

**АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИМ. Л.В. ГРОМАШЕВСКОГО**

03038, г. Киев, ул. Николая Амосова, 5; тел.(044) 277-2466,
факс 277-2466



УТВЕРЖДАЮ

Директор института, профессор

О.П.Сельникова

2005. 10 мая

**ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОТЕФЛАЗИД
(Регистрационное Свидетельство № Р.02.01/02777 от 14.02.01)
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

(Открытое исследование)

Фаза исследования - пострегистрационная








(Приказ МЗ Украины № 108 – Адм от 15.04.2004 г)

2004

2005

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ
УЧАСТНИКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исполнитель исследования Адрес/тел.	Клиническая база ФК МЗУ: ИЭИБ им.Л.В. Громашевского АМН Украины Украина, 03038, Киев, спуск Н. Амосова, 5. Тел.\факс +38 (044) 277-2466, 277-3711. Клиника института, отделение СПИДа. Тел.\факс 280-71-66. Украинский центр профилактики и борьбы со СПИД МЗ Украины. Тел.\факс +38 (044) 275-2466.
Заказчик исследования Адрес/тел.	НПК «Экофарм» Украина, 04073, Киев, пр.Московский,9в. Тел.\факс +38 (044) 461-9277.

Ответственные исполнители \ заказчик		Подпись Дата
Ответственные исполнители исследования:		
Клиника института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины	Главный врач д.м.н. Матяш В.И.	
Отделение СПИДа	Зав. отделением н.с. Антоняк С.Н.	
	Супруненко Т.В.	
	Лопатина Я.В.	
Лаборатория общей вирусологии	Ведущ.науч.сотрудник к.б.н. Антоненко С.В.	
Заказчик исследования:		
НПК «Экофарм»	Ген.директор Исаев Г.В.	 

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Название исследования	Открытое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Протефлазид у ВИЧ-инфицированных пациентов
Исследуемое вещество	Флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаковых <i>Deschampsia caespitosa</i> L., <i>Calamagrostis epigeios</i> L., в 1 ml препарата содержится 0.32 мг флавоноидов в перерасчете на рутин
Показания	Пациенты инфицированные ВИЧ-1
Параметры: -первичный целевой -вторичные	Уровень РНК/ВИЧ в плазме Уровень CD 4+ клеток Иммунорегуляторный индекс Качество жизни субъекта исследования
Доза и режим экспериментального лечения	Пероральный прием препарата дважды в день (утром и вечером) через 40-60 мин после еды по схеме : - 1-я неделя по 6 капель; - 2-я неделя по 10 капель; - 3-8-я недели (6 недель) по 15 капель; - 9-11-я недели (3 недели) по 15 капель через день.
Базисная терапия	Отсутствует
Субъекты исследования: Пол Возраст Количество Условия	Женщины и мужчины 18 – 60 лет 9 Амбулаторно или стационарно
Методы обследования	<ul style="list-style-type: none">• Клинические;• Инструментальные (УЗИ, ЭКГ);• Лабораторные:<ul style="list-style-type: none">○ общеклинические;○ биохимические;○ молекулярно-биологические;○ иммунологические;○ серологические.• Определение психологического статуса пациента.
Дизайн исследования	Открытое, моноцентровое исследование по GCP
Фаза исследования	Пострегистрационная
Сроки исследования: начало – окончание	Июнь - ноябрь 2004 года (1-й этап) Январь - апрель 2005 года (2-й этап)
GCP положение	Исследование проведено в соответствии с GCP, Хельсинкской декларацией (пересмотр г.Эдинбург (Шотландия) 2000 г.) и требованиями Законодательства Украины

Метод контроля лечения	Контроль исходного состояния
-----------------------------------	------------------------------

ОГЛАВЛЕНИЕ

С

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ УЧАСТНИКАХ
ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

1. ВВЕДЕНИЕ
 2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ
 3. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ
 4. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ
 - 4.1. Характеристика объекта исследования
 - 4.3. Схема обследования пациента
 - 4.4. Клиническая характеристика пациентов
 5. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ
 - 5.1. Характеристика исследуемого препарата
 - 5.2. Лечение исследуемым препаратом
 - 5.3. Сопутствующее лечение
 - 5.4. Оценка эффективности лечения
 6. ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ
 - 6.1. Клиническая оценка полученных данных
 - 6.2. Лабораторная оценка полученных данных.
 7. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ
ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА
- ВЫВОДЫ

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. От начала эпидемии ВИЧ уже более 60 млн. человек во всем мире инфицировано данным вирусом. В Восточной Европе наиболее высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции регистрируется в Украине, что представляет собой серьезную опасность для здоровья нации и социального развития государства.

В механизме репликации (репродукции) вируса ВИЧ было выявлено два ключевых фермента - обратная транскриптаза и протеаза ВИЧ, ингибирование которых приводит к остановке репликации ВИЧ. В настоящее время существует 12 препаратов ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и 6 препаратов ингибиторов протеазы ВИЧ (саквинавир, индинавир, ританавир, ампренавир, нельфинавир и лопиновир), разрешенных к употреблению в США. В разработку ингибиторов (химические соединения, которые прекращают функционирование фермента) этих двух ферментов было вложено много усилий и денег.

