

Применение фосфазида в составе схем антиретровирусной терапии

А.В.Кравченко¹, В.Г.Канестри¹, Н.Ю.Ганкина²

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

²Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Проведен анализ клинических исследований с использованием оригинального отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ фосфазида в схемах монотерапии, дитерапии и высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Достаточно высокая эффективность, низкая токсичность и хорошая переносимость фосфазида позволяют широко применять этот препарат при лечении ВИЧ-инфекции, в том числе в сочетании с лечением ХГС и туберкулеза и для химиопрофилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, фосфазид, химиопрофилактика, Тимазид

Use of phosphazide as part of schemes of antiretroviral therapy

A.V.Kravchenko¹, V.G.Kanestri¹, N.Yu.Gankina²

¹Central Research Institute of Epidemiology,

Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow;

²Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases;

The authors analyzed clinical studies that were carried out with the use of phosphazide, an original Russian nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase, in schemes of monotherapy, dithery and highly active antiretroviral therapy of HIV infection. The sufficiently high efficacy, low toxicity and good tolerance of phosphazide permit to widely recommend this drug to be used in treatment of HIV infection, including in combination with treatment of CHC and tuberculosis, and for chemoprophylaxis of HIV transfer from an infected woman to her child during pregnancy, labor and in the postnatal period.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, phosphazide, chemoprophylaxis, Thymazide

Антиретровирусная терапия вошла в клиническую практику в 1987 г., когда в США было выдано разрешение на применение первого антиретровирусного препарата Зидовудина (азидотимидин). В этом же году были начаты клинические испытания отечественного аналога этого препарата, который в 1991 г. получил разрешение на применение в России под коммерческим названием Тимазид.

Пока единственным оригинальным (не имеющим зарубежных аналогов) антиретровирусным препаратом является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ – фосфазид (монофосфанат азидотимидина, Никавир, «Ф-АЗТ»). Дорегистрационные многоцентровые клинические испытания фосфазида были проведены в 1997–1999 гг. [1].

На первом этапе исследования фосфазид применяли в виде монотерапии в течение 12 нед. В исследование было включено 103 пациента (75 мужчин и 28 женщин, средний

возраст – 26 лет). В соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 1989), стадии 2Б или 2В были диагностированы у 69,9% пациентов, 3А – у 23,3%, 3Б и 3В – у 6,8%. Пациенты получали от 0,4 до 1,2 г фосфазида в сутки. Эффективность лечения оценивали по клиническим критериям – прогрессирование заболевания или его отсутствие; иммунологическим – изменение числа CD4⁺-лимфоцитов в 1 мм³ крови; вирусологическим – изменение уровня РНК ВИЧ в 1 мл плазмы.

В процессе терапии ни у одного больного не было отмечено прогрессирования ВИЧ-инфекции. До начала лечения среднее количество CD4⁺-лимфоцитов составляло 350 клеток/мм³. Спустя 4 нед лечения среднее число CD4⁺-лимфоцитов увеличилось на 20 клеток, а спустя 12 нед – на 80 ($p < 0,05$). Достоверное уменьшение уровня РНК ВИЧ было обнаружено уже начиная со 2-й недели лечения ($-0,53 \log_{10}$ копий/мл, $p < 0,05$), которое сохранилось спустя 4 и 12 нед терапии ($-0,53$ и $-0,44 \log_{10}$ соответственно).

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме фосфазида были слабовыраженная тошнота и слабость, зарегистрированные у 30% пациентов, получавших максимальную суточную дозу препарата (1,2 г). Существенных нарушений гематологических показателей выявлено не было. Лишь у 1% пациентов лечение было временно приостановлено.

Для корреспонденции:

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отделения эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518

Статья поступила 28.08.2011 г., принята к печати 20.11.2011 г.

тановлено из-за развития умеренной гранулоцитопении. Терапия фосфазидом у 5,8% пациентов была начата, несмотря на тромбоцитопению 1–2-й степени токсичности. Во всех случаях на фоне лечения отмечали повышение количества тромбоцитов и исчезновение признаков токсичности. В процессе исследования не было зарегистрировано существенных изменений биохимических показателей.

