

determined levels by 12 weeks of therapy. The HAART regimen including combination of enfuvirtide and darunavir was optimal.

Начиная с 1997 г., уже в течение 10 лет на территории Российской Федерации проводится высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). В 2006 г. были опубликованы российские, а в конце 2007 г. — новые версии рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии министерства здравоохранения США и стран Европейского союза [1, 2, 3]. Во всех рекомендациях представлены варианты схем ВААРТ первой линии, назначаемой пациентам, ранее не получавшим антиретровирусных препаратов (АРП), а также второй линии, применяемой при неэффективности первоначального режима ВААРТ. Если имеется возможность определения резистентности ВИЧ к АРП, то целесообразно произвести замену только того препарата, к которому обнаружена резистентность ВИЧ. При невозможности лабораторной оценки резистентности ВИЧ к АРП необходимо полностью изменить терапевтическую схему. Наибольшие сложности возникают при составлении схем ВААРТ третьей и последующих линий, когда выбор эффективных АРП существенно ограничен. В таких случаях, помимо оптимизации терапии, осуществляемой на основании результатов исследования резистентности, в схему ВААРТ целесообразно включать АРП совершенно новых классов (ингибиторы процесса присоединения ВИЧ к клетке, ингибиторы интегразы ВИЧ) или препараты известных классов, имеющих другой спектр резистентности или их сочетание. Целью терапии больных, имеющих множественную резистентность ВИЧ к АРП, является снижение уровня РНК ВИЧ до неопределяемых значений, с последующим увеличением количества CD4-лимфоцитов.

Под нашим наблюдением находилось 15 пациентов (8 мужчин, 7 женщин), средний возраст — $42,5 \pm 10,7$ лет (медиана 41 год). У 5 больных была диагностирована 4А стадия ВИЧ-инфекции, у 6 — 4Б и у 4 — 4В стадия. В 10 случаях заражение ВИЧ произошло при сексуальных контактах, а в 5 — при внутривенном введении психоактивных веществ. Длительность ВААРТ колебалась от 3 до 9 лет. Пациенты получали АРП всех трех классов: от 3 до 6 препаратов из группы НИОТ, 1–2 препарата из группы ННИОТ и от 1 до 5 препаратов из группы ингибиторов протеазы. Во всех случаях наблюдали развитие неэффективности схем ВААРТ. У 14 из 15 пациентов было проведено исследование резистентности ВИЧ к АРП, базовый режим лечения был оптимизирован, и в схему ВААРТ был включен препарат энфувиртид (Фузеон, ингибитор присоединения ВИЧ к клетке). Перед сменой терапии уровень РНК ВИЧ был равен $4,46 \log_{10}$ (медиана), количество CD4-лимфоцитов — $115,2 \pm 94,5$ клеток/мкл (медиана — 88 клеток/мкл). У 11 из 15 больных количество CD4-лимфоцитов было менее 200 клеток/мкл.

У 6 (40%) пациентов через 12 недель лечения отметили снижение уровня РНК ВИЧ менее 400 копий/мл (1 группа). Оставшиеся 9 пациентов составили 2 группу. До начала терапии энфувиртидом медиана количества CD4-лимфоцитов у пациентов обеих групп составила 87 и 88 клеток в 1 мкл, соответственно. Спустя 12 недель после начала новой схемы ВААРТ прирост числа CD4-лимфоцитов у больных 1 группы был равен 58 клеткам/мкл, а у 2-й — 15 клеткам/мкл. Через 24 и 48 недель терапии медиана количества CD4-лимфоцитов у пациентов 1 группы составила 152 и 199 клеток/мкл, у пациентов 2 группы — 98 и 87 клеток/мкл, соответственно ($p < 0.001$). У 50% больных 1 группы через 48 недель лечения уровень РНК ВИЧ оставался менее 400 копий/мл, тогда как среди пациентов 2 группы лишь в 1 случае (11,1%) регистрировали неопределяемый уровень вирусной нагрузки ($p < 0.05$). Наиболее эффективным было сочетание ингибитора присоединения Фузеона и усиленного ритонавиrom ингибитора протеазы ВИЧ препарата дарунавир (Презиста).

Заключение: для всех лекарственных препаратов новых классов, включая ингибиторы присоединения (Фузеон, Маравирок) и ингибиторы интегразы, подбор индивидуализированной оптимизированной базовой терапии важен при попытке предотвратить или отсрочить развитие новой резистентности ВИЧ. Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения и при возможности с помощью анализа резистентности. У больных с множественной резистентностью ВИЧ

к АРП оптимальным выбором терапии является включение в схему ВААРТ препарата совершенного нового класса (Фузеон) в сочетании с препаратом известного класса, обладающим другим спектром резистентности (Дарунавир). Снижение РНК ВИЧ до неопределяемых значений (менее 50–400 копий/мл) через 3 месяца терапии имеет высокое прогностическое значение относительно результата лечения в течение года. Определение резистентности лишь частично помогает в достижении вероятного успеха терапии. Необходимо отметить, что результаты исследования резистентности должны рассматриваться в комбинации с другими составляющими успеха (оценка приверженности лечению, лекарственные взаимодействия и др.).