Однако главная проблема антиретровирусной терапии – это формирование устойчивых к ингибиторам штаммов вируса. Именно поэтому в медицинской практике используют так называемые "коктейли ингибиторов" - смеси ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и протеазы ВИЧ. Эффективность таких коктейлей со временем снижается. Основной причиной уменьшения эффективности является быстрая мутабельность вируса. Как результат появление штаммов ВИЧ с мутантными структурами обратной транскриптазы и протеазы.

Флавоноиды или флавоновые витамины представляют собой группу биологически активных фенольных соединений, основу молекулы которых составляет флавоновый, кислородсодержащий гетероцикл. К флавоноидам относится около 4 000 различных соединений, основными группами которых являются катехины, флаваноны и флавоны, причем в случае флавонов биологической активностью обладают их гликозиды. В последнее время в ряде работ было показано, что некоторые флавоноиды обладают противовирусной активностью, в том числе и в отношении ретровирусов (S.C.Chu et al.,1992; E. Viziagos et al.,1987).

Характеристика препарата. Лекарственная форма препарата Протефлазид - это жидкий спиртовой экстракт, полученный из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L.

Нами изучен физико-химический состав трав, и материалы изучения оформлены в виде фармакологических статей (Фармакопейные Статьи к Регистрационному Свидетельству № P.02.01/02777). Основными биологически активными веществами Протефлазида являются флавоноиды, подобные кверцетину (рутину), основу молекулы которых образует флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. Флавоноиды относятся к природным фенольным соединениям. Отличие спектра флавоноидов, содержащихся в Протефлазиде от кверцетина заключается в наличии разных радикалов в ароматической части молекулы. От рутина, вещества Протефлазида, отличаются степенью гликозилирования, местом присоединения углеводных остатков, их природой, конфигурацией гликозидных связей.

Специфические свойства Протефлазида определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма имеется действие не одного фенола - флавоноида, а эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных продуктов-радикалов. К настоящему времени метаболизм растительных флавоноидных соединений (С₆-С₃-С₆) изучен достаточно полно. Установлено, что природные фенольные соединения в организме «сгорают» полностью или инактивируются.

Препарат Протефлазид выпускается в виде капель для внутреннего применения во флаконах по 25 ml, 30ml с каплемером.

При применении per os препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в тонком отделе кишечника. Небольшое количество флавоноидов подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. При введении per os флавоноиды препарата метаболизируются полностью, ни в моче, ни в кале следовых количеств флавоноидов не обнаруживается.

Экспериментальные исследования фармакотерапевтических свойств Протефлазида показали, что препарат ингибирует репродукцию вируса иммунодефицита человека, ингибируя экспрессию антигена р24 ВИЧ-1, снижение инфекционного титра на 3.0 и 4.0 lg ID₅₀.

Согласно полученным данным, препарат Протефлазид в дозе 10 мкг/мл ингибирует тимидинкиназную активность на 30 %, в дозе 25-50 мкг/мл на 50 %, а в дозе 75-100 мкг/мл на 70%, в дозе 100 мг/мл препарат обладает выраженным ингибирующим действием (практически на 20%) на ДНК-содержащий вирус герпеса I и II типов, для репродукции которого важное значение имеет система ДНК-полимеразной активности вирусинфицированной клетки. Протефлазид индуцирует синтез ИФН в лейкоцитах человека в высоких титрах спустя 3 часа после введения препарата. Смена рН среды значительно снижает уровень вырабатываемого ИФН в 1-е сутки (3 часа и 24 часа), однако к 48 часам продукция ИФН возрастает. Ранний синтез ИФН (3 часа), а также влияние смены рН среды в 1-е сутки на уровень ИФН свидетельствует о том, что препарат Протефлазид является индуктором альфа- и гамма-ИФН.

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является оценка переносимости и клинической эффективности препарата Протефлазид у больных ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования:

- Оценка вирусной нагрузки в плазме крови в процессе лечения и после прекращения терапии в течении 3-х, 6-и и 12-и месяцев от начала лечения;
- оценка уровня Т-лимфоцитов CD4+, CD8+ периферической крови и соотношение CD4+/CD8+ в процессе лечения и после прекращения в течение 3-6- 12-и месяцев от начала лечения;
- оценка появления нежелательных эффектов во время исследования;

- оценка воздействия на качество жизни больных.

3. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

«Открытое моноцентровое исследование в соответствии с GCP по изучению эффективности и безопасности лекарственного препарата Протефлазид (Регистрационное Свидетельство № P.02.01/02777 от 14.02.01) у ВИЧ-инфицированных пациентов» является открытым, моноцентровым изучением терапевтической эффективности и безопасности препарата Протефлазид у 9 ВИЧ-1-инфицированных субъектов, относящихся к клинической категории А2, В2 по классификации CDC вне применения HAART при уровне CD4+ 200-600 клеток/мкл. Фаза исследования – пострегистрационная.

Данное исследование проводилось в соответствии с GCP, Законом Украины «Про лікарські засоби» и принципами «Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации» (пересмотр 52-й Генеральной ассамблеи, Эдинбург, 2000 г.).

