

Одноцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата WN-A у ВИЧ-серопозитивных больных, имеющих клинические проявления ВИЧ инфекции.

## 1. Резюме отчета об Исследовании

### 1.1. Спонсор

WN Medical Company

11A, Bd Joseph II, L-1840 Luxembourg

Телефон: (352) 45-54-86; факс: (352) 45-81-66.

### 1.2. Исследуемый препарат

WN-A.

### 1.3. Название Исследования

Одноцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата WN у ВИЧ-серопозитивных больных, имеющих клинические проявления ВИЧ инфекции.

### 1.4. Место проведения Исследования

Университетская клиника Трешвиля при медицинском факультете национального университета республики Кот-Де-Вуар. Отделение инфекционных и тропических болезней BP V 3, Абиджан, Республика Кот-Де-Вуар. Телефон (225) 24-91-24; почтовый индекс 525.

### 1.5. Место проведения лабораторных исследований

Центр диагностики и исследований СПИДа и оппортунистических заболеваний (CEDRES) при университетской клинике Трешвиля.

BP V 3, Абиджан, Республика Кот-Де-Вуар. Телефон (225) 25-77-53; телефакс (225) 24-92-06.

Центральная биохимическая лаборатория университетской клиники Кокоди (De Cocody).

BP V 13, Абиджан, Республика Кот-Де-Вуар. Телефон (225) 44-91-00; телефакс (225) 44-13-79.

### 1.6. Основной исследователь

Профессор А. Кадьо (Auguste KADIO).

Руководитель отделения инфекционных и тропических болезней университетской клиники Трешвиля. BP V 3, Абиджан, Республика Кот-Де-Вуар. Телефон (225) 24-91-24; почтовый индекс 525.

### 1.7. Период Исследования

Дата начала исследования (дата включения в исследование первого пациента): 25 января 1995 г.

Дата окончания исследования (дата завершения исследования последним пациентом): 19 декабря 1995 г.

#### 1.8. Фаза клинического изучения препарата

Настоящее исследование является клиническим испытанием I/II фазы\*. На проведение данного исследования было получено разрешение национального этического комитета при Министерстве здравоохранения и социального обеспечения Республики Кот-Де-Вуар (№ 251 от 19 января 1995 г.).

#### 1.9. Задачи Исследования

Задачи Исследования включали:

1. Оценку эффективности применения препарата WN-A у ВИЧ-серопозитивных больных, имеющих клинические проявления ВИЧ-инфекции, в контексте возможного позитивного влияния препарата на следующие показатели.

Выживаемость больных.

Клинические параметры:

- общее состояние пациентов (вес тела, температура, артериальное давление, состояние органов дыхания, индекс Карновского);

- частота оппортунистических заболеваний, диагностированных согласно CDC классификации и критериям ВОЗ (см. приложения 2 и 10 к протоколу Исследования);

- частота таких проявлений СПИД ассоциированного симптомокомплекса как:

=> рецидивирующий кандидоз слизистой оболочки ротовой полости и глотки;

=> волосистая лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости;

=> поражения кожи и слизистых, в том числе вызванные Herpes zoster.

=> диарея

В соответствии с регуляторными нормами, принятыми в странах ЕС и США, исследование нового лекарственного препарата, не являющегося цитостатиком, выполняемое с участием пациентов, а не здоровых волонтеров, относится к II фазе клинических испытаний. В соответствии с нормами бывшего СССР и РФ, данное исследование должно быть расценено как испытание I фазы.

- частота проявлений персистирующей генерализованной лимфаденопатии.

Лабораторные параметры: гематологические; биохимические; иммунологические.

2. Оценку безопасности применения препарата WN-A у ВИЧ-серопозитивных больных, имеющих клинические проявления ВИЧ инфекции, в контексте возможного негативного влияния препарата на выживаемость больных, а также клинические и лабораторные параметры, используемые для оценки его эффективности.

#### 1.10. Методология Исследования

Исследование выполнялось преимущественно на амбулаторных пациентах с участием врачей-исследователей и персонала отделения инфекционных и тропических болезней

клиники национального университета республики Кот-Де-Вуар (Абиджан). Наблюдение и обследование больных, введение Исследуемого препарата или плацебо, сбор биологических материалов для выполнения лабораторных исследований выполнялись в ходе обязательных амбулаторных визитов.

В целом, программа Исследования для каждого больного имела общую длительность не менее 26 недель и состояла из 5 этапов.

1. Этап скрининга и сбора исходных данных длительностью 1 неделя ("1"-я неделя Исследования).

В ходе данного этапа фиксировались исходные клинические и лабораторные данные каждого испытуемого (1-й срок наблюдения: исходный уровень).

2. Этап первого периода лечения длительностью 4 недели (с "0"-й по 3-ю недели Исследования).

По окончании данного этапа фиксировались клинические данные каждого испытуемого (2-й срок наблюдения; окончание первого периода лечения).

3. Этап перерыва в лечении длительностью 2 недели (с 4-й по 6-ю недели Исследования).

Клинические данные каждого испытуемого фиксировались по окончании данного этапа (3-й срок наблюдения; начало второго периода лечения).

4. Этап второго периода лечения длительностью 4 недели (с 7-й по 10-ю недели Исследования).

Клинические и лабораторные данные каждого испытуемого фиксировались по окончании данного этапа (4-й срок наблюдения; окончание второго периода лечения).

5. Этап наблюдения после завершения лечения длительностью 16 недель (с 1-й по 26-ю недели Исследования).

Клинические данные каждого испытуемого фиксировались через 5 недель (15-я неделя Исследования) после завершения изучаемого лечения (5-й срок наблюдения; 5-я неделя после завершения лечения).

Клинические и лабораторные данные каждого испытуемого фиксировались через 11 недель (26-я неделя Исследования) после завершения изучаемого лечения (6-й срок наблюдения; 11-я неделя после завершения лечения).

В ходе проведенного испытания все пациенты, участники Исследования, получали один из видов изучаемого лечения (Исследуемый препарат или плацебо), которые были неотличимы по внешнему виду и могли быть идентифицированы только по маркировке набора лечения. Каждый испытуемый получал изучаемое лечение из набора, имевшего уникальную идентификацию и рассчитанного на полный курс лечения. Ни врач, ни больной не знали какой тип маркировки наборов изучаемого лечения соответствовал Исследуемому препарату, а какой плацебо, и таким образом, ни врач, ни больной не знали что получает каждый конкретный пациент. Таким образом, данное испытание является двойным слепым, плацебо-контролируемым Исследованием.

В соответствии с протоколом Исследования каждый больной должен был получить два курса лечения по 12 инъекций каждый. Длительность курсов - 4 недели с 3-х недельным перерывом между ними. В ходе каждого курса каждый испытуемый должен был получать по три инъекции в неделю с перерывом между инъекциями от 2-х до 3-х суток.

Вся информация о каждом больном, участнике Испытания, получаемая в ходе клинических или лабораторных исследований регистрировалась в Карте Больного(ой). По окончании Испытания все пациенты, участники Исследования, были разделены на две группы в соответствии с типом изучаемого лечения, которое получали пациенты: Исследуемый препарат или плацебо. Оценка эффективности и безопасности Исследуемого препарата проводилась путем сопоставления данных групп между собой.

#### 1.11. Число пациентов

В соответствии с протоколом Исследования, в Испытание планировалось включить 120 пациентов (60 больных - группа лечения препаратом WN-A; 60 - плацебо). Однако, некоторые больные (21) из числа включенных в исследование и получивших рандомизационный номер, по разным причинам выбыли из Исследования до момента получения первой инъекции изучаемого лечения (Исследуемого препарата или плацебо). Это обусловило необходимость дополнительного включения в исследование 21 пациента. Таким образом, всего в исследование был включен 141 пациент, 120 из которых получали исследуемое лечение.

