb был 117 г/л, то есть



**Рис. 4.** Динамика изменения количества лейкоцитов у пациентов различных групп в процессе исследования ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 5.** Динамика изменения количества лимфоцитов у пациентов различных групп в процессе исследования ( $p > 0,05$ ).

уже была анемия легкой степени тяжести; с 14-го дня приема исследовательского препарата Hb стал снижаться и составил к 35-му дню 101 г/л. У паци-

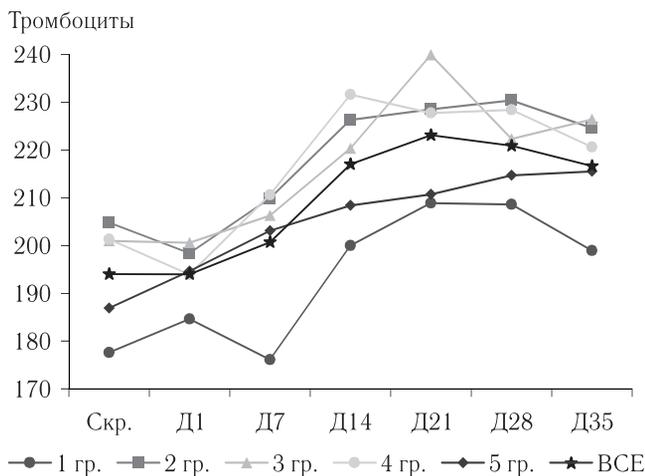


Рис. 6. Динамика изменения количества тромбоцитов у пациентов различных групп в процессе исследования ( $p > 0,05$ ).

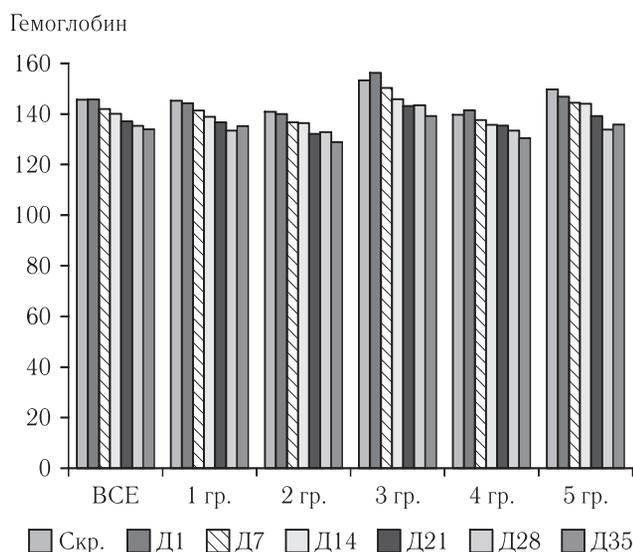


Рис. 7. Динамика изменения гемоглобина у пациентов различных групп в процессе исследования ( $p > 0,05$ ).

ента Г207 на начале исследования Нб был 138 г/л; на 35-й день приема исследовательского препарата было зафиксировано снижение до 116 г/л. У пациента Г305 на начале исследования Нб был 120 г/л; с 7-го дня приема исследовательского препарата Нб стал снижаться и составил к 35-му дню 101 г/л.

Средние значения гемоглобина у пациентов всех групп в процессе исследования были в пределах физиологической нормы.

У пациентки Г104 на 35-й день приема исследовательского препарата было зафиксировано повышение АЛТ до 889 ед/л и АСТ до 1521 ед/л. Однако накануне пациентка работала в закрытом помещении с токсичными строительными смесями. Степень НЯ была расценена как резкая, но не связанная с исследуемым препаратом. Был диагностирован токсический гепатит на строительные смеси.

Средние же значения АЛТ и АСТ у пациентов всех групп в процессе исследования были в пределах физиологической нормы.

#### Основные показатели жизнедеятельности у пациентов в различных группах исследования.

Границы систолического артериального давления на фоне исследуемого препарата в дозе 600 мг два раза в день (группа 1) колебались в пределах от 92 до 150 мм рт. ст.; в дозе 800 мг два раза в день (группа 2) от 100 до 137 мм рт. ст.; в дозе 1200 мг один раз в день (группа 3) от 111 до 148 мм рт. ст.; в дозе 1600 мг один раз в день (группа 4) от 90 до 140 мм рт. ст.; в дозе 2000 мг (группа 5) один раз в день от 106 до 140 мм рт. ст. У пациента Г03 на 3-й и на 4-й день было зафиксировано повышение артериального давления 150/95 и 140/90 мм рт. ст. соответственно. Данное НЯ было расценено как легкое и не связанное с исследовательским препаратом, так как эпизоды повышения артериального давления наблюдались и раньше. У пациента Г305 в первый день (до приема исследовательского препарата) было зафиксировано артериальное давление 148/99 мм рт. ст., что, вероятно, связано с реакцией на ситуацию — госпитализация в стационар, начало исследования.