Проведенное исследование показало хорошую эффективность и переносимость монотерапии фосфазидом и позволило рекомендовать схему приема препарата по 0,4 г 2 раза в день [1].

На следующем этапе исследования изучалась возможность замены зидовудина на фосфазид вследствие развития нежелательных явлений 2–4-й степени токсичности. У 47 пациентов зидовудин был заменен на фосфазид из-за развития тошноты и рвоты (40,4%), анемии (46,8%) и гранулоцитопении (12,8%), причем 44,7% пациентов получали фосфазид в качестве монотерапии, а 55,3% – в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ). Ни у одного пациента не наблюдали развития серьезных нежелательных явлений при приеме фосфазида, и ни в одном случае лечение не было прервано. У 6,4% больных было отмечено сохранение тошноты легкой степени выраженности и у 2,1% – анемии 1-й степени токсичности. Кроме того, через 36–48 нед после замены зидовудина на фосфазид было обнаружено увеличение числа CD4⁺-лимфоцитов на 70–100 клеток/мм³ [2].

В 1999 г., после завершения клинических испытаний, Минздравом России фосфазид был разрешен к клиническому применению на территории Российской Федерации под коммерческим названием Никавир для химиотерапии больных ВИЧ-инфекцией.

Включение фосфазида в схемы АРВТ позволило оценить эффективность и безопасность препарата. Так, 17 больных ВИЧ-инфекцией получали АРВТ, в схемах которой, помимо фосфазида, использовали еще один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (зальцитабин или ламивудин) и ингибитор протеазы (саквинавир или индинавир) [3]. Спустя 24–36 нед лечения среднее количество CD4⁺-лимфоцитов увеличилось на 70–120 клеток/мм³ ($p < 0,05$), при этом только у одного пациента наблюдали появление тошноты легкой степени выраженности.

Первым исследованием схемы АРВТ, включавшей фосфазид, и проведенным в соответствии с правилами «качественной клинической практики» (GCP), было испытание комбинации трех ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ [4].

Целью исследования была оценка безопасности и эффективности схемы комбинированной терапии, состоящей из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (фосфазид и диданозин) и ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (невирапин), у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения антиретровирусными препаратами.

В исследование было включено 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин, средний возраст – 27 лет). В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 1989), у 84% пациентов была диагностирована стадия 2Б или 2В, у 16% – 3А. 44% пациентов инфицирова-

лись ВИЧ при внутривенном введении наркотических веществ, 32% – вследствие гетеросексуальных, а 24% – гомосексуальных контактов с ВИЧ-инфицированными партнерами. У 48% пациентов в анамнезе имелись сведения о хроническом гепатите В или С, 36% из них употребляли наркотические вещества внутривенно.

У 58% больных спустя 4 нед лечения уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения тест-системой (<400 копий/мл). Через 16 нед терапии процентное содержание пациентов с количеством РНК ВИЧ <400 копий/мл было максимальным (72%), а через 24 нед составило 64%.

В процессе терапии медиана процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов увеличилась с 21 до 30%, а средние значения с 20,3 до 27,8% ($p < 0,01$). Медиана абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов возросла с 390 (до лечения) до 650 клеток/мм³ (через 12 нед терапии) и была равна 600 клеткам/мм³ после 24 нед лечения.

Переносимость комбинированной АРВТ, включающей фосфазид, диданозин и невирапин, была удовлетворительной. Лишь в 4% случаев лечение было прекращено в связи с развитием гиперчувствительности к невирапину в виде сыпи. Выявление нежелательных явлений не потребовало изменения схемы лечения или проведения дополнительных терапевтических мероприятий [4].

В течение 2001–2002 гг. сотрудниками Федерального научно-методического по профилактике и борьбе со СПИД и Московского областного центров по профилактике и борьбе со СПИД была проведена оценка эффективности и безопасности АРВТ, включавшей два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (фосфазид и диданозин) и «усиленный» ритонавиром ингибитор протеазы (скавинавир/ритонавир), у ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРВТ [5]. В исследование было включено 25 ВИЧ-инфицированных пациентов (22 мужчины и 3 женщины, средний возраст – 23,1 года). 80% инфицировались ВИЧ при внутривенном введении наркотических веществ. В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, у 88% пациентов была диагностирована стадия 2Б или 2В, у 12% – 3А. У 68% пациентов в анамнезе имелись сведения о хроническом гепатите В или С. Мониторинг терапии осуществляли до ее начала и через 4, 12 и 24 нед лечения.

