

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Н.Н. ВОРОБЬЕВА, Э.С. ИВАНОВА, 2013

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064].036.8

Н.Н. Воробьева¹, Э.С. Иванова²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА КЛАССА НИОТ В МОНОТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Свйазева, 21, e-mail: ivanova@mail.ru

Эффективность отечественного препарата «Фосфазид» была доказана при проведении ретроспективного анализа клинического случая монотерапии 28-летней женщины с ВИЧ-инфекцией. Фосфазид был назначен после достижения вирусологического и иммунологического эффекта применения комбинированных схем антиретровирусной терапии. Проводилось наблюдение за динамикой CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузкой РНК ВИЧ каждые 3 мес в течение 372 нед. Стойкое снижение ВН РНК ВИЧ и удержание ее на уровне менее 3,79 log₁₀ в сочетании с положительным клиническим эффектом – отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития оппортунистических заболеваний, стабильным уровнем CD4-лимфоцитов > 500 клеток/мкл можно рассматривать в качестве положительного результата монотерапии фосфазидом.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, монотерапия, фосфазид

N. N. Vorobiova¹, E. S. Ivanova²

PROSPECTS OF THE USE OF PHOSPHAZIDE IN THE SCHEDULES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Centre of Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, 21, Sviyazev, Perm, Russian Federation, 614088

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of triple antiretroviral therapy, including domestic product Phosphazide in 18 HIV-infected patients during 48 weeks. There was determined the dynamics of the clinical manifestations of the disease, the parameters of viral load and CD4 lymphocytes before antiretroviral therapy (ART), and 4, 12, 24, 36 and 48 weeks after its use. The study showed high virological and sufficient immunologic efficacy of this schedule.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, Phosphazide

Более 5 млн ВИЧ-1-инфицированных во всем мире в настоящее время получают антиретровирусную терапию (АРВТ) [1], что в целом приводит к сокращению роста заболеваемости и смертности. Золотым стандартом лечения ВИЧ-инфекции является АРВТ, когда пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов [2]. Применяя различные схемы терапии можно добиться контролируемого течения заболевания, вследствие чего, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, предотвратить развитие вторичных заболеваний, увеличить качество и продолжительность жизни пациента.

АРВТ включает применение препарата класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитора протеазы (ИП) и двух препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), что является мощным,

безопасным и относительно недорогим режимом терапии. Несмотря на терапевтический успех АРВТ и появление новых классов лекарств, проблемы остаются. Невозможность регулярного мониторинга вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 способствует развитию резистентности к НИОТ.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует упрощение подходов к лечению заболевания [1]. Имеются данные успешного применения режима монотерапии [3] лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром (класс ИП), проводимой после использования комбинации препаратов классов НИОТ и ННИОТ и достижения неопределяемой вирусной нагрузки. При этом доказано, что эффективность лечения ИП сравнима с эффективностью АРВТ. Исследования KaLMO, Monarc (2006) показывают, что монотерапия лопинавиром/ритонавиром не уступает классической тройной терапии у больных со стойкой длительной вирусной супрессией. Наряду с этим, у пациентов, начавших лечение с монотерапии лопинавиром/ритонавиром, не всегда была подавлена вирусная нагрузка [4]. В то же время на фоне трехлетнего лечения дарунавиром/ритонавиром была выявлена вирусологическая неудача [5], что в дальнейшем затрудняет

Для корреспонденции: Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская, 26

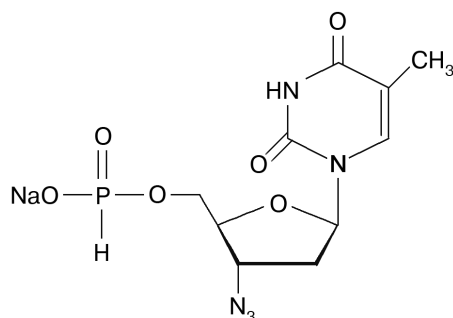


Рис. 1. Формула фосфазида.

оценку эффективности и профиля безопасности этих лекарственных средств [7]. В отличие от комбинированных схем лечения применение препаратов в виде монотерапии не предотвращает проникновение их в вирусные резервуары – генитальный тракт и центральную нервную систему – и репликацию вируса [3].

Появились новые данные о монотерапии ВИЧ-инфекции зидовудином (3'-азидо-3'-дезокситимидин, AZT) (класс НИОТ) – первым противовирусным препаратом, одобренным в США [8]. Однако зидовудин уже через 2 года вызывает развитие резистентности [9] и лишь частично подавляет вирусную нагрузку. Имеются данные о применении в виде монотерапии пока единственного оригинального (не имеющего зарубежных аналогов) антиретровирусного препарата «Фосфазад» [6].

