

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ



- РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ
- ЛЕКЦИИ
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- КЛИНИЧЕСКАЯ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА
- ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ,
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ
И СОЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
- ДИСКУССИИ
- ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ
- НАУЧНАЯ ХРОНИКА

Научно-практический рецензируемый журнал

2009
ТОМ 1 №2

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

УДК 615.1/.4+616.98

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕЗИСТЫ (ДАРУНАВИРА) В АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ 1-й ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.В.Степанова, В.В.Рассохин

СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
Санкт-Петербург, Россия

THE POTENTIAL OF PRESISTA (DARUNAVIR) IN 1ST LINE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV PATIENTS

Ye.V.Stepanova, V.V.Rassokhin

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

© Е.В.Степанова, В.В.Рассохин, 2009 г.

Презиста (дарунавир, ТМС 114) является ингибитором протеазы (ИП) нового поколения, имеющим высокую вирусологическую, иммунологическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность. Препарат может быть рекомендован пациентам, уже получавшим различные комбинации антиретровирусных препаратов 1-го и 2-го ряда или имеющим множественную устойчивость к ИП («схемы спасения»), а также пациентам, ранее не получавшим лечения в комбинации дарунавир/ритонавир (ДРВ/р) 800/100 мг 1 раз в день.

Новые лекарственные формы препарата Презиста: в таблетках, содержащих 400 мг и 600 мг дарунавира, значительно удобнее для приема в схемах высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Presista (Darunavir, TMC 114) is a new-generation protease inhibitor (PI) featuring high virological and immunological potencies and good tolerability and safety. The drug may be recommended to patients already treated with different combinations of 1st and 2nd line antiretroviral preparations or to those who developed multiple drug resistance to PI (salvation regimens) or were not treated with the Darunavir/Ritonavir combination at the daily dose of 800/100 mg. The novel drug forms of Presista in tablets containing 400 or 600 mg of Darunavir are more convenient for HAART regimens.

В последние годы ВИЧ-инфекция в Российской Федерации приняла характер широкомащштабной эпидемии. Количество ВИЧ-инфицированных по данным официальной статистики превышает 470 000 человек, однако, реальное число зараженных вирусом, вероятно, значительно больше — 1–1,5 млн. человек [2].

Эпидемия продолжает оставаться сконцентрированной в наиболее уязвимых группах населения, в первую очередь, потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Сохраняющаяся высокая выявляемость больных с наркотическим путем инфицирования объясняется увеличением обращаемости за медицинской помощью лиц, имеющих большой стаж наркотизации и заразившихся в годы резко выраженного

эпидемического подъема ВИЧ-инфекции (2000–2002 гг.), а с 2002 года эпидемия перешла в другую фазу — фазу генерализации. Подъем заболеваемости в социально благополучных группах населения связан с увеличением удельного веса передачи инфекции половым путем, который вытесняет инъекционное заражение у наркопотребителей. За последние три года более чем в 2 раза чаще происходит заражение половым путем. Около 80% новых случаев ВИЧ-инфекции в России диагностируют у молодых людей 15–29 лет, но при этом растет и доля инфицированных людей старшего возраста (старше 40 лет).

В группе вновь выявленных лиц преобладают пациенты с клиническими проявлениями

ВИЧ-инфекции. Большая часть ПИН, инфицированных в 1996–2002 гг., уже перешли, или в ближайшее время перейдут в стадию вторичных заболеваний и осложнений, характеризующуюся разнообразными клиническими проявлениями. С 2007 года наблюдается неуклонное увеличение количества больных в прогрессирующих стадиях заболевания, что ведет к росту числа пациентов, нуждающихся в стационарной помощи и в лечении ВААРТ. По прогнозам Федерального Центра СПИДа в 2009 году количество нуждающихся в лечении ВИЧ-инфицированных больных составит 137 773, а в 2010 году в ВААРТ будут нуждаться 170 841 человек.