Исследуемый препарат – Протефлазид, лекарственная форма – экстракт жидкий. Лечение экспериментальным препаратом проводилось в течение 2,5 месяцев по вышеуказанной схеме.

Первичный целевой параметр – уровень РНК ВИЧ в плазме крови.

Вторичные переменные параметры – уровень CD4+ клеток, иммунорегуляторный индекс, качество жизни субъекта исследования.

Оценка эффективности и безопасности проводилась на основании общеклинических, иммунологических, биохимических, молекулярно-биологических и серологических методов лабораторного исследований, объективных и инструментальных данных. Качество жизни субъекта исследования учитывалось на основании результатов теста оценки качества жизни.

Данные регистрировались в Истории болезни, Индивидуальной регистрационной форме, Карте учета ПЭ. Результаты клинического исследования занесены на электронный носитель с помощью программ MS Excel 2000, WORD 1998.

Группа сравнения отсутствует.

8

4. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Характеристика объекта исследования

В исследование включили 9 пациентов (6 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 22 до 42 лет, причем 6 человек входили в молодую возрастную группу. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании положительных результатов иммуноферментного анализа на наличие антител к ВИЧ-1, положительным результатом иммуноблоттинга на наличие антител к специфическим белкам ВИЧ-1, уровнем CD 4+ 200-600 клеток/мкл.

Пациенты, включаемые в испытание, проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом препарате, а также о возможном риске, связанном с приемом препарата. Всем пациентам предоставлена письменная

информация о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информационном листке для участника клинического исследования», все включенные в исследование дали письменное добровольное согласие на участие в испытании. Регистрационные номера К-01 - К-09 присваивались согласно их хронологическому поступлению и отражались в документах: «Индивидуальная регистрационная форма участника клинических испытаний», «Форма информированного согласия пациента на участие в клинических испытаниях», «Карта учета побочных эффектов и негативных проявлений», в тестах определения качества жизни.

Выбывших из исследования пациентов не было.

4.2. Схема обследования пациентов

А. Оценка соответствия пациента критериям включения/исключения.

Б. Данные опроса: Anamnesis vitae, morbi, наличие сопутствующих болезней, сопутствующего лечения, оценка качества жизни WHOQOL-HIV.

В. Данные общеклинического исследования:

- измерение ЧСС и АД;
- осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- термометрия;
- аускультация сердца и легких;
- перкуссия и пальпация органов брюшной полости;
- осмотр и пальпация лимфатических узлов;
- антропометрические данные (масса тела).

Г. Данные лабораторных исследований:

- иммуноферментные:
 - количество Т-клеток CD4+, CD8+ периферической крови, коэффициент соотношения CD4+ \CD8+;
 - нагрузка РНК ВИЧ-1 в плазме крови;
 - наличие HbsAg, анти-HBs Ab, анти-Hbc Ab в плазме крови;
 - наличие анти-HCV IgG в плазме крови;
 - наличие IgM, IgG анти-CMV в плазме крови;
 - наличие IgM, IgG анти-HSV I,II типов;
 - наличие трепонемных антител;

С. Данные общеклинических, биохимических методов исследования.

Д. Данные инструментального обследования: рентгенологического (органов грудной клетки); УЗИ, ЭКГ.

Скрининг основных критериев проводился до лечения (за 2 недели, - перед началом лечения), на фоне лечения - 2,5 месяцев (5 недель, 11 недель), после лечения (через 3 мес., 6 мес., 12 мес.).

В лаборатории вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций ИЭИБ АМН Украины проводились подтверждающие исследования сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ методом ИФА, а также антитела к диагностическим белкам ВИЧ-1 методом иммунного блотта на тест-системах “New Lav Blot 1”.

В отделе клинической иммунологии НЦ радиационной медицины ВМН Украины определяли антиинфекционный иммунитет – наличие антител класса М

и G к герпесвирусной инфекции, вирусным гепатитам методом ИФА и клеточный иммунитет CD4, CD8 - методом проточной цитофлюориметрии.

В лаборатории общей вирусологии ИЭИБ АМН Украины проводилось определение вирусной нагрузки ВИЧ-1 в плазме крови методом ОТ-ПЦР на тест-системе «Амплисенс ВИЧ-1 монитор тест».

4.3. Клиническая характеристика пациентов.

Время от установления диагноза до включения в исследование составляло: от 1 до 2-х лет у 4-х пациентов, более 2-х лет у 5-и пациентов.

В анамнезе имела место герпетическая инфекция у 3-х человек (2-простой герпес, 1-опоясывающий герпес).

На фоне ВИЧ-инфекции имели место изменения со стороны:

-сердечно-сосудистой системы: миокардиодистрофия – 2 чел., артериальная гипотензия – 1 чел.;

- нервной системы: астеновегетативный синдром – 9 чел.;

- органов пищеварения: гастрит, гастродуоденит – 7 чел.

Лимфоаденопатия с увеличением преимущественно шейных лимфоузлов имела место у 9 больных, причем у 6 больных размеры некоторых лимфоузлов достигали от 1,5 см до 2 см.