#### 1.12. Диагноз и основные критерии включения в исследование

Протоколом исследования было предусмотрено проведение испытания на ВИЧ-серопозитивных пациентах, имеющих клинические проявления ВИЧ-инфекции, таким образом, согласно CDC классификации, соответствующие стадии III/IV\* или категории В/С\* ВИЧ-инфекции.

CDC. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. MMWR 1986; 35: 334-339.

CDC. Revised classification system for HFV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: RR-17.

Помимо диагноза основного заболевания, должны были соблюдаться следующие критерии включения пациентов в исследование:

пациенты обоих полов от 18 до 55 лет;

наличие клинических проявлений ВИЧ-инфекции без ограничений по абсолютному числу CD4-лимфоцитов периферической крови;

физикальный статус по шкале Карновского более 50%;

официальное согласие больного на участие в исследовании ("согласие при ознакомлении"), данное больным до начала применения изучаемого лечения;

намерение больного участвовать в исследовании до его окончания;

согласие больного находится под периодическим медицинским наблюдением в течение не менее 6 месяцев;

отрицательный тест на беременность у больных женского пола и их добровольное согласие использовать эффективные терапевтические методы контрацепции до момента окончания исследования

#### 1.13. Исследуемый препарат

Название: WN-A

Номер серии: 94С1.

Суточная доза 0.2 мл.

Путь введения: подкожный (рука или нога).

#### 1.14. Плацебо

Название: 0.9% изотонический раствор NaCl.

Номер, серии: 94С1.

Суточная доза 0.2 мл.

Путь введения: подкожный (рука или нога).

#### 1.15. Продолжительность лечения

Лечение с применением Исследуемого препарата или плацебо проводилось в течение двух 4-недельных периодов с 3-недельным перерывом между ними. В течение каждой недели лечения выполнялось три инъекции препарата WN-A или плацебо с перерывом между инъекциями от 2-х до 3-х суток.

#### 1.16. Оценка терапевтического действия Исследуемого препарата

##### 1.16.1. Критерии эффективности

Исследуемый препарат расценивался как эффективный, если один из ниже перечисленных эффектов отмечался в группе больных, получавших WN-A.

1. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой улучшение показателей продолжительности жизни или функции выживания (log-rank test) больных.

2. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой улучшение общего состояния по следующим критериям:

температура тела;

артериальное давление;

вес тела;

состояние системы органов дыхания;

общий статус по шкале Карновского.

3. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой снижение частоты: оппортунистических заболеваний, диагностированных, согласно CDC классификации и критериям ВОЗ:

таких проявлений СПИД-ассоциированного симптомокомплекса как:

рецидивирующий кандидоз слизистой оболочки ротовой полости и глотки;

волосистая лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости;

поражения кожи и слизистых, в том числе вызванные Herpes zoster,

диарея

проявлений персистирующей генерализованной лимфаденопатии.

4. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки улучшения или нормализации измененных гематологических параметров:  
количество эритроцитов и содержание гемоглобина;  
количество тромбоцитов;  
общее количество лейкоцитов и нейтрофилов;  
количество эозинофилов и базофилов;  
количество лимфоцитов и моноцитов.

5. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки улучшения или нормализации измененных биохимических параметров крови:  
содержание глюкозы;  
общее содержание белка;  
содержание креатинина;  
активность трансаминаз (АСТ и АЛТ).

6. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки улучшения или нормализации измененных иммунологических параметров:  
количество CD4+- и CD8+-лимфоцитов и их отношения (CD4+/CD8+).

#### 1.16.2. Критерии безопасности

Исследуемый препарат расценивался как безопасный, если ни одно из ниже перечисленных явлений не отмечалось в группе больных, получавших WN-A.

1. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой ухудшение показателей продолжительности жизни или функции выживания (log-rank test) больных.

2. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой ухудшение общего состояния:

динамика температуры тела;  
динамика артериального давления;  
динамика веса тела;  
состояние системы органов дыхания;  
общий статус по шкале Карновского.

3. Статистически значимое по сравнению с плацебо группой нарастание частоты: оппортунистических заболеваний, диагностированных, согласно CDC классификации и критериям ВОЗ;  
таких проявлений СПИД ассоциированного симптомокомплекса как:  
рецидивирующий кандидоз слизистой оболочки ротовой полости и глотки;  
волосистая лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости;  
поражения кожи и слизистых, в том числе вызванные *Herpes zoster*.  
диарея  
проявлений персистирующей генерализованной лимфаденопатии.

4. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки ухудшения (отклонений от нормы) гематологических параметров:  
количество эритроцитов и содержание гемоглобина;  
количество тромбоцитов;  
общее количество лейкоцитов и нейтрофилов;  
количество эозинофилов и базофилов;  
количество лимфоцитов и моноцитов.

5. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки ухудшения (отклонений от нормы) биохимических параметров крови:

содержание глюкозы;  
общее содержание белка;  
содержание креатинина;  
активность трансаминаз (АСТ и АЛТ).

6. Статистически значимые по сравнению с плацебо группой признаки ухудшения (отклонений от нормы) иммунологических параметров:

количество CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и их отношения (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>).

#### 1.17. Используемые методы статистической обработки результатов

Статистический анализ включал вычисление частот, значений средних величин и медианы, а также среднеквадратического отклонения и ошибки средней. Достоверность различий между исследуемыми группами больных в случае частотных характеристик оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ , в случае средних величин — с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни, в случае анализа выживаемости больных с помощью расчета средней продолжительности жизни и функции выживания (log-rank test).

#### 1.18. Основные результаты и выводы

##### 1.18.1. Результаты оценки эффективности Исследуемого препарата

Оценка эффективности Исследуемого препарата включала оценку исходного уровня клинико-лабораторных данных в группах плацебо и WN-A, сравнительный анализ выживаемости испытуемых в ходе Исследования и оценку клинических данных на 2-й, 3-й, 4-й, 5-й и 6-й сроки наблюдения (см. раздел 1.10. Методология Исследования) и лабораторных данных на 4-й и 6-й сроки.

Таким образом, в течение Исследования оценку клинических показателей проводили 6-кратно на следующих сроках наблюдения:

первый срок наблюдения - оценка исходного уровня;  
второй срок наблюдения - на момент завершения первого периода лечения;  
третий срок наблюдения - на момент начала второго периода лечения;  
четвертый срок наблюдения - на момент завершения второго периода лечения;  
пятый срок наблюдения - 5-я неделя после завершения лечения (15-я неделя Исследования);  
шестой срок наблюдения - 11-я неделя после завершения лечения (26-я неделя Исследования).

Сравнение лабораторных показателей проводили 3 раза:

оценка исходного уровня;  
на момент завершения второго периода лечения;  
11-я неделя после завершения лечения (26-я неделя Исследования).

##### 1.18.1.1. Исходный уровень

Оценка сведений об испытуемых на этапе исходного уровня показала, что все больные, получавшие впоследствии изучаемое лечение, удовлетворяли всем критериям включения в Исследование.

1. Диагноз. Все больные имели клинические проявления ВИЧ-инфекции и были отнесены к IV стадии заболевания и клинической категории В или С, согласно классификации CDC.
2. Возраст всех больных находился в диапазоне, оговоренном протоколом Исследования (18-55 лет).
3. Физикальный статус по шкале Карновского для всех больных был не менее 50%.
4. Все больные изъявили желание участвовать в Исследовании до его окончания подписав форму "Согласие при ознакомлении".
5. В Исследование не было включено беременных женщин и все пациентки, участницы Испытания, были согласны использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении Исследования.

