

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

О. А. Чернявская, Е. А. Иоанниди, И. В. Макарова, М. С. Тимонова

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной ВолГМУ

Эпидемия ВИЧ/СПИД в настоящее время имеет характер пандемии, она охватывает все континенты, все страны, при этом в мире насчитывают более 40 млн ВИЧ-инфицированных. В России количество зарегистрированных людей с ВИЧ/СПИД на конец первого полугодия 2009 г. составило 494074 человека, из них 35428 человек уже умерло, число больных СПИДом составило 6779 человек, из них умерло 5422 человек. Эпидемия ВИЧ-инфекции является угрозой стабильности развития современного общества большинства стран мира, включая Российскую Федерацию, поскольку приводит к усугублению социальных, экономических проблем. Являясь социо-медико-биологическим явлением, отличающимся динамичностью, нарастающим негативным эффектом, она сочетает в себе признаки чрезвычайной ситуации и долговременной проблемы, требует как мер немедленного реагирования, так и системы длительной защиты и противодействия. Одной из мер, способствующих стабилизации ситуации по ВИЧ-инфекции, является лечение, цель которого — продлить больному жизнь, сохранив ее как можно более полноценной и здоровой. Оно направлено, прежде всего, на подавление репликации возбудителя — вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов. Он является абсолютным паразитом, способным делиться только с использованием биосистем макроорганизма (в клетках человека). Процесс репликации ВИЧ условно можно разделить на ряд этапов.

1. Прикрепление, которое осуществляется к CD4+ маркеру при помощи вирусного гликопротеина 120 (gp120). Данное взаимодействие носит неспецифический рецепторный характер. В нем также участвуют вирусный гликопротеин 41 (gp41), клеточные молекулы ICAM-3, интегрины и хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4.

2. Пенетрация, во время которой происходит освобождение вирусной РНК от клеточной обо-

лочки. С помощью обратной транскриптазы, содержащейся в вирусной частице, на основе вирусной РНК синтезируется вирусная ДНК.

3. Интеграция, заключающаяся во встраивании вирусной ДНК в ДНК клетки.

4. Транскрипция вирусной ДНК.

5. Трансляция вирусной РНК. В эту фазу также происходит расщепление образовавшейся полимерной цепочки РНК на фрагменты с помощью фермента протеазы ВИЧ, входящего в состав вирусной частицы.

6. Синтез вирусных белков с участием ферментов клетки, транспорт вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирусных частиц, отпочковывание и созревание вирусных частиц с участием фермента ВИЧ протеазы (рис.).

Для подавления жизнедеятельности ВИЧ на разных этапах его жизненного цикла созданы химиопрепараты, называемые антиретровирусными (АРВ-препараты).

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции доступны пять групп АРВ-препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы проникновения, разделяемые на подгруппы: ингибиторы слияния, антагонисты ко-рецепторов, ингибиторы прикрепления, а также ингибиторы интегразы. В общей сложности зарегистрировано более 20 препаратов (см. таб. 1).

Существуют комбинированные препараты, включающие наиболее часто сочетаемые средства, в частности на основе НИОТ: комбивир (зидовудин+ламивудин), кивекса (ламивудин+абакавир), трувада* (эмтрицитабин+тенофовир), трививир (зидовудин+ламивудин+абакавир).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

НИОТ действуют на обратную транскриптазу, выступая в качестве «подложного строительного материала», конкурируя с естественными нуклеотидами, аналогами которых они являются и от которых отличаются небольшим изменением в молекуле рибозы. Из-за этого изменения аналоги нуклеозидов не способны образовывать фосфодиэфирную связь, необходимую для построения и стабилизации двойной цепи ДНК, поэтому когда они встраиваются в формирующуюся ДНК, ее синтез останавливается. Зидовудин и ставудин — аналоги тимидина, а зальцитабин, эмтрицитабин и ламивудин — аналоги цитидина. Диданозин является аналогом инозина и превращается в дидезоксиаденозинтрифосфат. Абакавир — аналог гуанозина. Не рекомендуется комбинировать зидовудин со ставудином, зальцитабин с ламивудином или эмтрицитабин с ламивудином, т. к. они конкурируют с одним и тем же нуклеозидом. Чтобы начать действовать, НИОТ должен сначала попасть в клетку, а затем подвергнуться внутриклеточному фосфорилированию и превратиться в активный метаболит — трифосфат. НИОТ просты в применении,