К 24-й нед терапии было зафиксировано снижение уровня РНК ВИЧ на 2,01 log₁₀ (по медиане), а у 63% больных – ниже уровня определения тест-системой (400 копий/мл). Прирост количества CD4⁺-лимфоцитов составил 220 клеток/мм³. Динамика изменения количества CD4⁺-лимфоцитов носила двухфазный характер (в течение первых 12 нед регистрировали быстрое увеличение числа клеток, в течение последующего периода наблюдения этот прирост был незначительным). Кроме того, значительно повышался иммунорегуляторный коэффициент (соотношение CD4/CD8).

Комбинированная терапия с использованием фосфазида была безопасной. Большинство нежелательных явлений были со стороны желудочно-кишечного тракта, имели легкую степень выраженности и транзиторный характер. Повышение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) регистрировали лишь у пациентов, имевших в анамнезе хронический гепатит В или С.

Показатели липидного обмена практически не изменялись в процессе лечения [6].

Завершили исследование 76% пациентов, остальные были по причине отказа от лечения (все эти пациенты использовали внутривенное введение наркотических веществ).

В 2008–2009 гг. на базе Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности схем АРВТ (в т.ч. схем с фосфазидом) у 46 больных ВИЧ-инфекцией [7]. В 1-ю группу было включено 18 больных ВИЧ-инфекцией (14 женщин и 4 мужчин), получавших фосфазид в сочетании с ламивудином, эфавирензом или ингибитором протеазы (атазанавиром или лопинавиром/ритонавиром). Во 2-ю группу – 28 пациентов (14 женщин и 14 мужчин), получавших комбивир с эфавирензом.

Исходно больные 1-й группы отличались более тяжелым состоянием по основному и сопутствующему диагнозу по сравнению пациентами 2-й группы (таблица).

Снижение уровня РНК ВИЧ через 4 нед применения антиретровирусных препаратов происходило быстрее у пациентов, получающих АРВТ с включением фосфазида. Уровень вирусной нагрузки у больных 1-й группы снизился по сравнению с исходным на $1,86 \log_{10}$, тогда как у ВИЧ-инфицированных 2-й группы этот показатель оказался ниже – $1,36 \log_{10}$. Через 12–36 нед терапии уровень вирусной нагрузки у больных из обеих групп был ниже уровня чувствительности тест-системы (<500 копий/мл), что подтверждает вирусологическую эффективность обеих применяемых схем лечения.

Средний исходный уровень количества CD4⁺-лимфоцитов в обеих группах отличался – данный показатель был в 1,4 раза ниже у исследуемых больных в 1-й группе. Динамика восстановления клеток также была различной. К 4-й неделе лечения прирост CD4⁺-лимфоцитов у пациентов 1-й группы, получавших ВААРТ с фосфазидом, составил 54 клетки, а с 24-й недели был достигнут достаточный иммунологический ответ, который сохранялся до 48-й недели терапии (достоверное повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с исходными показателями). У пациентов 2-й группы прирост числа CD4⁺-лимфоцитов через 4 нед лечения составил 114 клеток/мкл, однако достоверные различия с исходными данными были получены лишь через 36 нед от начала терапии.

Полученные результаты позволяют считать эффективными обе схемы АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции. Однако

схемы, включающие фосфазид, показали более высокую эффективность при анемиях, гепатитах, циррозах печени, туберкулезе, а также в случаях необходимости получения быстрого снижения репликации ВИЧ [7].

Одним из существенных преимуществ фосфазида является безопасность его применения у пациентов, имеющих заболевания печени вирусной этиологии, поскольку большинство ВИЧ-инфицированных пациентов также страдают хроническими гепатитами В (ХГВ) или С (ХГС). Это подтверждают результаты исследования, проведенного на базе Алтайского, Красноярского краевых, а также Саратовского и Тверского областных центров профилактики и борьбы со СПИДом и инфекционными заболеваниями и включавшего 60 пациентов (36 мужчин и 24 женщины) с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, которые были разделены на две группы [8]. Больные 1-й группы (25 человек) получали фосфазид, диданозин и эфавиренз, 2-й группы (35 человек) – фосфазид, диданозин и нелфинавир. 75% пациентов помимо ВИЧ-инфекции страдали хроническими вирусными гепатитами.