При сравнении групп плацебо и WN-A на этапе оценки исходного уровня не было выявлено значимых отличий между группами в распределении по стадиям или клиническим категориям ВИЧ-инфекции. Большинство пациентов обеих групп было отнесено к стадии IVc-2 (82 и 78% в группах плацебо и WN-A соответственно) и к клиническим категориям В/С3 (85 и 92% в группах плацебо и WN-A соответственно). Последнее, в соответствии с CDC классификацией 1992 г., указывает на то, что соответствующая часть испытуемых на этапе оценки исходного уровня имели уровень СО4-лимфоцитов менее 200 в мм<sup>3</sup>. При этом, в группе WN-A было почти в 1.5 раза больше больных наиболее тяжелой клинической категории С3 (61.7% против 43.3% в группе плацебо), однако данные отличия не были статистически достоверными.

Между группами не было также выявлено различий по среднему весу тела (около 50 кг) и частотному распределению пациентов разных возрастных групп, однако среднее значение возраста в группе WN-A оказалось незначительно, но статистически достоверно ниже ( $33.08 \pm 0.98$  года против  $35.95 \pm 0.89$  в группе плацебо;  $p < 0.05$ ). Значимыми также оказались различия в распределении пациентов по полу. В группе WN-A оказалось статистически достоверно больше пациентов женского пола (38.33% против 13.33% в группе плацебо;  $p < 0.05$ ).

В группе WN-A несколько большее число больных имело температуру тела, превышающую 37.0°C (около 67% против 47% в группе плацебо), а также проявления легочной патологии (кашель - 58% против 45%, одышка 50% против 43% в группе плацебо). Однако, данные отличия не были статистически достоверны.

Группы сравнения не отличались по средним значениям индекса Карновского (около 70% в обеих группах) и цифрам артериального давления (около 110 и 70 мм Hg в обеих группах).

Все больные, получавшие в дальнейшем изучаемое лечение, имели те или иные оппортунистические заболевания, из которых наиболее частым было кандидозное поражение (преимущественно слизистой оболочки полости рта), зарегистрированное у 118 испытуемых из 120 (98.3%). Вторым по частоте заболеванием был туберкулез (21 случай из 120; 17.5%), третьим - изоспороз (12 случаев из 120; 10.0%), четвертым - сальмонеллез (11 случаев из 120; 9.2%), пятым - токсоплазмоз (9 случаев из 120; 7.5%).

конфиденциальная информация



Еще реже встречались поражения, вызванные вирусами Herpes simplex и Herpes Zoster (соответственно 8 и 7 случаев из 120; 6.7 и 5.8%), случаи септицемии различной этиологии (7 случаев из 120; 5.8%), криптококкоз, стронгилоидоз, менингиты различной этиологии и другие бактериальные инфекции (по 5 случаев каждой категории из 120: по 4.2%), саркома Капоши (4 случая из 120; 3.3%). При этом, только по частоте изоспороза группы сравнения имели статистически значимые отличия на этапе оценки исходного уровня: 16.7% в группе WN-A против 3.3% в группе -плацебо ( $p < 0.05$ ).

Сравнительный анализ групп плацебо и WN-A по таким показателям как виды поражений слизистой оболочки полости рта, формы кожных поражений, наличие, характер и длительность диареи, не выявил статистически значимых отличий между группами сравнения.

Явления лимфаденопатии отмечались у 22 пациентов в группе плацебо и у 27 в группе WN-A, при этом, наиболее частым было увеличение задних шейных лимфоузлов (11 и 17 пациентов в группах плацебо и WN-A соответственно). Ни по среднему числу увеличенных лимфоузлов, ни по их среднему диаметру, также как по частотному распределению больных с различной локализацией увеличенных лимфоузлов, достоверных отличий между группами сравнения выявлено не было.

Анализ гематологических показателей в группах сравнения на этапе оценки исходного уровня не выявил каких-либо существенных отличий между группами ни по одному параметру, при сравнении как средних величин, так и частотного распределения нормальных и аномальных значений.

Около 40% испытуемых обеих групп имели признаки микроцитарной гипохромной анемии. Помимо анемии, на этапе оценки исходного уровня у части больных были выявлены явления лейкопении (около 40% испытуемых в обеих группах), нейтропении (около 35%), лимфопении (около 25%) и тромбоцитопении (27% больных в группе плацебо и 16% больных в группе WN-A).

Анализ биохимических показателей в группах сравнения на этапе оценки исходного уровня не выявил достоверных отличий между группами ни по одному параметру при сравнении как средних величин, так и характера частотного распределения нормальных и аномальных значений. У части больных было выявлено аномальное содержание глюкозы (как повышение, так и снижение; в целом около 40% испытуемых в обеих группах), общего белка (преимущественно повышение; около 55% испытуемых), креатинина (повышение; около 33% испытуемых), а также повышение активности трансаминаз (АЛТ 10-18% испытуемых и АСТ - 25-30%).

Практически у всех пациентов на этапе оценки исходного уровня наблюдалось выраженное снижение содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и отношения CD4/CD8. Средние значения содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составили  $64.19 \pm 13.91/\text{mm}^3$  в группе плацебо и  $54.22 \pm 14.23/\text{mm}^3$  в группе WN-A. Средние значения отношения CD4/CD8 составили  $0.14 \pm 0.03$  в группе плацебо и  $0.11 \pm 0.02$  в группе WN-A. Сравнительный анализ средних значений иммунологических параметров, а также сравнение частотного распределения больных, имеющих нормальные или аномальные значения не выявил каких-либо существенных отличий между группами.

Таким образом, оценка исходного уровня у испытуемых, получавших в последствии изучаемое лечение, показало, что были соблюдены все критерии включения пациентов в

Испытание, а также, что группы плацебо и WN-A фактически не отличаются между собой по составу, характеру, тяжести состояния больных и основным параметрам оценки эффективности и безопасности Исследуемого препарата, предусмотренным протоколом Исследования и поправками к нему. Выявленные различия между группами затрагивали следующие параметры:

1. Число больных наиболее тяжелой клинической категории ВИЧ-инфекции (С3) оказалось в 1.5 раза больше в группе WN-A, хотя в целом отличия по частотному распределению пациентов разных стадий и клинических категорий было недостоверным.
2. Среднее значение возраста пациентов в группе WN-A оказалось незначительно, но статистически достоверно ниже ( $33.08 \pm 0.98$  года против  $35.95 \pm 0.89$  в группе плацебо;  $p < 0.05$ ).
3. В группе WN-A оказалось статистически достоверно больше пациентов женского пола (38.33% против 13.33% в группе плацебо;  $p < 0.05$ ).
4. В группе WN-A несколько большее число больных имело температуру тела, превышающую  $37.0^{\circ}\text{C}$  (около 67% против 47% в группе плацебо), а также больных, имевших проявления легочной патологии (кашель - 58% против 45%. одышка 50% против 43% в группе плацебо). Однако, данные отличия не были статистически достоверны.
5. В группе WN-A оказалась достоверно больше больных, страдающих изоспорозом, ( $p < 0.05$ ).

#### 1.18.1.2. Выживаемость испытуемых

Резюмируя результаты анализа выживаемости пациентов в рамках данного Исследования можно отметить, что средняя продолжительность жизни, кумулятивная выживаемость и функция выживания в группе WN-A существенно превышали соответствующие показатели в группе плацебо. Средняя продолжительность жизни составила  $152.00 \pm 8.00$  в группе WN-A против  $94.00 \pm 10.00$  в группе плацебо, кумулятивная выживаемость (Kaplan-Meier statistics) на момент завершения Исследования - 60.46% против 23.34% соответственно. При этом, степень достоверности отличий при сравнении функций выживания (log-rank test) оказалась достаточно высока ( $p < 0.0001$ ). Проведение "intention to treat" анализа показало, что выбывание из Исследования части больных, не получавших изучаемого лечения, не отразилось на основных результатах анализа выживаемости.