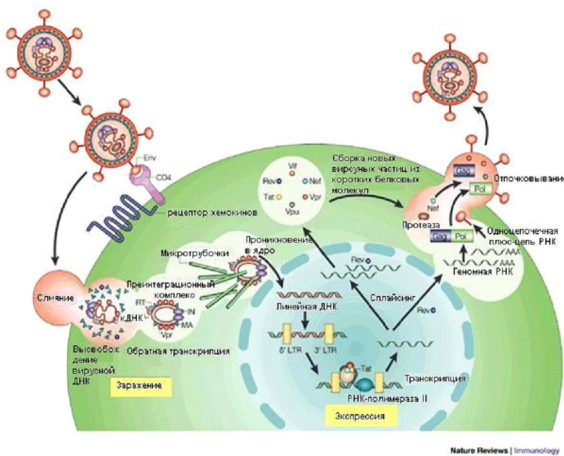


Рис. Схема репликации ВИЧ

Таблица 1

Антиретровирусные препараты (2009 г.)

Группа	Международное название	Сокращение	Коммерческие названия	
Нуклеозидные/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Зидовудин	AZT, ZDV	Ретровир Азидотимидин Вудазидин Тимазид	
	Диданозин	ddI	Видекс	
	Ставудин	d4T	Зерит Веро-ставудин	
	Ламивудин	3TC	Эпивир Зеффикс	
	Абакавир	ABC	Зиаген	
	Эмтрицитабин*	FTC	Эмтрива	
	Тенофовир Фосфазид**	TDF fAZT	Вирид Никовир	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Невирапин	NVP	Вирамун	
	Делавирдин*	DLV	Рескриптор	
	Эфавиренц	EFV	Сустива Стокрин	
	Этравирин	ETR	Интеленс	
Ингибиторы протеазы (ИП)	Саквинавир	SQV	Форговаза Инвираз	
	Ритонавир	RTV	Норвир	
	Индинавир	IDV	Криксиван	
	Нелфинавир	NFV	Вирасепт	
	Лопинавир/ Ритонавир	LPV/г	Калетра	
	Атазанавир	ATV	Реатаз	
	Ампренавир	APV	Агенераза	
	Фосампренавир	FPV	Лексива Тельзир	
	Типранавир*	TPV	Аптивус	
	Дарунавир	DRV	Презиста	
Ингибиторы проникновения	Ингибиторы слияния (фузии)	Энфувиртид	T-20	Фузеон
	CCR5 антагонист	Маравирок*	MVC	Селзенстри
Ингибиторы интегразы (ИИ)		Ралтегравир	RAL	Исентресс

* - препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации

** - отечественный препарат

большинство из них принимаются 1 раз в сутки. Переносятся в целом хорошо. Обладают умеренной активностью против ВИЧ. В первые недели лечения нередко наблюдаются слабость, головная боль и желудочно-кишечные нарушения (от легких неприятных ощущений в животе до тошноты, рвоты и диареи, которые хорошо поддаются симптоматической терапии). В то же время НИОТ дают множество отдаленных побочных эффектов, в числе которых: угнетение кроветворения, лактацидоз, полинейропатия, панкреатит, различные нарушения липидного обмена – липоатрофия, липодистрофия, обусловленные токсическим действием на митохондрии, выраженность которого существенно отличается у различных препаратов (например, ставудин вредит митохондриям сильнее абакавира). Выведение препаратов данной группы осуществляется в основном за счет

почечной экскреции, поэтому они не взаимодействуют с препаратами, которые метаболизируются в печени. Однако некоторые (зидовудин, ставудин и диданозин) могут вступать во взаимодействие со средствами, которые тоже активируются путем внутриклеточного фосфорилирования, (в частности, с рибавирином). Устойчивость развивается постепенно, медленно (исключение: ламивудин), но очень часто бывает перекрестной.

**НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ
ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ (ННИОТ)**

Действие ННИОТ также направлено на обратную транскриптазу ВИЧ, но они, в отличие от НИОТ, напрямую неконкурентно связываются с обратной транскриптазой в непосредственной близости от участка присоединения к ней нуклеозидов.



Образовавшийся комплекс блокирует участок связывания обратной транскриптазы, в результате фермент связывается с меньшим числом нуклеозидов, и процесс полимеризации существенно замедляется. Препараты этой группы не нуждаются во внутриклеточной активации. Имеются недостатки, в частности, риск перекрестной лекарственной устойчивости очень высок, поэтому схемы, в которые входят ННИОТ, весьма уязвимы, и при недостаточно подавленной вирусной нагрузке промедление с заменой препарата приводит к устойчивости ко всем препаратам этой группы. Достоинства: высокая активность в отношении ВИЧ. ННИОТ в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами чрезвычайно эффективны: по способности восстанавливать иммунную систему и подавлять вирусную нагрузку у нелеченных пациентов не уступают ИП. Характеризуются простым режимом приема и в целом хорошей переносимостью.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ (ИП)

Протеаза ВИЧ расщепляет полипротеин Gag-Pol на отдельные белки. При ее подавлении нарушается сплайсинг и созревание вирусной мРНК, в результате чего образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки. Являются препаратами выбора у больных, которые уже получали антиретровирусную терапию. Активность против ВИЧ высокая, устойчивость развивается постепенно, медленно. Лучше всасываются при приеме во время или после еды. Назначаются с усилителем (ритонавиром), кроме нелфинавира (усилитель – пища). Недостатки: обилие таблеток на прием и побочные эффекты (особенно со стороны ЖКТ), при длительном применении способны вызывать липодистрофию и дислипидемию, некоторые способны привести к нарушениям половой функции. Все ИП подавляют активность изофермента ША4 системы цитохрома P450 (СУР3А4) и вступают во множественные лекарственные взаимодействия. Самым сильным ингибитором СУР3А4 является ритонавир, одним из самых слабых — саквинавир.

ИНГИБИТОРЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ

Процесс проникновения ВИЧ в основную клетку-мишень, т. е. в CD4-лимфоцит, состоит из трех основных этапов: прикрепление ВИЧ к мембранному рецептору — молекуле CD4 (мишень для ингибиторов прикрепления); взаимодействие ВИЧ с корцепторами (мишень для блокаторов корцепторов); слияние ВИЧ с лимфоцитом (мишень для ингибиторов слияния). Ингибиторы прикрепления, блокаторы корцепторов и ингибиторы слияния объединены в группу ингибиторов проникновения. Это весьма разнородная группа препаратов.

Первый препарат этой группы — энфувиртид (Т-20), относящийся к ингибиторам слияния. Это относительно крупный пептид из 36 аминокислот, и поэтому его необходимо вводить подкожно, как инсулин. Он связывается с промежуточной структурой белка внешней оболочки ВИЧ — gp41, которая появляется на поверхности вируса, когда он сливается с мембраной клетки-мишени.

Следующая подгруппа — блокаторы корцепторов. Чтобы проникнуть в клетку-мишень, ВИЧ должен прикрепиться не только к рецептору CD4, но и к корцепторам, в частности, CXCR4 и CCR5. Штаммы ВИЧ, которые нуждаются преимущественно в корцепторе CCR5, называют R5-тропными (на них приходится около 80 % всех выделенных штаммов ВИЧ), а те, что в основном используют CXCR4, — X4-тропными. Блокаторы корцепторов по избирательности действия разделяют на блокаторы корцепторов CCR5 (маравирик — пока единственный одобренный препарат) и блокаторы корцепторов CXCR4 (в настоящее время проходят клинические испытания).

Ингибиторы прикрепления находятся на стадии клинических испытаний.

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ

Интеграза — один из трех важнейших ферментов ВИЧ, кодируемый геном pol. Этот фермент позволяет вирусной ДНК встраиваться в геном клетки. Ингибиторы интегразы предотвращают это встраивание.