Через 48 нед терапии у 77–78% пациентов уровень РНК ВИЧ был <400 копий/мл, медиана прироста количества CD4⁺-лимфоцитов составила 148–168 клеток/мм³.

Переносимость обеих схем АРВТ была неплохой. 27% пациентов прекратили лечение в течение первых 24 нед терапии, при этом лишь в одном случае (<2%) отмена схемы АРВТ была связана с развитием нежелательного явления. В остальных случаях отмена АРВТ была обусловлена отказом пациентов от лечения из-за возврата к внутривенному введению наркотических веществ [8].

Кроме того, была оценена частота гематологических нарушений и показана возможность получения быстрого и раннего вирусологического ответа (БВО и РВО соответственно) на лечение ХГС у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ [9, 10].

78 больным ВИЧ-инфекцией, получающим АРВТ, было назначено лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Дозу рибавирина подбирали в зависимости от массы тела больного – 1,0–1,2 г/сутки. До начала лечения ХГС у 90% больных уровень РНК ВИЧ был <400 копий/мл, медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составляла 431 клетки/мм³. В зависимости от схемы АРВТ пациенты разделены на две группы: 1-я группа (46 человек) получала фосфазид, 2-я группа (32 человека) – ставудин или абакавир. Кроме того, все пациенты получали ламивудин и эфавиренз или лопинавир/ритонавир. Медиана РНК ВГС составляла $5,9$ и $5,85 \log_{10}$ копий/мл соответственно. У 69,8 и 64,5% пациентов уровень РНК ВГС был выше 400 тыс. копий/мл. Генотип 1 был обнаружен у 53,3% больных 1-й группы и у 52% – 2-й. До лечения уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормы у 65,2 и 34,4% больных соответственно. Оценивали динамику уровня РНК ВГС и АЛТ через 4 и 12 нед терапии.

БВО достигнут у 62,5% больных 1-й группы и у 33,3% – 2-й ($p < 0,05$). У больных ВИЧ-инфекцией генотипа 1 частота БВО составляла 41,7 и 15,4%, генотипа 3 – 79,8 и 54,5% соответственно. У 32,5 и 6,7% пациентов сохранялись уровни АЛТ выше границы нормы. Через 12 нед терапии РВО отметили у 95,8% (генотип 1 – 90%, генотип 3 – 100%) больных 1-й группы и у 53,3% 2-й группы (генотип 1 – 14,3%, гено-

Таблица. Характеристика групп больных, %

Показатель	1-я группа (%), n = 18	2-я группа (%), n = 28
Стадии ВИЧ-инфекции		
3	11	3
4А	50	86
4Б	33	11
4В	6	0
Сопутствующие заболевания		
ХГС	50	78
ХГВ	0	10
Анемия легкой степени	33	4
Хронический холецистит/панкреатит	28	11
Компенсированный цирроз печени	11	0
Туберкулез легких	39	18

тип 3 – 87,5%) ($p < 0,05$). Таким образом, при использовании фосфазида в схемах АРВТ частота достижения БВО была достоверно выше [9].

Через 4 нед лечения у больных 1-й группы имело место снижение медианы уровня гемоглобина на 33 г/л, во 2-й группе – на 12,5 г/л ($p < 0,05$), при этом у 25% больных 1-й группы отмечали снижение гемоглобина < 100 г/л. Однако через 12 нед терапии ХГС медиана содержания гемоглобина у больных обеих групп практически сравнялась (121 и 124,5 г/л). Ни у одного из пациентов не потребовалось изменения схемы АРВТ или уменьшения суточной дозы рибавирина.

Развитие нейтропении 1–2-й степени через 4 нед лечения наблюдали у 44,7% больных 1-й группы и у 30% – 2-й. Нейтропения 3-й степени была зарегистрирована у 5,6–6,7% пациентов, при этом дозу пегилированного интерферона не уменьшали. Медиана снижения абсолютного числа нейтрофилов к 12-й неделе терапии у больных 1-й группы составила 592 клетки, а у 2-й – 564 клетки/мм³.