Колебания диастолического артериального давления на фоне исследуемого препарата в дозе 600 мг два раза в день (группа 1) зафиксированы в пределах от 60 до 95 мм рт. ст.; в дозе 800 мг два раза в день (группа 2) от 60 до мм рт. ст.; в дозе 1200 мг один раз в день (группа 3) от 62 до 99 мм рт. ст.; в дозе 1600 мг один раз в день (группа 4) от 57 до 90 мм рт. ст.; в дозе 2000 мг один раз в день (группа 5) от 60 до 93 мм рт. ст.

Частота сердечных сокращений на фоне исследуемого препарата в дозе 600 мг два раза в день (группа 1) отмечена в пределах от 60 до 95 уд/мин; в дозе 800 мг два раза в день (группа 2) от 60 до 93 уд/мин; в дозе 1200 мг один раз в день (группа 3) от 62 до 99 уд/мин; в дозе 1600 мг один раз в день (группа 4) от 57 до 90 уд/мин; в дозе 2000 мг один раз в день (группа 5) от 60 до 93 уд/мин.

Средние температурные колебания на фоне исследуемого препарата в дозе 600 мг два раза в день (группа 1) были в пределах 36,2–36,8; в дозе 800 мг два раза в день (группа 2) от 36,1 до 36,9; в дозе 1200 мг один раз в день (группа 3) от 36,0 до 36,8; в дозе 1600 мг один раз в день (группа 4) от 36,2 до 36,8; в дозе 2000 мг один раз в день (группа 5) от 35,9 до 36,7.

Значения частоты дыхательных движений были во всех группах в пределах 14–18 мин<sup>-1</sup>.

Клинически значимых изменений значений показателей жизнедеятельности не зафиксировано ни у одного пациента. Также нет и достоверных различий в динамике ( $p > 0,05$ ) как для отдельных групп, так и для всех пациентов.

Нежелательные явления мониторировались на протяжении всего исследования вплоть до полного его завершения.

За время наблюдения за ВИЧ-инфицированными больными, принимающими исследовательский препарат, не было отмечено ни одного случая проявления гиперчувствительности к препарату. Клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности (гемодинамика, частота дыхания и температура тела), а также изменения на ЭКГ не было зафиксировано ни у одного испытуемого. Было выявлено 17 случаев клинического проявления НЯ у 13 пациентов. В одном случае (тошнота), связь с исследуемым препаратом была расценена как возможная. В 10 случаях на фоне приема препарата развивались отклонения лабораторных показателей. У троих пациентов наблюдалось развитие анемии легкой степени, связь с исследуемым препаратом была расценена как вероятная. Во всех остальных случаях связь с препаратом расценена как сомнительная. У одной пациентки степень НЯ была расценена как резкая, но не связанная с исследуемым препаратом (токсический гепатит на строительные смеси). Остальные НЯ были расценены как легкие, несерьезные и не требующие назначения дополнительной медикаментозной терапии.

У троих пациентов наблюдалось развитие анемии легкой степени, связь с исследуемым препаратом была расценена как вероятная. У пациента Г106 на начале исследования гемоглобин был 117 г/л, то есть уже была анемия легкой степени; с 14-го дня приема исследовательского препарата гемоглобин стал снижаться и составил к 35-му дню 101 г/л. У пациента Г207 на начале исследования гемоглобин был 138 г/л; на 35-й день приема исследовательского препарата было зафиксировано снижение до 116 г/л. У пациента Г305 на начале исследования гемоглобин был 120 г/л; с 7-го дня приема исследовательского препарата гемоглобин стал снижаться и составил к 35-му дню 101 г/л.

У пациента Г504 на 14, 21, 28 и 35-й дни наблюдалось повышение эозинофилов. Врачом-исследователем связь с исследовательским препаратом была расценена как сомнительная, так как у пациента в анамнезе аллергия на шерсть животных

и было зафиксировано общение с собакой. У пациента Г408 с первого дня наблюдалась прогрессирующая тромбоцитопения, которая была связана с прогрессированием ВИЧ-инфекции; пациент был исключен из исследования, в последующем у него был выявлен туберкулез.