В то же время, анализ, выполненный для части больных, полностью завершивших лечение (анализ периода с 11-й по 26-ю недели), показал, что основные различия, полученные при сравнительном анализе выживаемости в группах плацебо и WN-A сформировались на фоне применения Исследуемого препарата и имели отчетливую тенденцию к сглаживанию после прекращения лечения.

#### 1.18.1.3. Результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей на 2-6-й сроки наблюдения

##### 1.18.1.3.1. Второй срок наблюдения: завершение первого периода лечения. Клинические данные

Данные, полученные на момент окончания первого периода лечения, позволили установить следующие факты:

1. При сравнении групп между собой было выявлено:  
в группе WN-A на данный срок наблюдения у меньшей части пациентов отмечалось повышение температуры тела, в том числе выше  $>38.0^{\circ}\text{C}$ , при большей чем в группе плацебо доле больных, имеющих нормальную температуру ( $p < 0.05$ );  
средние значения цифр систолического и диастолического давления в группе WN-A были достоверно выше, чем соответствующие значения в группе плацебо ( $p < 0.05$ );  
среднее значение индекса Карновского в группе WN-A достоверно превышало соответствующий показатель в группе плацебо ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A отмечался меньший процент больных с изъязвлениями слизистой оболочки рта и кожными поражениями, вызванными Herpes Simplex ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A отмечался меньший процент больных с увеличением подчелюстных лимфоузлов ( $p < 0.05$ );

2. При сравнении с показателями исходного уровня были выявлены следующие изменения, характерные только для группы WN-A:  
уменьшение процента лихорадящих пациентов, в том числе, больных с температурой тела, превышающей  $38.0^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0.05$ );  
увеличение среднего значения индекса Карновского ( $p < 0.05$ );  
отсутствие пациентов с оппортунистическими заболеваниями, вызванными Herpes Zoster (исходная частота встречаемости в группе 3.3е».  $p < 0.05$ );  
снижение процента пациентов с лимфоаденопатией в целом и доли больных с увеличением надключичных и подчелюстных лимфоузлов ( $p < 0.05$ ).

3. При сравнении с показателями исходного уровня были выявлены следующие изменения, характерные для обеих групп:  
стабилизация (или затихание) выраженности проявления дерматозов различной этнологии ( $p < 0.05$ );  
снижение частоты встречаемости днарейного синдрома ( $p < 0.05$ ).

1.18.1.3.2. Третий срок наблюдения: начало второго периода лечения. Клинические данные

Данные, полученные на 3-й срок наблюдения, позволили установить следующие факты:

1. При сравнении групп между собой было выявлено:  
средние значения цифр систолического и диастолического давления в группе WN-A статистически достоверно выше, чем соответствующие значения в группе плацебо ( $p < 0.05$ );  
процент больных с явлениями одышки статистически достоверно меньше в группе WN-A ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A отмечался меньший процент больных с изъязвлениями слизистой оболочки рта ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A отмечался меньший процент пациентов с явлениями ГЛП в целом, в том числе больных с увеличением передних шейных лимфоузлов ( $p < 0.05$ );

2. При сравнении с показателями исходного уровня были выявлены следующие изменения, характерные только для группы WN-A:  
в группе WN-A на данный срок наблюдения у меньшей части пациентов отмечалось повышение температуры тела, в том числе выше  $>38.0^{\circ}\text{C}$ , при большей доле больных, имеющих нормальную температуру ( $p < 0.05$ );'

в группе WN-A уменьшилась доля больных, имеющих как кашель, так и одышку ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A произошло увеличение среднего значения индекса Карновского ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A у всех больных с дерматозом выраженность кожных проявлений или стала стабильной, или уменьшалась ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A было выявлено снижение частоты проявлений диарейного синдрома ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A уменьшилась доля пациентов с проявлениями ПГЛ, а также не выявлялись больные с увеличением подчелюстных лимфоузлов ( $p < 0.05$ ).

#### 1.18.1.3.3. Четвертый срок наблюдения: окончание второго периода лечения. Клинические и лабораторные данные

Данные, полученные на 3-й срок наблюдения, позволили установить следующие факты:

1. При сравнении групп между собой было выявлено:  
процент пациентов с одышкой в группе WN-A по прежнему значимо ниже, чем в плацебо группе ( $p < 0.05$ );  
среднее значение индекса Карновского в группе WN-A статистически достоверно превышало соответствующий показатель в группе плацебо ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A проявления ПГЛ встречаются достоверно реже чем в группе плацебо ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A достоверно реже встречается поражение передних шейных и надключичных лимфоузлов ( $p < 0.05$ );  
в группе WN-A отмечалось статистически значимое снижение среднего значения числа базофилов ( $p < 0.05$ ), однако для обеих групп средние значения данного параметра находились в пределах нормальных значений;

2. При сравнении с показателями исходного уровня были выявлены следующие изменения, характерные только для группы WN-A:  
достоверное уменьшение процента лихорадящих пациентов, в том числе больных с температурой тела, превышающей  $38.0^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0.05$ );  
достоверное снижение (нормализация) среднего значения температуры тела ( $p < 0.05$ );  
достоверное увеличение среднего значения индекса Карновского ( $p < 0.05$ );  
достоверное уменьшение процента больных, страдающих любым оппортунистическим заболеванием ( $p < 0.05$ );  
статистически значимое уменьшение процента больных с кандидозом ( $p < 0.05$ );  
достоверное уменьшение доли пациентов с кожными поражениями любой природы ( $p < 0.05$ );  
у всех больных группы WN-A, страдающих дерматозом, выраженность кожных проявлений была или стабильной или уменьшалась, что достоверно отличается от исходного уровня ( $p < 0.05$ );  
достоверное снижение частоты диарейного синдрома ( $p < 0.05$ );  
достоверное снижение процента пациентов с поражением подчелюстных лимфоузлов ( $p < 0.05$ );  
статистически значимое нарастание средних значений эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и среднего объема эритроцитов ( $p < 0.05$ );  
достоверно (на 30%) увеличилась доля больных с нормальным уровнем глюкозы в крови;  
статистически достоверное нарастание (примерно на 50%) среднего значения числа СВ8~лимфоцитов ( $p < 0.05$ ).

3. При сравнении с показателями исходного уровня были выявлены следующие изменения, характерные только для группы плацебо:  
в группе плацебо достоверно (приблизительно 3-кратно) возросла доля больных с повышенной активностью АЛТ ( $p < 0.05$ ).

1. При сравнении с исходным уровнем были также выявлены изменения, характерные для обеих групп:

в обеих группах значимо (до 52%) увеличилась доля больных с повышенной активностью АСТ ( $p < 0.05$ , при сравнении с исходным уровнем).

1.18.1.3.4. Пятый срок наблюдения: 5-я неделя после завершения лечения. Клинические данные

Сравнительная оценка клинических данных на 5-й неделе после завершения лечения позволила установить следующие факты.

1. При сравнении групп между собой было выявлено:

в группе WN-A на данный срок наблюдения не было ни одного больного с поражениями кожи, вызванными *Herpes simplex*, тогда как в группе плацебо такие поражения имелись в 11.11% случаев ( $p < 0.05$ ).

