

УДК 616-08+616.98

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАЗИДА В АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМАХ АРВТ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*¹Г.Ф.Мошкович, ^{1,2}С.В.Минаева*¹Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Нижний-Новгород, Россия^{1,2}Нижегородская медицинская академия Минздрава РФ, г. Нижний Новгород, Россия

EFFICACY AND SAFETY OF PHOSPHAZIDE IN ALTERNATIVE ART REGIMENS IN HIV-INFECTED PATIENTS

*¹G.F.Moshkovich, ^{1,2}S.V.Minaeva*¹Nizhny Novgorod Regional center for AIDS and Infectious Diseases Control and Prevention, Nizhny Novgorod, Russia^{1,2}Nizhny Novgorod Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

© Г.Ф.Мошкович, С.В.Минаева, 2013 г.

Проведено исследование эффективности и безопасности использования фосфазида (Ф-АЗТ) в альтернативных схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) для лечения больных с ВИЧ-инфекцией при развитии нежелательных побочных явлений при использовании «предпочтительных» препаратов — зидовудина и ставудина. Оценивались клиническая, иммунологическая и вирусологическая эффективность лечения и динамика показателей гемоглобина, тромбоцитов и Аланин-аминотрансферазы (АлАт), как маркеров наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных явлений, за 6, 3 месяцев до изменения схемы, на дату изменения схемы, а также после изменения схемы лечения — через 6 и 12 месяцев после даты замены. Применение в схемах Ф-АЗТ показало эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата. Использование в схемах АРВТ препарата Ф-АЗТ у больных с ВИЧ-инфекцией может быть рекомендовано с учетом его эффективности и безопасности при сопутствующей анемии и хроническом гепатите С как препарата «первого ряда», или «выбора».

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нежелательные явления, анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, полинейропатия, липодистрофия, иммунологическая и вирусологическая эффективность, фосфазид.

We studied efficacy and safety of Phosphazide (F-AZT) in alternative antiretroviral therapy (ART) schemes for treatment of patients with HIV infection when they experienced adverse effects caused by the first-line drugs — Zidovudine and Stavudine. We evaluated clinical, immunology and virology efficacy of treatment and monitored the platelets counts, levels of hemoglobin and alanine aminotransferase (ALT), as markers of the most frequent side effects, at months 3 and 6 prior to the scheme change, on the date of scheme change, and also within 6 and 12 months from the date of scheme replacement. Use of F-AZT showed its efficacy, tolerability and safety drug. F-AZT in ART regimens for treatment of HIV-patients with concomitant anemia and chronic hepatitis C may be considered as «first-line» or «choice» drug because of its efficacy and safety.

Key words: HIV infection, adverse events, anemia, thrombocytopenia, thrombocytopenia, polyneuropathy, lipodystrophy, immunological and virological efficacy, Phosphazide.

Фосфазид (Ф-АЗТ, никавир) до 2011 года являлся альтернативным препаратом первого ряда в схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) для лечения больных с ВИЧ-инфекцией [1, 2]. Однако, в отличие от «предпочтительных» — зидовудина/ламивудина и ставудина [3], имеет лучшую переносимость и меньше побочных нежелательных явлений [4–9]. Наиболее часто встречаются и регистрируются при приеме зидовудина и фосфазида анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота. Ставудин (зерит) в настоящее время применяется реже, чем зидовудин, что связано с развитием полинейропатии и липодистрофии при длительном использовании препарата [2, 9].

Кроме этих побочных эффектов, так же как и при приеме зидовудина и фосфазида, зарегистрированы тромбоцитоз, тромбоцитопения, гепатотоксичность.

В зависимости от степени развития анемии, как побочной реакции на прием зидовудина, рекомендованы альтернативные препараты в схемах. В России рекомендуемым препаратом при снижении гемоглобина менее 110 г/л является фосфазид (фосфорилированный Азидотимидин, Ф-АЗТ) [3, 6, 8].

