

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 615.03:616-08+619.98+616-002.5

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАЗИДА (НИКАВИРА) У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

<sup>1</sup>А.М.Пантелеев, <sup>2</sup>М.Ю.Голиусова, <sup>1</sup>В.И.Кабанова

<sup>1</sup>СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГУЗ Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

### THE RESULTS OF PHOSPHAZIDE (NICAVIR) USE IN HIV PATIENTS COINFECTED WITH TB

<sup>1</sup>A.M.Panteleyev, <sup>2</sup>M.Yu.Goliusova, <sup>1</sup>V.I.Kabanova

<sup>1</sup>Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,

<sup>2</sup>City TB Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

© А.М.Пантелеев, М.Ю.Голиусова, В.И.Кабанова, 2010 г.

Применение антиретровирусных препаратов при лечении больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом существенно улучшает эффективность лечения туберкулеза и выживаемость пациентов, однако сопровождается развитием выраженных побочных эффектов, наиболее часто гемотоксических, приводящих к необходимости изменения схем ВААРТ. В статье проведен анализ эффективности применения отечественного антиретровирусного препарата фосфазад у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом. Основную группу составили 48 больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, 24 из которых получали фосфазад в составе антиретровирусной терапии. Установлено, что эффективность применения режимов, включающих фосфазад, не отличается от эффективности других схем антиретровирусной терапии. При этом регистрировали снижение частоты побочных эффектов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, антиретровирусная терапия, фосфазад.

Antiretroviral drug use in patients coinfecting with HIV and TB significantly improves TB treatment results and patient survival rate; however, it is associated with pronounced side effects, especially hemotoxic, necessitating modifications of HAART regimens. In the present study, the results of the use of the domestic antiretroviral drug phosphazide as a part of antiretroviral treatment of 24 of 48 HIV patients coinfecting with TB were found to be similar to the results of other antiretroviral regimens and associated with lower rates of side effects.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, phosphazide.

**Введение.** Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, (ВИЧ-инфекция) — длительно текущее, прогрессирующее заболевание с гемоконтактным механизмом заражения, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием тяжелого иммунодефицита, который проявляется оппортунистическими инфекциями, злокачественными новообразованиями и аутоиммунными процессами. С помощью обоснованного комбинированного применения новых мощных

антиретровирусных препаратов можно в течение длительного времени подавлять репликацию ВИЧ, удерживая ее ниже уровня, поддающегося определению, восстановления или сохранения функции иммунной системы, улучшения качества жизни, снижения связанной со СПИДом заболеваемости и смертности.

Однако на фоне антиретровирусной терапии часто развивается большое количество нежелательных явлений и часто развивается лекарственная непереносимость. Назначение высоко-

активной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в начале ВИЧ-инфекции предусматривает обязательное включение в комплекс терапии первой линии два наиболее эффективных препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Один из них азидотимидин (АЗТ), который успешно применяется в составе комплексного препарата комбивира (эпивир + АЗТ) для лечения более чем у 43% пациентов. Несмотря на высокую эффективность этого препарата, существует ограничение его использования, которое связано с развитием нежелательных явлений и его токсического воздействия на систему гемопоза, что ухудшает приверженность больного к лечению, а гемотоксичность и последующее развитие анемии вызывает ослабление иммунного ответа.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используется отечественный препарат фосфазид (никавир), который является аналогом АЗТ и одним из препаратов первой линии. Некоторые отличия его структуры позволяют использовать данный препарат вместо АЗТ, не изменяя, а даже повышая его эффективность в связи с более низкими показателями его токсичности. Кроме этого, важно отметить относительно низкую стоимость препарата [1, 2, 3, 4].

Одновременный рост заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с конца прошлого века стал глобальной проблемой ВОЗ. По данным О.П.Фроловой (5), туберкулез в 66,5% случаев стал причиной смерти больных с ВИЧ-инфекцией. В Санкт-Петербурге с 2001 г. летальность больных с сочетанной инфекцией (МБТ + ВИЧ) возросла более чем в 6 раз.

Течение туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется неблагоприятным прогнозом. В работе N.Paуam и соавт. установлено, что ВИЧ-инфицированные лица, которые получили противотуберкулезные препараты в стандартном 6-месячном режиме, имели больший риск развития рецидива по сравнению с больными, получавшими более длительный курс [7].

Особое внимание должно уделяться лечению сочетанной инфекции с применением антиретровирусной терапии. Важно отметить, что у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом ВААРТ является не только этиотропной по отношению к ВИЧ [6]. С точки зрения патогенеза антиретровирусная терапия влияет на течение туберкулеза у больных с сочетанной инфекцией и соответственно может рассматри-

ваться, как патогенетический по отношению к туберкулезу метод лечения.

