

# Применение Вирасепта (нелфинавира) в комбинированной антиретровирусной терапии у детей, больных ВИЧ-инфекцией и СПИД

Ю.А.Фомин, К.Н.Додонов, Л.Ю.Афоница, И.М.Улюкин, Е.Е.Воронин, М.Ю.Фомина

Научно-практический центр профилактики ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Министерства здравоохранения РФ, Республиканская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург

Впервые изучена эффективность применения Вирасепта (нелфинавира) для лечения ВИЧ-инфекции в составе схем антиретровирусной терапии (АРВТ) у 35 детей и подростков с разными путями инфицирования, получающих препарат с 1998 года (27 детей в возрасте 14–17 лет, инфицированные нозокомиально в 1988–1989 гг., 8 детей в возрасте 1–5 лет, инфицированные перинатально). Терапия проводилась при тщательном клинико-лабораторном, в том числе вирусологическом, мониторинге. Показано, что на фоне примененных схем АРВТ в обеих группах отмечено достоверное снижение вирусной нагрузки ( $p < 0,05$ ), при этом комбинированная терапия I линии с Вирасептом оказалась более эффективной. Так, у  $\frac{2}{3}$  детей через 12 мес лечения вирусная нагрузка была ниже уровня определения, в то время как у детей II–III линии терапии такой эффект получен только у  $\frac{1}{3}$  детей. Наиболее эффективными были следующие комбинации препаратов Вирасепт + Зерит + Видекс, Вирасепт + Зерит + Эпивир, Вирасепт + АЗТ (Тимазид, Фосфазид) + Эпивир, Вирасепт + Видекс + Стокрин, Вирасепт + Эпивир + Вирамун.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, СПИД, антиретровирусная терапия, Вирасепт (нелфинавир), дети, подростки

## Virasept application in complex antiretroviral therapy for children with HIV-infection and AIDS

Yu.A.Fomin, K.N.Dodonov, L.Yu.Afonina, I.M.Ulyukin, E.E.Voronin, M.Yu.Fomina

Republican Clinical Infectious Hospital, St. Petersburg;  
Scientific Center for Prevention of HIV-infection in Pregnant Women and Children  
of the Ministry of Public Health of Russian Federation, St. Petersburg

The article presents a pilot study of effectiveness of Virasept (nelfinavir) in treatment of HIV-infection as a component of antiretroviral therapy in 35 children and adolescents infected by different ways and treated with Virasept since 1998. Twenty-seven patients aged from 14 to 17 years had nosocomial infection (since 1988–1989), 8 children aged from 1 to 5 years had perinatal infection. Therapy was performed under careful clinical and laboratory (including virological) monitoring. It was shown that antiretroviral therapy resulted in reliable decrease of viral load ( $p < 0.05$ ) and combined therapy of the I line with Virasept seemed to be more effective. After 12 months the viral load was less than detectable level in  $\frac{2}{3}$  of these patients and only  $\frac{1}{3}$  of children treated by II–III line therapy had similar results. The most effective combinations were: Virasept + Zerit + Videx, Virasept + Zerit + EpiVir, Virasept + AZT (Thymazide, Phosphazide) + EpiVir, Virasept + Videx + Stocrin, Virasept + EpiVir + Viramune.

**Key words:** HIV-infection, AIDS, antiretroviral therapy, Virasept (nelfinavir), child, adolescent

**В** настоящее время основная цель, которую ставят перед собой врачи при назначении антиретровирусной терапии больным ВИЧ-инфекцией и СПИД, – это максимальное подавление репликации вируса иммунодефицита человека (по возможности до неопределяемого уровня) и, тем самым, сохранение и отчасти восстановление функций иммунной системы, что позволяет приостановить прогрессирование заболевания.

На сегодняшний день предпочтительный режим высокоактивной антиретровирусной терапии как у взрослых, так и у детей обязательно включает ингибиторы протеазы [1–3].

### Для корреспонденции:

Фомин Юрий Алексеевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Республиканской клинической инфекционной больницы  
Адрес: 196645, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, 3  
Телефон: (812) 464–9360

Статья поступила 28.04.2003 г., принята к печати 01.07.2003 г.