Показания к антиретровирусной терапии определяют по данным клинического исследования, числу лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке.

Оптимальный срок начала антиретровирусной терапии — предмет споров. Необходимо последовательно снижать риск СПИДа с риском отдаленных последствий — побочного действия препаратов и лекарственной устойчивости. В каждом государстве придерживаются определенных официальных рекомендаций по применению антиретровирусных средств у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков, среди которых наиболее часто используются: рекомендации ВОЗ, DHHS (Министерства здравоохранения и социальных служб США), GA (Германо-Австрийские), GB (Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ), EACS (Европейского общества исследователей СПИД). Эти рекомендации единодушны в одном: лечить следует всех пациентов с клинически выраженной ВИЧ-инфекцией, а также всех пациентов с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹. В отношении больных, у которых число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹, однозначного мнения о целесообразности начала ВААРТ нет.

Российские рекомендации по началу лечения (см. таб. 2) составлены с учетом мирового опыта, но применимо к Российской классификации ВИЧ-инфекции, согласно которой выделяют пять стадий заболевания.

РОССИЙСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(утверждена приказом минздравсоцразвития России № 166 от 17 марта 2006 г.)

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений

Варианты течения:

- А. Бессимптомное
- Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний
- В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями

3. Субклиническая стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

4А. Потеря массы тела менее 10 %, грибковые,

Российские рекомендации по показаниям к началу ВААРТ

Стадия ВИЧ-инфекции	Количество СД 4 (x10 ⁹ /л)	Уровень РНК ВИЧ (копий/мл)
Стадия II В	Любое	Любой
Стадия IV Б фаза прогрессирования, IV В	Любое	Любой
Стадия III или IV Б в фазе ремиссии (1)	0,200—0,350(2)	Любой
Стадия IV А, IV Б в фазе ремиссии	Любое	> 100 000(3)
Независимо	< 0,200(3)	Любой

вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

Фазы:

– прогрессирование в отсутствии антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии;

– ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4Б. Потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы:

– прогрессирование в отсутствии антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии;

– ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

Фазы:

– прогрессирование в отсутствии антиретровирусной терапии,

– на фоне антиретровирусной терапии;

– ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия

1 — терапию можно назначать при активном желании пациента и уверенности врача в том, что пациент будет привержен лечению;

2 — результаты получены не менее чем в 2 исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 недель;

3 — результаты получены не менее чем в 2 исследованиях, проведенных с интервалом не менее 4 недель.

ФАКТОРЫ, УЧИТЫВАЕМЫЕ ПРИ ВЫБОРЕ СХЕМЫ ВААРТ ДЛЯ КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА

1. Активность препаратов.
2. Спектр их побочных эффектов.
3. Предполагаемые потребности в дальнейшем

6 лечения.

4. Вероятность соблюдения больным схемы лечения.

5. Сопутствующие заболевания (в частности, инфекционные).

6. Беременность или ее вероятность.

7. Сопутствующее медикаментозное лечение.

8. Вероятность первичной устойчивости возбудителя.

9. Стоимость и доступность.

С учетом этих факторов был сформулирован ряд практических рекомендаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ПЕРВОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1. Чаще всего первая схема ВААРТ включает два НИОТ в сочетании либо с ИП (усиленным или нет), либо с ННИОТ, либо (в редких случаях) с еще одним НИОТ. Схема подбирается индивидуально с учетом потребностей больного, его дисциплинированности, сопутствующих заболеваний, других препаратов, которые он принимает.

2. Первая схема должна быть мощной и хорошо переносимой, т. к. у нее больше всего возможностей для долговременного эффекта.

3. Следует обсудить с больным достоинства и недостатки разных схем.

4. Крайне желательно, чтобы препараты первой схемы можно было принимать не чаще 2 раз в сутки. Следует рассмотреть возможность назначения препаратов для приема 1 раз в сутки.

5. Не следует включать в первую схему ВААРТ препараты трех разных групп, чтобы создать резерв на будущее.