Фосфазид — это отечественный препарат, который используется для лечения больных с ВИЧ-инфекцией в России с 1999 года. Эффективность и безопасность фосфазида изучались в ряде исследований в российских

центрах по профилактике и борьбе со СПИД. Результаты показали хорошую переносимость и безопасность препарата [10, 11].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности применения фосфазида при замене им зидовудина и ставудина в схемах первой линии АРВТ в случае развития нежелательных побочных явлений, связанных с приемом этих препаратов.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования анализировались амбулаторные карты больных с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся и получавших противовирусную терапию в 2009–2011 гг. в Нижегородском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

В исследование включены 47 больных с ВИЧ-инфекцией, получавших первую линию АРВТ в 2009–2011 гг. Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен на основании клинических, эпидемиологических данных и подтвержден положительным результатом на антитела к ВИЧ методом иммунного блоттинга.

Всем пациентам была произведена замена одного из антиретровирусных препаратов из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на фосфазид по причине нежелательных явлений. Оценивались клиническая, иммунологическая и вирусологическая эффективность лечения и динамика показателей гемоглобина, тромбоцитов и Аланин-аминотрансферазы (АлАт), как маркеров наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных явлений, за 6, 3 месяцев до изменения схемы, на дату изменения схемы, а также после изменения схемы лечения — через 6 и 12 месяцев после даты замены.

Клиническая эффективность оценивалась по возникновению либо рецидиву оппортунистических заболеваний в течение 12 месяцев после изменения схемы лечения.

Иммунологическая эффективность оценивалась по количеству CD4-лимфоцитов в 1 мкл. Исследование проводилось методом проточной цитофлюорометрии на оборудовании «FACSCount» с использованием моноклональных антител фирмы Beckton Dickinson.

Уровень РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) в плазме, как критерий вирусологической эффективности, определялся методом ПЦР при помощи наборов Abbott и «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Исследование показателей гемоглобина в г/л и тромбоцитов в кл $\times 10^9$ /л проведено с использованием гематологического анализатора ACTdiff «Beckman Coulter».

Исследование показателей АлАт в Е/л осуществлялось на биохимическом анализаторе А-15 «Biosystems».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2007 года.

Определялись среднее значение, ошибка, медиана. Для оценки различий показателей в процессе исследования применялся критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Всего в исследование включены 47 больных с ВИЧ-инфекцией, из которых 53,2% — мужчины (25 человек). Средний возраст — $33,4 \pm 2,1$ лет; 70,2% больных инфицировались парентерально при внутривенном употреблении наркотических препаратов. У каждого больного зарегистрировано от одного до пяти заболеваний: сопутствующих (74,5% больных страдали хроническим гепатитом С, 25,5% — наркоманией, по 4,3% — хроническим гепатитом В, хроническим алкоголизмом, смешанным циррозом печени, сифилисом, в 2,1% случаев псориазом, хроническим панкреатитом) и оппортунистических (25,5% — различными формами туберкулеза легких, 4,3% — внелегочным туберкулезом, 23,4% — кандидозом ротоглотки, 10,6% — папилломавирусной инфекцией (остроконечные аногенитальные кондиломы), 8,5% — рецидивирующей инфекцией Herpes simplex ВПГ 1,2 с поражением гениталий и кожи губ, 6,4% рецидивирующей инфекцией Herpes Zoster с поражением кожи в области межреберий, 2,1% — себорейного дерматита) (табл. 1).

Таблица 1
Сопутствующие и оппортунистические заболевания у пациентов

Заболевания	Абсолютное число	Относительный показатель (%)
Сопутствующие заболевания:		
Хронический гепатит С	35	74,5
Хронический гепатит В	2	4,3
Смешанный цирроз печени	2	4,3
Наркомания	12	25,5
Хронический алкоголизм	2	4,3
Сифилис	2	4,3
Псориаз	1	2,1
Хронический панкреатит	1	2,1
Оппортунистические заболевания:		
Туберкулез легких	12	25,5
Внелегочный туберкулез	2	4,3
Кандидоз ротоглотки	11	23,4
ВПЧ-инфекция	5	10,6
ВПГ 1,2	4	8,5
Herpes Zoster	3	6,4
Себорейный дерматит	1	2,1

Больные распределились по стадиям следующим образом в соответствии с классификацией В.И.Покровского (2006 г.): в 3 стадии — 8 больных (17%), в 4А стадии — 26 больных (55,3%), в 4Б стадии — 11 (23,4%), в 4В — 2 (4,3%).