Эти препараты должны:

- эффективно и стойко подавлять репликацию ВИЧ, увеличивая тем самым количество CD4-лимфоцитов (Т-хелперов);
- обладать хорошей переносимостью и минимальными побочными эффектами;
- иметь низкую способность к формированию перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы (схема антиретровирусной терапии, назначаемая в первый раз – первая линия терапии, – должна оставлять возможность использования других ингибиторов протеазы в будущем).

Всем этим требованиям отвечает ингибитор протеазы Вирасепт (нелфинавир) (Ф.Хоффман-Ля Рош). Препарат наиболее часто используется в клинической практике, являясь оптимальным для первой линии терапии больных ВИЧ-инфекцией и СПИД [4–8]. Однако применительно к терапии ВИЧ-инфекции

у детей в доступной нам отечественной научной литературе сведений о применении этого препарата найти не удалось.

Нами впервые была изучена эффективность применения Вирасепта для лечения ВИЧ-инфекции в составе схем антиретровирусной терапии (АРВТ) у 35 детей и подростков, которые получают препарат с 1998 г. Лечение назначалось в двух разных группах пациентов.

Первую (старшую) группу составили 27 детей, которые были инфицированы в нозокомиальных очагах в 1988–1989 гг.; к настоящему времени их возраст составляет 14–17 лет. Вторая (младшая) группа состоит из 8 детей в возрасте 1–5 лет, инфицированных перинатально. Распределение детей по стадиям (клинико-иммунологическим категориям) производилось по Российской классификации ВИЧ-инфекции [9] и по классификации CDC 1994 года [3, 9]. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики [10].

Показания к назначению антиретровирусной терапии у детей были следующими:

- наличие клинических проявлений заболевания – клинические категории «А» (стадия начальных клинических проявлений), «В» (состояния, не включенные в категории «А» и «С»), «С» (стадия СПИД);
- умеренное или значительное снижение показателей CD4-лимфоцитов (иммунные категории «2» и «3» по классификации CDC);
- высокие количественные показатели РНК ВИЧ в плазме крови.

Клинические и иммунологические характеристики детей перед началом лечения представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, до начала комбинированной АРВТ 92% больных относились к клиническим категориям «В» и «С». Заболеваниями, характеризующими клиническое состояние пациентов, явились: ВИЧ-энцефалопатия, задержка физического и психомоторного развития, пневмоцистная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония, легочный и внелегочный туберкулез, рецидивирующая герпетическая инфекция, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, миокардиопатия, дефицит массы тела. Значительные нарушения со стороны клеточного звена иммунитета (3-я иммунологическая категория) были выявлены у 68% пациентов. Наиболее тяжелые проявления ВИЧ-инфекции наблюдались у детей, ранее не получавших антиретровирусные препараты.

Показанием для смены терапии и назначения схем с Вирасептом явилась неэффективность предшествующей терапии, продолжительность которой у 100% детей превысила 1 год, в том числе у 50% – 3 года. Из 9 детей, получавших антиретровирусные препараты (АРВТ) к началу лечения Вирасептом, 3 получали только нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ), 5 – НИОТ и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), в частности Вирамун, и только у 1 ребенка в схему входил ингибитор протеазы ВИЧ (ИП) – Норвир.

У подавляющего числа больных (75%) схемы антиретровирусных препаратов с Вирасептом были терапией первой линии, и только в 25% – второй и третьей (они назначались пос-

Таблица 1. Клинико-иммунологические характеристики детей, больных ВИЧ-инфекцией, перед началом назначения схем антиретровирусной терапии с Вирасептом (число детей, %)

| Иммунные категории | Клинические категории |      |      |
|--------------------|-----------------------|------|------|
|                    | А                     | В    | С    |
| 1                  | –                     | –    | –    |
| 2                  | –                     | 16,0 | 16,0 |
| 3                  | 8,0                   | 25,0 | 35,0 |

ле неэффективности первой примененной схемы), поэтому решение о назначении конкретных антиретровирусных препаратов принималось строго индивидуально на основании исследования резистентности ВИЧ методом генотипирования [9].