Литература

1. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. Под ред. В.В. Покровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) December 1, 2007 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
3. European AIDS Clinical Society Issues New Guidelines for Treatment of HIV // 11th annual EACS conference in Madrid, Spain (October 24–27, 2007) (<http://www.hivandhepatitis.com>).

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДСТВА

РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ»

Курсаков О.В., Шляхтин С.В., Чернецкая Ю.Г., Трухачева Т.В.

РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Results of non-clinical and clinical evaluation of several medications for the treatment of infectious diseases caused by Mycobacterium tuberculosis (rifampicin and para-aminosalicylic acid produced by RUE «Belmedpreparaty») are briefly summarized in present work.

Для эффективной терапии туберкулеза, прежде всего необходимо применение основных противотуберкулезных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при лечении больных. Таковыми в настоящее время являются изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол. Расширение возможностей антибактериального лечения основными противотуберкулезными препаратами связано с разработкой новых схем химиотерапии, которые позволяют в течение 14–20 дней добиться прекращения бактериовыделения у большинства больных и сделать их не опасными для окружающих.

На РУП «Белмедпрепараты» освоено выпуск целого ряда лекарственных средств, применяемых во фтизиатрии. Еще в 1951 г., впервые в СССР, было освоено промышленное производство противотуберкулезного антибиотика стрептомицина в форме порошка для приготовления раствора для инъекций, до сих пор успешно применяемого для лечения острой туберкулезной инфекции, а также в составе комплексной терапии при тяжелых генерализованных процессах.

В 1974–1975 годах на предприятии был начат выпуск препарата первой линии терапии туберкулеза — антибиотика рифампицина. Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, и по праву считается одним из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов. По своей туберкулостатической активности он превосходит стрептомицин. Рифампицин является препаратом I ряда для лечения различных форм туберкулеза.

В настоящее время на РУП «Белмедпрепараты» выпускаются несколько лекарственных форм рифампицина: капсулы для приема *per os*, порошок для приготовления раствора для парентерального введения, а также детская лекарственная форма Глюрифон, представляющая собой гранулят для приготовления суспензии для приема внутрь.

Сравнительные клинические испытания эффективности и безопасности Рифампицина, производства «Белмедпрепараты» и Рифампицин-Ферейн (Ферейн-Брынцалов) в виде порошка

для приготовления раствора для инъекций были проведены 1998 г. в НИИ пульмонологии и фтизиатрии министерства здравоохранения Республики Беларусь. Испытания были проведены на 100 больных с активной формой туберкулеза с поражением в легких, плевры и регионарных лимфатических узлов. Во избежание быстрого формирования устойчивости оба сравниваемых препарата применялись в составе комбинированной терапии (изониазид + стрептомицин + рифампицин + этамбутол) в суточной дозе 8–10 мг/кг. Длительность лечения составляла 2 месяца. Согласно результатам проведенных испытаний положительная динамика (частичное рассасывание инфильтративных изменений в легких и/или приращение бактериовыделения) достигнуто у 88% больных и 84% пациентов при применении рифампицина, производства «Белмедпрепараты» и «Бринцилов», соответственно. Прогрессирование туберкулеза на фоне лечения рифампицином, белорусского производства не наблюдалось. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой антибактериальной активности сравниваемых лекарственных препаратов рифампицина.

Для повышения потребительских качеств рифампицина (удобство приема пациентами) на РУП «Белмедпрепараты» была разработана и выпускается пероральная лекарственная форма в виде капсул для приема внутрь. Рифампицин характеризуются высокой биодоступностью при пероральном введении. При приеме внутрь препарат быстро и полно всасывается, хорошо проникает в ткани и жидкости организма, где создает стабильные терапевтические концентрации в течение 12 часов. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов Рифампицин, капсулы, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) и Римактан, капсулы производства компании Ciba-Geigy Ltd. (Швейцария) и Рифампинин, капсулы, производства компании Lupin Laboratories Ltd. (Индия) в условиях теста сравнительной кинетики растворения *in vitro* и фармакокинетического исследования *in vivo* было проведено на кафедре Фармакологии и Лекарственных средств Университета г. Тарту (Эстония), совместно с Университетом Ливерпуль (Великобритания) [1]. Открытое перекрестное рандомизированное клиническое испытание биодоступности рифампицина в условиях однократного приема трех различных лекарственных форм в дозе 600 мг было проведено на 19 здоровых добровольцах. В результате проведенного исследования было показано отсутствие статистически достоверных различий между основными фармакокинетическими параметрами для трех исследованных лекарственных форм рифампицина различных производителей.