Начали антиретровирусную терапию в течение 12 месяцев после выявления ВИЧ-инфекции 29,8% (14) больных, в период с 12 до 36 месяцев — 19,1% (9) больных, с 3 до 6 лет — 23,4% больных (11), через 6 лет

и более после постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» — 27,7% больных (13) (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции в зависимости от сроков начала АРВТ

Сроки начала АРВТ	Стадии ВИЧ-инфекции (В.И.Покровский, 2006)				Всего больных (абс.)
	3	4А	4Б	4В	
До 12 месяцев	5	7	1	1	14
12–36 месяцев	3	6	0	0	9
3–6 лет	0	9	2	0	11
Более 6 лет	0	4	8	1	13
Всегобольных (абс.)	8	26	11	2	47

шанный цирроз печени и хронический алкоголизм, у трех больных — наркомания и хронический гепатит С. Все пациенты имели 4А стадию ВИЧ-инфекции. Сопутствующую терапию получали больной туберкулезом и больные циррозом печени — туберкулостатики и гепатопротекторы соответственно.

На фоне приема ставудина выявлена полинейропатия у 3 больных и липодистрофия у 8 больных, то есть те нежелательные явления, которые ранее описаны при использовании этих препаратов.

Для оценки безопасности влияния фосфазида на систему кроветворения проанализирована динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов. Результаты отражены в таблице 3.

Таблица 3
Динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов

Показатель	Число больных	–6 месяцев	–3 месяца	Дата изменения схемы	6 месяцев	12 месяцев
Гемоглобин (г/л), Ср. значение $M \pm$ ошибка $2m$	34	125,8 \pm 5,6	111,4 \pm 6,8	96,9 \pm 2,4	113,4 \pm 4,3	122,6 \pm 6,4
Min–max		104–145	77–149	83–108	93–140	91–147
Медиана		125	111	98	113	125
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л), Ср. значение $M \pm$ ошибка $2m$	47	221,7 \pm 14,1	224,0 \pm 19,4	286 \pm 28,8	205,4 \pm 23,0	264,8 \pm 36,7
Min–max		156–312	144–340	121–493	108–325	139–441
Медиана		220	216	216	210	272

Все пациенты получали стандартную схему, состоящую из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и одного нунуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ). При этом 37 больным (76,6%) в качестве НИОТ применялись комбивир (зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг 2 раза в сутки), а 11 (23,4%) — ставудин (60 мг в сутки) и ламивудин (300 мг в сутки). Из ННИОТ применялся эфавиренз (600 мг в сутки).

У 25,5% больных (12 человек) в течение первых 6 месяцев после начала лечения была проведена замена зидовудина на фосфазид (800 мг в сутки), у 32% больных (15 человек) в период с 6 до 12 месяцев также зидовудин был заменен на фосфазид (800 мг в сутки), в период с 12 до 24 месяца применения 9 больным и 7 больным были заменены соответственно зидовудин и ставудин; через 24 месяца и более ставудин заменили у 4 больных (8,5%).

Причинами, по которым произведена замена препаратов, были на фоне приема зидовудина — тошнота у 2 больных в первые 6 месяцев лечения, анемия у 34 больных, в том числе у 82,4% (28 больных) легкой степени, у 17,6% (6 больных) — средней тяжести.

Не исключено, что у больных с анемией средней степени тяжести анемия была связана не с зидовудином, а с сопутствующей патологией: 1 больной страдал внелегочным туберкулезом, у двоих больных имелся сме-

Анализ динамики показателей гемоглобина показал, что на фоне применения зидовудина происходило снижение уровня гемоглобина (минимальный показатель — 77 г/л), а затем, после смены препарата на фосфазид постепенное восстановление до нормальных значений — 122,6 ($p < 0,05$).

Анализ динамики количества тромбоцитов не выявил значительных колебаний средних значений, но у 3 пациентов зарегистрирована тромбоцитопения до 108–120 $\times 10^9$ /л, а у одного пациента число увеличилось до 440–490 $\times 10^9$ /л по прошествии 12 месяцев после изменения схемы лечения.