2. При сравнении с исходным уровнем были выявлены изменения, характерные только для группы WN-A:

в группе WN-A 2-кратно возросла доля больных, имеющих нормальную температуру тела и почти 5-кратно уменьшилась доля больных с температурой тела в диапазоне 37.1-38.0°C ( $p < 0.05$ ). Одновременно с 50.00 до 28.95% уменьшилась доля больных, имеющих одышку ( $p < 0.05$ ):

в группе WN-A достоверно уменьшилась доля больных, имевших кандидоз и изоспороз, - кандидоз с 98.33% до 86.84%, изоспороз - с 16.67% до 2.63% ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A с 55% до 10.53% уменьшилась доля больных с диареей ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A с 45% до 23.68% уменьшилась доля больных с проявлениями ПГЛ ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A не было выявлено случаев увеличения надключичных и подчелюстных лимфоузлов (против 13.33% и 11.67% соответственно на этапе оценки исходного уровня;  $p < 0.05$ ).

3. При сравнении с исходным уровнем были также выявлены изменения, характерные для обеих групп:

в обеих группах на 20-40% возросла доля больных, имеющих стабильные проявления дерматозов различной этиологии и на 30-40% уменьшилась доля испытуемых с нарастанием выраженности кожных поражений данного типа ( $p < 0.05$ ).

1.18.1.3.5. Шестой срок наблюдения: 11-я неделя после завершения лечения. Клинические и лабораторные данные

Сравнительная оценка клинико-лабораторных данных на 11-й неделе после завершения лечения позволила установить следующие факты.

1. При сравнении групп между собой было выявлено:

в группе WN-A на данный срок наблюдения было достоверно ниже среднее значение температуры тела ( $p < 0.05$ );

все испытуемые группы WN-A на данной группы имели температуру тела ниже 37°C, тогда как в группе плацебо более 60% больных имели температуру тела выше 37°C ( $p < 0.05$ );

более 80% испытуемых в группе WN-A не имела кашля и одышки, тогда как в группе плацебо лишь в 23% случаев данные симптомы не были зафиксированы ( $p < 0.05$ ); среднее значение индекса Карновского в группе WN-A на 20% превышало соответствующий показатель в группе плацебо ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A у 70.8% испытуемых не было отмечено никаких оппортунистических заболеваний, тогда как в группе плацебо у 100% испытуемых было зарегистрировано каких-либо из оппортунистических заболеваний ( $p < 0.05$ );

частота кандидозных поражений на данный срок составила 25.0% случаев в группе WN-A против 100% в группе плацебо ( $p < 0.05$ );

у трети больных группы плацебо отмечались явления диареи, тогда как ни у одного больного группы WN-A диареи не было ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A проявления ПГЛ встречались лишь у одного больного (4.17%), тогда как в группе плацебо у четырех (30.77%,  $p < 0.05$ );

в группе WN-A не встречалось увеличение передних шейных лимфоузлов, тогда как в группе плацебо поражение лимфоузлов данной локализации выявлялось в 15.38% случаев ( $p < 0.05$ );

лишь у 8.00% больных группы WN-A содержание креатинина превышало верхнюю границу нормы, тогда в группе плацебо это имело место в 42% случаев ( $p < 0.05$ ).

2. При сравнение с исходным уровнем были выявлены изменения, характерные только для группы WN-A или только для группы плацебо:

среднее значение веса пациентов в группе WN-A достоверно превышало соответствующее значение исходного уровня ( $p < 0.05$ ), чего не отмечалось в группе плацебо;

в группе WN-A доля больных, имевших кашель и одышку, достоверно уменьшилась к 6-му сроку наблюдения ( $p < 0.05$ ), тогда как в группе плацебо достоверно возросла ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A на 6-й срок наблюдения в отличие от исходного уровня не было выявлено больных с туберкулезом и изоспорозом ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A достоверно сократилась доля больных, имевших любые кожные поражения (с 65% до 37.5%;  $p < 0.05$ );

в группе WN-A более чем на 30% возросла доля больных, имевших затихающие проявления дерматоза и не выявлялись больные с нарастанием проявлений ( $p < 0.05$ );

у 2-х больных группы WN-A были выявлены проявления пруриго, чего не отмечалось на этапе оценки исходного уровня ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A достоверно сократилась (с 28.33 до 4.17%) доля больных с поражением задних шейных лимфоузлов ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A было выявлено статистически достоверное нарастание (примерно 3-кратное) числа CD4+ и CD3+ лимфоцитов ( $p < 0.05$ );

в группе WN-A отмечалось достоверное (более чем на 30%) нарастание доли больных с нормальным содержанием CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0.05$ );

у всех больных группы плацебо, имевших диарею, ее длительность не превышала одного месяца, тогда как на этапе оценки исходного уровня почти у 90% больных с диареей ее длительность превышала один месяц ( $p < 0.05$ );

3. При сравнении с исходным уровнем были также выявлены изменения, характерные для обеих групп:

в случае изъязвлений слизистой оболочки полости рта, в отличие от исходного уровня, где около трети больных имели данные поражения, на 6-й срок наблюдения данных поражений не было выявлено в обеих группах ( $p < 0.05$ );

в обеих группах отмечалось статистически значимое нарастание средних значений числа эозинофилов ( $p < 0.05$ ).

#### 1.18.1.4. Динамика клинико-лабораторных показателей в ходе Исследования

В предыдущих разделах были приведены результаты анализа клинико-лабораторных показателей на отдельные (2-6-й) сроки наблюдения. В данном разделе будет приведен анализ динамики наиболее информативных показателей на протяжении всего Исследования в целом.

##### 1.18.1.4.1. Динамика показателей общего состояния испытуемых

В группе WN-A средняя температура тела имела тенденцию к снижению на протяжении всего Испытания. На 2-й, 4-й и 6-й сроки наблюдения данный показатель был статистически достоверно ниже при сравнении с исходным уровнем, а на 6-й срок и в сравнении с группой плацебо. При этом, на данный, последний, срок наблюдения среднее значение температуры тела в группе WN-A практически нормализовалось ( $36.74 \pm 0.02$  против  $37.36 \pm 0.22$ ;  $p < 0.05$ ). В группе плацебо, на протяжении всего Испытания среднее значение данного показателя не претерпевало достоверных изменений и колебалось в диапазоне от 37 до  $37.5^{\circ}\text{C}$ .

В случае частотного распределения больных, имевших разную температуру тела, в группе плацебо также не происходило статистически значимых изменений на протяжении всего Исследования. В то же время, в группе WN-A процент больных, имевших нормальную температуру тела, на все сроки наблюдения достоверно превышал таковой, зафиксированный на этапе оценки исходного уровня, при этом, процент больных с повышенной температурой был достоверно ниже. На 2-й и 6-й сроки наблюдения отличия достоверны и при сравнении с группой плацебо.

\*

Среднее значение веса тела в группе WN-A к 6-му сроку наблюдения почти на 6 кг превышал соответствующее значение группы плацебо и достоверно отличался от исходного уровня. Цифры артериального давления в группе WN-A были достоверно выше на второй и третий сроки наблюдения.

На все сроки наблюдения за исключением 5-го, среднее значение индекса Карновского в группе WN-A достоверно превышало таковое, зарегистрированное на этапе оценки исходного уровня, при этом имела тенденция к постепенному нарастанию средних значений индекса. На 2-й, 4-й и 6-й сроки наблюдения имелись достоверные отличия и при сравнении с группой плацебо: соответственно  $77.65 \pm 1.55$  против  $68.24 \pm 2.44$ ;  $81.47 \pm 2.07$  против  $74.76 \pm 1.78$  и  $93.75 \pm 1.32$  против  $72.31 \pm 4.41$  ( $p < 0.05$ ). При этом, на протяжении всего исследования среднее значение индекса Карновского в группе плацебо не претерпевало значимого повышения, а на 2-й срок наблюдения достоверно снизилось в сравнении с исходным уровнем.

