

Высокоэффективная химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ-1-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин

Г. А. ГАЛЕГОВ

НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва

Highly Efficient Chemoprophylaxis of Perinatal Transmission of HIV 1 Infection in HIV-Infected Pregnant Women

G. A. GALEGOV

D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

В настоящее время предотвращение передачи перинатальной ВИЧ-инфекции с помощью специфических антиВИЧ-лекарств является эффективным и результативным. Применение с этой целью ретровира и невирапина получили большую известность и признание. Отечественный антиВИЧ-препарат никавир (фосфазид) также оказался высокоэффективным в этом плане. На это непосредственно указывают результаты применения никавира в целях химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Эти результаты рассматриваются и анализируются в настоящей публикации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, перинатальная передача, химиопрофилактика, ретровир, невирапин, никавир.

Prevention of HIV infection perinatal transmission with specific anti-HIV agents is at present effective and resultant. The use of retrovir and nevirapin in such cases is well known and approved. The Russian anti-HIV drug nicavir (phosphazide) also proved its high efficacy, that was evident from the results of its use in chemoprophylaxis of perinatal HIV infection transmission in HIV-infected pregnant women. The discussion of the results is presented.

Key words: HIV infection, perinatal transmission, chemoprophylaxis, retrovir, nevirapin, nicavir.

Одним из больших достижений лекарственной терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа явилось применение антиВИЧ лекарств в целях химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Такие хорошо известные антиВИЧ лекарства, как ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ — зидовудин (азидотимидин, тимазид, ретровир) и невирапин (вирамун) — регулярно применяются для этих целей, т. е. для химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от беременной матери плоду — будущему ребенку [1—3].

В течение последних лет в медицинской практике именно с таким целевым назначением стал применяться антиВИЧ препарат никавир (фосфазид), открытый, изученный и внедренный в

медицинскую практику отечественными специалистами. Он относится к нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ. Никавир (фосфазид) является натриевой солью Н-фосфоната азидотимидина. Он обладает выраженным антиВИЧ действием и *in vitro* малотоксичен по сравнению с азидотимидином [4—7].

Известно, что лекарственная устойчивость к азидотимидину и тем более — к ламивудину (ЗТС) формируется *in vitro* уже через несколько пассажей ВИЧ в культуре лимфобластоидных клеток. К никавиру лекарственная устойчивость формируется значительно медленнее по сравнению с этими препаратами [8].

Никавир, по данным Е. В. Арзамасцева и Е. Т. Гнеушева, имеет благоприятные фармакокинетические параметры по сравнению с азидотимидином. Например, после внутрижелудочного однократного введения кроликам капсул азидотимидина и параллельно таблеток никавира в дозе 1 г/кг в слу-

© Г. А. Галегов, 2009

Адрес для корреспонденции: 123098 Москва, ул. Гамален, 16. НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН

Основные фармакокинетические показатели капсул и таблеток никавира (по 0,02 г) в плазме крови беспородных собак самцов после однократного введения внутрь

Лекарственная форма	AUC, мг×ч/л	Cl/F, л/ч	MRT, ч	T _{max} , ч	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч
Капсулы	155,9±78,70	15,53±6,76	11,79±1,17	5,00±1,09	21,65±5,98	3,90±1,01
Таблетки	149,7±73,12	16,85±8,90	9,58±2,82	4,33±1,97	18,85±8,84	3,09±0,74

чае азидотимидина уже через 60 мин в сыворотке крови кроликов определяется его максимальная концентрация — около 100 мкг/мл. В последующие 3 ч концентрация азидотимидина снижается приблизительно на 50%, а спустя еще 4 ч его концентрация в сыворотке крови не выявляется. Естественно, что для поддержания ингибиторных антиВИЧ-концентраций необходимо повторно вводить препарат через 5–6 ч после предыдущего введения. В случае с никавиром максимальная концентрации устанавливается через 3 ч после его введения, а снижение его концентрации носит плавный характер и 50% (от максимальной) концентрация устанавливается через 10 ч после его введения. Основные фармакокинетические параметры никавира приводятся в таблице.

