

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМ АРТ, СОДЕРЖАЩИХ НИЗКИЕ ДОЗЫ ФОСФАЗИДА

Н.В. Сизова^{1,2}, И.О. Модестова¹, Ф.Ф. Шахова¹, Н.В. Коплевская³, О.А. Клиценко⁴, А.В. Кравченко⁵, О.Г. Юрин⁵, Д.А. Гусев¹

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская поликлиника № 95, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Evaluation of the efficacy and safety of the art regimens containing low doses phosphazid

N.V. Sizova^{1,2}, I.O. Modestova¹, F.F. Shakhova¹, N.V. Koplevskaya³, O.A. Klitsenko⁴, A.V. Kravchenko⁵, O.G. Yurin⁵, D.A. Gusev¹

¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³City Polyclinic № 95, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁵Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

У 20 пациентов, получавших в составе схемы АРТ фосфазад в дозе 800 мг/сут, его суточная доза была снижена до 400 мг. У 19 из 20 пациентов снижение дозы было обусловлено развитием нежелательных явлений, связанных с терапией. После изменения суточной дозы фосфазида пациентов наблюдали в течение года. Снижение дозы фосфазида не привело к вирусологической неэффективности схемы АРТ и/или прогрессированию ВИЧ-инфекции. На фоне снижения дозы почти у всех пациентов наблюдали значительное улучшение самочувствия – уменьшение слабости, исчезновение тошноты и головной боли. Анализ лабораторных данных через 48 недель после изменения суточной дозы препарата также показал улучшение этих показателей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, фосфазад, иммунологическая, вирусологическая эффективность, нежелательные явления.

Введение

Препарат фосфазад (ФАЗТ, торговое название «Никавир»®) с 1999 г. разрешен к применению на территории Российской Федерации, широко используется специалистами в клинической практике и до сих пор является единственным оригинальным отечественным препаратом для лечения ВИЧ-инфекции. ФАЗТ относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ретровирусов и является аналогом пири-

Abstract

In 20 patients, treated with regime of ART including phosphazid at a dose of 800 mg/day, his daily dose was reduced to 400 mg. In 19 of 20 patients the phosphazid' dose reduction was due to the development of adverse events related to therapy. After changing the phosphazid' daily dose the patients seen during the 1 year. Lowering the phosphazid' dose did not lead to virological failure of the regime of ART and/or progression of HIV-infection. On the background of lower doses in almost all patients observed a significant improvement in health- the reduction of weakness, disappearance of nausea and headaches. The analysis of laboratory data through 48 weeks after the change daily dose of the phosphazid also showed improvement in these indicators.

Key words: HIV-infection, ART, phosphazid, immunological, virological efficacy, adverse events.

мидинового нуклеозида 2'-дезоксиряд, тимидина, одного из компонентов ДНК.

По своей структуре фосфазад является фосфонатным производным зидовудина. После перорального приема ФАЗТ метаболизируется двумя путями одновременно: 1) одна его часть медленно гидролизруется в русле крови человека и в лейкоцитах непосредственно в АЗТ, который далее подвергается действию клеточных тимидинкиназы, тимидилаткиназы и неспецифической киназы,

последовательно метаболизируясь в дальнейшем путем фосфолирования с образованием моно-, ди- и трифосфатных соединений, конкурирующих, в свою очередь, с природным субстратом тимидин-трифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы), избирательно подавляя тем самым дальнейшую репликацию и рост вирусной ДНК; 2) другая часть ФАЗТ при попадании в клетку окисляется в азидотимидин-5'-фосфат, минуя таким образом первую стадию внутриклеточного фосфорилирования свободного АЗТ. Важным свойством ФАЗТ в первом варианте метаболического пути является его способность медленно дефосфорилироваться до АЗТ, при этом существенно улучшается фармакокинетический профиль азидотимидина по сравнению с пероральным приемом последнего, а значительное снижение C_{max} не приводит к уменьшению противовирусной активности но, напротив, уменьшает токсичность терапии. Указанные особенности фармакокинетики препарата позволяют пролонгировать интервалы между приемами лекарства, что, наряду с созданием пролекарственофовира — препарата Виреад[®], — является ярким примером успеха и целесообразности направления создания депоформ известных антиретровирусных препаратов. В случае реализации второго альтернативного пути метаболизма ФАЗТ удастся существенным образом увеличить скорость замены природных нуклеозид-5'-трифосфатов на модифицированные нуклеозид-5'-трифосфаты, за счет чего лекарственный препарат становится более эффективным и позволяет добиваться хорошего клинического результата без увеличения доз, избегая таким образом возникновения побочных эффектов на фоне терапии. Поэтому применение ФАЗТ наиболее целесообразно в тех случаях, когда необходимо снизить токсическое действие антиретровирусной терапии. Конкурентная ингибирующая активность азидотимидинтрифосфата в отношении обратной транскриптазы ВИЧ примерно в 100 раз превосходит таковую для ДНК-полимеразы клеток человека. Таким образом, ФАЗТ не оказывает влияния на нормальный метаболизм организма человека. Препарат ФАЗТ выпускается в виде таблеток белого с желтым оттенком цвета, содержащих 200 мг или 400 мг действующего вещества [1, 2].