6. Избегать сочетания средств с одинаковыми побочными эффектами.

7. Каждому больному необходимо назначать такой режим лечения, который он сможет соблюдать.

8. Прием всех препаратов должен начинаться в один день — даже кратковременное лечение одним или двумя препаратами недопустимо.

Комбинация 1 ННИОТ + 2 НИОТ столь же эффективна, как и комбинация 1 ИП + 2 НИОТ. Комбинация из трех НИОТ — возможна, однако при высокой вирусной нагрузке менее эффективна. Возможные сочетания НИОТ: зидовудин + ламивудин; ставудин + ламивудин; зидовудин + диданозин. Не рекомендуется использовать: ставудин + диданозин (из-за увеличения риска митохондриальной токсичности и жирового гепатоза печени); зидовудин + ставудин (антагонизм и усиление токсичности).

Российские рекомендации по назначению ВААРТ:

Стартовые схемы ВААРТ:

1) ННИОТ + 2 НИОТ

Рекомендуемые:

EFV + (3ТС или FTC) + (ZDV или TDF или d4T), за исключением беременных женщин или женщин, не предохраняющихся от беременности.

Альтернативные:

EFV + (3ТС или FTC) + (ABC или ddI или d4T), за исключением беременных женщин или женщин, не предохраняющихся от беременности;

NVP + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T или ddI или ABC или TDF).

2) ИП + 2 НИОТ

Рекомендуемые:

LPV/r + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или ddI).

Альтернативные:

ATV + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или ddI) или (TDF + RTV);

FPV или FPV/r + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или TDF или ddI);

IDV/r + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или TDF или ddI);

LPV/r + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или TDF или ddI);

SQV(FTV, INV)/r + (3ТС или FTC) + (ZDV или d4T, или ABC или TDF или ddI).

При проведении терапии достигается несколько целей: снижение вирусной нагрузки, восстановление иммунитета, лечебное воздействие, повышение качества жизни. К сожалению, лечение не всегда бывает успешным.

Критерии оценки успеха и неудачи лечения:

1) *вирусологические*; 2) *иммунологические*;

3) *клинические*.
Наиболее ранние критерии — вирусологические (снижение или повышение вирусной нагрузки). Под *вирусологическим успехом* лечения обычно понимают сокращение вирусной нагрузки до неопределимой (меньше 50 мл^{-1}). Чем быстрее и значительнее уменьшится количество вирусов в крови, тем дольше сохранится эффект лечения. На фоне ВААРТ вирусная нагрузка снижается в два этапа: в первые недели — очень быстро, затем — медленно. Неопределимой она становится за 3–4 месяца, но если изначально была очень высокой, то на это уходит 4 или 5 месяцев. Однако если и через 6 месяцев терапии вирусная нагрузка определяется, обычно говорят о вирусологической неудаче лечения. О том же свидетельствует и внезапное повышение ранее упавшей вирусной нагрузки, которое должно быть подтверждено повторным исследованием через небольшой промежуток времени. Пороговый уровень вирусной нагрузки 50 мл^{-1} условен. Он установлен на основании чувствительности применяемых сегодня лабораторных методов. Термин «неопределимая вирусная нагрузка» означает, что она находится за пределами порога чувствительности метода в 50 мл^{-1} . Репродукция ВИЧ и, соответственно, развитие лекарственной устойчивости продолжают и при неопределимой вирусной нагрузке. При вирусной нагрузке 50 мл^{-1} в 5 литрах крови содержится 250 000 вирусов. Однако еще больше вирусов, причем активно репродуцирующихся, содержится в лимфоидных органах. Таким образом, теоретически, даже очень низкая определи-

мая вирусная нагрузка чревата повышением риска лекарственной устойчивости. И в то же время, заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции могут быть снижены даже при определенной вирусной нагрузке, о чем следует помнить, когда выбор вариантов лечения ограничен. В таких случаях следует судить об успехе лечения по числу лимфоцитов CD4. Даже при недостаточном подавлении ВИЧ иммунный статус нередко длительно остается стабильным. Главные факторы риска вирусологической неудачи лечения: богатый анамнез антиретровирусной терапии (свидетельствует о наличии устойчивых штаммов ВИЧ) и плохая соблюдаемость режима лечения. При непрерывном лечении вирусная нагрузка может оставаться неопределимой многие годы, даже десятилетия.