Существенной динамики количества тромбоцитов у больных обеих групп выявлено не было. Лишь у 4,5–8,3% больных количество тромбоцитов было < 100 тыс. клеток/мм³, что соответствовало 1-й степени токсичности. Развитие гематологических нарушений не потребовало изменения схемы АРВТ или терапии ХГС.

Через 12 нед лечения ХГС медиана количества CD4⁺-лимфоцитов уменьшилась на 87 клеток у больных 1-й группы и на 133 клетки/мм³ – у больных 2-й группы, при этом у 12,5–13,6% больных число CD4 было < 200 клеток/мм³.

Снижение количества CD4⁺-лимфоцитов не сопровождалось развитием клинической симптоматики вторичных заболеваний. У 90% больных уровень РНК ВИЧ сохранялся < 400 копий/мл [10].

На базе Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и специализированного отделения по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных Городской туберкулезной больницы №2 г. Санкт-Петербурга были получены данные о результатах применения фосфазида у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [11].

Гематологические нарушения оценивали у 48 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин), получавших фосфазид в составе различных схем АРВТ. Основной схемой была комбинация фосфазида с диданозином и эфавирензом, а также с ламивудином. У 2-й группы (24 больных) применяли схемы с включением комбивира. Генерализованный туберкулез был выявлен у 1/3 больных обеих групп. Все больные получали основной стандартный режим химиотерапии туберкулеза. Минимальный срок наблюдения составлял 24 нед.

У 60,8% больных обеих групп до начала терапии наблюдалась умеренно выраженная анемия. Средний уровень гемоглобина до начала применения АРВТ составил 107,4 и 112,2 г/л соответственно.

Через 4 нед применения АРВТ в 1-й группе регистрировали повышение уровня гемоглобина. К концу 8-й недели повышение уровня гемоглобина продолжалось в 1-й группе

(119,4 г/л) при дальнейшем его снижении во 2-й группе. Восстановление уровня гемоглобина до исходного значения во 2-й группе произошло только к 24-й неделе химиотерапии. В 12,5% случаев применения комбивира выраженность анемии привела к необходимости изменения схемы АРВТ, в 1-й группе необходимости замены схемы не требовалось. Аналогичные изменения регистрировали и по уровню эритроцитов крови. В 1-й группе достоверных изменений уровня эритроцитов крови не наблюдали, во 2-й – уровень эритроцитов достоверно снизился к концу 8-й недели лечения ($p < 0,05$). Уровень тромбоцитов во 2-й группе через 12 нед лечения снизился с 334,5 до $237,5 \times 10^{12}/л$, тогда как в 1-й группе регистрировали повышение с 233,7 до $304,5 \times 10^{12}/л$. При анализе уровня лейкоцитов периферической крови установлено, что во 2-й группе к концу 8-й недели лечения уровень лейкоцитов снизился с 5,6 до $3,8 \times 10^9/л$, в 1-й группе изменений уровня этого показателя не наблюдали (соответственно $5,1$ и $6 \times 10^9/л$).

В 1-й группе 12,5% пациентов самовольно прекратили прием препаратов, но случаев прекращения терапии по причине развития побочных эффектов не было. Во 2-й группе прием АРВТ прекратили 25% больных, причем у половины из них отмена произошла в связи с развитием побочных эффектов (анемия).

Таким образом, применение фосфазида в составе АРВТ не приводило к значимым нарушениям гемопоэза [11].

Еще одним клиническим показанием к применению фосфазида у больных ВИЧ-инфекцией является химиофилактика передачи ВИЧ от инфицированной женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде [6, 12, 13].