**Целью данного исследования** является изучение опыта применения отечественного антиретровирусного препарата фосфазид в составе ВААРТ для лечения больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

**Материалы и методы.** В группу обследованных больных (ОГ) вошли 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин) с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших фосфазид в составе различных схем ВААРТ. Основной схемой была комбинация фосфазидом с видекомсом и стокрином, а также с эпивиром. Группа сравнения (ГС) была образована из 24 больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, у которых в схему антиретровирусной терапии входил комбивир.

Отличий по социальным, клиническим характеристикам между больными ОГ и ГС не было. Средний возраст больных составил 33 года. Социальный статус больных ОГ был низок: только 5 (20,8%) больных имели постоянную работу, пребывание в местах лишения свободы было зарегистрировано у половины больных ОГ. Заражение ВИЧ-инфекцией произошло при употреблении наркотических веществ у 20 (83,3%) больных. Средний срок от регистрации ВИЧ-инфекции до начала ВААРТ составил 3,5 года. Из 24 пациентов 4А стадия была диагностирована у 7 (29,2%) человек, в 4Б — у 3 (12,5%), 4В — у 14 (58,3%).

Структура форм туберкулеза у больных представлена в таблице 1. Генерализованный туберкулез был выявлен у  $1/3$  больных ОГ и ГС. Важно отметить, что во всех случаях генерализованного туберкулеза изолированного внелегочного поражения не наблюдали. Все случаи характеризовались сочетанным поражением органов грудной клетки и паренхиматозных органов.

Все больные получали стандартный 1-й режим химиотерапии туберкулеза (ХТ). Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев. Пациенты, включенные в данное исследование, наблюдались и проходили лечение на базе СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и специализированного отделения по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных Городской туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга.

Эффективность схемы ВААРТ в ОГ и ГС оценивалась по снижению вирусной нагрузки

Таблица 1

## Структура форм туберкулеза у больных ОГ и ГС

	Группа обследованных больных		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	7	29,2	9	37,5
Инфильтративный туберкулез легких	4	16,7	4	16,7
Диссеминированный туберкулез легких	5	20,8	3	12,5
Генерализованный туберкулез	8	33,3	8	33,3

в сыворотке крови, а также увеличения количества CD4-лимфоцитов. Для оценки безопасности терапии осуществлялась регистрация возникающих в процессе терапии клинических проявлений и данных лабораторных исследований, выявляемых при гематологическом и биохимическом исследовании крови, а также оценка развивающихся побочных эффектов.

**Результаты и обсуждение.** За время наблюдения прогрессирования ВИЧ-инфекции не было отмечено ни у одного пациента. Средний уровень CD4-лимфоцитов перед началом терапии составил  $127,4 \pm 27,6$  кл/мл у больных ОГ и  $122,8 \pm 17,1$  кл/мкл в ГС. Уже через 2 недели после начала терапии отметили повышение уровня CD4 в обеих группах: до  $270,4 \pm 40,6$  кл/мл в ОГ и до  $226,4 \pm 30,4$  кл/мкл в ГС. Через 6 месяцев уровень CD4 достиг в ОГ  $364,9 \pm 66,6$  кл/мл, а в ГС —  $353,5 \pm 42,5$  кл/мкл. Данные динамики роста CD4-лимфоцитов представлены в табл. 2.

детельствует о наличии терапевтического эффекта комбинированных схем, включающих фосфазид.

Необходимо отметить, что в ОГ 3 больных самовольно прекратили прием антиретровирусной терапии; случаев прекращения антиретровирусной терапии по причине развития побочных эффектов у больных ОГ не наблюдали. В ГС прекратили прием ВААРТ шесть больных, причем у половины из них отмена произошла в связи с развитием побочных эффектов (развитие анемии).

Для оценки гемотоксического действия фосфазиды у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получающих ВААРТ, было проведено сравнительное исследование лабораторных показателей пациентов ОГ и ГС. У 14 (60,8%) больных обеих групп до начала терапии наблюдалась умеренно выраженная анемия. Средний уровень гемоглобина в ОГ и ГС до на-

Таблица 2

## Динамика увеличения среднего уровня CD4 у обследованных больных и в группе сравнения (кл/мкл)

CD4 лимфоциты	До лечения	2 недели	1 мес	4 мес	6 мес	1 год
Группа обследованных больных	$127,5 \pm 27,6$	$270,4 \pm 40,6$	$318,6 \pm 60,6$	$201 \pm 59,9$	$364,9 \pm 66,6$	$407 \pm 115,1$
Группа сравнения	$122,7 \pm 17,8$	$226,4 \pm 30,4$	$236,4 \pm 30,4$	$315,7 \pm 97,2$	$353,5 \pm 42,5$	$402,6 \pm 28,3$

Как видно из таблицы 2, положительная иммунологическая динамика отмечалась как у больных, получавших в составе ВААРТ комбивир, так и фосфазид.

