

СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

О.К. Дуда, д. мед. н., професор

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

На сьогоднішній день проблема поширення ВІЛ/СНІДу у світі набула таких масштабів, що постала необхідність розробки нових рекомендацій щодо їх діагностики та лікування. У період з 29 червня до 3 липня 2013 року в Куала-Лумпурі (Малайзія) відбулася міжнародна конференція з проблем патогенезу, лікування та профілактики ВІЛ (IAS-Conference on HIV, pathogenesis, treatment and prevention 2013), де було представлено нові матеріали Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфекція – це хвороба, що розвивається в результаті тривалої персистенції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в лімфоцитах, макрофагах та клітинах нервової тканини і характеризується повільно прогресуючою дисфункцією імунної системи.

Значне поширення ВІЛ-інфекції у світі створює реальну небезпеку для будь-якої держави та кожного її жителя зокрема. ВІЛ тягне за собою тяжкі соціально-економічні та демографічні наслідки, оскільки переважна більшість інфікованих є особами працездатного та репродуктивного віку.

Україна, на жаль, займає одне з перших місць серед країн Східної Європи за темпами поширення ВІЛ-інфекції та СНІДу. Перші випадки інфікування ВІЛ в нашій країні були зафіксовані в 1987 році, з того часу темпи захворюваності ростуть з кожним роком (особливо стрімко захворюваність почала підвищуватися з 1995 року). За даними Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України станом на 1 липня 2013 року було зафіксовано 236 047 ВІЛ-інфікованих осіб (39 028 із них – діти). Кожного місяця захворюваність зростає: так, у липні 2013 року в Україні офіційно було зареєстровано 1791 новий випадок ВІЛ-інфікування. Тобто щомісяця фіксується понад тисяча нових випадків.

Завпровадження нових рекомендацій ВООЗ (2013) щодо лікування за допомогою антиретровірусної терапії дозволить набути багатьох переваг у боротьбі з ВІЛ/СНІДом, а саме:

- доступна спрощена система тестування дозволить дізнатися про інфікування ВІЛ ще більшу кількість людей, що особливо важливо для населення груп ризику;
- антиретровірусна терапія стає більш безпечною, спрощеною у використанні та економічно доступною. Сучасна терапія не обмежується однією групою населення і показана для більшості груп різновікових пацієнтів;
- покращення якості та подовження тривалості життя хворих;
- використання антиретровірусної терапії запобігає передачі ВІЛ статевим шляхом та може слугувати методом профілактики для незаражених осіб;
- тенденція до якомога більш раннього початку антиретровірусного лікування порівняно з попередніми рекомендаціями дозволяє покращити здоров'я хворих на ВІЛ та попередити його передачу.

Сучасні рекомендації базуються на досвіді попередніх років боротьби з ВІЛ/СНІДом. За основу спеціалісти ВООЗ взяли рекомендації з антиретровірусної терапії 2010 року, а також сучасні розробки з тестування та консультування щодо ВІЛ, його профілактики, загальної медичної допомоги людям, хворим на ВІЛ, та моніторингу випадків токсичності ліків при антиретровірусній терапії.

Основні засади антиретровірусної терапії в сучасних умовах

Антиретровірусне лікування є обов'язковою та невід'ємною частиною комплексної медико-соціальної допомоги людям, які живуть з ВІЛ. Воно надається на безоплатній основі відповідно до клінічних протоколів антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції. Антиретровірусна терапія має на меті відновити функцію імунної системи, знизити захворюваність та смертність, подовжити та підвищити якість життя ВІЛ-інфікованих.

Метою створення нових рекомендацій є подальше розширення використання антиретровірусної терапії в лікуванні та профілактиці ВІЛ, особливо в умовах обмежених ресурсів.

Рекомендації ґрунтуються на засадах суспільної охорони здоров'я.

Інноваціями в розробках щодо антиретровірусної терапії можна назвати такі моменти.

1. Більш ранній початок антиретровірусного лікування дорослих, підлітків та дітей старшого віку. Найважливішим моментом є час початку лікування: тепер терапія має розпочатися при кількості клітин CD4, що дорівнює або нижче 500 клітин/мм³. При цьому в першу чергу увагу необхідно приділяти особам з тяжкою або запущеною формою захворювання, а також людям, в імунограмі яких кількість клітин CD4 менше 350 клітин/мм³.

2. Визначення груп людей з ВІЛ, які потребують проведення антиретровірусної терапії при будь-якій кількості клітин CD4. До них відносяться: люди з активною формою туберкульозу; особи, які мають тяжке захворювання печінки та коінфіковані вірусом гепатиту В; ВІЛ-позитивні партнери у серодискордантних парах; вагітні жінки та матері, що годують груддю; діти віком до 5 років.