Первый оригинальный отечественный анти-ВИЧ препарат «Фосфазад» (никавир; 5'-Н-фосфонат-3'-азидо-3'-дезокситимидин, натриевая соль, F-AZT) (класс НИОТ), синтезированный на основе зидовудина в 1999 г., является нуклеотидным аналогом тимидина и, конкурируя с ним в виде трифосфата, блокирует ключевой процесс репликации ретровирусов – обратную транскрипцию, на чем и основан терапевтический эффект по снижению концентрации ВИЧ в крови пациента [10, 11]. Фосфазад имеет следующую формулу (рис. 1).

В медицинской практике фосфазад относится к классу малотоксичных веществ, применяется в таблетках по 0,2 и 0,4 г белого или белого с отчетливым желтоватым оттенком цвета, без запаха, горьковатого вкуса, хорошо растворимых в воде. В исследованиях на животных (в 10, 20 и 30 раз превышающих терапевтические дозы для человека) препарат не вызывает токсического действия, не обладает тератогенным, мутагенным, ДНК-повреждающим, канцерогенным и аллергизирующим действиями.

Фосфазад хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Продолжительность среднего времени удержания его в организме составляет 4,83 ч против 1,82 ч для зидовудина. Поэтому можно рекомендовать более

редкий прием таблеток фосфазида по сравнению с капсулами зидовудина. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживаясь в спинно-мозговой жидкости в концентрации, составляющей 15–64% исходной дозы, и через плаценту, вследствие чего уровень его в крови пуповины сопоставим с таковым в крови матери. Метаболизм препарата происходит в печени с образованием глюкоронида, который выводится из организма почками с мочой [12, 13].

Положительный терапевтический эффект фосфазида (снижение вирусной нагрузки, восстановление иммунного статуса и снижение угрозы развития оппортунистических заболеваний) носит устойчивый характер. Препарат хорошо переносится. Обычные для других антиретровирусных средств побочные явления, такие как тошнота, рвота, головные боли, диарея, миалгия, анемия, тромбоцитопения, нейтропения в значительно меньшей степени выражены у пациентов на протяжении всего времени лечения фосфазидом.

Настоящее наблюдение клинического случая длительной монотерапии фосфазидом выполнено на базе Государственного казенного учреждения здравоохранения «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и основано на оценке эпидемиологических данных, результатов клинического и лабораторного обследования ВИЧ-инфицированной пациентки.

Целью исследования стал анализ динамики клинической картины, иммунологических и вирусологических показателей длительной (372 нед) монотерапии фосфазидом ВИЧ-инфицированной пациентки.

Описание клинического случая

Пациентка О., 28 лет, заразилась ВИЧ-инфекцией при переливании ВИЧ⁺-плазмы крови после кесарева сечения в 2001 г. Через 3 нед после трансфузии у нее повысилась температура до субфебрильных цифр, сопровождающаяся слабостью и недомоганием. При объективном осмотре на коже спины, груди и верхних конечностей выявлена сыпь типа крапивницы. В результате проведенного обследования в реакции иммунного блота (тест-система

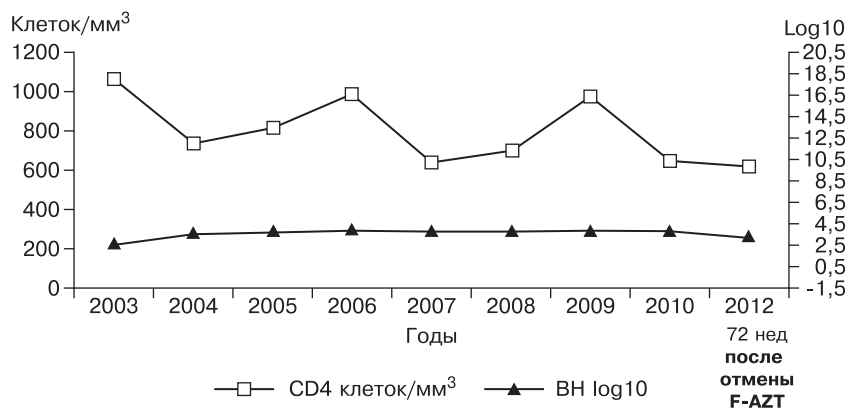


Рис. 2. Динамика иммунологических и вирусологических показателей длительной монотерапии фосфазидом ВИЧ-инфицированной пациентки.