Данные по острой токсичности для никавира (мыши BALB/c): ЛД₅₀ при внутрижелудочном однократном введении составляет 9000–11000 мг/кг, при внутрибрюшинном однократном введении — 2400–2800 мг/кг. В случае азидотимидина эти показатели четко указывают на его большую токсичность по сравнению с никавиром: ЛД₅₀ при внутрижелудочном однократном введении 2500–2730 мг/кг, при введении однократно внутрибрюшинно ЛД₅₀ равна 1300–1600 мг/кг (данные Е. В. Арзамасцева и сотр.).

Очень важным для перспективы применения никавира с вышеуказанными химиофилактическими целями является сравнительное исследование эмбриотоксичности и тератогенности азидотимидина (зидовудина, тимазид) и никавира. Исследователями лаборатории Е. В. Арзамасцева и сотр. (Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва) было установлено, что никавир в дозе 100 мг/кг относительно мало влияет на развитие костного скелета эмбрионов крысы. У таких эмбрионов отмечено снижение, по сравнению с контролем, числа центров оксификации во 2-й и 4-й пястных, 3-й и 4-й плюстных костей, а также в подъязычной и лонной костях. Однако указанные изменения приближались к контрольным показателям и, что важно, были достоверно меньше выражены у эмбрионов крыс, полученных в перинатальном периоде, после введения тимазид (ретровир, азидотимидин) при введении его в той же дозе. В связи с менее выраженным влиянием никавира по сравнению с тимазидом на течение беременности и на развитие плода лабораторных животных есть основание считать, что при возможном назначении

этих противовирусных препаратов беременным женщинам предпочтение следует отдавать никавиру. По обоснованному мнению авторов исследования, при клиническом применении тимазид и никавира для химиофилактики передачи ВИЧ-инфекции от беременной матери плоду и новорожденному ребенку следует строго соблюдать рекомендуемые дозы и режим назначения указанных препаратов с учетом тяжести заболевания и сроков беременности.

Необходимо предварить результаты применения никавира в целях профилактики передачи ВИЧ-инфекции от беременной матери плоду и в сам родовой период кратким изложением результатов 48-недельного исследования его эффективности в составе комбинированной антиретровирусной терапии (А. В. Кравченко и соавт., 2006). Никавир в сочетании с видексом и ифавиренцем (все три препарата — ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) получали ежедневно 60 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Из этого клинического исследования следует, что комплекс лекарств, включающий никавир, проявил высокую терапевтическую эффективность. У 77% пациентов уровень РНК ВИЧ был < 400 копий/мл, а прирост количества CD4-лимфоцитов (по медиане) составил 148–168 клеток/мкл.

Химиофилактика с помощью никавира перинатальной передачи инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин осуществлялась тремя отечественными исследовательскими группами в 2004–2007 гг.

Результаты первого клинического исследования. Приводятся данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко). У 44 беременных ВИЧ-инфицированных женщин, принимавших никавир начиная с третьего триместра беременности ежедневно по 0,2 г 3 раза в день, родилось 44 ребенка, из которых 1 родившийся ребенок был ВИЧ-инфицирован (2,3%). В контрольной группе не получавших никакой химиофилактики у 52 ВИЧ-инфицированных беременных женщин родилось 52 ребенка, из которых у 18 был установлен диагноз ВИЧ-инфекции (34,6%).