3. Впровадження нової схеми антиретровірусної терапії першого ряду, що підібрана з урахуванням особливостей більшості груп ВІЛ-інфікованих людей, включаючи дорослих, вагітних та жінок, що годують груддю, дітей віком від 3 років.

4. Активне сприяння прискоренню строків припинення використання ставудину (d4T) в схемах антиретровірусної терапії у підлітків та дорослих.

5. Рекомендується на додачу до моніторингу клітин CD4 оцінювати ефективність антиретровірусної терапії за допомогою визначення вірусного навантаження.

6. Більша увага приділяється тестуванню на ВІЛ та консультуванню підлітків за місцем проживання з метою раннього виявлення інфікованості та вчасного початку лікування.

За даними ВООЗ впровадження в практику нових рекомендацій з антиретровірусної терапії може запобігти 3 млн смертей від СНІДу та 3,5 млн нових випадків інфікування ВІЛ за період з 2013 до 2025 рр.

Найважливіші етапи діагностики ВІЛ

Першим етапом на шляху боротьби з ВІЛ є тестування та консультування.

Для ефективного лікування ВІЛ необхідно забезпечити вчасне його виявлення. Для цього насамперед необхідно підготувати кваліфікований персонал. Важливо, щоб ще на етапі лікаря першої ланки (сімейного лікаря, лікаря-терапевта), який найперше стикається з пацієнтом, у спеціаліста було уявлення про ВІЛ і особливості перебігу захворювання при ВІЛ-інфікуванні, основні групи ризику для захворювання на ВІЛ, його симптоми та хвороби, що можуть супроводжувати ВІЛ. Завдання лікаря – запідозрити ВІЛ та направити хворого до спеціалізованого медичного закладу, де можна буде провести тестування на ВІЛ.

Важливим кроком до подолання подальшого поширення ВІЛ у світі, на думку спеціалістів ВООЗ, є консультування та тестування на ВІЛ людей за місцем проживання за умов розвитку генералізованої епідемії та у всіх місцях, де відбувається епідемія, контактуючи зі службами профілактики, допомоги та лікування.

Що стосується підлітків з усіх груп населення, в цьому випадку консультування та тестування проводиться за умов виникнення генералізованої епідемії, епідемії низького рівня та концентрованої епідемії, не втрачаючи контакту зі службами профілактики, допомоги та лікування. Консультації за місцем проживання можуть значно прискорити виявлення ВІЛ інфекції у дорослих та підлітків та вчасно розпочати лікування.

Наступним етапом після проведення необхідних аналізів та тестів і встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції стає налагодження контакту з пацієнтом та повноцінне охоплення його медичною допомогою. В цей час проводиться загальна допомога для хворих на ВІЛ, обов'язкове лікування супутніх захворювань і коінфекцій та розпочинається підготовка пацієнта до антиретровірусної терапії.

Антиретровірусна терапія хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД має проводитися з використанням підходу співробітництва, тобто тісної співпраці лікаря, який проводить антиретровірусну терапію, медичної сестри та соціального працівника (за згодою пацієнта) з неупередженим дотриманням принципів конфіденційності та особистих прав і свобод громадян, визначених чинним законодавством України.

Визначення термінів початку антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків

Розпочинати терапію необхідно з підписання інформованої згоди пацієнта на проведення антиретровірусної терапії, яка надає лікарю право призначити необхідне лікування конкретному пацієнту. Перед початком терапії варто провести обстеження, здійснити індивідуальну оцінку готовності пацієнта до дотримання режиму антиретровірусної терапії, встановити перешкоди для суворого дотримання режиму прийому препаратів та розробити оптимальні способи їх подолання.

До наполегливих рекомендацій ВООЗ щодо термінів початку антиретровірусної терапії відносяться:

- всі особи, що мають тяжкий перебіг або знаходяться на пізній стадії захворювання (клінічні стадії захворювання 3 та 4 за класифікацією ВООЗ), що викликане ВІЛ, а також пацієнти з кількістю CD4 менше 350 клітин/мм³ мають в пріоритетному порядку отримувати антиретровірусну терапію;
- пацієнтам, незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ, антиретровірусну терапію необхідно призначати у випадку кількості CD4 >350 клітин/мм³ та ≤500 клітин/мм³;
- випадки, в яких призначають антиретровірусну терапію, незалежно від клінічної стадії та кількості CD4 клітин:
 - особи з ВІЛ та активною формою туберкульозу;
 - особи, інфіковані ВІЛ та вірусом гепатиту В, з ознаками тяжкого хронічного захворювання печінки;
 - партнерам з ВІЛ у серодискордантних парах варто пропонувати антиретровірусну терапію як метод зниження ймовірності передачі ВІЛ неінфікованим партнерам.