Гипертермия по типу умеренного субфебрилитета (до 37,0° – 37,3°С) имела место у 2-х больных.

Сопутствующая инфекция имела место у всех 9 больных:

- герпесвирусная инфекция у 9 пациентов: простой герпес I,II типов с наличием анти-HSV IgG в плазме крови - 8 чел; (в т.ч. с IgM 1 чел.), цитомегаловирусная инфекция с наличием IgG анти-CMV в плазме крови - 9 чел. (в т.ч. IgM – 7 чел.);

- хронический ВГВ был установлен у 4-х пациентов (HbsAg + - 2 человека, анти-HBc IgG – 4 чел.), маркеры вирусного гепатита С анти-HCV IgG в плазме крови определены у 5-и чел., в т.ч. анти-HCV IgM у 1-го чел.;

Трипонемные антитела отсутствовали у всех больных.

По поводу сопутствующей инфекции специфическое лечение не проводилось.

5. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

<i>Активная субстанция</i>	Флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаковых <i>Deschampsia caespitosa</i> L., <i>Calamagrostis epigeios</i> L.
<i>Форма выпуска</i>	Флакон 30 ml с каплемером
<i>Введение</i>	Перорально, каплями
<i>Концентрация активной субстанции</i>	В 1 ml препарата содержится 0.32 мг флавоноидов в перерасчете на рутин
<i>№ серии</i>	10 204
<i>Срок хранения препарата</i>	2 года
<i>Условия хранения</i>	Хранить в сухом, темном, недоступном для детей месте при комнатной температуре (t 18-25 С)
<i>Производитель</i>	ОАО «ФИТОФАРМ», Украина, 84500, г.

Артемовск, Донецкой обл., ул. Сибирцева, 2,
тел. +38 06274 32014, 32063.

Торговое название Протефлазид

5.2. Схема применения исследуемого препарата

Препарат применяют внутрь каплями, нанесенными на кусочек сахара или пищевой крахмал через 40-60 мин. после еды по следующей схеме:

по 6 капель дважды в день в течение 1-й недели; по 10 капель дважды в день в течение 2-й недели; по 15 капель дважды в день в течение 3-8-й недель; по 15 капель дважды в день через сутки в течение 9-11-й недель.

Максимальная суточная доза для взрослых составляла 30 капель.

5.3. Сопутствующее лечение

Симптоматическое лечение сопутствующих болезней не проводилось.

5.4. Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности проводилась во время визитов по следующим клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам.

Ведущими критериями являлись:

- *первичный целевой параметр* - уровень вирусной нагрузки (копий/ml РНК ВИЧ) периферической крови;

- *вторичные параметры эффективности*
- - количество CD4+ Т-клеток в плазме крови;
- - иммунорегуляторный индекс;
- - оценка качества жизни.

Оценка динамики изменений количества CD4+ и вирусной нагрузки проводилась согласно представленной фирмой «Шкала оценки ранжированных параметров эффективности».

6. ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

6.1. Клиническая оценка полученных данных

Данные клинического исследования показали, что со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой системы принципиальных изменений на фоне и после лечения по сравнению с исходным состоянием до лечения не отмечалось.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечался нормодинамический, изометрический тип сердечной деятельности в процессе всего периода наблюдения, который характеризовался:

- устойчивой частотой сердечных сокращений ($79,3 \pm 0,3$ в 1 мин. до лечения, $78,6 \pm 0,2$ на фоне лечения, $79,1 \pm 0,3$ после лечения);
- артериальной нормотензией ($112,4 \pm 3,1 / 77,5 \pm 2,0$ до лечения, $114,9 \pm 2,6 / 78,7 \pm 1,8$ на фоне лечения, $115,7 \pm 2,1 / 77,5 \pm 1,9$ после лечения).

Со стороны органов дыхания функциональных и органических изменений не отмечалось, до лечения, на фоне и после лечения в легких прослушивалось везикулярное дыхание, в 2-х случаях усиленное за счет бронхиального компонента (пациенты курят).

Со стороны мочеполовой системы до лечения, на фоне и после лечения явные патологические изменения отсутствовали, о чем свидетельствовало как отсутствие жалоб со стороны пациентов, так и отсутствие существенных изменений в моче. Отмечаемые в 2-х случаях незначительная лейкоцитурия (до 10-12 в поле зрения) и единичные клетки плоского эпителия свидетельствовали о бессимптомном течении цистита.

Данные клинического наблюдения за состоянием нервной системы, органов пищеварения показали, что на фоне и после лечения по сравнению с исходным состоянием до лечения отмечалась незначительная положительная динамика.

У всех наблюдаемых пациентов уменьшилась выраженность астено-вегетативных, астено-невротических явлений: слабость, эмоциональная лабильность, повысилась физическая и умственная активность. По окончании лечения увеличение массы тела отмечено у 77,8% пациентов по среднестатистическим данным на 5,1%. Размеры печени оставались прежними у 8 больных, в одном случае уменьшились по среднеключичной линии на 0,5 см.

Оценивая состояние лимфатической системы, следует отметить, что лимфатические узлы (преимущественно шейные размером более 1 см.) уменьшились на 10 –15% у 66,6%, наметилась тенденция к снижению их плотности.