В течение последних 30 лет для лечения больных ВИЧ-инфекцией применяют антиретровирусную терапию (АРТ), которая позволяет не только сохранить жизнь пациентам, но и существенно повысить ее качество. В настоящее время рекомендуемые и альтернативные схемы АРТ первой линии включают не менее трех антиретровирусных препаратов, два из которых относятся к группе НИОТ. В российских и международных рекомендациях предпочтительные режимы АРТ содержат препараты из группы

НИОТ — тенофовир (ТДФ) или абакавир (АВС) в комбинации с эмтрицитабином (ЕТС) или ламивудином (ЗТС), поскольку эти сочетания препаратов присутствуют в виде фиксированных комбинаций, обладают минимальной токсичностью и кратностью приема 1 раз в сутки [3, 4]. В связи с тем, что АРТ назначают пациентам пожизненно, важным аргументом в выборе схемы первой линии является наличие сопутствующих заболеваний. Так, ограничением к применению ТДФ является нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин) и снижение минеральной плотности костной ткани, а АВС — наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и положительного результата теста на HLAB 5701 [5]. Присутствие в отечественных рекомендациях препарата фосфазад в схемах АРТ первой линии позволяет российским специалистам существенно расширить спектр терапевтических режимов и минимизировать вероятность развития нежелательных явлений (НЯ), обусловленных лечением [3].

Одной из наиболее важных задач АРТ является индивидуальный подбор схемы лечения, обладающей высокой терапевтической эффективностью, которая включает не только вирусологическую и иммунологическую эффективность режима терапии, но и хорошую и длительную безопасность лечения, не оказывающего влияния на качество жизни пациента. Терапевтическая эффективность схемы АРТ, наряду с удобством приема препаратов, способствует сохранению высокой приверженности пациентов лечению в течение длительного времени, и, таким образом, снижает риск развития устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам [3,5].

В соответствии с инструкцией по применению препарата фосфазад его суточная дозировка может колебаться от 400 до 1200 мг. Как правило, пациентам назначают ФАЗТ в дозе 400 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки. Вместе с тем, при развитии НЯ, обусловленных приемом ФАЗТ, его суточная доза может быть снижена до 200 мг 2 раза в сутки [1, 2].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности режимов АРТ после снижения суточной дозы ФАЗТ с 800 мг до 400 мг у больных ВИЧ-инфекцией при развитии НЯ, обусловленных ФАЗТ, при вирусологической эффективности терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте от 28 до 67 лет. Средний возраст составил $34,1 \pm 9,6$ лет, медиана 34,7 лет. 70% пациентов были моложе 40 лет. Среди больных было 14 женщин (70%) и 6 мужчин (30%). Путь инфицирования ВИЧ у 7 (35%) пациентов был половой, а у 13 (65%) — парентеральный при упо-

треблении психоактивных веществ. Длительность заболевания до назначения АРТ составляла от 3 до 8 лет. У 17 пациентов (85%) была установлена стадия вторичных заболеваний 4А, а у 3 больных (15%) – 4Б. На момент включения в исследования у всех больных отсутствовали клинические проявления вторичных заболеваний, т.е. имела место фаза ремиссии на фоне эффективной АРТ.

У 14 больных (70%) имело место сочетание ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов (у 9 человек – хронический гепатит С, у 3 – хронический гепатит В и у 2 человек – хронический гепатит смешанной этиологии (С + В)). Среди сопутствующих заболеваний у 2 пациентов был установлен диагноз гипертонической болезни, а у 4 – хронического гастрита.

