

- pathogens – are inductors processes of ageing of the hospital buildings and premises of medical purpose, as well as the causative agents of some diseases of people. SPb.: Kosta; 2009 (in Russian).
3. Karaev Z.O., Lebedeva T.N. The pathogenesis of candidiasis and Allergy to fungi kind Candida. Baku: Tebib; 2007 (in Russian).
  4. Kauffman C.A. Atlas of fungal infections. Moscow: GEOTAR; 2010 (in Russian).
  5. Karaev Z.O. Nosocomial mycosis: state and prospects for solving the problem. Problems of medical. Mycology. 2007; 9 (3): 21–3 (in Russian).
  6. Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment. A guide for doctors. M.; 2007 (in Russian).

Поступила 07.06.13

#### Сведения об авторах:

**Воробьева Наталья Николаевна**, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, 614990, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Ляпустин Сергей Борисович**, канд. мед. наук, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Земсков Алексей Геннадьевич**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96.

© Н.Н. ВОРОБЬЕВА, Э.С. ИВАНОВА, 2013

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

*Н.Н. Воробьева<sup>1</sup>, Э.С. Иванова<sup>2</sup>*

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАЗИДА В СХЕМАХ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

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

*Целью исследования явилась оценка эффективности трехкомпонентной антиретровирусной терапии (АРВТ), включающей отечественный препарат «Фосфазид» у 18 ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 48 нед. Определяли динамику клинических проявлений заболевания, параметров вирусной нагрузки и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов до начала АРВТ, а также через 4, 12, 24, 36 и 48 нед ее применения. Исследование показало высокую вирусологическую и достаточную иммунологическую эффективность данной схемы.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, фосфазид, эффективность

*N. N. Vorobiova<sup>1</sup>, E. S. Ivanova<sup>2</sup>*

## EFFECTIVENESS OF DOMESTIC ANTIRETROVIRAL NRTI CLASS DRUG IN THE MONOTHERAPY OF HIV INFECTION

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

*The effectiveness of domestic preparation Phosphazide was proved during the performance of the retrospective analysis of a clinical case of monotherapy in a 28-year-old female with HIV infection. Phosphazide was prescribed after the achievement of virological and immunological effect of combined schedules of antiretroviral therapy. The dynamics of CD4 lymphocytes, plasma HIV RNA [viral load test (VL)] were followed up every 3 months for 372 weeks. The persistent decline in VL and keeping it at the level less than 3,79 log<sub>10</sub> in combination with a positive clinical effect - the lack both of symptoms of progression of HIV infection and the development of opportunistic infections, stable level of CD4-lymphocytes > 500 cells/ml can be considered as a positive result of monotherapy with Phosphazide.*

**Key words:** HIV infection, monotherapy, Phosphazide

Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции и СПИДа впервые стала осуществляться в США с 1987 г., когда в лечебной практике начал широко применяться нуклеозидный препарат «Азидотимидин» (АЗТ, ретровир, зидовудин). С начала 1990-х годов и до настоящего времени были введены

в практику еще 8 модифицированных нуклеозидов. Все они относятся к классу ингибиторов фермента обратной транскриптазы ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) [1–3]. В настоящее время имеется 9 препаратов с таким механизмом действия, которые официально применяются в России.

В середине 1990-х годов была разработана новая группа антиретровирусных средств – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренц, не-вирапин). В Российской Федерации с 2009 г. применяется ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы нового поколения интеленс (этравирин).

**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, e-mail: infect-perm@mail.ru

В 1999 г. в России после успешного клинического изучения Фармакологическим комитетом Минздрава России был утвержден, получил регистрацию и стал официально использоваться отечественный антиретровирусный препарат «Фосфазид» (никавир, FAZT) [4, 5]. Фосфазид представляет собой активное в отношении ВИЧ вещество, которое образуется при фосфорилировании AZT в человеческом организме. Он оказался менее токсичным, чем AZT, что позволяет увеличить его дозировку и тем самым добиться более эффективного подавления вируса [6, 7].