В группах плацебо и WN-A частота данных проявлений патологии органов дыхания (кашля и одышки) имела разнонаправленную динамику: нарастала в группе плацебо и снижалась в группе WN-A. нарастание частоты кашля в группе плацебо в сравнении с исходным уровнем оказалось статистически достоверным на 6-й срок наблюдения, одышки - на 3-й и 6-й сроки. Снижение частоты кашля в группе WN-A в сравнении с исходным уровнем оказалось статистически достоверным на 3-й и 6-й сроки наблюдения,

одышки - на 3-й, 5-й и 6-й сроки. При этом, отличия оказались достоверными и при сравнении с группой плацебо: в случае частоты кашля - на 6-й срок, одышки - на 3-й, 4-й и 6-й сроки. Так, частота кашля на 6-й срок наблюдения составила 16.7% случаев против 76.9% в группе плацебо ( $p < 0.05$ ), одышки - 8.3% против 76.9% ( $p < 0.05$ ).

#### 1.18.1.4.2. Частота оппортунистических заболеваний

Частота оппортунистических заболеваний и динамика ее изменений более чем на 90% были обусловлены частотой и динамикой кандидоза, при этом, в значительной степени частотой и динамикой кандидоза слизистой оболочки полости рта. В группе плацебо на протяжении всего Исследования не происходило значимых изменений частоты как оппортунистических заболеваний в целом, так и кандидоза (за исключением 5-го срока наблюдения для оппортунистических заболеваний в целом). В то же время, в группе WN-A частота как оппортунистических заболеваний в целом, так и кандидоза, статистически значимо снижалась на 4-й, 5-й и 6-й сроки, при этом на последний из них (6-й), отличия были статистически достоверны и в сравнении с группой плацебо: 29.17% в группе WN-A против 100% в группе плацебо в случае оппортунистических заболеваний в целом ( $p < 0.05$ ); и 25% в группе WN-A против 100% в группе плацебо в случае кандидоза ( $p < 0.05$ ).

Частота других оппортунистических заболеваний на всем протяжении Исследования не превышала 20% (туберкулез, группа WN-A. исходный уровень), при этом, только по одному из заболеваний (изоспороз) и только на один срок наблюдения (исходный уровень) были выявлены статистически значимые отличия между группами: 16.67% в группе WN-A против 3.33% в группе плацебо ( $p < 0.05$ ).

В то же время, при сравнении с исходным уровнем, в ходе Испытания происходили некоторые статистически достоверные изменения в частоте ряда оппортунистических инфекций, затрагивавшие исключительно группу WN-A. Так, частота изоспороза в сравнении с исходным уровнем (16.67% на исходном уровне), достоверно снизилась на 4-й (0%), 5-й (2.63%) и 6-й (0%) сроки: частота туберкулеза (20% на исходном уровне) - на 6-й срок (0%); частота сальмонеллеза (11.67% на исходном уровне) - на 3-й срок (0%); частота поражений, вызванных вирусом Herpes zoster (8.33% на исходном уровне), - на 2-й срок (0%); частота септицемии различной этиологии (8.33% на исходном уровне) - на 2-й срок (0%).

Характерно, что все изменения в частотах каких-либо оппортунистических заболеваний, происходившие в ходе Испытания в группе плацебо, не носили статистически значимого характера ни на один из сроков наблюдения.

#### 1.18.1.4.3. Частота проявлений СПИД-ассоциированного симптомокомплекса

Поскольку формы сбора данных, использованные в проведенном Испытании, не предусматривали дифференциацию проявлений САС от клинических проявлений оппортунистических заболеваний, выделение проявлений САС является в значительной степени условным. Более корректным является анализ рассматриваемых ниже параметров не как проявлений САС, а как данных осмотра полости рта, дерматологического осмотра и сведений о наличии и характере диареи.

Результаты осмотров полости рта

Согласно протоколу Исследования, в результате осмотров полости рта предполагалось оценить частоту волосистой лейкоплакии, кандидозного поражения и изъязвлений слизистой оболочки полости рта. На протяжении всего Исследования не было выявлено



ни одного случая волосистой лейкоплакии, слизистой оболочки полости рта. На этапе оценки исходного уровня частота кандидозного поражения полости рта была близка к 100% в обеих группах и оставалась таковой в группе плацебо до момента завершения Исследования. Умеренное снижение данного вида поражений в группе WN-A на 4-й и 5-й сроки оказалось статистически недостоверным и лишь на 6-й срок наблюдения было отмечено выраженное снижение частоты кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта, которое было статистически достоверным в сравнении с группой плацебо: 25% в группе WN-A против 100% в группе плацебо.  $p < 0.05$ .

В случае изъязвлений слизистой оболочки полости рта в группе WN-A отмечается очевидная тенденция к снижению частоты данного вида поражений на 2-5-й сроки наблюдения, при этом, на 2-й и 3-й сроки отличия статистически достоверны при сравнении с группой плацебо: соответственно 15.69% в группе WN-A против 55.88% в группе плацебо,  $p < 0.05$ ; и 22.5% в группе WN-A против 57.14% в группе плацебо,  $p < 0.05$ . На 6-й срок наблюдения данные поражения не выявлялись в обеих группах, что было статистически значимо при сравнении с исходным уровнем.

Результаты кожных осмотров

В случае суммарного анализа всех (любых) кожных поражений в группе WN-A прослеживается отчетливая тенденция к снижению их частоты, при этом, статистически значимые отличия в сравнении с исходным уровнем отмечаются на 4-й и 6-й сроки наблюдения: соответственно 44.12% и 37.5% против 65% на исходном уровне ( $p < 0.05$ ).

Преобладающими формами кожных поражений на этапе исходного уровня были дерматозы неспецифической или не установленной этиологии (около 50% больных в обеих группах). Вирусные поражения (Herpes zoster или Herpes simplex) были сравнительно редкими: соответственно 3 и 6 случаев из 120 (2.5 и 5%). Саркома Капоши была диагностирована у 4 больных из 120 (3.3%). Другие виды кожных поражений встречались в единичных случаях.

Ни по одному из видов кожных поражений на этапе оценки исходного уровня группы сравнения значимо не отличались друг от друга и лишь в частоте одного из поражений (вызванных вирусом Herpes simplex) в ходе Исследования произошли значимые изменения, затронувшие, при этом, только группу WN-A. Данный вид поражений не выявлялся в этой группе уже со 2-го срока наблюдения и до момента окончания Исследования, тогда как в группе плацебо единичные случаи поражений, вызванных вирусом Herpes simplex, отмечались на протяжении всего Испытания. Отличия от группы плацебо оказались статистически достоверными на 2-й и 5-й сроки наблюдения: соответственно, 0% в группе WN-A против 8.82% в группе плацебо ( $p < 0.05$ ); и 0% в группе WN-A против 11.11% в группе плацебо ( $p < 0.05$ ).

Результаты оценки наличия и характера диареи

Частота диареи, составлявшая на этапе оценки исходного уровня около 50%, снизилась в группе плацебо до 25-30% на 2-й срок наблюдения и оставалась на этом уровне до окончания Исследования. Статистически значимыми по сравнению с исходным уровнем данные изменения оказались только на 2-й срок наблюдения (23.53% против 46.67% на исходном уровне,  $p < 0.05$ ).