Одним из основных показателей эффективности ВААРТ является снижение вирусной нагрузки в сыворотке крови на фоне терапии. Исходно концентрация РНК ВИЧ в сыворотке крови перед началом лечения составила в ОГ в среднем 798 993 копий/мл, в ГС — 1 397 344 копий/мкл. Через 4 недели от начала терапии уровень РНК ВИЧ снизился в ОГ до 2089 копий/мл, до 1273 копий/мкл в ГС. Через 6 месяцев после начала ВААРТ у 13 (54,2%) ОГ и у 11 (45,8%) ГС РНК ВИЧ не определялась, что сви-

чала применения ВААРТ составил 107,4 и 112,2 г/л соответственно.

Через 2 недели от начала ВААРТ в группе больных, принимавших комбивир, отмечено повышение уровня гемоглобина до 120,2 г/л, тогда как в группе больных, принимавших фосфазид, отмечено незначительное снижение его уровня (104,8 г/л). К концу первого месяца применения ВААРТ в ОГ больных зарегистрировано повышение уровня гемоглобина. Важно отметить, что к концу второго месяца продолжилось повышение уровня гемоглобина в ОГ (119,4 г/л) при дальнейшем его снижении в группе больных, принимавших комбивир в схеме ВААРТ. В ГС восстановление уровня ге-

моглобина до исходного значения произошло только к концу 6-го месяца ХТ (рисунок). В трех случаях применения комбивира выраженность анемии привела к необходимости изменения схемы ВААРТ, тогда как в ОГ необходимости замены схемы не требовалось.

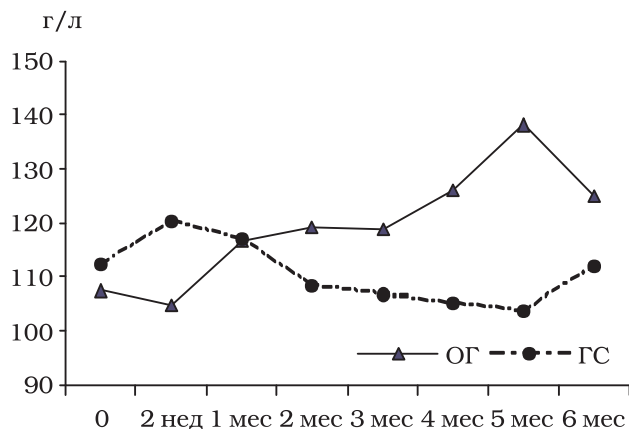


Рисунок. Динамика уровня гемоглобина у больных ОГ и ГС.

Аналогичные изменения регистрировали и по уровню эритроцитов крови. В ОГ достоверных изменений уровня эритроцитов крови не наблюдали, тогда как в ГС уровень эритроцитов снизился достоверно к концу второго месяца лечения ( $p < 0,05$ ).

При этом достоверных изменений таких гематологических показателей, как средний объем эритроцита, среднее объемное содержание эритроцита не регистрировали ни в ОГ, ни в ГС.

При анализе уровня содержания тромбоцитов в крови установлено, что в ГС к концу 3 месяца лечения уровень тромбоцитов снизился с  $334,5$  до  $237,5 \times 10^{12}/л$ , тогда как в ОГ регистрировали повышение их уровня с  $233,7$  до  $304,5 \times 10^{12}/л$ .

При анализе уровня содержания лейкоцитов в периферической крови установлено, что в ГС к концу 2-го месяца лечения уровень лейкоцитов снизился с  $5,6$  до  $3,8 \times 10^9/л$ , а в ОГ изменений уровня этого показателя не наблюдали (соответственно  $5,1$  и  $6 \times 10^9/л$ ).

Таким образом, применение комбивира в составе ВААРТ приводит к угнетению гемопоэза, которое наблюдается с максимальной интенсивностью на 2-м–3-м месяце от начала ВААРТ. Применение же фосфазида не приводит к значимым нарушениям уровня клеток крови.

Наиболее частым осложнением комбинированной терапии, включающей фосфазад, явля-

ется гастритический синдром, проявляющийся тошнотой, рвотой, тяжестью в эпигастрии. У пациентов ОГ только у 2 (8,3%) больных отмечались подобные симптомы.

Проведена оценка эффективности противотуберкулезной терапии и ВААРТ у больных с сочетанной патологией, получавших фосфазад в составе антиретровирусной терапии. Выраженную положительную клиничко-рентгенологическую динамику по туберкулезу наблюдали у 13 (54,2%), стабилизацию течения туберкулеза — у 2 (8,3%) больных. К концу стационарного лечения у 7 из 9 (77,8%) больных прекратилось бактериовыделение.