Размеры селезенки у 2-х пациентов, у которых она незначительно была увеличена, в процессе лечения не изменились.

Данные термометрии свидетельствуют, что у 2-х пациентов с периодическим субфебрилитетом, со второго месяца лечения и до конца лечения отмечалась нормализация температуры.

Улучшение качества жизни по большинству критериев шкалы WHOQOL отмечало 77,8% пациентов.

6.2. Анализ данных лабораторных исследований

Анализируя показатели гемограммы, отметили, что со стороны эритроцитарного звена какие-либо изменения отсутствуют. Количество эритроцитов ($3,88 \pm 0,32 \cdot 10^{12}/л$ – до лечения и $3,90 \pm 0,28 \cdot 10^{12}/л$ – после лечения), показатели гемоглобина оставались на прежнем уровне. СОЭ повышалось в незначительных пределах, с $11,1 \pm 1,4$ мм/ час до $13,8 \pm 1,7$ мм/ час , что составляет $2,7$ мм/час ($p > 0,05$).

Количество лейкоцитов в периферической крови достоверно не изменилось, разница в период до лечения и после лечения составила $+ 0,01 \cdot 10^6/л$ ($p > 0,05$). В тоже время существенно изменялся в обратно пропорциональной зависимости количественный состав лимфоцитарно-моноцитарного звена, количество лимфоцитов увеличилось на $7,6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), моноцитов - снизилось на $3,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Основные показатели лейкограммы на фоне лечения протезфлазидом представлены в таблице 1.

Среднестатистические данные лимфограммы, характеризующей клеточный иммунитет, свидетельствует об умеренном повышении количества CD4+ на 23,1клеток / мкл, повышение количества CD8+ на 319,5 клеток /мкл. В тоже время при более обстоятельном анализе изменения количества Т-клеток, следует

отметить, что явное повышение количества CD4+ имело место у большинства больных – 66,6% (6 человек) с повышением иммунорегуляторного индекса CD4/8 – только у 3-х больных. Отсутствие изменений количества CD4+ имело место у 11,3% (1 пациент). Снижение количества CD4+ имело место у 22,6% (2 пациента).

Таблица 1.

Количественные показатели лейкограммы на фоне лечения протеклазидом в течение 3-х месяцев.

(9 человек)

Показатели	До лечения	Курс лечения		
		3 мес	6 мес.	12 мес.
Лейкоциты ·10 ⁶ /л	5,58 ± 0,12	5,59 ± 0,14	-	-
Лимфоциты %	34,1 ± 1,4	41,7 ± 1,8	-	-
Моноциты %	9,8 ± 0,4	6,1 ± 0,3	-	-
СОЭ мм/час	11,1 ± 1,4	13,8 ± 1,7	-	-

Количественные показатели лимфограммы при лечении протеклазидом представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественные показатели лимфограммы при лечении протеклазидом

(9 человек)

Показатели	До лечения	Курс лечения		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Т-лимфоциты CD4 n	347,6 ± 5,4	370,2 ± 9,1	-	-
Т-лимфоциты CD8 n	895,7 ± 10,1	1176,2 ± 13,8	-	-
Соотношение CD4/8	0,41 ± 0,09	0,2 ± 0,11	-	-

Таблица 3

Количественные показатели лимфограммы у пациентов с повышением уровня CD4+

(6 человек)

Показатели	До лечения	Курс лечения		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Т-лимфоциты CD4 n	338,5 ± 7,6	394,8 ± 9,9	-	-
Т-лимфоциты CD8 n	843,0 ± 11,7	758,1 ± 14,8	-	-
Соотношение CD4/8	0,43 ± 0,12	0,39 ± 0,24	-	-

Среднестатистические данные (согласно табл.3) свидетельствуют об умеренном повышении количества лейкоцитов, CD4+ на 56,3 кл/мкл, снижение количества CD8+ на 85,7 кл/мкл. Повышение количества CD4+ от исходного уровня согласно представленной разработчиками шкалы оценки ранжированных параметров эффективности составило в объеме до 10% у 2-х пациентов, в объеме

11 - 20% у 3 пациентов, в объеме 20 - 30% у 1 пациента, повышение более чем на 30% не отмечалось.

Количественные показатели уровня вирусемии в крови на фоне лечения протекфлазидом представлены в таблице 4.

Таблица 4

Количественные показатели уровня вирусемии в крови на фоне лечения протекфлазидом

(9 человек)

Показатели	До лечения	Курс лечения	После лечения	
		3 мес	6 мес.	12 мес.
РНК крови	54792,3 ± 2664	73461,2 ± 3879		

Среднестатистические данные свидетельствуют о повышении вирусной нагрузки на $18\ 669 \pm 2\ 145$ копий/мл. В тоже время более обстоятельный анализ показал:

- изменение вирусной нагрузки в сторону повышения вирусемии у 5 (55,5%) больных, причем на уровне 0.5-0.9 log 10 (в 3,9 раза) у 1 (11,1%) больного;
- изменение вирусной нагрузки в сторону снижения отмечалось у 3 (33,3%) больных, причем на уровне 0.5-0.9 log 10 (в 3,3 раза) имело место у 1 (11,1%) больного.