В то же время, в группе WN-A частота диарейного синдрома уже со 2-го срока наблюдения составляла около 10%, а на последний, 6-й, срок случаев диареи в данной группе выявлено не было. При этом, отличия от исходного уровня были достоверны на все сроки наблюдения, а на 6-й срок наблюдения отличия были достоверны и при

сравнении с группой плацебо: отсутствие случаев диареи в группе WN-A против 30.77% случаев в группе плацебо ( $p < 0.05$ ). Значимые изменения в характера диареи отмечались только в группе WN-A и только на 2-й срок наблюдения: число случаев диареи без примеси крови в стуле возросло, а с примесью крови сократилось на 7-8% ( $p < 0.05$  при сравнении с исходным уровнем).

#### 1.18.1.4.4. Частота проявлений персистирующей генерализованной лимфоаденопатии

Частота проявлений персистирующей генерализованной лимфоаденопатии на этапе оценки исходного уровня составляла около 40% в обеих группах. Наиболее часто отмечалось увеличение задних шейных лимфоузлов (23 случая из 120; 23.3%). С меньшей и примерно одинаковой частотой обнаруживались увеличенные передние шейные и надключичные лимфоузлы: соответственно 15 и 16 случаев из 120 (12.5 и 13.3%). Еще реже выявлялось увеличение подчелюстных узлов (12 случаев из 120; 10%). Увеличение подключичных и подмышечных лимфоузлов было отмечено в единичных случаях.

Среднее число увеличенных лимфоузлов (2.30-2.32), также как и их средний диаметр (от 10 до 40 мм) как в целом, так и для каждой из локализаций увеличенных лимфоузлов, не имели отличий между группами ни на один из сроков наблюдения и не претерпевали значимой динамики в ходе Испытания.

Частота проявлений ПГЛ в целом имела отчетливую тенденцию к снижению в группе WN-A и фактически не претерпевала значимых изменений в группе плацебо. Так, начиная со 2-го срока наблюдения частота проявлений ПГЛ в группе WN-A была статистически достоверно меньше чем на исходном уровне. При этом, отличия от группы плацебо статистически значимы на три срока наблюдения: 3-й, 4-й и 6-й: соответственно, 15.0% в группе WN-A против 39.29% в группе плацебо на 3-й срок ( $p < 0.05$ ); 14.71 против 38.89% на 4-й ( $p < 0.05$ ); и 4.17 против 30.77% на 6-й срок наблюдения ( $p < 0.05$ ).

В ходе Исследования значимые изменения затрагивали частоту поражения 4-х групп лимфатических узлов (задних шейных, передних шейных, подчелюстных и надключичных) и отмечались исключительно в группе WN-A. Так, частота поражения задних шейных лимфатических узлов в группе плацебо постепенно снижалась на протяжении всего Исследования, при этом, статистически значимые отличия от исходного уровня были выявлены на 6-й срок наблюдения: 4.17 против 28.33 на исходном уровне,  $p < 0.05$ . В группе плацебо существенных изменений в частоте поражения лимфоузлов данной локализации выявлено не было.

Частота обнаружения увеличенных передних шейных лимфоузлов снижалась в группе WN-A на всех сроках наблюдения, тогда как в группе плацебо статистически незначимо выросла начиная с 3-го срока. Отличия от группы плацебо были статистически достоверны на 3-й, 4-й и 6-й сроки наблюдения: соответственно, 2.5.% в группе WN-A против 28.57% в группе плацебо на 3-й срок ( $p < 0.05$ ); 2.94 против 19.05 на 4-й ( $p < 0.05$ ); и 0% против 15.38% на 6-й срок наблюдения ( $p < 0.05$ ).

Поражение подчелюстных лимфоузлов в группе WN-A не обнаруживалось уже со 2-го срока наблюдения, что было статистически значимо при сравнении с исходным уровнем. Отличия от группы плацебо были достоверны на 2-й срок наблюдения: отсутствие случаев увеличения подчелюстных лимфоузлов в группе WN-A против 8.82% случаев увеличения в группе плацебо ( $p < 0.05$ ).

Частота поражения надключичных лимфоузлов не претерпевала достоверных изменений в группе плацебо, однако достоверно снижалась в сравнении с исходным уровнем в группе WN-A на 2-й, 4-й и 5-й сроки наблюдения. При этом, отличия от группы плацебо были статистически значимы на 4-й срок: отсутствие случаев увеличения надключичных лимфоузлов в группе WN-A против 14.29% случаев увеличения в группе плацебо ( $p < 0.05$ ).

#### 1.18.1.4.5. Лабораторные показатели

Как уже указывалось ранее, оценка лабораторных показателей производилась на 3 срока наблюдения:

1-й срок наблюдения (на этапе оценки исходного уровня);

4-й срок наблюдения (на момент завершения второго периода лечения);

6-й срок наблюдения (11-я неделя после завершения лечения или 26-я неделя Исследования).

Результаты гематологических исследований

Анализ гематологических показателей в группах сравнения на этапе оценки исходного уровня не выявил каких-либо существенных отличий между группами ни по одному параметру при сравнении как средних величин, так и характера частотного распределения нормальных и аномальных значений. Единственное статистически значимое отличие затрагивало ширину объемного распределения эритроцитов, которая была большей в группе WN-A, что свидетельствует о большей доле эритроцитов, имеющих аномальный объем у больных данной группы. В то же время, абсолютная разница между группами по данному показателю была невелика:  $15.68 \pm 0.46$  в группе плацебо против  $17.58 \pm 0.72$  в группе WN-A ( $p < 0.05$ ), при норме 11.0 - 13.5.

Комплексная оценка эритроцитов показала наличие микроцитарной гипохромной анемии примерно у 40% испытуемых обеих групп. Помимо анемии, на этапе оценки исходного уровня у части больных были выявлены явления лейкопении (около 40% испытуемых в обеих группах), нейтропении (около 35%), лимфопении (около 25%) и тромбоцитопении (27% больных в группе плацебо и 16% больных в группе WN-A).

В группе WN-A к 4-му сроку наблюдения произошли статистически значимые изменения, свидетельствующие о снижении выраженности проявлений микроцитарной гипохромной анемии в данной группе, чего не отмечалось в группе плацебо. Так, при сравнении с исходным уровнем произошло статистически значимое нарастание числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и среднего объема эритроцитов. Статистически значимо сократилось среднее значение ширины объемного распределения эритроцитов.

При этом, имелась отчетливая тенденция к нарастанию доли больных, имевших нормальные значения эритроцитов и гемоглобина в группе плацебо, однако, данные изменения не имели статистически значимого характера.

В абсолютном содержании тромбоцитов и лейкоцитов на всем протяжении Исследования не происходило существенных изменений за исключением незначительных по амплитуде, но статистически достоверных изменений числа тромбоцитов в группе WN-A на 4-й срок наблюдения и числа базофилов в группе плацебо также на 4-й срок. Однако, в обоих случаях средние значения данных показателей оставались в границах нормы. На 6-й срок наблюдения в обеих группах было выявлено нарастание числа эозинофилов, достоверное при сравнении с исходным уровнем. При этом, в обеих группах статистически значимо увеличился и процент больных с эозинофилией ( $p < 0.05$  при сравнении с исходным

уровнем). В группе плацебо данные изменения отмечались также и на 4-й срок наблюдения.

В случае динамики частотного распределения больных с нормальным и аномальным содержанием нейтрофилов и лимфоцитов, в обоих случаях в группе WN-A имела место тенденция к нарастанию числа больных с нормальным содержанием нейтрофилов и лимфоцитов, чего не наблюдается в группе плацебо. При этом, в случае лимфоцитов данная тенденция на 6-й срок наблюдения приобретает статистическую значимость при сравнении с исходным уровнем.