До начала исследования пациенты получали АРТ в течение $3,4 \pm 1,3$ лет (от 1 до 6 лет, медиана 3 года). У 9 больных (45%) схема АРТ была первой назначенной схемой лечения, еще у 9 человек (45%) текущая схема АРТ была второй, а у 2 пациентов – 3 и 4 схемами АРТ соответственно. Таким образом, у 9 больных (45%) препарат ФАЗТ был частью впервые назначенной схемы АРТ (у 4 человек в комбинации с ингибиторами протеазы – ИП, а у 5 – с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы – ННИОТ). Остальные 11 пациентов уже получали 2 и более схемы АРТ, при этом до включения в исследование у всех больных изменяли схему лечения с заменой АЗТ на ФАЗТ вследствие развития НЯ. Из 11 больных у 7 пациентов (64%) АЗТ заменяли на ФАЗТ из-за развития анемии, у 2 – из-за гепатотоксичности, у 1 – липоатрофии и 1 – тошноты. Последняя схема АРТ перед началом исследования у 1 больного включала ННИОТ, а у 10 – ИП (табл. 1).

На момент включения в исследование у всех 20 пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения тест-системой (у 16 – <40 копий/мл, у 4 – <150 копий/мл). Приверженность лечению у всех пациентов была хорошая.

У 19 из 20 пациентов (95%) основанием для снижения суточной дозы ФАЗТ было развитие НЯ, как правило, легкой степени выраженности. Лишь в 1 случае уменьшение суточной дозы ФАЗТ было обусловлено желанием пациента упростить схему лечения. У 7 из 19 больных (36,8%) имело место развитие анемии легкой степени выраженности (как единственного НЯ, так и в сочетании с другими НЯ). 13 пациентов (68,4%) предъявляли жалобы на тошноту и головную боль. У 3 больных (15%), страдавших, помимо ВИЧ-инфекции, хроническими вирусными гепатитами, регистрировали повышение уровней АлАТ 2–3 степени токсичности.

До начала исследования и через 48 недель после снижения суточной дозы ФАЗТ у пациентов оценивали клиническое состояние и лабораторные

показатели (параметры анализа периферической крови, биохимического анализа, количество CD4-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ) в соответствии с протоколами диспансерного наблюдения и лечения взрослых больных ВИЧ-инфекцией [3].

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы на момент включения в исследование (n=20)

Параметры		n (%)
Пол	Мужчины	6 (30)
	Женщины	14 (70)
Возраст (годы)	Среднее	$34,1 \pm 9,6$
	Min-max	28-67
	Median	34,7
Длительность АРТ (годы)	Средняя	$3,4 \pm 1,3$
	Min-max	1,0 – 6,0
	Median	3,0
Количество схем АРТ	1 схема	9 (45%)
	2–4 схемы	11 (55%)
Схема АРТ: 2НИОТ +	ННИОТ	6 (30%)
	ИП	14 (70%)
CD4-лимфоциты (%)	Среднее	$26,6 \pm 9,0$
	Min-max	8-43
	Median	28
CD4-лимфоциты (клеток/мкл)	Среднее	396 ± 149
	Min-max	141 – 697
	Median	407
РНК ВИЧ (копий/мл)	$<40 – 150$	20 (100%)

Для анализа полученных в исследовании данных использовали программу STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Рассчитывали частотные характеристики качественных показателей и описательные статистики для количественных – средние значения, ошибки и среднеквадратические отклонения средних, минимумы, максимумы, медианы и квартили. Оценку динамики изучаемых показателей после 48 недель лечения выполняли с помощью критерия Знаков, критерия Вилкоксона и Фридмана.

Результаты и обсуждение

В результате снижения дозы ФАЗТ все пациенты отметили значительное улучшение самочувствия: уменьшение слабости, исчезновение тошноты и головной боли.

Среднее количество CD4-лимфоцитов увеличилось с 396 до 530 клеток/мкл (на 134 клетки/мкл, $p < 0,01$), а медиана – с 407 до 506 клеток/мкл (на 99 клеток/мкл). Если до начала исследования у 35% больных (7 человек) регистрировали количество CD4-лимфоцитов < 350 клеток/мкл (median – 231

клетка/мкл), то спустя 48 недель – у 20% (5 человек, median – 282 клетки/мкл), что свидетельствует об иммунологической эффективности схемы АРТ, включающей сниженную суточную дозу ФАЗТ (рис. 1). У всех пациентов через 48 недель исследования уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения тест-системой – у 19 (95%) пациентов менее 20 копий/мл, у 1 – менее 50 копий/мл. Проведение статистического анализа с использованием критериев Знаков, Вилкоксона и Фридмана позволило обнаружить достоверное увеличение абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($P<0,01$) и снижение уровня вирусной нагрузки ($P<0,05$) (рис. 2).