Терміни початку антиретровірусної терапії у вагітних та жінок, що годують груддю

Наполеглива рекомендація ВООЗ з цього питання звучить так: всім вагітним жінкам або жінкам, що годують груддю, необхідно призначати три препарати антиретровірусної терапії (у вигляді комбінованого препарату). Ці ліки потрібно приймати весь той період, коли все ще існує ризик передачі ВІЛ від матері

до дитини. Жінки, які відповідають критеріям проведення антиретровірусного лікування, мають отримувати терапію протягом всього життя.

Умовні рекомендації:

- всім вагітним та жінкам, що годують груддю, потрібно призначати антиретровірусну терапію на пожиттєвий термін (особливо в умовах генералізованої епідемії);
- у жінок, які не відповідають критеріям проведення антиретровірусної терапії за станом здоров'я, в деяких країнах можливе припинення лікування після закінчення періоду, коли існує ризик передачі вірусу від матері до дитини.

Грудне вигодовування та терміни антиретровірусної терапії

У випадку з жінками, які щойно народили дитину, постає вибір між годуванням груддю з одночасним отриманням антиретровірусного лікування та повною відмовою від грудного вигодовування. Зважаючи на основні принципи, встановлені ВООЗ в 2010 році, наполегливою є така рекомендація: «Жінки, які мають доведене інфікування ВІЛ, але чиї діти не інфіковані або їх ВІЛ-статус невідомий, повинні годувати дитину виключно грудним молоком протягом першого півріччя життя дитини. Поступово необхідно вводити прикорм, продовжуючи грудне годування до 12-місячного віку дитини. На другому році життя можна завершувати грудне вигодовування, але тільки за умов надання дитині безпечного та адекватного для її віку раціону без грудного молока».

Початок лікування дітей з ВІЛ

Залежно від віку дитини рекомендації дещо різняться. Антиретровірусну терапію необхідно розпочинати у всіх дітей, які були інфіковані у віці до 5 років, незалежно від кількості CD4 клітин та клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ. При цьому наполегливою рекомендацією є обов'язкове лікування грудних дітей, яким було встановлено діагноз на першому році життя. Умовною рекомендацією є лікування дітей, які були інфіковані з 1-го по 5-й рік життя.

У дітей віком від 5 років та старше необхідно розпочинати антиретровірусну терапію при визначенні кількості CD4 на рівні ≤500 клітин/мм³, незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ. Тут також важливо зазначити наявність наполегливої та умовної

рекомендацій. Кількість CD4 ≤ 350 кліток/мм³ буде наполегливою рекомендацією для початку антиретровірусної терапії. Кількість же CD4 від 350 до 500 клітин/мм³ стане умовною рекомендацією для початку лікування.

Наполегливою рекомендацією також є початок антиретровірусної терапії у всіх ВІЛ-інфікованих дітей з тяжким перебігом або на пізній стадії симптоматичного захворювання (стадія 3 або 4 захворювання за класифікацією ВООЗ), незалежно від віку та кількості CD4 клітин. Також всі діти до 18 місяців, які мають попередній клінічний діагноз ВІЛ-інфекції, повинні отримувати антиретровірусну терапію.

Схеми антиретровірусної терапії першого ряду для дорослих та підлітків

Антиретровірусна терапія першого ряду повинна включати два нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази та один ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази.

Пріоритетною схемою для початку лікування вважається тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) + ефавіренз у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами.

У випадку, коли схема тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) + ефавіренз проти показана або недоступна, рекомендовано на вибір одну з таких схем:

- зидовудин + ламівудин + ефавіренз;
- зидовудин + ламівудин + невірапін;
- тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) + невірапін.

Важливою наполегливою рекомендацією є заборона на використання ставудину в схемах першого ряду, зважаючи на його доведену високу токсичність.

Антиретровірусна терапія у вагітних, жінок, що годують груддю, та їх дітей

Для жінок в дітородному віці, вагітних (в першому триместрі вагітності включно) та жінок, які годують груддю, наполегливо рекомендується як схема першого ряду лікування така комбінація препаратів: тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) + ефавіренз. Ліки, що містять вказані три компоненти, необхідно приймати один раз на добу, і ця схема може бути використана як позитивна терапія або як лікування протягом періоду, коли є ризик передачі інфекції від матері до дитини з подальшою його відміною.