Иммунологический успех лечения обычно определяют как рост содержания лимфоцитов CD4. Иммунологической неудачей считается отсутствие прироста или сокращение их количества. Увеличение числа лимфоцитов CD4 обычно происходит в два этапа: стремительный рост первые 3–4 месяца, затем медленное повышение. Чем ниже исходное число лимфоцитов CD4, тем меньше вероятность, что когда-нибудь оно нормализуется. Иммунологический успех терапии не всегда совпадает с максимальным подавлением вирусной нагрузки, а иногда число лимфоцитов CD4 растет даже при незначительном сокращении вiremии. Бывает, что вирусологический успех не сопровождается иммунологическим и, несмотря на неопределимую вирусную нагрузку, число лимфоцитов CD4 остается крайне низким. Факторами риска иммунологической неудачи лечения на фоне хорошего вирусологического эффекта являются: исходно низкое число лимфоцитов CD4, невысокая вирусная нагрузка в начале лечения, возраст пациентов. Иммунологический успех часто скромнее вирусологического у пожилых людей, потребителей инъекционных наркотиков. Помимо прочего, причиной иммунологической неудачи лечения на фоне вирусологического успеха может служить подавляющее действие лекарственных средств на иммунную систему и кроветворение. В других случаях, напротив, ВААРТ дает прекрасный иммунологический эффект (содержание лимфоцитов CD4 существенно возрастает), однако вирусная нагрузка по-прежнему определяется. Такие результаты иногда наблюдаются у детей и подростков.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СНИЖЕНИЮ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И ПОВЫШЕНИЮ ЧИСЛА ЛИМФОЦИТОВ CD4

1. Вирусная нагрузка является наиболее важным критерием оценки успеха терапии.

2. По возможности, следует определять вирусную нагрузку одним и тем же методом (в одной и той же лаборатории). Данный показатель во многом зависит от метода — определенный разными методами, он может различаться втрое.

3. Вирусологический эффект следует оценивать через месяц после начала ВААРТ или изменения ее схемы.

4. Вирусная нагрузка должна стать ниже 50 мл^{-1} через 3 месяца лечения (в случае изначально высокой вирусной нагрузки — через 6 месяцев). Если этого не произошло, следует искать причину.

5. Чем существеннее снизилась вирусная нагрузка, тем дольше сохраняется эффект лечения.

6. Временное незначительное повышение вирусной нагрузки (скачок) часто ни о чем не говорит, но вскоре после него (через 2–4 недели) следует провести контрольное исследование показателя.

7. Чем старше пациент, тем выше вероятность противоречивого результата (снижения вирусной нагрузки в сочетании с незначительным увеличением числа лимфоцитов CD4).

8. По сравнению с вирусной нагрузкой, содержание лимфоцитов CD4 (иммунологический результат лечения) хуже поддается коррекции. Вероятно, число лимфоцитов CD4 больше влияет на индивидуальный прогноз — риск СПИДа.

9. Когда содержание лимфоцитов CD4 достаточно велико, контрольные исследования можно проводить реже.

Клинический успех лечения зависит от вирусологического и иммунологического результатов. Оценить клинический результат не всегда просто, т. к. невозможно узнать, каким было бы состояние больного, если бы лечение не проводилось. Почти всегда клинический успех лечения определяют как отсутствие неблагоприятного исхода (СПИД-индикаторных заболеваний, смерти) и ослабление выраженных общих симптомов. Критериями клинической неудачи лечения обычно считают развитие СПИД-индикаторных заболеваний и смерть. В то же время, болезнь не всегда свидетельствует о клинической неудаче лечения. У части больных может развиться синдром восстановления иммунитета, при котором в первые недели после начала антиретровирусной терапии обостряется уже существующая латентная бессимптомная инфекция. Развитие оппортунистической инфекции на фоне роста числа лимфоцитов CD4 говорит не о неудаче лечения, а о возобновлении работы иммунной системы. С другой стороны, тяжелые побочные эффекты терапии, которые способны существенно ухудшить состояние больного и даже привести к его гибели, тоже следует рассматривать как клиническую неудачу лечения.