Динамика иммунологических и вирусологических показателей, как индикаторов эффективности фосфазида, отражена в таблице 4.

Как видим, вне зависимости от того, какой препарат получал пациент, в период всего времени наблюдения в течение 18 месяцев у всех больных отмечен неуклонный рост числа CD4-лимфоцитов с минимального значения (22 кл/мкл) до максимального значения — 896 кл/мкл ($p < 0,05$) и снижение вирусной нагрузки — с 1 500 000 копий/мл (максимально) до 50 копий/мл ($p < 0,05$).

Графически динамика средних значений CD4-лимфоцитов (кл/мкл), гемоглобина (г/л) и тромбоцитов ($\times 10^9$ /л) показана на рисунке.

Принимая во внимание возможную гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, проанализирова-

на динамика одного из биохимических показателей функции печени — аланин-аминотрансферазы. (табл. 5).

после замены — у 3 пациентов АлАт составила 2–2,5 нормы. Через 12 месяцев — у 2 пациентов 2 нормы. Все

Таблица 4

Динамика числа CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки

Показатель	–6 месяцев	–3 месяца	Дата изменения схемы	6 месяцев	12 месяцев
CD4-лимфоциты (кл в 1 мкл), Ср. значение $M \pm$ ошибка $2m$	259,9 \pm 32,5	305,9 \pm 32,6	334,7 \pm 34,6	369 \pm 46,2	432,3 \pm 56,2
Min–max	22–427	57–624	134–602	97–874	184–896
Медиана	284	300	314,5	352	400
Вирусная нагрузка (копий в 1 мл), Ср. значение $M \pm$ ошибка $2m$	230 287,3 \pm 230 231	1113,4 \pm 853,3	1668,8 \pm 38,9	153,3 \pm 45,7	146,9 \pm 36,9
Min–max	50–1 500 000	120–16 000	50–400	50–400	50–400
Медиана	58 500	400	150	120	120

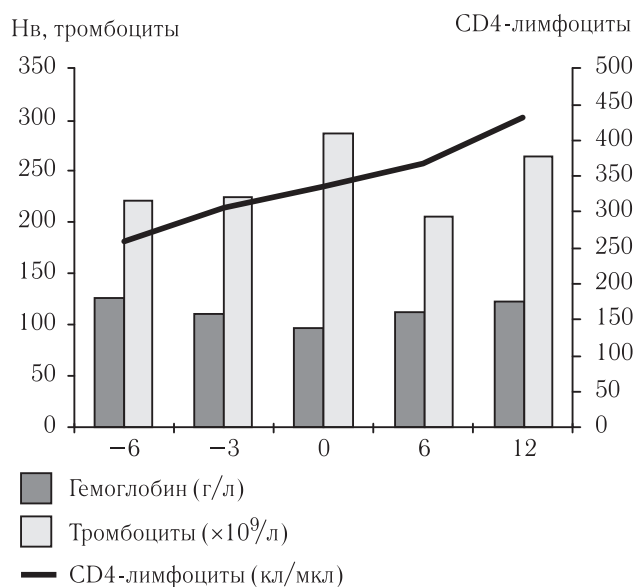


Рисунок. Динамика средних значений CD4-лимфоцитов (кл/мкл), гемоглобина (г/л) и тромбоцитов ($\times 10^9$).

пациенты отмечали тошноту, слабость, диспепсические явления. То есть признаки гепатотоксичности регистрировались и нарастали к дате изменения схемы у 6 больных, после замены НИОТ на фосфазид повышение АлАт сохранилось у двух больных до 2 норм. Все вышеописанные больные имели сопутствующий хронический гепатит С.

Жалоб на плохую переносимость фосфазида пациенты не предъявляли.

В течение 12 месяцев после замены препаратов на фосфазид новых оппортунистических заболеваний и рецидивов имеющихся не зарегистрировано.

В настоящее время все больные, включенные в исследование, продолжают получать фосфазид в схемах АРВТ.