Характеристика динамики вирусной нагрузки на фоне лечения протекфлазидом представлена в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика интенсивности изменения вирусной нагрузки в крови на фоне лечения протекфлазидом

(9 человек)

Показатели изменения log10	Курс лечения 3 мес N / %	После лечения	
		6 мес. n / %	12 мес. n / %
Положительная динамика 3 (33,3%) больных			
0.1-0.4 log 10	2 / 22,2%		
0.5-0.9 log 10	1 / 11,1%		
1.0-1.5 log 10	-		
1.6-2.0 log 10	-		
Более 2.0 log 10	-		
Отрицательная динамика 5 (55,5%) больных			
0.1-0.4 log 10	4 // 44,4%		
0.5-0.9 log 10	1 / 11,1%		
1.0-1.5 log 10	-		
1.6-2.0 log 10	-		
Более 2.0 log 10	-		
Без изменений	1 / 11,1%		

Динамика иммуноглобулинового спектра на фоне 3-х месячного курса терапии протекфлазидом характеризовалась существенным изменением

количества иммуноглобулинов в крови как при вирусных гепатитах В, С, так и при герпесвирусной инфекции (простом герпесе, цитомегаловирусной инфекции).

Определение динамики иммуноглобулинового спектра к вирусным гепатитам В и С показало, что на фоне лечения:

- Anti HBc IgG определялся у 4-х больных как до лечения, так и после лечения без существенного изменения титра;
- Anti HBc IgM не определялся ни у одного больного (до лечения 1 чел.);
- Anti HCV IgG выявлялись у 5 больных как до, так и после лечения, однако титр антител снижался на 20-30%;
- Anti HCV IgM не выявлялись ни у одного больного (до лечения - 1 больной).

HbsAg после лечения определялся у 1 из 2-х больных.

Определение динамики иммуноглобулинового спектра к герпесвирусной инфекции показало, что на фоне лечения:

- Anti HSV IgG выявлялись у 8 больных, после лечения у 9 больных, титр антител имел тенденцию к нарастанию у 3-х больных, к снижению у 4-х;
- Anti HSV IgM не выявлялись ни у одного больного (до лечения –1);
- Anti CMV IgG выявлялись у всех (9 больных), однако после лечения их титр снизился на 40-50%, у 3-х случаях до уровня нормы;
- Anti CMV IgM не выявлялись ни у одного больного, до лечения у 7 больных

Ни в одном из случаев за отчетный период не отмечалось активации герпесвирусной инфекции.

Как свидетельствуют данные ниже представленной таблицы 6 существенного изменения в функциональном состоянии печени, почек за период исследования не отмечалось. Стабильными оставались экстреторные, детоксикационные функции организма с тенденцией к улучшению активности азотистого обмена, снижению уровня мочевины, креатинина.

Показатели количества билирубина не изменялись, оставаясь в пределах нормы, в тоже время отмечалась тенденция к повышению трансферазной активности, непосредственно АлАТ у 3-х больных, что повлияло на среднестатистические показатели.

Таблица 6.

Биохимические показатели крови у больных на фоне лечения протезфлазидом в течение 3-х месяцев.

(9 человек)

Показатели	До лечения	Курс лечения	После лечения	
		3 мес	6 мес.	12 мес.
Билирубин общ. мкмоль/л	14,3 ± 1,9	14,2 ± 1,8	-	-
АлАТ цельная ммоль/л час	0,43 ± 0,03	0,85 ± 0,04	-	-
Мочевина ммоль/л	4,82 ± 0,1	4,66 ± 0,1	-	-
Креатинин мкмоль/л	96,2 ± 2,4	89,2 ± 2,5	-	-

7. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА

На основании субъективных и данных объективного осмотра, показателей общеклинических, биохимических, серологических и иммунологических исследований крови, инструментальных методов исследования (ЭКГ, УЗИ) установлено, что применение исследуемого препарата не вызывает нежелательных эффектов и побочных явлений.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата протеклазид в дозе 30 капель в сутки в течение 3-х месяцев оказывало положительное терапевтическое влияние разной степени выраженности на клиническое течение ВИЧ/СПИДа, уменьшая объективные и субъективные проявления заболевания у 77,8% пациентов.

2. Проведенные исследования качества жизни свидетельствуют об нормализации состояния по основным параметрам шкалы WHOQOL, что в свою очередь коррелирует с нормализацией соматического статуса пациентов: уменьшением астено-вегетативных явлений, улучшением аппетита, повышением массы тела, физической и интеллектуальной работоспособности.

3. Снижение вирусной нагрузки отмечалось у 3 (33,3%) больных, причем на уровне 0.5-0.9 log 10 (в 3,3 раза) у 1 (11,1%) больного. Изменение вирусной нагрузки в сторону ее повышения отмечалось у 5 (55,5%) больных, причем на 0.5-0.9 log 10 (в 3,9 раза) у 1 (11,1%) больного.

4. Повышение компенсаторных возможностей организма с повышением уровня клеточного – лимфоцитарного звена - иммунитета (повышение CD4+ в пределах от 10% до 30% имело место у 66,6% больных).