С конца 1995 г. к имеющимся терапевтическим средствам добавился новый класс лекарственных средств – ингибиторы протеазы ВИЧ, среди которых в настоящее время применяются 7 препаратов. Также внедрены в практику первый и пока единственный ингибитор фузии вируса в клетку – фузеон (энфувертид, Т-20) и ингибитор интегразы исентресс (ралтегравир).

С момента применения ингибиторов протеазы ВИЧ началась эра комбинированной АРВТ, которая включала в себя одновременное использование двух нуклеозидных аналогов обратной транскриптазы и одного ингибитора протеазы ВИЧ. К схемам высокоактивной АРВТ также относится сочетание двух нуклеозидных и одного нуклеозидного аналогов обратной транскриптазы.

Однако на фоне АРВТ часто формируется лекарственная переносимость. Кроме того, возможно развитие резистентности ВИЧ к проводимому лечению [8–10]. Существенной проблемой является высокая стоимость импортных лекарств и частота развития побочных эффектов. Все это заставляет разрабатывать и внедрять в клиническую практику новые отечественные препараты, обладающие преимуществом перед ранее используемыми [11].

Фосфазид (никавир, FAZT) в России широко применяется как для перинатальной химиопрофилактики ВИЧ-инфекции [12–14], так и в профилактике ВИЧ-инфицирования загрязненным биологическим материалом при риске профессионального заражения [15, 16]. Доказана его эффективность в виде снижения частоты развития миело- и гепатотоксических проявлений при альтернативных схемах АРВТ 1-й и 2-й линии лечения больных ВИЧ/СПИДом [17].

Целью исследования явился анализ эффективности применения трехкомпонентной схемы АРВТ с включением фосфазид у ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Пермского края.

## Материалы и методы

В 2009–2012 гг. в Пермском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИД наблюдались 38 ВИЧ-инфицированных боль-

ных, получавших схемы комбинированной терапии с включением фосфазид в течение 48 нед. Ранее они имели опыт приема других схем лечения. Большинство были женщины – 30 (79%) человек в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст 30,8 года), а также 8 (21%) мужчин 30–34 лет (средний возраст 32,5 года). Эпидемиологический анализ структуры путей заражения выявил основную долю полового пути инфицирования ВИЧ-1 – у 34 человек (11 из них от наркотоупотребителей). Парентеральный путь заражения отмечался в 4 случаях.

У 12% обследованных установлена III стадия ВИЧ-инфекции. Остальные больные имели стадии IVA (83%), IVБ (5%) (приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года № 168).

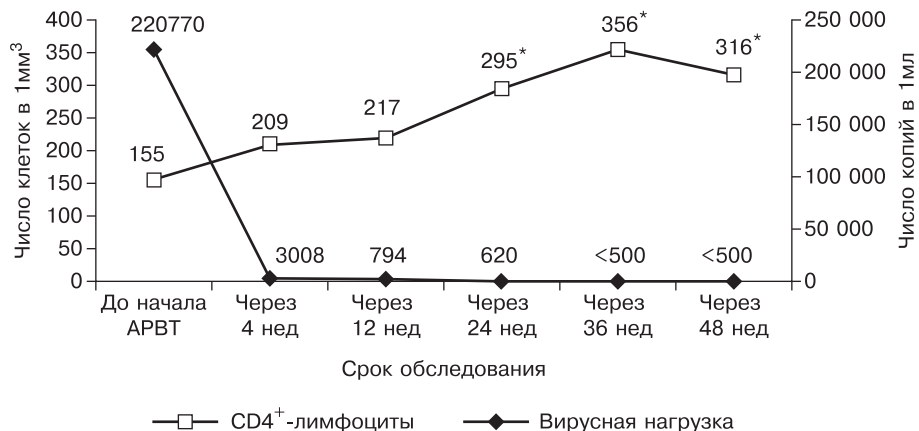
Применялся отечественный препарат "Фосфазид" (никавир, FAZT) производства ООО "АЗТ ФАРМА К. Б." – по 0,4 г в сутки в 2 приема. Другие препараты – эпивир, эфавиренз, диданозин, атазановир, атазановир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, входящие в схемы лечения, были использованы в стандартных дозах.