Вирасепт назначался детям старшего возраста в таблетированной форме в дозе 750 мг 3 раза в сутки или по 1250 мг 2 раза в сутки. Дети раннего возраста получали порошок Вирасепта по 20–30 мг/кг массы тела 3 раза в сутки. Наиболее часто препарат назначался с двумя препаратами из группы НИОТ (АЗТ, Эпивир, Зерит, Видекс) или одним препаратом из числа НИОТ и одним ННИОТ (Стокрин, Вирамун).

Эффективность антиретровирусного лечения оценивалась нами по трем параметрам:

- клинический – достижение стадии ремиссии заболевания (ремиссии оппортунистических заболеваний);
- иммунологический – повышение уровня CD4-лимфоцитов более чем на 10% от исходного. Показатели клеточного звена иммунитета определялись методом проточной цитометрии;
- вирусологический – достижение снижения вирусной нагрузки по возможности до неопределяемого уровня. Вирусная нагрузка определялась на основании количественного исследования копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови методом полимеразной цепной реакции с помощью тест-системы «Ампликор-Рош-Монитор» (нижний предел чувствительности – 400 копий/мл).

Установлено, что фоновые (до начала терапии) показатели вирусной нагрузки отличались у детей, получавших и не получавших ранее противовирусные препараты. Динамика этих показателей представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, наиболее высокие фоновые показатели вирусной нагрузки выявлены у детей, ранее не получавших АРВТ (у всех детей она превысила 100 000 копий), а у ранее леченых детей они были от 50 000 копий и выше.

При том, что на фоне примененных схем АРВТ в обеих группах отмечено достоверное снижение вирусной нагрузки ( $p < 0,05$ ), нами было отмечено, что комбинированная терапия I линии с Вирасептом оказалась более эффективной. Так, у  $\frac{2}{3}$  детей через 12 мес лечения вирусная нагрузка была ниже

Таблица 2. Динамика показателей вирусной нагрузки у детей с ВИЧ-инфекцией при применении схем антиретровирусной терапии (АРВТ) с Вирасептом, в зависимости от получения ранее противовирусных препаратов ( $M \pm m$ )

| АРВТ                                             | Фоновая вирусная нагрузка | Через 6 месяцев                                        | Через 12 месяцев                                     |
|--------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| I линия (не получавшие ранее терапию, $n = 26$ ) | 568422,4 $\pm$ 71764,6    | 22574,4 $\pm$ 3256,2*<br>(в т.ч. у 12 пациентов < 400) | 8012,2 $\pm$ 1162,4<br>(в т.ч. у 18 пациентов < 400) |
| – II линия (получавшие ранее терапию, $n = 9$ )  | 327469,2 $\pm$ 42269,3    | 18652,2 $\pm$ 3041,2*<br>(в т.ч. у 2 пациентов < 400)  | 10412,2 $\pm$ 1829,0<br>(в т.ч. у 3 пациентов < 400) |

\*Достоверность различия с группой «Через 12 месяцев»:  $p < 0,05$

уровня определения, в то время как у детей II–III линии терапии такой эффект был получен только у 1/3 детей, что подтверждает мнение других авторов о необходимости начинать лечение больных с применения высокоактивной АРВТ.

Снижения вирусной нагрузки ниже уровня определения (менее 400 копий) удалось добиться при следующих комбинациях препаратов АРВТ:

- Вирасепт + Зерит + Видекс;
- Вирасепт + Зерит + Эпивир;
- Вирасепт + АЗТ (Тимазид, Фосфазад) + Эпивир;
- Вирасепт + Видекс + Стокрин;
- Вирасепт + Эпивир + Вирамун.

Кроме того, на фоне комбинированной АРВТ показатели CD4-лимфоцитов у всех наблюдаемых детей улучшились. Так, 19 (54,29%) детей перешли в другую, более высокую иммунологическую категорию. При этом наиболее значительное повышение этого показателя было отмечено у детей с умеренным иммунодефицитом, менее выраженное – у детей с тяжелым исходным иммунодефицитом.