5. Динамика противовирусного иммунитета на фоне 3-х месячного курса терапии протеклазидом при вирусных гепатитах В, С характеризовалась: отсутствием достоверных изменений титра anti-HBc Ig G у 4-х пациентов и элиминацией HbsAg в 1-ом случае, снижением титра Anti HCV IgG на 20-30% у 4-х больных из 5-и, сероконверсией Anti HCV IgM «+» у одного пациента;

- при герпесвирусной инфекции: снижением титра Anti CMV IgG на 40-50% у всех 9 пациентов, причем в 3-х случаях - до уровня нормы; сероконверсией у всех больных с положительными Anti CMV IgM (9 случаев) и Anti HSV IgM (1 случай).

Ни в одном из случаев за отчетный период не отмечалось активации герпесвирусной инфекции.

6. Во всех случаях снижение вирусной нагрузки коррелировалось с повышением реактивности организма, улучшением клеточного и гуморального иммунитета. У 44,4% из 55,5% случаев повышение вирусной нагрузки также сопровождалось повышением гуморального иммунитета к герпесвирусной инфекции.

7. Препарат хорошо переносится больными, не вызывает побочных явлений и токсических осложнений со стороны органов и систем организма.

8. Полученные клинические данные обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований по оценке терапевтической эффективности препарата протекфлазид более длительный период с возможным повышением суточной дозы до 40 капель.

Цель работы: Оценка терапевтической эффективности Протефлазида у больных ВИЧ – инфекцией.

Задачи:

1. Оценка влияния препарата на клиническое течение ВИЧ – инфекции:
 - состояние иммунитета и вирусной нагрузки у больных ВИЧ-инфекцией;
 - соматическое состояние пациентов.
2. Оценка влияние препарата на клиническое течение оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции:
 - клинические проявления вирусного гепатита;
 - клинические проявления герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса и цитомегалии.

Схема применения препарата Протефлазид: 30 капель – 2 раза в сутки.
Длительность лечения – 2 месяца.

Количество больных – 12 человек (больные ВИЧ-инфекцией I, II стадиями, молодого и зрелого возраста).

Исполнители:

Зам. директора по научно-
организационной работе, к.м.н.

Шевчук В.Б.

Зав. отделением СПИДа.

Антоняк С.Н.

Гл. врач, д.м.н.

Матяш В.И.

1. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ:

А. Улучшение соматического состояния у 11 из 12 больных – 91,3% (повышение работоспособности, уменьшение слабости, вегетативной лабильности);

В. Улучшение функции желудочно-кишечного тракта, уменьшение диспепсических нарушений, стабилизация или увеличение веса больных – 83,3% (10 из 12 чел.);

С. Уменьшение выраженности субфебрилитета, нормализация температуры у 3-х (из 4 больных) – 75,0%.

2. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОГРАММЫ И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ВИЧ - ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ:

А. Лейкограмма при среднестатистических показателях количества лейкоцитов $4,5 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ (после первого курса $5,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$), характеризовалась:

- общей тенденцией к снижению количества лейкоцитов у 9 чел. (из 12) – 74,7%, причем у 2-х больных в 2 и более раз;
- повышением количества лейкоцитов на достоверном уровне у 2-х больных;
- явной тенденцией к повышению количества лимфоцитов у 7 чел. – 58,1%, а в 3-х случаях – снижением;
- общей тенденцией к повышению соотношения количества лимфоцитов по отношению к количеству лейкоцитов.

Б. Лимфограмма и непосредственно Т-лимфоцитарное звено (при среднестатистических показателях количество CD4 $354,8 \pm 12,9$ в 1 мкл, CD8 – $1208,6 \pm 19,4$ в 1 мкл) характеризовались:

- общей тенденцией к снижению количества CD4 по отношению к началу лечения и результатам первого курса терапии до $354,8 \pm 12,9$ в 1 мкл;
- повышением количества CD4 имело у 33,2% (4-х) больных;
- общей тенденцией к повышению CD8 по отношению к началу лечения и понижением относительно результатов первого курса терапии CD8 – $1208,6 \pm 19,4$ в 1 мкл (повышение количества CD8 имело место у 50,0% - 6 больных).

3. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Среднестатистическое количество РНК в крови больных составило $109\ 811 \pm 8,14$ копий/мл.

Сопоставляя показатели в динамике лечения, следует отметить, что вирусная нагрузка в крови существенно повысилась по отношению к началу лечения так и к результатам предыдущего курса терапии в среднем в 2,7 раза.

4. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ТЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (простого герпеса тип I, II, цитомегаловирусной инфекции) У БОЛЬНЫХ ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ

Клинические и/или лабораторные проявления герпесвирусной инфекции имели место у всех больных.

1. Клинические проявления у 93,3% больных (5 из 6 больных) характеризовались:

- уменьшением частоты и интенсивности локальных герпетических проявлений;
- уменьшением выраженности локальных и диффузных парестезий (ломоты в конечностях, болей в суставах), болей в зонах выхода нервов и прохождения нервных стволов.

2. Лабораторные исследования у 91,7% больных (11 из 12 чел.)