Результаты второго клинического исследования. Приводятся данные Республиканской клинической инфекционной больницы, Санкт-Петербург (Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин, 2005–2006). Исследования были проведены на 20 ВИЧ-инфициро-

ванных беременных женщинах в течение 12 недель. Никавир они получали ежедневно по 0,2 г три раза в день. Первая группа из 10 человек получали никавир при уровне вирусной нагрузки менее 3000 копий РНК ВИЧ на мл плазмы. Вторая группа из 10 человек получали никавир + ламивудин (ЗТС, эпивир) при уровне вирусной нагрузки от 3000 до 30000 и более копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. По результатам этого исследования, никавир является высокоэффективным средством лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Переносимость никавира можно признать достаточной хорошей: 100% пациенток завершили исследование. Оснований для отмены препарата не отмечалось. Изучение уровня CD4-лимфоцитов в период лечения никавиром показало достоверное (умеренное) повышение среднего уровня CD4-лимфоцитов. Перед родами у 50% пациенток этот базовый показатель был более выраженным. Второй базовый показатель — снижение вирусной нагрузки — уровня вирусной РНК в 1 мл плазмы крови. Уже через 4 нед терапии никавиром у 12 пациенток (60%) вирусная РНК не определялась. Накануне родов такой показатель составил 90%. У двух женщин (10%) уровень вирусной РНК снизился и был достоверно ниже 1000 копий в 1 мл плазмы. Применение никавира для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери (с высоким уровнем вирусной нагрузки) ребенку эффективно. У новорожденных ДНК ВИЧ-1 во всех 20 случаях не было выявлено. Таким образом, терапия никавиром полностью блокировала передачу ВИЧ-инфекции от ВИЧ-инфицированной матери плоду и новорожденному.

Результаты третьего клинического исследования. Приводятся данные Центра по борьбе и

профилактике со СПИДом и другими инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург (Е. Н. Виноградова, Н. Г. Захарова, Д. Б. Купцов, Е. Р. Мишустина, Я. Ястребов, 2006—2007). В исследование были включены 30 беременных ВИЧ-инфицированных женщин с вирусной нагрузкой в пределах от < 1000 до > 50000. Никавир в виде монотерапии или в сочетании с эпивиром (ламивудин, ЗТС) пациентки получали ежедневно в течение 4 нед. Ежедневная доза никавира — 0,2 г три раза в день. На сроке 28 и 36 нед беременности наблюдали резкое снижение вирусной нагрузки у выбранных 7 пациенток почти до неопределяемого уровня. В последующее время с начала послеродового периода уровень вирусной нагрузки увеличивался уже к концу первого послеродового месяца. Авторы делают важный вывод о том, что «профилактическая эффективность выбранной тактики терапии была подтверждена отсутствием ВИЧ в качественной реакции ПЦР ДНК у 30 новорожденных в период шестимесячного их наблюдения».

Важно, что никавир (фосфазад) по показателям токсичности не отменялся в этих исследованиях на протяжении всего периода его применения, например из-за развития анемии. Известно, что в целом ряде случаев азидотимидин (тимазид, ретравир) может вызывать явления анемии у беременных женщин, и без того склонных к развитию этого явления [3]. Терапия же никавиром (фосфазидом) не приводила к развитию явлений анемии у беременных женщин. И такая позиция никавира также обосновывает его применение для лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин и профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barlett J. G., Gallant J. E. Medical management of HIV infection. Publ John Hopkins University, Baltimore, USA, 2006; 469.
2. Watts D. H. Managing Pregnant Patients. AIDS Therapy. / Ed R. Dolin, H. Mazur, M. Saag. London, 2005.
3. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Белыева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М.: 2000; 568.
4. Галегов Г. А. Никавир (фосфазад) — антиретровирусный препарат: антиВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения. Антибиот и химиотер 2004; 49, 7: 3—8.
5. Krayevsky A. A., Watanabe K. A. Modified nucleosides as anti-AIDS drugs: current status and perspectives. М.: 1993; 212.
6. Кравченко А. В. Применение никавира в составе антиретровирусной терапии. Мед каф 2004; 2: 88—97.
7. Наркевич М. И. Чтобы остановить ВИЧ-эпидемию в России, требуются объединенные усилия государства и общественных организаций. ШАГИ профессионал, 2007; 1: 34—39.
8. Machardo J., Salomon H., Olivera M. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazide, a novel prodrug of AZT. Nucleosides & Nucleotides. 1999; 18: 901—906.