Дітям, народженим від ВІЛ-інфікованих матерів, які отримують антиретровірусну терапію та здійснюють грудне вигодовування, обов'язково варто назначити профілактичний щоденний прийом невірапіну протягом 6 тижнів. У випадках, коли новонароджені переводяться на штучне вигодовування – профілактичний щоденний прийом невірапіну призначається на 4–6 тижнів (можна замінити на прийом зидовудину два рази на добу). Профілактичне лікування необхідно розпочинати відразу після народження або після пологів, коли виявлено вплив ВІЛ.

Таким чином, у більшості осіб, які отримують антиретровірусну терапію, для лікування та профілактики ВІЛ найсприйнятливішою є схема поєднання трьох компонентів: тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) + ефавіренз. Перевага вказаної схеми була доведена в рандомізованих відкритих дослідженнях, які були представлені в журналі *JAIDS (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes)* від 1 січня 2008 р. Дослідження проводилися протягом 144 тижнів, з обов'язковим контролем якості лікувального ефекту на 2-му, 4-му та 8-му тижнях і далі – кожен 8-й тиждень до досягнення терміну дослідження в 48 тижнів, потім кожен 12-й тиждень аж до останнього 144-го тижня.

Протягом дослідження вивчався лікувальний ефект двох схем антиретровірусної терапії в порівняльному аспекті. Пацієнти отримували один із варіантів лікування: незмінний для обох схем був ефавіренз, який приймали один раз на добу, проте в одній схемі до нього додавалися зидовудин/ламівудин у фіксованій дозі два рази на добу, а в іншій – тенофовіру дидозпроксил фумарат + емтрицитабін один раз на добу. Результатом проведених досліджень стало доведення однозначної переваги схеми тенофовір + емтрицитабін + ефавіренз порівняно зі схемою зидовудин/ламівудин + ефавіренз. Зокрема, про це говорять показники, отримані при обстеженні пацієнтів, залучених у дослідження: відсоток хворих, які наприкінці лікування досягли та зберегли РНК ВІЛ на рівні <400 копій/мл, був вищий (71%) у групі пацієнтів, що отримували тенофовір + емтрицитабін + ефавіренз; у групі осіб, які лікувалися за схемою зидовудин/ламівудин + ефавіренз, цей відсоток становив 58%. Тенденція до збільшення рівня CD4 клітин була вищою при використанні першої схеми. Важливо зазначити, що частота випадків закінчення лікування вна-

слідок його вірусологічної безрезультатності та розвитку небажаних ефектів була вищою у групі пацієнтів, що лікувалися за схемою зидовудин/ламівудин + ефавіренз. Одним із вагомих побічних ефектів використання схеми зидовудин/ламівудин + ефавіренз за результатами досліджень став ефект розвитку ліподистрофії, який оцінювався за рівнем підвищення загальної холестерину та тригліцеридів натщесерце (вищий при використанні схеми зидовудин/ламівудин + ефавіренз), кількістю жирової тканини на кінцівках. Порівняно зі схемою зидовудин/ламівудин + ефавіренз, коли кількість жирової тканини на кінцівках становила 5,4 кг, при використанні тенофовір + емтрицитабін + ефавіренз цей показник дорівнював 7,9 кг.

Отже, спираючись на переглянуті результати дослідження, можна впевнено сказати, що використання схеми тенофовір + емтрицитабін (або ламівудин) + ефавіренз як схеми першого ряду сприяє більш тривалій супресії вірусного навантаження та покращеному профілю безпечності і морфологічних змін (більш низький ризик розвитку ліпоатрофії) порівняно з іншими схемами лікування.

Важливим моментом в лікуванні будь-якого захворювання, а тим більше при лікуванні ВІЛ, є комплаєнс, тобто прихильність пацієнта до лікування, дотримання всіх рекомендацій лікаря та приймання всіх виписаних ліків. Ефективність лікування завжди залежить від комплаєнсу, адже неможливо постійно контролювати дії пацієнта, тому на меті нових рекомендацій з антиретровірусної терапії також стоїть завдання якомога більше спростити лікування для підвищення його ефективності. У випадку схем лікування ВІЛ першого ряду найкращим варіантом при вживанні ліків є 1 таблетка, що приймається 1 раз на добу. Такий варіант зручний та легкий для пацієнта і не вимагає спеціальної підготовки.