Необходимо отметить, что у 5 (14,29%) детей, получавших комбинированную терапию, через 1,5–2 года от начала лечения развилась резистентность к Вирасепту (первичные мутации в кодоне D30N). Это не привело к перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ и позволило продолжить лечение этими препаратами.

Важным фактором, позволяющим проводить длительную АРВТ, является частота нежелательных явлений. Только у 3 (8,57%) детей мы отмечали в начале лечения эпизоды кратковременной (2–3 дня) диареи.

Ни у одного из наблюдаемых детей не было отмечено отклонений от нормы таких биохимических показателей крови, как активность АЛТ и АсАТ, уровни билирубина, мочевины, амилазы, сахара. Незначительное отклонение от нормы показателей липидного обмена (повышение триглицеридов и бета-липопротеидов) отмечено у 4 (11,43%) больных.

Клинические проявления нарушения липидного обмена (липодистрофии) у детей при продолжительности лечения более 3-х лет нами не было выявлено.

На фоне эффективной комбинированной АРВТ не было

рецидивов оппортунистических заболеваний, достоверно улучшились показатели физического развития детей.

Таким образом, предварительный анализ результатов использования Вирасепта на небольшом числе наблюдений показал высокую эффективность и безопасность этого препарата при лечении детей разных возрастных групп, что позволяет применять его в составе схем высокоактивной АРВТ.

## Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В., и др. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. М.: ВУНМЦ Минздрава РФ; 2001; 96.
2. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб: Питер; 2003; 430.
3. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical management of HIV-infection. Baltimore-Maryland: J.Hopkins University School of Medicine; 2001; 372.
4. Gathe J. Jr., Badaro R., Grimwood A., et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31(4): 399–403.
5. Gibb D.M., Goodall R.L., Giacometti V., et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(1): 56–62.
6. Gibb D.M., Walker A.S., Kaye S., et al. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral-naïve HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nelfinavir (the PENTA 5 trial). Antivir Ther 2002; 7(4): 293–303.
7. Litalien C., Faye A., Compagnucci A., et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(1): 48–55.
8. Van Rossum A.M., Gaakeer M.I., Verweel S., et al. Endocrinologic and immunologic factors associated with recovery of growth in children with human immunodeficiency virus type 1 infection treated with protease inhibitors. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(1): 70–6.
9. Коровина Г.И., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. и др. Выявление мутаций в геноме ВИЧ-1, связанных с резистентностью к антиретровирусным препаратам при лечении ВИЧ-инфекции у детей. Terra medica nova 2002; 1: 16–7.
10. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. СПб.; 2000; 140.

## НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

**9-я Европейская конференция по СПИД: 1-й Симпозиум по проблемам резистентности и фармакологии**  
**9<sup>th</sup> European AIDS Conference (EACS)-**  
**1<sup>st</sup> EACS Resistance & Pharmacology**  
**Workshop**

25–29 октября 2003 г.  
 Варшава, Польша  
 Оргкомитет: K.I.T. GmbH,  
 Association & Conference  
 Management Group,  
 Kurfurstendamm 71, 10709 Berlin,  
 Germany  
 Телефон: 49-30-246-030  
 Факс: 49-30-24-603-200  
 E-Mail: eacs2003@kit-group.org

**1-й Международный симпозиум по персистенции ВИЧ в процессе терапии**  
**1<sup>st</sup> International Workshop**  
**on HIV Persistence during Therapy**

10–12 декабря 2003 г.  
 Saint Martin, Netherlands Antilles  
 Оргкомитет: OVERCOME,  
 3-5 Boulevard Paul Emile Victor,  
 F-92523  
 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX,  
 France  
 Телефон: 33-0-141-920-120  
 Факс: 33-0-146-410-521  
 E-Mail: hiv2003@club-internet.fr

**Ведение больных с СПИД: всесторонний обзор состояния проблемы**  
**Medical Management of AIDs:**  
**A Comprehensive Review**  
**of HIV Management**

13–15 декабря 2003 г.  
 Сан-Франциско, США  
 Оргкомитет: UCSF Office of CME  
 Телефон: 415-476-4251 /  
 415-476-5808  
 Факс: 415-502-1795  
 E-Mail: info@ocme.ucsf.edu