Для применения рифампицина в педиатрической практике на РУП «Белмедпрепараты» была разработана и освоена выпуск детской лекарственной формы — Глюрифор. Он представляет собой комбинированное лекарственное средство, в состав которого входят рифампицин, аскорбиновая кислота и глюкоза. Включение аскорбиновой кислоты позволяет повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии и существенно снизить выраженность токсических эффектов рифампицина, благодаря ее антиоксидантному действию. Присутствие аскорбиновой кислоты особенно важно для длительно болеющих и ослабленных детей. Входящая в состав Глюрифора глюкоза придает препарату сладкий вкус. Глюрифор может применяться не только при лечении туберкулеза у детей и подростков, но и для терапии целого ряда других инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к действию рифампицина микроорганизмами.

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Глюрифор была подтверждена в ходе клинических испытаний, проведенных на базе НИИ Пульмонологии и Фтизиатрии МЗ Республики Беларусь и 3-ей детской клинической больницы г. Минска. В ходе клинического изучения лекарственный препарат Глюрифор назначался в качестве монотерапии при проведении повторного курса антибактериальной терапии детям в возрасте от 3 до 14 лет с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, вызванными микобактериями туберкулеза. В результате проведенного клинического исследования были подтверждены удовлетворительные эффективность, переносимость и безопасность лекарственного препарата Глюрифор. В ходе исследования не было зафиксировано случаев развития серьезных нежелательных реакций при применении детской лекарственной формы рифампицина Глюрифор.

Возникновение устойчивости возбудителя туберкулеза является одним из основных факторов эпидемиологического неблагополучия. Больные резистентными формами туберкулеза эпидемиологически более опасны из-за высокой вирулентности, большей длительности бактериовыделения, и соответственно большей возможности к передаче инфекции [2, 3]. Лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью осуществляется с помощью резервных препаратов (препаратов «второй линии»). В настоящее время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, ПАСК (пара-аминосалициловая кислота или натрия парааминосалицилат) относится к резервным противотуберкулезным препаратам, применяемым для лечения больных с мультирезистентными формами туберкулеза. ПАСК — противотуберкулезное средство невысокой активности. Являясь конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, оказывает бактериостатическое действие. К нему медленно развивается устойчивость микобактерии. Используется в комплексной терапии всех форм туберкулеза.

В медицинской практике используются 3% водные растворы пара-аминосалициловой кислоты. При внутривенном введении удается получать высокие концентрации препарата в крови, в связи с чем его химиотерапевтический эффект усиливается. Раствор назначают больным с активными прогрессирующими формами туберкулеза, при хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, ранее безуспешно лечившимся противотуберкулезными препаратами в различных сочетаниях [4]. Однако, водные растворы пара-аминосалициловой кислоты не стабильны (в результате окислительного гидролиза, сопряженного с декарбоксилированием, образуется токсичный *m*-аминофенол). Для получения стабильной, стерильной, не содержащей консервантов и стабилизаторов, без механических включений инфузионной лекарственной формы в РУП «Белмедпрепараты» была разработана технология производства порошка лиофилизированного натрия парааминосалицилата. Одновременно с этим в РУП «Белмедпрепараты» было освоено промышленное производство также пероральной лекарственной формы пара-аминосалициловой кислоты в виде гранулята для приготовления суспензии для приема внутрь. Для оценки безопасности инфузионной лекарственной формы пара-аминосалициловой кислоты было проведено полное доклиническое изучение общетоксического, местнораздражающего, алергизирующего действия. Были определены количественные параметры токсичности образцов готовой лекарственной формы для внутривенного введения. Достоверных различий в гематологических показателях, в показателях анализа мочи, в массе тела у животных группы плацебо и у мышей, которым вводили готовую лекарственную форму пара-аминосалициловой кислоты в дозе 2600 мг/кг, выявлено не было. При многократном введении готовой лекарственной формы в течение 2 недель или 3 недель в терапевтической дозе (200 мг/кг) признаков местно-раздражающего действия в месте введения установлено не было. В условиях постановки конъюнктивальной пробы было показано, что готовая лекарственная форма пара-аминосалициловой кислоты не оказывает сколько-нибудь значимого местнораздражающего действия и не вызывает проявлений реакций гиперчувствительности. В условиях однократной сенсibilизации путем внутривенного введения установлено, что готовая лекарственная форма пара-аминосалициловой кислоты в терапевтической дозе не обладает алергизирующим действием.

В настоящее время в РУП «Белмедпрепараты» ведутся работы по освоению выпуска других антибиотиков широкого спектра действия, применяемых в химиотерапии туберкулеза — капреомицина и циклосерина.

Литература

1. Pahkla R., Lambert J., Ansko P. et al. Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999, V.24. — P. 219–225.
2. Скрыгина Е.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Республике Беларусь // *Мат. Юбил. Сессии: 80-летие ЦНИИ туберкулеза РАМН* // М. Медицинская жизнь, 2001. — С. 222–223.
3. Коровкин В.С. Эффективность лечения больных туберкулезом, выделяющих лекарственноустойчивые МБГ // *Мат. Юбил. Сессии: 80-летие ЦНИИ туберкулеза РАМН* // М. Медицинская жизнь, 2001. — С. 178–179.
4. Машковский М.Д. // *Лекарственные средства*, М. «Медицина», 15 изд., 2005 г. — С. 863.