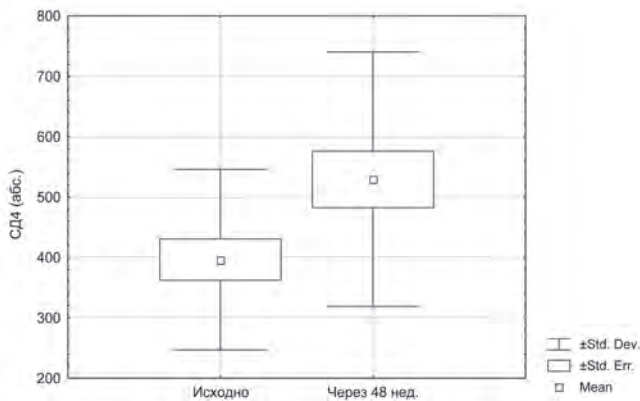


Рис. 1. Изменение количества CD4-лимфоцитов в процессе исследования

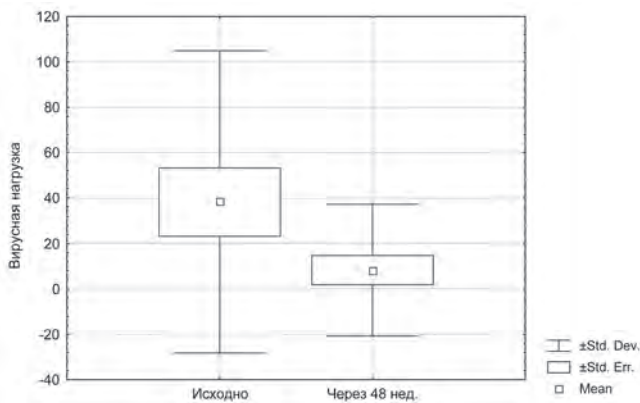


Рис. 2. Изменение уровня РНК ВИЧ в процессе исследования

В таблице 2 представлена динамика лабораторных показателей в процессе исследования. Через 48 недель после снижения дозы ФАЗТ не отмечено существенной динамики как средних показателей периферической крови, так и биохимических параметров. Вместе с тем, отмечено уменьшение доли больных с анемией (уровень $Hb < 120$ г/л) с 35% (7 пациентов) до 5% (1 больной, $p < 0,05$) и некоторое снижение доли пациентов с повышенным уровнем АлАТ. Так, если до начала исследования уровни АлАТ превышали верхнюю границу нормальных значений у 8 больных (40%), то спустя 48 недель – у 6 пациентов (30%). Также зарегистрировано повышение медианы количества лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови (см. табл. 2). Содержание холестерина изменялось несущественно. Только у 1 больной (5%) 66 лет через 48 недель терапии было отмечено повышение уровня холестерина 1 степени токсичности.

У 7 из 20 больных (35%) снижение суточной дозы ФАЗТ было обусловлено наличием анемии легкой степени выраженности. Средний уровень гемоглобина был равен $110,6 \pm 5,2$ г/л (median – 1100 г/л). Среди пациентов с анемией все были женщины. У 6 женщин была установлена 4А стадия ВИЧ-инфекции, у 1 – 4Б стадия. У 3 женщин, помимо ВИЧ-инфекции, имели место хронические вирусные гепатиты. 5 из 7 пациенток (71,4%) принимали первую схему АРТ, а 2 – вторую схему лечения.

Через 48 недель после изменения схемы АРТ у всех больных с исходно сниженным содержанием гемоглобина отметили его увеличение (на 6–24 г/л), а среднее содержание Hb было равно $125 \pm 5,1$ г/л (median – 128 г/л). При использовании критериев Знаков, Вилкоксона и Фридмана увеличение уровня гемоглобина было достоверным ($P < 0,05$). Лишь у 1 женщины в конце исследования сохранялась анемия легкой степени (Hb – 112 г/л; до начала исследования – 106 г/л).