Пациент Г505 отмечал с 5-го дня приема исследовательского препарата легкую тошноту через 20 минут приема, которая затем проходила самостоятельно. В этом случае врачом-исследователем связь с исследовательским препаратом была расценена как вероятная.

По результатам биохимического анализа крови, наблюдалось три НЯ. У пациента Г104 на 35-й день приема исследовательского препарата было зафиксировано повышение АЛТ и АСТ четвертой степени токсичности (АЛТ — 889 ммоль/л и АСТ — 1521 ммоль/л); через 7 дней без лечения АЛТ — 92 ммоль/л и АСТ — 33 ммоль/л. Врач-исследователь расценил данные изменения как не связанные с исследовательским препаратом, в связи с тем, что накануне у пациента был контакт с токсичными строительными материалами. У пациента Г405 с 7-го по 21-й день наблюдалось повышение креатинфосфокиназы (КФК) (G1). Данные изменения не сопровождалось жалобами на самочувствие и какими-либо клиническими проявлениями. Вероятно, данное повышение КФК было связано с физическими нагрузками. У пациентки Г208 на 14-й день было выявлено повышение КФК (G1). Связь с исследовательским препаратом расценена как сомнительная, так как пациентка посещала спортзал. У этой же пациентки на 21-й день зафиксирована протеинурия легкой степени, возможно, также связана с физическими нагрузками. Связь с препаратом сомнительна.

Индивидуальные колебания концентраций препарата в плазме крови регистрировались в диапазоне от ~2,5 до 15 нг/мл, средняя концентрация всего массива данных составила  $6,59 \pm 2,1$  нг/мл. Рассчитаны групповые средние концентрации АЗТ в плазме.

Анализ интервальных средних показателей за три визита показал прямую зависимость концентраций 6НР в крови от дозы, как при однократном, так и при двукратном приеме препарата. Максимальная концентрация достигается при двукратном приеме 800 мг в сутки ( $9,45 \pm 3,52$  нг/мл). При однократном приеме 2000 мг удалось достичь концентрации  $6,48 \pm 1,42$  нг/мл, а при дозе 1600 мг лишь  $4,92 \pm 0,88$  нг/мл. Анализ полученных данных

показывает, что, несмотря на существенное (до 40%) изменение дозы 6НР в группах с однократным приемом препарата (1200–2000 мг), величины минимальной равновесной концентрации АЗТ меняются незначительно (табл. 2).

В процессе исследования было получено достоверное снижение количественной PCR HIV ( $p < 0,01$ ) к 35-му дню исследования. Значимого повышения числа CD4-лимфоцитов в процессе исследования получено не было.

Таблица 2

Средние значения концентраций АЗТ в плазме крови пациентов, принимающих препарат 6НР

Группа	Прием препарата	Минимальная равновесная концентрация, нг/мл	Средняя концентрация, визит 2	Средняя концентрация, визит 7	Средняя концентрация, визит 11
Группа 1, n=150	2×600 мг	6,97±3,31	6,53±3,63	6,89±3,91	7,87±3,96
Группа 2, n=150	2×800 мг	9,45±3,52	8,62±4,00	9,06±3,5	9,61±3,59
Группа 3, n=150	1×1200 мг	5,11±1,27	4,15±1,35	4,59±1,24	4,91±1,34
Группа 4, n=150	1×1600 мг	4,92±0,88	4,64±1,10	4,81±1,08	5,25±1,13
Группа 5, n=150	1×2000 мг	6,48±1,42	6,05±1,39	6,28±1,05	6,76±1,26

Во всех случаях в процессе лечения концентрация 6НР имела тенденцию к росту, достигая максимума к одиннадцатому визиту (см. табл. 2).

Установлено, что рост значений минимальной концентрации АЗТ при курсовом приеме 6НР статистически достоверен для пациентов всех групп ( $p < 0,05$ ; рис. 8). С другой стороны, статистически достоверной разницы между значениями  $C_{ss,min}$  АЗТ у пациентов групп 1 и 2, 4 и 5 достигнуто не было ( $p > 0,05$ ), что может свидетельствовать об отсутствии преимуществ двукратного суточного приема 6НР.

Для всех групп ВИЧ-инфицированных пациентов при курсовом приеме внутрь препарата 6НР в разовых дозах 600–2000 мг установлен эффект кумуляции по его основному метаболиту — АЗТ.

**Заключение.** Суммируя результаты проведенного клинического испытания препарата 6НР у добровольцев с ВИЧ-инфекцией, можно говорить о хорошем профиле безопасности и переносимости препарата 6НР (рис. 8).