Все пациенты находились под наблюдением клиницистов. Оценка успеха АРВТ проводилась по клиническим, иммунологическим и вирусологическим критериям через 4, 12, 24, 36 и 48 нед от начала лечения.

## Результаты и обсуждение

Основным клиническим критерием эффективности проводимой терапии явилось уменьшение или отсутствие прогрессирования симптомов ВИЧ-инфекции уже через 12 нед лечения. В последующие 36 нед проведения АРВТ ВИЧ-инфекция также не прогрессировала.

Определение эффективности АРВТ проводилось по уровню вирусной нагрузки (РНК ВИЧ-1 копий в 1 мл плазмы крови). Исходный показатель ее до лечения составил – 220 770 копий/мл. Через 4 нед применения терапии вирусная нагрузка снизилась на 1,86  $\log_{10}$ , через 12 нед на 2,44  $\log_{10}$ , что подтверждает вирусологическую эффективность применяемой схемы лечения.



Динамика медианы РНК ВИЧ и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

## Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Показатель	До АРВТ	АРВТ				
		4 нед	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед
Вирусная нагрузка, копий в 1 мл	60 300	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500
CD4 <sup>+</sup> , клеток в 1 мм <sup>3</sup>	130	200	280	750	690	620
Hb, г/л	110	129	132	134	125	112
Эр., · 10 <sup>12</sup> /л	4,0	4,1	4,15	4,0	4,2	4,1
АСТ, МЕ/л	28,7	25,9	34,75	40,6	18,7	30,4
АЛТ, МЕ/л	35,6	30,4	38,3	34,3	39,5	31,1

Через 24 нед терапии у 3 человек вирусная нагрузка была подавлена более чем в 40 раз по сравнению с исходной. У остальных ВИЧ-инфицированных, принимавших АРВТ, ее показатель составлял < 500 копий.

Через 48 нед все включенные в исследование пациенты имели вирусную нагрузку ниже уровня чувствительности тест-системы.

Оценка эффективности схем АРВТ выполнялась по иммунологическим показателям – абсолютному и относительному количеству CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мм<sup>3</sup> плазмы крови.

Средний исходный уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у исследуемых больных составил 155 ± 28,31. При этом количество больных ВИЧ-инфекцией, имеющих 200 клеток и менее перед началом терапии составил 73%. Прирост CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов к 4-й неделе лечения составил 54 клетки, а с 24-й недели был достигнут достаточный иммунологический ответ – 298 ± 34 ( $p < 0,05$ ), который сохранялся до 48 нед терапии.

Таким образом, уровень восстановленных клеток увеличился в 2,4 раза по сравнению с начальными параметрами.

Показателем эффективности проводимой АРВТ явилась корреляция между уровнем вирусной нагрузки и показателями CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Как видно на рисунке, кривая, указывающая на динамику изменения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, представляет собой зеркальное отражение снижения уровня вирусной нагрузки. При этом изменение параметров CD4<sup>+</sup>-клеток обычно запаздывает в отношении динамики изменений уровня вирусной нагрузки примерно на 1 мес.

**Клинический пример:**

Пациентка К., 39 лет, инфицирована ВИЧ с 2000 г. Заразилась половым путем, психоактивные вещества не употребляет.

Диагноз: ВИЧ-инфекция IVB стадия, фаза прогрессирования. Хронический вирусный гепатит С, латентное течение. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. МБТ +/- . Анемия средней степени тяжести.

С 2008 г. по клиническим, вирусологическим и иммунологическим показателям была назначена трехкомпонентная схема АРВТ фосфазид+эпивир+атазановир.