На сьогоднішній день розроблено препарат, який повністю відповідає новим рекомендаціям ВООЗ з лікування та профілактики ВІЛ, – це комбінований препарат Атріпла. До його складу входять три необхідних компоненти, рекомендовані як препарати першого ряду в лікуванні та профілактиці ВІЛ: тенофовір (300 мг) + емтрицитабін (200 мг) + ефавіренз (600 мг). Атріпла може використовуватися самостійно або у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами у дорослих пацієнтів та дітей старше 12 років з масою тіла

більше 40 кг. Доза препарату Атріпла – 1 таблетка 1 раз на добу перорально натщесерце. Щодня час прийому Атріпла має бути один і той самий, таблетку слід запивати склянкою води. Краще приймати перед сном, оскільки це може покращити переносимість препарату. Для максимальної ефективності недопустимим є пропуск прийому препарату, тому варто рекомендувати пацієнтам обов'язково мати при собі нагадування про прийом ліків.

Контроль ефективності антиретровірусної терапії

Під час проведення антиретровірусного лікування здійснюється контроль ефективності терапії та моніторинг токсичності терапії.

Переважає методом моніторингу для вчасного виявлення або підтвердження неефективності антиретровірусної терапії рекомендується вважати контроль вірусного навантаження (кількість ВІЛ РНК у плазмі крові). Вірусне навантаження відображає швидкість, з якою прогресує захворювання.

За неможливості визначити вірусне навантаження варто використовувати кількість CD4 та клінічний моніторинг, що дає змогу визначити ступінь ураження імунної системи.

Антиретровірусна терапія другого та третього ряду у дорослих та підлітків

Антиретровірусна терапія другого ряду має включати в себе два нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази + інгібітор протеази, посилений ритонавіром.

Рекомендована така послідовність вибору нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази для другого ряду:

- у випадку, якщо комбінація першого ряду тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін) не дає лікувального ефекту, – як основу з двох інгібіторів зворотної транскриптази необхідно використовувати зідовудин + ламівудин;
- якщо схема першого ряду на основі зідовудину або ставудин + ламівудин є не-

ефективною, рекомендується використання схеми тенофовір + ламівудин (або емтрицитабін);

- однією з наполегливих рекомендацій є використання основи з двох інгібіторів зворотної транскриптази у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами.

Найбільш прийнятним варіантом посиленого інгібітору протеази у випадку другого ряду антиретровірусної терапії є термостабільна комбінація атазанавір/ритонавір та лопінавір/ритонавір.

Дані рекомендації стосуються також вагітних та жінок, що годують груддю.

Схеми, які використовуються в терапії третього ряду, повинні містити нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до схем, що використовувалися раніше, а саме – до інгібіторів інтегрази, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та інгібіторів протеази другого покоління.

У випадках, коли для пацієнтів, які мають непереносимість терапії другого ряду, нові варіанти антиретровірусної терапії недоступні, варто продовжувати лікування, використовуючи схему з найвищими показниками переносимості.

Висновки

У зв'язку зі значними темпами поширення ВІЛ у світі постала необхідність розробки нових рекомендацій з лікування і профілактики ВІЛ. Найважливішим нововведенням можна вважати, насамперед, рекомендації з більш раннього початку антиретровірусної терапії, спираючись на кількість CD4 >350 клітин/мм³ та ≤500 клітин/мм³. Такий підхід дає змогу вчасно розпочати боротьбу з вірусом, тим самим покращити якість життя, поліпшити здоров'я хворого та запобігти передачу ВІЛ інфекції іншим людям.

Другим важливим моментом у сучасних рекомендаціях є використання комбінованих препаратів для антиретровірусної терапії, а саме – використання препарату Атріпла як

найкращого варіанту комбінації рекомендованих ВООЗ препаратів для лікування ВІЛ: тенофовір + емтрицитабін + ефавіренз. Цей препарат є представником схеми першого ряду і дає максимальний лікувальний ефект при мінімумі побічних явищ порівняно з іншими схемами лікування, а також запобігає виникненню резистентності. Ще однією вагомою перевагою препарату Атріпла є зручна форма використання – 1 таблетка 1 раз на добу, що підвищує прихильність пацієнта до антиретровірусної терапії, тим самим гарантуючи потрапляння необхідної кількості ліків до організму.

Виконуючи всі рекомендації ВООЗ на державному рівні та на рівні кожного окремого спеціаліста, що займається лікуванням ВІЛ, є шанс значно знизити рівні смертності та захворюваності жителів нашої країни на ВІЛ/СНІД.

Література

1. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis // JAIDS. – 2008. – Vol. 47 (Issue 1). – P. 74–78.
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. – World Health Organization, 2013.
3. Закон України від 19.02.2009 р. «Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки». – К., 2009.
4. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень №40. – МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України», ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Грошевського НАМН України».
5. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції дорослих та підлітків. – К.: МОЗ України, 2004.