Случаи летального исхода зарегистрированы у 8 больных туберкулезом и ВИЧ, получавших фосфазад. В трех случаях летальный исход наступил у больных, самовольно прекративших антиретровирусную и противотуберкулезную терапию. Смерть четырех больных была обусловлена неуклонным прогрессированием туберкулеза. В одном случае причиной смерти послужило развитие криптококкового менингита. Смерть больных ОГ регистрировали в короткие сроки от начала ВААРТ (63,6 дней), когда не могло развиваться иммунопротективного эффекта антиретровирусной терапии. Важным является тот факт, что на момент смерти у больных сохранялся крайне низкий уровень CD4 ( $70,8$  кл/мкл, колебания от 9 до 163 клеток/мкл). Необходимо отметить, что частота летальных исходов у больных ОГ не отличалась от частоты в ГС (4 и 5 больных соответственно).

На отдаленных этапах наблюдения за больными ОГ установлено, что рецидив туберкулеза был отмечен только у 2 (12,5%) из 16 оставшихся под наблюдением больных.

В качестве иллюстрации эффективности фосфазида в составе комплексной терапии больных с сочетанной патологией приводим следующий пример:

Пациент Р. 36 лет. Инфицирование ВИЧ произошло парентеральным путем. На учете в Центре с 2000 года. При очередном обращении был отправлен в стационар для обследования с жалобами на слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до  $39^\circ C$ , снижение массы тела на 15 кг. При обследовании в стационаре больному был поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция 4В фаза прогрессирования без АРВТ. Осложнения: Оральный кандидоз. Дефицит массы тела больше 10%. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и рас-

пада КУМ (+). Анемия. Сопутствующие: хронический вирусный гепатит С, умеренной степени активности. С учетом наличия туберкулеза больной был переведен в специализированный стационар. При обследовании у больного РНК ВИЧ составляло более 1 000 000 копий/мкл, CD4 — 3% (60 кл/мкл). При гематологическом обследовании Hb — 98 г/л, Эр —  $3,7 \times 10^{12}$ , Лей —  $7,2 \times 10^9$ /л, нф — 74%, лф — 18%, мц — 8%, СОЭ — 67 мм/час. Больному были назначены противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) и ВААРТ. С учетом анемии схема включала фосфазид 800 мг/сут, эпивир 300 мг/сут и стокрин в дозе 800 мг в связи с необходимостью проведения противотуберкулезной химиотерапии с применением рифампицина. Терапия переносилась хорошо, жалоб пациент не предъявлял. Уже через 1 месяц от начала терапии РНК ВИЧ снизилась до 69 100 копий/мл, CD4 0151 составили 9% (128 кл/мкл), уровень гемоглобина вырос до 109 г/л. Больной был выписан из стационара через 3,5 месяца с рассасыванием воспалительных инфильтратов в легочной ткани, прекращением бактериовыделения, закрытием полостей распада. В динамике через 6 месяцев

терапии РНК ВИЧ у пациента снизилась до 657 копий/мкл, уровень CD4 достиг 17% (365 кл/мкл), а уровень гемоглобина повысился до 128 г/л. Уже через год от начала АРВТ, РНК ВИЧ в сыворотке у больного была меньше определяемого уровня, CD4 возросли до 20% (488 кл/мкл). Уровень гемоглобина к этому периоду достиг 142 г/л. Данный пример демонстрирует положительное действие комплексной схемы включающей фосфазид, у пациента с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции, с анемией и диссеминированным туберкулезом легких.

Таким образом, при применении отечественного препарата фосфазид, в составе различных схем антиретровирусной терапии выявлен положительный терапевтический эффект, проявляющийся в снижении вирусной нагрузки и в повышении уровня количества CD4-клеток. Умеренно выраженная анемия не является противопоказанием для назначения фосфазид в схемах ВААРТ, а также важным является редкое возникновение нежелательных явлений, которые могут явиться одной из серьезных причин прекращения приема большими антиретровирусных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В. Клинические рекомендации: «ВИЧ — инфекция и СПИД». — «ГЭОТАР Медиа», 2006.
2. Серебровская Л.В. Первая фаза клинических испытаний «Фосфазид» // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. — 1997. — С. 154–155.
3. Фосфазид — новый отечественный противоретровирусный препарат / Юрин О.Г. [ и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 1. — С. 43–45.
4. Кравченко А.В. Антиретровирусная терапия взрослых, инфицированных ВИЧ. // Фармацевтика. — 2003. — №13
5. Фролова О.П., Якубовяк В., Коробицин А.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С 16–20.
6. Анализ больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Московском регионе / А.В. Кравченко [ и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 34–37.
7. Treatment Outcomes of Patients with HIV and Tuberculosis / Payam N. [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 1199–1206.

Поступила в редакцию: 25.01.2010 г.  
Контактный телефон: (812) 407-83-37, А.М.Пантелеев