Клинического прогрессирования заболевания не было выявлено.

Отмечается снижение вирусной нагрузки через 4 нед трехкомпонентной терапии на 4,7 log<sub>10</sub> до < 500 копий в 1 мл плазмы крови, на этом уровне она оставалась в течение 48 нед терапии. Динамика CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов через 4 нед лечения составила 70, а через 48 нед приема препаратов – 490 клеток, что свидетельствует об эффективности применяемой схемы.

Параметры гемоглобина, эритроцитов, показатели функциональной активности печени (АСТ, АЛТ) были без отрицательной динамики (см. таблицу).

В настоящее время больная продолжает трехкомпонентную антиретровирусную терапию с включением фосфазид.

**Выводы**

1. Быстрое снижение вирусной нагрузки на > 1 log<sub>10</sub> у ВИЧ-инфицированных больных через 4 нед лечения, а через 36 и 48 нед терапии до < 500 копий в 1 мл плазмы крови (стандартная цель АРВТ) подтверждает эффективность схемы с включением фосфазид.

2. Повышение уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов свидетельствует о позитивном влиянии лечения на иммунный статус, причем скорость восстановления клеток через 48 нед терапии была достаточно высокой, количество CD4<sup>+</sup> увеличилось в 2,4 раза по сравнению с начальными параметрами.

3. Уменьшение и/или отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациентов уже с 12-й недели терапии свидетельствует о клинической эффективности проводимого лечения.

4. Переносимость терапии с включением фосфазид является хорошей (89% пациентов завершили исследование).

5. Полученные результаты позволяют считать схемы лечения, включающие фосфазид, эффективными и рекомендовать их для применения в 1-й и 2-й линиях АРВТ ВИЧ/СПИДа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н., Хафизов К.М. Эффективность фосфазид в схемах противоретровирусной терапии. В кн.: Сборник материалов II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. 2010. Москва; т. 8: 128.



2. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Никавир в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Вопросы вирусологии. 2010; 2: 31–4.
3. 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.
4. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
5. Кравченко А.В., Ситдыкова Ю.Р., Серебровская Л.В. и др. Комбинированная антиретровирусная терапия больных ВИЧ-инфекцией с использованием "усиленных" ингибиторов протеазы ВИЧ. Инфекционные болезни. 2003; 1 (1): 14–9.
6. Кравченко А.В. Применение никавира в составе антиретровирусной терапии. Медицинская кафедра. 2004; 2: 88–97.
7. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. In: AIDS 2010. XVIII International AIDS conference: Abstracts. Vienna; 2010.
8. Machado J., Salomon H., Oliveira M. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazide, a novel prodrug of AZT. Nucleosid, Nucleotid. 1999; 18: 901–6.
9. Wainberg M.A., Gotte M., Salomon H., Quan Y. Development of drug resistance following nucleoside treatment of HIV disease. In: XIII International round table nucleosides, nucleotides and their biological applications. Montpellier; 1998: 16–8.
10. Machado J., Tsoukas C., Salomon H., Kravetsky A., Wainberg M.A. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid a novel prodrug of AZT. In: 6<sup>th</sup> Conference on retrovirus and opportunistic infections. Chicago; 1999.
11. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
12. Иванова Э. С., Воробьева Н.Н. Трехкомпонентная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции с применением фосфазида. В кн.: Сборник материалов V (XIV) Международной научной конференции «Онкология – XXI век. Здоровье нации – XXI век». Сполето; 2010: 170–4.
13. Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Рысинская Т.К., Мышкина О.К., Земскова Е.А. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ. Инфекционные болезни. 2006; 4 (3): 15–7.
14. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Фосфазид – препарат комбинированной терапии в перинатальной химиопрофилактике ВИЧ-инфекции. Российский иммунологический журнал. 2010; 4 (13): 433.
15. Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Красноперова Н.Н., Мышкина О.К., Рысинская Т.К. Профилактика профессионального заражения ВИЧ-инфекцией. В кн.: Материалы международной научно-практической конференции «Здоровье и образование». Палермо; 2007: 57–61.
16. Иванова Э.С., Корюкина И.П., Воробьева Н.Н. Отечественные препараты в схемах антиретровирусной терапии и профилактики ВИЧ-инфекции: Методические рекомендации. Пермь. ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ», ГБОУ ВПО ПГМА; 2011.
17. Юрин О.Г., Краевский А.А., Афонина Л.Ю. и др. Никавир – новый отечественный противоретровирусный препарат. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001; 1: 43–5.
2. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N. Nikavir in schemes chemoprophylaxis of vertical transmission of HIV. Problems of Virology. 2010; 2: 31–4 (in Russian).
3. 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.
4. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
5. Kravchenko A.V., Sitydykova Ju.R., Serebrovskaja L.V. et al. Combination antiretroviral therapy of HIV-infected c using «enhanced» HIV protease inhibitors. Inf. bol. 2003; 1 (1): 14–9 (in Russian).
6. Kravchenko A.V. Application Nikavir as part of antiretroviral therapy. Honey. Dept. 2004; 2: 88–97 (in Russian).
7. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. In: AIDS 2010. XVIII International AIDS conference. Vienna; Abstracts 2010.
8. Machado J., Salomon H., Oliveira M. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazide, a novel prodrug of AZT. Nucleosid, Nucleotid. 1999; 18: 901–6.
9. Wainberg M.A., Gotte M., Salomon H., Quan Y. Development of drug resistance following nucleoside treatment of HIV disease. In: XIII International round table nucleosides, nucleotides and their biological applications. Montpellier; 1998: 16–8.
10. Machado J., Tsoukas C., Salomon H., Kravetsky A., Wainberg M.A. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid a novel prodrug of AZT. In: 6<sup>th</sup> Conference on retrovirus and opportunistic infections. Chicago; 1999.
11. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
12. Ivanova E.S., Vorob'jova N.N. Triple antiretroviral therapy for HIV infection using Phosphazide. In: Proceedings of the V (XIV) International scientific conference "Oncology – XXI century. Health of the Nation – XXI century". Spoleto; 2010: 170–4 (in Russian).
13. Ivanova Je.S., Vorob'eva N.N., Rysinskaja T.K., Myshkina O.K., Zemskova E.A. Prevention of perinatal transmission of HIV. Infectious diseases. 2006; 4 (3): 15–7 (in Russian).
14. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N. Phosphazide – drug combination therapy in the chemoprevention of perinatal HIV infection. Russian Journal of Immunology. October–December. 2010; 4 (13): 433 (in Russian).
15. Ivanova E.S., Vorob'eva N.N., Krasnoperova N.N., Myshkina O.K., Rysinskaja T.K. Prevention of occupational exposure to HIV infection. In: Proceedings of the international scientific-practical conference "Health and Education". Palermo; 2007: 57–61 (in Russian).
16. Ivanova Je.S., Korjukina I.P., Vorob'eva N.N. Domestic products in antiretroviral therapy and HIV infection. Guidelines. Perm. Perm Regional Center for AIDS and Infectious Diseases Treatment and Prophylaxis, Vagner Perm State Academy of Medicine Russian Federation. 2011 (in Russian).
17. Jurin O.G., Kraevskij A.A., Afonina L.Ju. et al. Nikavir – new domestic anti-HIV drugs. Epidemiology and infectious diseases. 2001; 1: 43–5 (in Russian).

Поступила 07.06.13

## REFERENCES

1. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N., Hafizov K.M. Efficiency Phosphazide in schemes antiretroviral therapy. Proceedings of the II Annual All-Russian congress on Infectious Diseases. 2010. Moscow: 128 (in Russian).

## Сведения об авторах:

**Иванова Эльвира Сергеевна**, зав отделом лечебной помощи ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Связева, 21.