Под наблюдением сотрудников Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД находилось 96 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, которые были разделены на три группы [13, 14]. Женщины 1-й и 2-й групп получали фосфазид по 0,2 г 3 раза в день после 14 нед беременности (с 16-й до 36-й недели, в среднем с 25–27-й недели). В 1-ю группу входило 27 женщин, получавших во время родов зидовудин внутривенно капельно. Новорожденные получали зидовудин перорально в виде сиропа по 0,002 г/кг массы тела каждые 6 ч в течение 6 нед. Во 2-й группе (17 женщин) пациентки получали однократно 0,2 г невирапина в начале родовой деятельности. Новорожденные получали невирапин в форме суспензии по 0,002 г/кг массы тела 1 раз в день в течение 3 дней. В 3-ю группу были включены 52 женщины, не получавшие никакой химиофилактики. Единственным профилактическим мероприятием у пациентов данной группы был отказ от грудного вскармливания.

Все наблюдаемые беременности завершились рождением живых детей (27 детей в 1-й группе, 17 – во 2-й, 52 – в 3-й). Все дети находились под наблюдением до 72-й недели жизни. У 34,6% детей 3-й группы к 72-й неделе был установлен диагноз ВИЧ-инфекции (сохранение положительных серологических тестов и обнаружение ДНК ВИЧ методом ПЦР). У женщин 1-й группы все дети родились здоровыми. Лишь один ребенок во 2-й группе оказался инфицирован ВИЧ, что, вероятно, было связано с неудовлетворительным соблюдением режима приема фосфазида женщиной, про-

должавшей употреблять наркотические вещества во время беременности (приверженность профилактической терапии была <60%).

Применение фосфазида у беременных женщин показало хорошую переносимость препарата. Основным побочным эффектом терапии был невыраженный гастритический синдром, имевший место у 25% женщин. Использование в период беременности для профилактических целей фосфазида не отразилось на течении беременности у ВИЧ-инфицированных матерей, влияния химиофилактики на зрелость и жизнеспособность новорожденного обнаружено не было [13, 14].

Дальнейшее клиническое изучение эффективности и безопасности фосфазида у беременных при химиофилактике ВИЧ проводилось в Республиканской клинической инфекционной больнице (п. Усть-Ижора, г. Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском и Пермском краевом центрах по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями [15–18].

Оценивалась эффективность схем профилактики ВИЧ с помощью монотерапии фосфазидом, дитерапии фосфазидом в сочетании с ламивудином и тритерапии фосфазидом в сочетании с ламивудином, лопинавиром/ритонавиром или невирапином [15–18]. Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость фосфазида и низкая частота возникновения побочных эффектов [18]. Можно констатировать, что применение фосфазида приводило к более высокому росту CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с комбивиром, динамика изменения вирусной нагрузки также была в пользу фосфазида. Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, были отнесены к категории риска с диагнозом «перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции» и обследованы на наличие ДНК ВИЧ методом ПЦР в возрасте 6 и 12 нед жизни. Результаты обследования были отрицательными.

Таким образом, низкая токсичность и хорошая переносимость фосфазида делают привлекательным его использование:

- в различных схемах АРВТ [4–7];
- при терапии ВИЧ-инфекции в сочетании с лечением ХГС и туберкулеза [8–11];
- для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [13–18];
- вместо зидовудина при развитии непереносимости последнего [2, 6].

Литература

1. Юрин О.Г., Краевский А.А., Афонина Л.Ю. и др. Никавир – новый отечественный противоретровирусный препарат. Эпидемиология и инфекционные болезни 2001; 1: 43–5.
2. Yurin O., Kravtchenko A., Afonina L., et al. Treatment to the patients with intolerance to AZT by phosphazid. 5 International Congress on drug the rapy in HIV-infection. Glasgow, UK, 2000; 14(Suppl. 4): 13.
3. Yurin O., Kravtchenko A., Kanestri V., et al. First experience of the application of phosphazid the new nucleotide analogue in HAART. 13 International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000. Abstract book, 1. Abstr. TuPeB3205.
4. Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Богословская Е.В. и др. Трехкомпонентная комбинированная антиретровирусная терапия с применением ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни 2001; 4: 32–5.