NEW LAV BLOT 1E 0204) были выявлены антитела к белкам ВИЧ-1: gp160, gp120, p68/52, p55, gp41, p34, p25, p18, что позволило установить диагноз ВИЧ-инфекции. В дальнейшем с учетом высокой вирусной нагрузки (312 000 копий в 1 мл крови), клинических проявлений (персистирующая генерализованная лимфаденопатия, субфебрильная температура) пациентке была назначена антиретровирусная терапия по схеме ЗНИОТ +ННИОТ, включающая комбивир (AZT, зидовудин+ЗТС, эпивир)+вираму (NVP, неврирапин) в стандартных дозировках.

Через 10 дней после начала АРВТ у пациентки развилась аллергическая реакция на применяемые препараты в виде повышения температуры до 38°C, кожной сыпи. Схема лечения была изменена на комбивир + эфавиренз (EFV, сустива). Через месяц из-за непереносимости препаратов (выраженные диспепсические явления) ей была назначена новая комбинация: диданозин (ddi, видекс)+ставудин (d4Т, зерит)+эфавиренз. Лечение оказалось эффективным: через 4 нед вирусная нагрузка (ВН) РНК ВИЧ составила менее 400 копий в 1 мл крови (порог чувствительности тест-системы), а уровень CD4-лимфоцитов – 1070 клеток в 1 мкл крови.

Через 48 нед АРВТ у пациентки развилась периферическая полинейропатия нижних конечностей, после чего схема комбинированной терапии на фоне достигнутой вирусологической эффективности была заменена на монотерапию фосфазидом в дозе 0,2 г по 2 таблетки дважды в сутки, которую пациентка принимала в течение 372 нед. В дальнейшем лечение было отменено по желанию пациентки. В течение всего периода наблюдения оценка лечения проводилась по клиническим, вирусологическим и иммунологическим критериям.

На протяжении монотерапии ВН РНК ВИЧ удерживалась на уровне менее $3,79 \log_{10}$ (диапазон $2,6-3,88 \log_{10}$) и оставалась таковой после отмены препарата через 72 нед – $3,18 \log_{10}$ (рис. 2).

Оценка иммунологической эффективности была проведена с учетом динамики CD4-лимфоцитов. В течение лечения фосфазидом и последующих трех лет после его отмены количество CD4-лимфоцитов сохранялось более 500 клеток в 1 мкл крови, что предотвратило прогрессирование ВИЧ-инфекции, развитие оппортунистических заболеваний и назначение дополнительных лекарственных средств для их профилактики.

Заключение

Раннее выявление ВИЧ-инфекции и своевременное назначение АРВТ являются необходимым условием длительной и эффективной терапии. Стойкое снижение ВН РНК ВИЧ и удержание ее на уровне менее $3,79 \log_{10}$ в сочетании с положительным клиническим эффектом – отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития оппортунистических заболеваний, стабильным уровнем CD4-лимфоцитов > 500 клеток в 1 мкл крови можно рассматривать в качестве положительного результата монотерапии фосфазидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlett J.A., Ribaldo H.J., Wallis C.L. et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy after virologic failure of first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*. 2012; 26 (11): 1345–54. doi: 10.1097/QAD.0b013e328353b066.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. "Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией". Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 6 (прил.): 1–48.
3. Pulido F., Arribas J.R., Delgado R. et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008; 22 (2): F1–9.
4. Brinkman K., Hofstede H., Burger D.M., Smeitink J.A., Koopmans P.P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998; 12: 1735–44.
5. Weerawat Manosuth, Supeda Thongyen, Samruay Nilkamhang. Long-term treatment outcomes of ritonavir-boosted lopinavir monotherapy among HIV-infected patients who experienced NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther*. 2012; 9: 8. Published online 2012 March 13. doi: 10.1186/1742-6405-9-8. PMID: PMC3317876.
6. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Ju. Application Phosphazide in the antiretroviral therapy. *Infect. Dis*. 2011; 9 (4): 64–9.
7. Geretti A.M., Arribas J.R., Lathouwers E. et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials*. 2013; 14 (1): 45–50. doi:10.1410/hct1401-45.
8. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) Monotherapy Selects for the A360V Mutation in the Connection Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
9. Lander B.A., Kemp S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*. 1989; 246: 1155–8.
10. Сизова Н.В., Губа З.В., Торопов С.Ю., Захарова Н.Г., Рахманова А.Г. Фосфазид – отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4 (2): 45–53.
11. Пантелеев А.М., Голиусова М.Ю., Кабанова В.И. Результаты применения фосфазид (никавира) у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2010; 2 (2): 75–9.
12. Иванова Э., Шмагель Н., Воробьева Н. Никавир в режимах химиопрофилактики вертикального пути передачи. Понимание ВИЧ/СПИД по ведению и лечению. В кн.: Файсон Ханания Касенга, ред. Пандемия в 21 веке. Хорватия; 2011: 125–48.
13. Иванова Э. Эффективность фосфазид в антиретровирусной терапии. В кн.: Материалы XVIII Международной конференции по СПИДу. Вена; 2010. Abstr. THPE0110.