Результаты биохимических чередований

Анализ биохимических показателей в группах сравнения на этапе оценки исходного уровня не выявил достоверных отличий между группами ни по одному параметру при сравнении как средних величин, так и характера частотного распределения нормальных и аномальных значений. У части больных было выявлено аномальное содержание глюкозы (как повышение, так и снижение; в целом около 40% испытуемых в обеих группах), общего белка (преимущественно повышение; около 55% испытуемых), креатинина (повышение; около 33% испытуемых), а также повышение активности трансаминаз (АЛТ 10-18% испытуемых и АСТ - 25-30%).

Среднее содержание глюкозы крови находилось в пределах нормальных значений на протяжении всего Исследования в обеих группах. Процент больных, имевших нормальное содержание глюкозы крови, не претерпевал значимых изменений в группе плацебо, однако, отличался отчетливой тенденцией к нарастанию в группе WN-A, имевшую статистическую значимость при сравнении с исходным уровнем на 4-й и 6-й сроки наблюдения.

Только в случае общего белка крови средние значения данного показателя на исходном уровне выходили за границы нормальных значений в обеих группах (незначительно превышали верхнюю границу). В ходе Исследования отмечалось дальнейшее нарастание содержания белка крови, достоверное при сравнении и исходным уровнем для группы WN-A на 4-й и 6-й сроки наблюдения. Доля больных с повышенным содержанием белка нарастала на протяжении Исследования, при этом, отличия при сравнении с исходным уровнем достигли статистической значимости в обеих группах к 6-му сроку наблюдения.

Средние значения уровня креатинина в обеих группах имели тенденцию к повышению, однако не претерпевали статистически значимой динамики на протяжении всего Исследования. Только на 6-й срок и только в группе плацебо среднее значение данного показателя превысило верхнюю границу нормальных значений. В то же время процент больных с повышенным уровнем креатинина отчетливо возрос в группе плацебо к 6-му сроку наблюдения, тогда как в группе WN-A статистически значимо уменьшился в сравнении с исходным уровнем. При этом, на данный (6-й) срок наблюдения процент пациентов с нормальным содержанием креатинина в группе WN-A был статистически достоверно выше, а процент больных с повышенным уровнем - статистически достоверно ниже, чем таковые в группе плацебо ( $p < 0.05$ ).

Активность трансаминаз сыворотки крови имела тенденцию к повышению в обеих группах на протяжении всего исследования. В то же время только в случае АСТ средние значения данного показателя вышли за верхнюю границу нормы в обеих группах на 4-й и 6-й сроки наблюдения. При этом, повышение активности АСТ в группе WN-A на 4-й срок наблюдения оказалось статистически достоверным при сравнении с исходным уровнем ( $p < 0.05$ ).

При анализе частотного распределения, нарастание процента больных, имевших повышенную активность АЛТ, оказалось статистически значимым в сравнении с исходным уровнем только для группы плацебо и только на 4-й срок наблюдения. В случае АСТ достоверное нарастание процента пациентов с повышенной активностью данного фермента в сыворотке крови было отмечено на 4-й срок наблюдения в группе WN-A и на 4-й и 6-й сроки в группе плацебо ( $p < 0.05$  при сравнении с исходным уровнем).  
Результаты иммунологических чередований

Практически у всех пациентов на этапе оценки исходного уровня наблюдалось выраженное снижение содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и отношения CD4/CD8. Примерно у 30% отмечалось снижение содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. В то же время, сравнительный анализ средних значений иммунологических параметров, а также сравнение частотного распределения больных, имеющих нормальные или аномальные значения не выявил каких-либо существенных отличий между группами на этапе оценки исходного уровня.

Анализ динамики содержания CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в ходе Исследования выявил отчетливую тенденцию к нарастанию числа этих клеток в группе WN-A. При этом, в случае CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов данная тенденция оказалась статистически достоверной на 6-й срок наблюдения:  $162.89 \pm 38.69$  против  $54.22 \pm 14.23$  на исходном уровне ( $p < 0.05$ ), а в случае CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов - как на 4-й, так и на 6-й сроки наблюдения: соответственно  $616.44 \pm 99.07$  и  $1,034.97 \pm 125.74$  против  $394.53 \pm 64.40$  на исходном уровне ( $p < 0.05$ ). При этом, в группе плацебо значимые изменения данных показателей отсутствовали на протяжении всего Исследования.

Анализ частотного распределения больных с нормальным и аномальным содержанием CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов выявил тенденцию к нарастанию процента больных, имевших нормальное число данных клеток только в группе WN-A. При этом, данная тенденция оказалась статистически значимой в группе WN-A в случае CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов на 6-й срок наблюдения.

Средние значения отношения CD4/CD8 оставались сниженными в обеих группах на протяжении всего Исследования и не претерпевали статистически значимых изменений. Более 98% больных обеих групп на все сроки наблюдения имели значения данного показателя, выходящие за нижнюю границу нормы.

#### 1.18.2. Результаты оценки безопасности Исследуемого препарата

В ходе проведенного Испытания ни в одном из случаев не возникло необходимости отмены применения Исследуемого препарата из-за его непереносимости, или в связи с возникновением реакций гиперчувствительности к препарату, а также в связи с ухудшением общего состояния пациента или возникновением патологии нехарактерной для основного заболевания.

Препарат WN-A оказался безопасным по всем критериям, использованным с целью оценки безопасности Исследуемого препарата. При сравнении с группой плацебо Исследуемый препарат не оказал статистически значимого негативного действия ни на выживаемость испытуемых, ни на средние значения, ни на параметры частотного распределения клинико-лабораторных показателей ни на один из сроков наблюдения в ходе Испытания.

#### 1.18.3. Выводы

Анализ результатов одноцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого Исследования эффективности и безопасности препарата WN-A у ВИЧ-серопозитивных больных, имеющих клинические проявления ВИЧ инфекции, позволил прийти к следующим выводам.

В рамках проведенного Исследования препарат WN-A оказался эффективным по критериям:

1. выживаемости испытуемых:

увеличение продолжительности жизни и кумулятивной выживаемости;  
достоверное улучшение функции выживания пациентов;

2. общего состояния пациентов:

нормализация или понижение температуры тела;  
снижение частоты проявлений патологии органов дыхания (кашель одышка);  
повышение значений индекса Карновского;

3. частоты оппортунистических заболеваний:

снижение частоты любых оппортунистических заболеваний, и в том числе, частоты кандидоза;

4. частоты проявлений СПИД-ассоциированного симптомокомплекса:

снижение частоты кандидозного поражения и изъязвлений слизистой оболочки полости рта;

снижение частоты кожных поражений в целом и, в том числе, вызванных вирусом Herpes simplex".

снижение частоты диареи; частоты проявлений персистирующей генерализованной лимфоаденопатии;

снижение частоты проявлений персистирующей генерализованной лимфоаденопатии в целом;

снижение частоты поражения задних шейных, передних шейных, подчелюстных и надключичных лимфоузлов;

Средний уровень CD4+-лимфоцитов в группе WN-A оказался существенно выше чем в группе плацебо на последний срок наблюдения, однако, отличия были статистически недостоверны ( $140.07 \pm 32.47$  против  $82.77 \pm 19.87$  в группе плацебо;  $p > 0.05$ ). На протяжении Испытания отмечалась тенденция к нарастанию числа CD4+ и CD8+ лимфоцитов в группе WN-A, имевшая статистически значимый характер в сравнении с исходным уровнем данных показателей.

Препарат WN-A оказался безопасным по всем критериям, предусмотренным в целях оценки безопасности Исследуемого препарата.

1.19. Дата завершения отчета об Исследовании

12 апреля 1996 года.