В качестве группы контроля для 7 больных с анемией, развившейся на фоне ФАЗТ (вследствие чего суточная доза ФАЗТ была снижена в 2 раза), были выбраны 11 больных ВИЧ-инфекцией, у которых также имела место анемия на фоне ФАЗТ. Однако у этих пациентов ФАЗТ был заменен другим препаратом из класса НИОТ: у 3 из 11 пациентов ФАЗТ в схеме

Таблица 2

Изменение лабораторных показателей в процессе исследования

Показатели		До исследования	Через 12 месяцев
Гемоглобин, г/л	$M \pm \sigma$	$131,7 \pm 19,3$	$138,5 \pm 15,0$
	Min – max	104 – 168	112 – 168
	Median	134	135,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$M \pm \sigma$	$3,6 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$
	Min – max	2,8 – 4,4	3,1 – 4,8
	Median	3,4	3,6

Показатели		До исследования	Через 12 месяцев
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$M \pm \sigma$	203,3 \pm 76,8	207,6 \pm 70,0
	Min – max	51 – 354	74 – 335
	Median	198	214,5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$M \pm \sigma$	5,0 \pm 1,0	5,5 \pm 1,2
	Min – max	3,0 – 7,0	3,3 – 7,6
	Median	4,65	5,70
Билирубин, мкмоль/л	$M \pm \sigma$	13,7 \pm 9,4	17,1 \pm 9,4
	Min – max	4,3 – 28,7	5,6 – 35,9
	Median	11,95	13,80
АЛАТ, ед/л	$M \pm \sigma$	50,6 \pm 61,9	47,3 \pm 49,1
	Min – max	5 – 270	11 – 209
	Median	25	29
Холестерин, ммоль/л	$M \pm \sigma$	4,8 \pm 0,8	5,1 \pm 0,9
	Min – max	3,2 – 6,0	3,2 – 7,5
	Median	4,90	4,95

АРТ был заменен абакавиром (АВС), у 3 – диданозином (ddI) и 4 – ставудином (d4T). Из 11 больных 7 были женщины (63,6%), средний возраст больных составил 40,4 года (табл. 3). У 8 из 13 пациентов была установлена стадия ВИЧ-инфекции 4А, у 1 – стадия 3 и у 2 – стадии 4Б и 4В. Среднее количество CD4-лимфоцитов у пациентов группы контроля на момент изменения схемы АРТ составляло 382,6 \pm 230,6 клеток/мкл, у 45,5% больных (5 человек) уровень РНК ВИЧ был менее 20 копий/мл (см. табл. 3). У всех пациентов имела место анемия 1 степени токсичности, обусловленная лечением. Снижение уровня Hb у 2 больных отмечали через 1 месяц после начала АРТ, у 5 – через 2 месяца, а у 4 – через 3 месяца и позже. На момент изменения схемы АРТ средний уровень Hb был равен 102,9 \pm 6,9 г/л (median – 104 г/л).

Таблица 3

Характеристики больных с анемией, получавших ФАЗТ

Показатели	Группа основная (n = 7)	Группа контроля (n = 11)
Женщины, n (%)	7 (100)	7 (63,6)
Возраст, средний (года)	34,7	40,4
Хронический гепатит, n (%)	3 (42,9)	6 (54,5)
CD4-лимфоциты (клеток/мкл)	397,7 + 129,8	382,6 + 230,6
Median	380	336
РНК ВИЧ < 20 копий/мл, n (%)	5 (71,4)	5 (45,5)
Hb при включении		
Среднее г/л	110,6 \pm 5,2	102,9 + 6,9
Min-max	104 – 118	85 – 110
Median	110	104
Hb через 48 недель		
Среднее г/л	125,0 + 5,1	132,4 + 13,0
Min-max	112 – 131	121 – 161
Median	128	126

Через 12 месяцев АРТ у всех больных группы контроля наблюдали прирост количества CD4+ лимфоцитов и снижение уровня РНК ВИЧ, что свидетельствовало об эффективности лечения. Так, среднее количество CD4+ лимфоцитов спустя 12 месяцев терапии составило 558,5 \pm 291,1 клеток/мкл (median – 610 клеток/мкл). У 8 из 11 больных (72,7%) уровень РНК ВИЧ был менее 20 копий/мл, а у 3 пациентов – менее 200 копий/мл. В результате изменения схемы АРТ у всех больных группы сравнения отметили увеличение содержания гемоглобина крови. Через 12 месяцев после изменения схемы АРТ среднее содержание Hb крови составляло 132,4 \pm 13,0 г/л (median – 126 г/л) и достоверно не отличалось от показателей основной группы (см. табл. 3) ($p > 0,05$). Таким образом, терапевтическая тактика при развитии анемии на фоне лечения ФАЗТ, основанная на снижении суточной дозы препарата, по эффективности была сопоставима с заменой ФАЗТ в схеме АРТ. При этом сохранение в составе схемы АРТ препарата (в данном случае ФАЗТ), к которому организм пациента полностью адаптировался, позволяет избежать развития новых НЯ. Так, из 8 пациентов группы контроля, которым ФАЗТ был заменен на ddI или d4T, у 4 имели место явления панкреатита.