Эффективная терапия является важным компонентом в борьбе с заболеванием, поскольку ВААРТ может на много лет задержать прогрессирование и развитие СПИДа у зараженных ВИЧ. Если в среднем без терапии ВИЧ-позитивный человек живет 11 лет, то при своевременно начатом лечении он может прожить 20 и более лет. С 2006 года в РФ началось активное лечение больных с ВИЧ-инфекцией, и это было связано с тем, что в 2006 г. ВИЧ-инфекция была включена в приоритетный национальный проект «Здоровье», после чего произошел перелом ситуации по обеспечению больных современными эффективными лекарственными препаратами. Назначение ВААРТ является очень серьезным вопросом, как для самого больного, так и для врача, и носит многокомпонентный характер. Во-первых, это детальное обследование пациента: лабораторное, инструментальное, осмотры специалистов. Не менее важным является психологическая подготовка пациента с целью формирования приверженности лечению. И, наконец, это представление больного на противовирусной комиссии, назначение ВААРТ и постоянное динамическое наблюдение за состоянием здоровья. Поэтому лица, живущие с ВИЧ, должны не менее 3–5 раз в год проходить обследование и обязательную диспансеризацию. Данная работа была начата в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» и сделала ВААРТ доступной каждому больному, который в ней нуждается.

В целях достижения существенных результатов терапии ВИЧ в последние годы большое значение имеет использование препаратов высоко и длительно эффективных, особенно с учетом развития резистентных штаммов вируса [1].

Сегодня можно выделить следующие основные цели антиретровирусной терапии:

— клинические: увеличение продолжительности жизни больных и улучшение качества их жизни;

— вирусологические: снижение вирусной нагрузки до минимального уровня (предпочтительно до 50 копий/мл) и удержание ее на этом уровне в течение как можно более длительного времени, с тем, чтобы остановить или замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности вируса к препаратам;

— иммунологические: восстановление функции иммунной системы, как ее количественных показателей (повышение количества CD4⁺ лимфоцитов до нормального уровня), так и качественных (восстановление адекватного патоген-специфического иммунного ответа);

— терапевтические: составление комбинированных схем лечения таким образом, чтобы достичь клинических, вирусологических и иммунологических целей и при этом сохранить возможность использования широкого спектра антиретровирусных препаратов в дальнейшем; снижение риска побочных эффектов и токсического действия препаратов и облегчение пациенту соблюдения режима лечения;

— эпидемиологические: уменьшение числа случаев передачи ВИЧ.

На сегодняшний день во всем мире, и в России в том числе, используется несколько групп препаратов, с различным механизмом действия: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы фузии (ИФ) и совсем недавно появившиеся ингибиторы интегразы (ИИ). Существуют и комбинированные формы препаратов.

Выбор препарата для первой линии терапии определяется рекомендациями, различающимися в разных странах. В России в качестве основной схемы 1-й линии используется препарат из группы ННИОТ (эфавиренз) и два препарата из группы НИОТ (зидовудин+ламивудин или комбивир). Кроме того, существует альтернативная схема первой линии, когда применяются ингибиторы протеазы в сочетании с НИОТ. Альтернативная схема рекомендуется при очень низких показателях количества CD4 лимфоцитов и (или) при наличии противопоказаний к назначению основной схемы.

В соответствии с международными рекомендациями, в первой линии терапии, применяются схемы на основе ННИОТ или ИП в сочетании с двумя НИОТ.

Для ННИОТ характерен низкий генетический барьер к развитию устойчивости, риск развития устойчивости на фоне неэффективности/прерывания лечения, перекрестная устойчивость к препаратам своего класса. В России, особенно в последние годы, возросло число пациентов в прогрессирующих стадиях, все больше больных с очень низкими показателями иммунитета. Это ведет к более активному назначению ИП. Рекомендации по применению режимов ВААРТ первой линии лечения дополняются новыми препаратами на основе данных рандомизированных, контролируемых клинических исследований.

Презиста (дарунавир, ТМС 114) является ингибитором протеазы нового поколения, который вначале был рекомендован для пациентов, уже получающих различные комбинации антиретровирусных препаратов 1-го и 2-го ряда или имеющих множественную устойчивость к ИП («схемы спасения»). Исследования POWER 1, POWER 2, TITAN, TRIO продемонстрировали высокую вирусологическую, иммунологическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность дарунавира в суточной дозе 1200 мг (по 600 мг 2 раза в день) в сочетании с низкой дозой ритонавира. В этих исследованиях дарунавир применялся у пациентов с ВИЧ, ранее получавших лечение, в том числе и у пациентов с множественной устойчивостью к антиретровирусным препаратам.

Были продемонстрированы следующие достоинства дарунавира:

- долгосрочная высокая эффективность: в два раза реже возникает необходимость в смене терапии по сравнению с ИП первого поколения;
- превосходящая вирусологическая и иммунологическая эффективность по сравнению с ИП первого поколения;
- высокий барьер развития устойчивости к препарату;
- благоприятный профиль безопасности.