характеризовались:

- стабилизацией защитного титра антител иммуноглобулинов G (при умеренном повышении от нормы на 1,3 – 1,5 раза) на уровне оптимальных компенсаторных возможностей организма у 20 – 50%;
- снижением повышенного титра иммуноглобулинов G (увеличение в 1,2 – 1,6 раз от нормы) до уровня оптимальных компенсаторных возможностей организма;
- у 66,6,% больных (2 из 3 больных) элиминация иммуноглобулина M (показателя активности патологического процесса при простом герпесе).

5. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В и С у БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Клинические и/или лабораторные проявления вирусного гепатита В имели место: у 10 из 12, вирусного гепатита С у 7 из 12.

На фоне лечения отмечалось:

- HBsAg после 2-х курсов терапии не определялся ни у одного больного (до лечения имелся у 6 больных), причем у 3-х больных непосредственно после второго курса;
- Anti-HBc IgG отмечен у 10 больных, после 2-х курсов терапии у 2-х больных не определялся, у 1-го больного оставался в прежнем титре; у 1-го больного титр антител уменьшился, у 4-х больных титр IgG увеличился, у 2-х больных он появился после второго курса терапии.

Антитела Ig G /M к гепатиту С определены у 7 больных, при этом Anti-HCV Ig G до лечения - у 6-и больных, Anti-HCV Ig M - у 3-х больных.

На фоне лечения отмечалось:

- титры Anti-HCV Ig G у всех больных явно снижались на 30 –80%, в одном случае он нивелировался после второго курса терапии;
- титр Anti-HCV Ig M, определяемый до лечения у 3-х больных, после первого курса терапии отсутствовал, в одном же случае после второго курса терапии он появился в более высоком титре, чем до лечения.

У всех больных отмечалась стабилизация функций печени: экскреторной, белково-синтетической, снижение трансферазной активности.

Препарат хорошо переносился больными, побочные эффекты и нежелательные проявления у наблюдаемых нами больных отсутствовали.

ВЫВОДЫ

1. На фоне лечения Протефлазидом у 91,3% больных ВИЧ-инфекцией улучшается общее самочувствие (повышается работоспособность, уменьшается слабость и вегетативная лабильность, отмечается нормализация температуры у 75,0%).

У 83,3% больных отмечено снижение активности грибкового поражения желудочно-кишечного тракта, уменьшение диспепсических нарушений, улучшается аппетит, стабилизируется масса тела.

2. У всех больных ВИЧ-инфекцией (I, II стадия) на данном этапе исследования непосредственный противовирусный эффект со снижением вирусной нагрузки не отмечается, что не исключает целесообразность дальнейшего исследования иммунокорригирующего эффекта препарата, поскольку по отношению к исходным данным на фоне лечения протефлазидом у больных отмечается тенденция к стабилизации лимфоцитарного звена иммунитета.

3. На фоне лечения Протефлазидом у больных ВИЧ-инфекцией с сопутствующей герпетической инфекцией у 91,7% отмечается регресс хронической герпесвирусной инфекции (обусловленной простым герпесом и

цитомегаловирусом) с уменьшением выраженности клинических проявлений (локальных, генерализованных) и нормализацией лабораторных параметров (снижением титра иммуноглобулина G, элиминацией иммуноглобулина M у 66,6%).

4. На фоне лечения у 83,3% ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами В и С имеет место стабилизация функции печени, элиминация HBsAg у всех пациентов, снижение титра антител Anti HCV Ig G у всех больных на 30–80%.

5. Препарат рекомендуется для лечения оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией на всех уровнях практического здравоохранения, как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Таблица №1. Динамика изменений показателей гемограммы, иммунологического статуса и антивирусного иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией, принимавших участие в исследовании.

Результаты лабораторных исследований	До лечения (n=12)		I этап (n=12)		II этап (n=12)	
Лейкоциты	5,4		5,8	Повыш – 8; преж уров - 1	4,5	Повыш-2
Лимфоциты (% абс)	37,9 % 1,9		42,1 % 2,45	Повыш – 4; преж уров - 5	46,1% 2,05	Повыш-8 преж уров-1
CD4+	389,5		427,3	Повыш- 7	354,8	Повыш-4 преж уров-1
CD8+	1 047		1274,5	Повыш-8 колеб±20-1 пониж-3	1208,6	Повыш-6 колеб±20- 0 пониж-6
К CD4/CD8	0,41		0,38	Повыш-5 Преж уров-1	0,35	Повыш-3 Преж уров-4
РНК	44 306		58 985	Пониж-5 Преж уров-1	109 811*	
HBsAg	5 пациентов		2 пациента		0	
Anti HBc Ig G	7 пациентов		7 пациен.		8 пациентов	
Anti HBc Ig M	0		0		0	
Anti HCV Ig G	6 пациентов		7 пациен.		6 пациентов	
Anti HCV Ig M	3 пациентов		0		1 пациент	
Anti HSV I/II IgG	12 пациентов		12		11, 1 нет данных	
Anti HSV I/II IgM	0		0		0	
Anti CMV IgG	12		8		10 пациентов	
Anti CMV IgM	9		1		1 пациент	

* 9 человек