REFERENCES

1. Bartlett J.A., Ribaldo H.J., Wallis C.L. et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy after virologic failure of first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*. 2012; 26 (11): 1345–54. doi: 10.1097/QAD.0b013e328353b066.
2. Pokrovskij V.V., Jurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Minutes of regular check-up and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; 6: 1–48.
3. Pulido F., Arribas J.R., Delgado R. et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008; 22 (2): F1–9.
4. Brinkman K., Hofstede H., Burger D.M., Smeitink J.A., Koopmans P.P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998; 12: 1735–44.
5. Weerawat Manosuth, Supeda Thongyen, Samruay Nilkamhang. Long-term treatment outcomes of ritonavir-boosted lopinavir monotherapy among HIV-infected patients who experienced

- NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther.* 2012; 9: 8. Published online 2012 March 13. doi: 10.1186/1742-6405-9-8. PMID: PMC3317876.
6. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Ju. Application Phosphazide in the antiretroviral therapy. *Infect. Dis.* 2011; 9 (4): 64–9.
 7. Geretti A.M., Arribas J.R., Lathouwers E. et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials.* 2013; 14 (1): 45–50. doi:10.1410/hct1401-45.
 8. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) Monotherapy Selects for the A360V Mutation in the Connection Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
 9. Lander B.A., Kemp S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science.* 1989; 246: 1155–8.
 10. Sizova N.V., Guba Z.V., Toropov S.Je., Zaharova N.G., Rahmanova A.G. Phosphazide – domestic product for the treatment of HIV infection. The second birth. *HIV infection and immunosuppression.* 2012; 4 (2): 45–53.
 11. Panteleyev A.M., Goliusova M.Yu., Kabanova V.I. The results of phosphazide (nicavir) use in HIV patients co infected with TB. *AIV infection and immunosuppression.* 2010; 2 (2): 75–9.
 12. Ivanova E., Shmagel N., Vorobeva N. Nikavir in Chemoprevention Regimens of Vertical HIV Transmission. *Understanding HIV/AIDS Management and Care.* In: Ed. by Fyson Hanania Kasenga. *Pandemic Approaches in the 21st Century.* Croatia; 2011: 125–48.
 13. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. *AIDS 2010. XVIII International AIDS conference.* Vienna; 2010. Abstr. THPE0110.

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Иванова Эльвира Сергеевна, канд. мед. наук, зав. отделом лечебной помощи ГКУЗ ПК "Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями", 614088, Пермь, Свизева, 21.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.94-053.31

Л.Г. Кудрявцева¹, Н.Г. Зуева², В.И. Сергеевни³

ПЕЙЗАЖ И ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ОТ НОВОРОЖДЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: kudryavcevalg@mail.ru; ²ГБУЗ Пермского края ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, 614990, Пермь, Пушкина, 85; ³ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: victor-sergevnin@mail.ru

В течение первого года функционирования перинатального центра отмечен выраженный рост частоты выделения Pseudomonas aeruginosa от детей отделений реанимации и интенсивной терапии и связанных с ним отделений патологии новорожденных.

Ключевые слова: перинатальный центр, новорожденные, возбудители гнойно-септических инфекций, пейзаж, частота выделения

L. G. Kudryavtseva¹, N. G. Zueva², V. I. Sergevnin³

LANDSCAPE AND ISOLATION RATE OF SEPTIC-PURULENT NOSOCOMIAL INFECTIONS IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF FUNCTIONING OF THE PERINATAL CENTER

¹The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare in the Perm Krai, 50, Kuybysheva Str., Perm, Russian Federation, 614016; ²Perm Krai clinical hospital, 85, Pushkin Str., Perm, Russia, 614990; ³Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990

During the first year of functioning of the Perinatal center there was detected the sharp increase in the isolation rate of Pseudomonas aeruginosa in infants in resuscitation and intensive care units and related departments of neonatal pathology.

Key words: Perinatal Center, newborns, the pathogens septic infections, landscape, frequency allocation

Для корреспонденции: Кудрявцева Лариса Геннадьевна, гл. специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: kudryavcevalg@mail.ru

Заболеваемость внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) в акушерских стационарах нередко связана с циркуляцией госпитальных штаммов возбудителей, обладающих целым рядом биологических свойств, способствующих