За время наблюдения за ВИЧ-инфицированными больными, принимающими исследовательский препарат, не было отмечено ни одного случая проявления гиперчувствительности к препарату. Клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности (гемодинамика, частота дыхания и температура тела), а также изменений на ЭКГ не было зафиксировано ни у одного испытуемого. Однако надо отметить появление анемии легкой степени тяжести у троих пациентов, у которых связь с исследовательским препаратом вероятна. Данное нежелательное явление и ранее отмечалось при использовании фАЗТ в схемах ВААРТ у 13%.

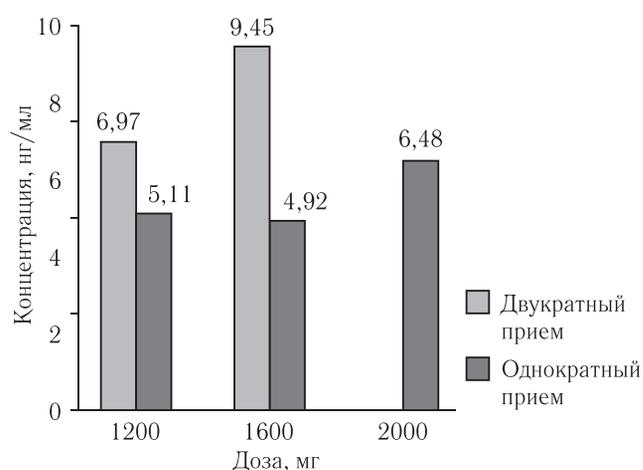


Рис. 8. Концентрация 6НР в плазме крови в зависимости от дозы и кратности приема.

Полученные данные о минимальной равновесной концентрации АЗТ в плазме крови участников исследования могут быть признаны достоверными и использованы для дальнейшей обработки и подбора оптимальных дозировок и кратности приема лекарственного препарата 6НР. Сопоставленные данные вирусной нагрузки и минимальной равновесной концентрации АЗТ в зависимости от доз и кратности приема позволяют сделать выбор в пользу однократного суточного приема препарата 6НР. При этом в дальнейших сравнительных клинических испытаниях в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции могут быть использованы дозировки 1200 мг и 2000 мг.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют рекомендовать продолжение изучения антиретровирусного препарата 6НР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Вирус иммунодефицита человека* — медицина / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
2. *ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство* / Под ред. В.В.Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
3. *Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю.* Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2013 // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы (Приложение)*. — 2013. — № 6. — С. 1–52.
4. *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.
5. *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.
6. *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.
7. *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.
8. *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.
9. *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.

## References

1. *Virus immunodeficientia cheloveka — medicina* (The human immunodeficiency virus — Medicine), St. Petersburg: Baltijskiy medicinskiy obrazovatel'niy centr, 2010, 752 p.
2. *VICH-infekciya i SPID* (HIV and AIDS), Moscow: GEHOTAR-Media, 2013, 608 p.
3. *Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu.* *Ehpidemiologiya i infekcionnihe bolezni. Aktualjnihevoprosih* (Prilozhenie), 2013, No. 6, pp. 1–52.
4. *Otchet*, ЗАО Associaciya AZT, Moskva, 2013, p. 597.
5. *Panteleev A.M., Goliusova M.Yu., Kabanova V.I., VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 2, pp. 75–79.
6. *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.
7. *Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G., Gankina N.Yu., Serebrovskaya L.V., VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 6, pp. 64–72.
8. *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. 6, pp. 57–62.
9. *Lisicina Z.N., Petrova L.N., Belyakov N.A., Pribhtkovskiy M.M., Simonyan A.R., VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 6, pp. 61–68.

*Статья поступила* 24.08.2015 г.

*Контактная информация:* Сизова Наталья Владимировна, e-mail: natalia\_v\_sizova@mail.ru

## Коллектив авторов:

*Сизова Наталья Владимировна* — д.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени 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;

*Недодаева Татьяна Сергеевна* — к.м.н., ассистент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; врач-инфекционист поликлинического инфекционного отделения 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;

*Фадеев Кирилл Александрович* — к.м.н., ассистент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; врач-инфекционист поликлинического инфекционного отделения 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;

*Ефимов Георгий Александрович* — врач-инфекционист поликлинического инфекционного отделения 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;

*Логвиненко Анастасия Александровна* — врач-инфекционист поликлинического инфекционного отделения 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;

*Лисицина Зоя Николаевна* — к.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, зав. клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 579-39-66;

*Петрова Лариса Николаевна* — м.н.с. Института экспериментальной медицины; медицинский лабораторный техник Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 579-39-66.