Заключение. Фосфазид показал клиническую, иммунологическую и вирусологическую эффективность в схемах лечения больных с ВИЧ-инфекцией. При замене препаратов первой линии ставудина и зидовудина, связанной с их нежелательными побочными явлениями (анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, липодистро-

Таблица 5

Динамика показателей АлАт

Показатель	–6 месяцев	–3 месяца	Дата изменения схемы	6 месяцев	12 месяцев
АлАт (Е/л), Ср. значение $M \pm$ ошибка $2m$	40,9 \pm 13,1	32,5 \pm 7,9	42,1 \pm 16,5	33,0 \pm 10,6	28,3 \pm 8,1
Min–max	8–152	7–86	3–177	8–106	4–81
Медиана	25	27	28	25	24

Колебания средних значений за 6 месяцев и на дату смены схемы терапии достигают верхней границы нормы, но через 12 месяцев, в основном, не превышают нормальных значений. Различия по средним значениям недостоверны.

При этом отмечено, что за 6 месяцев до изменения схемы у двух пациентов показатель АлАт превышал 3 верхние границы нормы, а у четырех — 2 нормы. За 3 месяца до изменения схемы у одного пациента показатель АлАт превышал 2 нормы. На дату изменения схемы у 4 пациентов превышение составило 4 нормы. Через 6 месяцев

фия, полинейропатия), на фосфазид сохранялась положительная динамика CD4-лимфоцитов и снижение уровня вирусной нагрузки. У пациентов, получавших в составе первой линии зидовудин, с развитием анемии легкой и средней степени тяжести после замены препарата на фосфазид, уровень гемоглобина восстанавливался до нормальных значений в течение 12 месяцев. В целях предупреждения развития анемии у больных с ВИЧ-инфекцией при исходном уровне гемоглобина на нижней границе нормальных значений (мужчины — 140 г/л, женщины — 120 г/л) целесообразно в качест-

ве предпочтительного препарата из группы НИОТ использовать фосфазад. Признаки гепатотоксичности на фоне приема ставудина и зидовудина отмечены у пациентов, имеющих сопутствующее хроническое поражение печени, — гепатит С. При этом уровень АлАт после

замены ставудина и зидовудина на фосфазад у 95,7% больных через 12 месяцев достигал нормы. Учитывая эти данные, больным с сопутствующим гепатитом С в состав первой линии предпочтительнее вводить фосфазад, а не зидовудин или ставудин.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Покровский В.В., Кравченко А.В., Юрин О.Г., и др.* ВИЧ-инфекция и СПИД, клинические рекомендации. — М., «Гэтар-Медиа», 2006. — 113 с.
2. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / Под ред. В.В.Покровского.* — 2-е издание переработанное и дополненное. — М.: Гэтар-Медиа, 2010. — 186 с.
3. *Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др.* Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни, Актуальные вопросы*, 2011. — № 3. — С. 14.
4. *Сизова Н.В., Губа З.В., Торопов С.Э. и др.* Фосфазад — отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 45–53.
5. *Пантелеев А.М., Голицова М.Ю., Кабанова В.И.* Результаты применения фосфазида (никавира) у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2010. — Т. 2, № 2. — 75–79.
6. *Лечение ВИЧ-инфекции. НИОТ в схемах ВААРТ. ВИЧ/СПИД: информационно-аналитический бюллетень / Под ред. Н.А.Блякова и Н.В.Сизовой.* — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2012. — № 5. — 64 с.
7. *Кравченко А.В.* Применение Никавира в составе антиретровирусной терапии // *Медицинская кафедра.* — 2004. — № 2. — С. 90–92.
8. *Юрин О.Г., Краевский А.А., Афонина Л.Ю., и др.* Фосфазад — новый отечественный противоретровирусный препарат // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2001. — № 1. — С. 43–45.
9. *Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012. — М.: Валент, 2012. — С. 131–151.
10. *Сизова Н.В., Губа З.В., Ефимов Г.А., и др.* Ретроспективный анализ применения отечественного препарата фосфазад у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 57–62.
11. *Кравченко А.В., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю.* Применение фосфазида в составе схем антиретровирусной терапии // *Инфекционные болезни.* — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 64–69.

Поступила в редакцию 28.08.2013 г.

Контактная информация: *Минаева Стелла Валерьевна, e-mail: mistella@yandex.ru*