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

1. По вирусной нагрузке. Лечение эффективно, если произошло:

- уменьшение исходной вирусной нагрузки в течение 1 — 4 недель в 10 раз (1 log);
- уменьшение вирусной нагрузки в течение 4–6 недель до уровня ниже 500 копий РНК ВИЧ в 1 мл;
- уменьшение вирусной нагрузки в течение 4–6 месяцев до уровня ниже 50 копий РНК ВИЧ в 1 мл.

2. По восстановлению иммунитета (определяют число лимфоцитов CD4 или общее число лимфоцитов с интервалами 3–6 месяцев). Лечение считается эффективным, если:

- в первые 3 месяца резко увеличивается количество CD4 (за счет мобилизации (перераспределения) пристеночных лейкоцитов);
- наблюдается постепенный прирост CD4, который продолжается до тех пор, пока подавлена репродукция ВИЧ;
- прирост числа лимфоцитов CD4, при условии подавления репродукции ВИЧ, составляет от 80 до 120 мкл⁻¹ в год (грубый метод оценки клеточ-

ного иммунитета: два стандартных отклонения составляют примерно 30 % среднего).

Иногда приходится менять схему терапии.

Причины изменения схемы ВААРТ:

- 1) острые побочные эффекты;
- 2) риск отдаленных побочных эффектов;
- 3) вирусологическая неудача лечения.

Острые побочные эффекты

Не каждый побочный эффект требует немедленно менять схему ВААРТ. Например, в первые недели лечения очень часто возникают желудочно-кишечные нарушения (небольшая тошнота, диарея). Они не опасны и нередко проходят самостоятельно или требуют простого симптоматического лечения. То же относится и к некоторым аллергическим реакциям, и к относительно легким побочным эффектам со стороны ЦНС в начале приема эфавиренца. Не следует забывать, что выбор препаратов не очень велик.

Однако имеются побочные эффекты, требующие немедленной отмены препаратов или изменения схемы ВААРТ:

1. Тяжелая диарея, не прекращающаяся несколько недель, несмотря на прием лоперамида (нелфинавир, лопинавир и саквинавир).
2. Мучительная тошнота, не купируемая метоклопрамидом, требующая постоянной симптоматической терапии или сопровождающаяся потерей веса (зидовудин, диданозин).
3. Полинейропатия, часто очень стойкая (ставудин, зальцитабин, диданозин, иногда ламивудин).
4. Выраженная анемия (зидовудин).
5. Тяжелая прогрессирующая мышечная слабость (ставудин, диданозин).
6. Панкреатит (диданозин; комбинации диданозин + тенофовир и ставудин + диданозин + гидроксимочевина; редко — лопинавир/ритонавир).
7. Лактацидоз (чаще всего ставудин + диданозин, но причиной может быть любой НИОТ).
8. Тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся поражением слизистых и лихорадкой (как правило, абакавир и ННИОТ, реже — ампренавир, фосампренавир).
9. Почечная недостаточность (тенофовир, индинавир).
10. Мочекаменная болезнь или рецидивирующая почечная колика (индинавир).
11. Поражение печени, повышение активности aminотрансфераз в 5 и более раз (невирапин, ритонавир).
12. Желтуха (невирапин, атазанавир, индинавир).
13. Психоз (эфавиренц, иногда — зидовудин).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ И НАРКОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Подбирая комбинации антиретровирусных средств, необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Тогда как взаимодействия антиретровирусных средств друг с другом изучены хорошо, об их взаимодействии с другими препаратами известно меньше. Из-за непредсказуемых лекарственных взаимодействий многие препараты с антиретровирусными средствами сочетать нельзя. В частности, некоторые пероральные контрацептивы. Даже безопасные на первый взгляд лекарственные средства могут таить в себе угрозу. Так, внимание специалистов



привлекли данные одного исследования, которое показало, что на фоне приема чеснока в капсулах сывороточная концентрация саквинавира сокращается вдвое. Во взаимодействия с антиретровирусными средствами вступают также наркотики и алкоголь. Особенно неблагоприятно их взаимодействие с невирапином и эфавиренцом, чуть в меньшей степени — с ритонавиром и нелфинавиром. Иногда оно может быть смертельно опасным, в частности, несколько случаев смерти зарегистрировано в результате сочетания ритонавира с амфетаминами, оксibuтиратом натрия.