В качестве примера эффективности тактики снижения суточной дозы ФАЗТ с целью купирования НЯ приводим клиническое наблюдение. Пациентка Г. 28 лет, диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2013 г. Заражение ВИЧ произошло половым путем. С 2015 г. стала предъявлять жалобы на слабость, частые ОРВИ. При осмотре отмечали появление орофарингиального кандидоза, снижение количества тромбоцитов. Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 4А, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ: орофарингиальный кандидоз, тромбоцитопения.

Количество CD4+лимфоцитов — 589 клеток/мкл (27%), уровень РНК ВИЧ — 9414 копий/мл. Больной была назначена АРТ по схеме: ФАЗТ 400 мг 2 раза в день, ламивудин 150 мг 2 раза в день, лопинавир/ритонавир 200 мг/50 мг 2 таблетки 2 раза в день. На фоне лечения больная предъявляла жалобы на чувство слабости, тошноту. В анализе периферической крови была выявлена анемия легкой степени (уровень гемоглобина 104–108 г/л) и тромбоцитопения (76×10^9 /л). Количество CD4+лимфоцитов составляло 520 клеток/мкл, уровень РНК ВИЧ — менее 150 копий/мл. Через 48 недель лечения было принято решение о снижении дозы ФАЗТ до 400 мг/сут. Через 4 недели после снижения суточной дозы ФАЗТ самочувствие больной улучшилось, исчезли тошнота, слабость. Через 48 недель после изменения дозы ФАЗТ уровень гемоглобина увеличился до 127 г/л, тромбоцитов — до 111×10^9 /л. Количество CD4+лимфоцитов составляло 772 клетки/мкл (28%), уровень РНК ВИЧ — менее 20 копий/мл.

Выводы

1. При развитии НЯ, обусловленных терапией ФАЗТ, возможно уменьшение дозы препарата с 800 мг/сут до 400 мг/сут без риска снижения вирусологической и иммунологической эффективности лечения, вне зависимости от класса третьего антиретровирусного препарата в составе схемы АРТ (ИП или ННИОТ).

2. Снижение дозы ФАЗТ до 400 мг/сут приводит к значительному улучшению клинических и гематологических проявлений НЯ, связанных с лечением.

3. При развитии анемии на фоне лечения ФАЗТ эффективность восстановления уровня гемоглобина при снижении в 2 раза суточной дозы пре-

парата была сопоставима с заменой ФАЗТ в схеме АРТ другим препаратом из группы ННИОТ.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Никавир®. — М., 2010. — 3 с.
2. Кравченко, А.В. Фосфазид / А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. — 208 с.
3. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2016 / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 6, Приложение 1. — 112 с.
4. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
5. ВИЧ 2014/15 г. /под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М. 2014. — 924 с. www.hivbuch.de

References

1. Instruktziya po meditsinskomu primeniyu preparata Nikavir®. -M.-2010.-3s.
2. Kravchenko A.V., Galegov G.A., Kanestri V.G. Phosphazid //M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2017, 208 s.
3. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Yermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgildyan V.I., Kozyrina N.V., Buravtsova Ye.V., Narsiya R.S., Pokrovskaya A.V., Yefremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin Ye.Ye., Afonina L.Yu., Vasileva I.A., Zimina V.N. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bolnykh VICH-infektsiy 2016. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. — 2016. — №6, Prilozhenie-1-112 s.
4. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
5. VICH 2014/15 g. /pod red. K. Khoffman, Yu. K. Rokshtroh. — M. 2014. — 924 s. www.hivbuch.de

Авторский коллектив:

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-35, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Могестова Ирина Олеговна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-940-48-11

Шахова Фанира Фатыховна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-981-834-45-37, e-mail: fani.shahova@yandex.ru

Коплевская Наталья Владимировна — заведующая отделением хронических вирусных инфекций Городской поликлиники № 95; тел.: 8(812)481-33-72, e-mail: nata.kaplevskaya.78@mail.ru

Клиценко Ольга Анатольевна — доцент Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: +7-921-326-72-01, e-mail: olkl@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н. профессор; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Юрин Олег Геральдович — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., тел.: +7-916-161-69-73, e-mail: oleg_gerald@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н. профессор; тел.: 8(812)2510853, e-mail: gusevden-70@mail.ru