5. Кравченко А.В., Ситдыкова Ю.Р., Серебровская Л.В. и др. Комбинированная антиретровирусная терапия больных ВИЧ-инфекцией с использованием «усиленных» ингибиторов протеазы ВИЧ. *Инфекционные болезни* 2003; 1(1): 14–9.
6. Кравченко А.В. Применение Никавира в составе антиретровирусной терапии. *Медицинская кафедра* 2004; 2(10): 90–2, 166–72.
7. Иванова Е.С., Воробьева Н.Н. Трехкомпонентная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции с применением фосфазида. *Материалы V Международной научной конференции «Онкология – XXI век»*. Италия, Сполетто, 2010; 170–4.
8. Kravchenko A.V., Gankina N.Y. Efficiency and safety of phosphazide in circuited HAART in HIV-infected treatment-naive patient. 8 International Congress on drug therapy in HIV-infection. Glasgow, UK, 2006; 395.
9. Ганкина Н.Ю., Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. Нуклеозидные ингибиторы в схемах антиретровирусной терапии ко-инфекции ВИЧ и хронического гепатита С. *Инфекционные болезни* 2010; 8(1): 14–8.
10. Куимова У.А., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. и др. Частота гематологических нарушений при лечении хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ. *Сборник тезисов III конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии*. М., 2009; 1: 24–5.
11. Пантелеев А.М., Голиусова М.Ю., Кабанова В.И. Результаты применения фосфазида (никавира) у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия* 2010; 2(2): 75–9.
12. Khandzhinskaya A., Matyugina E., Shirokova E. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6(6): 701–14.
13. Деткова Н.В. Химиопрофилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003; 22.
14. Деткова Н.В., Соколова Е.В., Бобкова М.Р. и др. Невирапин (Вирамун) – препарат для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2003; 6: 55–7.
15. Фомин Ю.А. Отчет о результатах клинического исследования эффективности и безопасности Никавира при химиопрофилактике перинатальной передачи ВИЧ-инфекции у ВИЧ-1 инфицированных беременных женщин. *Республиканская клиническая инфекционная больница, пос. Усть-Ижора. г. Санкт-Петербург*. СПб., 2006; 10.
16. Захарова Н.Г., Купцов Д.Б., Мишустина Ю.Р., Ястребова Е.Б. Отчет по изучению эффективности и безопасности никавира (фосфазида) у беременных при химиопрофилактике вертикальной передачи ВИЧ-1 инфекции. *Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями*. СПб., 2008; 10.
17. Иванова Е.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Никавир в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. *Вопросы вирусологии* 2010; 55(2): 31–4.
18. Иванова Э.И., Воробьева Н.Н. Никавир в перинатальной химиопрофилактике. *Материалы IV (XIII) Международной научной конференции «Онкология – XXI век»*, г. Хошимин, Вьетнам, 2009; 88–91.

Информация о соавторах:

Канестри Вероника Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отделения эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518

Ганкина Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями
Адрес: 660049, Красноярск, ул. К.Маркса, 45
Телефон: (3912) 12-1174

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Назначение антибиотиков детям в возрасте 14 лет и младше в амбулаторных условиях

Для оценки тенденций в назначении антибиотиков детям врачами в амбулаторных условиях Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) проанализировал данные National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) за период с 1993–1994 гг. по 2007–2008 гг. Как оказалось, частота назначения антибиотиков у детей в возрасте ≤14 лет, посетивших амбулаторные приемы врачей, снизилась на 24%: с 300 курсов антибиотиков на 1000 амбулаторных посещений врача в 1993–1994 гг. до 229 курсов антибиотиков на 1000 амбулаторных посещений врача в 2007–2008 гг.

Среди 5 острых инфекций дыхательных путей частота назначения антибиотиков снизилась на 26% при остром фарингите и на 19% при неспецифических инфекциях верхних дыхательных путей (т.е. при обычных простудных заболеваниях). Частота назначения антибиотиков при остром среднем отите, бронхите и остром синусите за указанный промежуток времени значительно не изменилась.

Таким образом, хотя в целом частота назначения антибиотиков в амбулаторных условиях у детей в возрасте ≤14 лет снизилась, частота применения антимикробных препаратов все еще остается очень высокой, в связи с чем необходимы дополнительные усилия для уменьшения частоты нерационального назначения антибиотиков в педиатрической амбулаторной практике.

*Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Office-related antibiotic prescribing for persons aged ≤14 years – United States, 1993–1994 to 2007–2008.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60(34): 1153–6.
www.antibiotic.ru*