При выборе средств для схем ВААРТ необходимо учитывать также возможность наложения побочных эффектов. Например, следует осторожно использовать зидовудин с препаратами, угнетающими кроветворение (валганцикловир), интерфероном, гидроксимочевинной, дапсоном и рибавирином. На фоне приема ацикловира усиливается побочное действие индинавира на почки.

Существующие рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции регулярно обновляются. Одна из последних обновленных версий рекомендаций по антиретровирусной терапии была выпущена в декабре 2009 г. группой специалистов по клинической практике в терапии ВИЧ при Министерстве здравоохранения и социальных служб США (DHHS). Ключевые изменения касаются времени начала терапии. Так, показатель вирусной нагрузки, при которой, согласно новым рекомендациям, следует рассматривать вопрос о назначении терапии, был повышен с 55 000 копий/мл до 100 000 копий/мл при бессимптомном течении у ранее нелеченных ВИЧ-инфицированных лиц

с количеством CD4+ Т-клеток более 350/мм³. Рекомендация основана на данных исследований, показавших, что концентрация вирусной РНК > 100 000 копий/мл является более сильным предиктором (прогнозирующим фактором) прогрессирования заболевания, чем 55 000 копий/мл. Пересмотру подверглись также рекомендации по применению ряда антиретровирусных препаратов. В частности, ставудин был перемещен из группы «препаратов выбора» в группу «альтернативных» терапевтических средств из-за возрастающего числа сообщений о возникновении токсической реакции на фоне терапии данным препаратом. Тенофовир в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином рекомендуются к применению в качестве ингибиторов обратной транскриптазы, как для терапевтических режимов, основанных на использовании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (что рекомендовалось ранее), так и ингибиторов протеазы. Снова рекомендуется использование лопинавира-ритонавира в комбинации с зидовудином и ламивудином или эмтрицитабином как единственного предпочтительного режима терапии, основанного на использовании ингибиторов протеазы у ранее нелечившихся ВИЧ-инфицированных пациентов.

Благодаря антиретровирусной терапии во многих регионах мира заболеваемость СПИДом снизилась в 10 и более раз. Некоторые заболевания, связанные с глубоким иммунодефицитом, сегодня стали редкостью. В России специфическое лечение ВИЧ-инфекции в настоящее время получают 68 тысяч пациентов, а в 2010 – 2011 году это число должно возрасти до 107 тысяч человек.

Литература

1. Бартлетт Д., Галлант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — Издательская бизнес группа Дж. Хопкинса. Балтимор. Мэриленд. США. — 2006. — 455 с.
2. Белозеров Е. С., Змушко Е. И. ВИЧ-инфекция. — СПб.: Изд-во «Питер». — 2003. — 362 с.
3. Лечение ВИЧ-инфекции. Под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокстро, Б. С. Кампса. /www HIVMedicine. com/, 2005. — 565 с.
4. Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» /Приказ министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 166 от 17 марта 2006 г.
5. Рахманова А. Г., Виноградова Е. Н., Воронин Е. Е., Яковлев А. А. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Приверженность к лечению. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у детей. Медицинское, социальное и психологическое консультирование /Руководство для медицинской и социально-психологической служб. — Изд-е 2-е, пер., доп. — СПб.: Изд-во «ВВМ», 2006. — 158 с.
6. Рахманова А. Г., Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., Леонова М. В., Фабрикант Е. Г. / Основы антиретровирусной терапии. Методическое руководство. — М., 2006. — 138 с.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2009 /www HIV and hepatitis.com.