Таким образом, у ранее леченых пациентов этот препарат обеспечивает более высокую эффективность лечения.

Доказательства превосходящей эффективности презисты у пациентов, ранее не получавших лечения, были получены в ходе рандомизированного, контролируемого, открытого исследо-

вания в рамках III фазы клинических испытаний ARTEMIS [4]. Сравнивались эффективность, безопасность и переносимость комбинации дарунавир/ритонавир (ДРВ/р) 800/100 мг 1 раз в день и комбинации лопинавир/ритонавир (ЛПВ/р) в суточной дозе 800/200 мг. При однократном приеме 800 мг дарунавира с низкой дозой ритонавира неопределяемый уровень вирусной нагрузки (менее 50 коп/мл) был достигнут у 84% пациентов на 48-й неделе и у 79% на 96-й неделе терапии. В группе сравнения показатели были 78% и 71% соответственно.

В дополнение к высокому уровню вирусологического ответа происходил также постоянный рост числа CD4 клеток от исходного: 137 и 171 кл/мкл в группе больных, получавших ДРВ/р к 48-й и 96-й неделям соответственно. На 96-й неделе вирусологическая неудача была выявлена в 12% случаев в группе ДРВ/р по сравнению с 17% случаев в группе ЛПВ/р. В группе Презисты мутации, связанные с устойчивостью к ИП, не развивались.

Презиста имеет благоприятный профиль безопасности: частота отмены по причинам нежелательных явлений в группе ДРВ/р была более, чем в 2 раза ниже, чем в группе ЛПВ/р (4% и 9% соответственно). Нежелательные явления со стороны ЖКТ встречались в 2 раза реже у больных, лечившихся ДРВ/р, диарея II–IV степени наблюдалась практически в 3 раза реже.

Большинство побочных эффектов при приеме Презисты выражено в умеренной степени. Наиболее частыми побочными эффектами ($\geq 5\%$) средней или тяжелой степени (II–IV степени) являются диарея, головная боль и боль в животе. Наиболее частыми побочными эффектами ($\geq 1\%$) тяжелой степени (III–IV степени) является изменение лабораторных показателей крови. Другие побочные эффекты III–IV степени тяжести наблюдались менее, чем у 1% пациентов.

Несмотря на то, что небольшие изменения в уровне ЛПНП и ЛПВП были примерно одинаковыми в обеих группах, повышение триглицеридов и общего холестерина заметнее в группе ЛПВ/р.

В ходе исследования также было отмечено, что при использовании комбинации дарунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в день в терапии ранее не леченых пациентов:

- возникает длительный вирусологический и иммунологический ответ;
- нечасто развиваются побочные действия;

— концентрация препарата в течение суток сохраняется на высоком уровне, значительно превышающем ЕС90, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки.

В результате проведенных исследований препарат дарунавир, усиленный ритонавиром, был включен в рекомендации международного общества по изучению СПИДа (IAS-USA) для лечения больных с ВИЧ-инфекцией в первой линии терапии [3]. В мае 2009 года в России зарегистрированы новые лекарственные формы препарата Презиста: таблетки, содержащие 400 мг дарунавира, для терапии пациентов, ранее не получавших лечения, и таблет-

ки с содержанием 600 мг дарунавира для пациентов, ранее получавших лечение. В этом случае назначается дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, т.е. всего одна таблетка Презисты и одна — ритонавира два раза в день. Такие схемы значительно удобнее для приема.

Таким образом, в последние годы наиболее важным является создание режимов безопасного лечения в течение длительного времени, использование эффективных препаратов с хорошей долгосрочной переносимостью, с высоким барьером к развитию устойчивости и удобством приема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко А.В. Дарунавир-ингибитор протеазы ВИЧ нового поколения.— Фарматека.— 2008.— № 19.— С. 1–4.
2. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз. — Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2006.— №3.— С. 1–6.
3. Hammer S.M., Eron J.J., Reiss P. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society — USA panel.— JAMA. 2008.— № 300.— P. 555–70.
4. Ortiz R., DeJesus E., Khanlou H. et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-infected patients at week 48.— AIDS.— 2008.— V. 22.— № 12.— P. 1889–97.

Поступила в редакцию 06.10.2009 г.

КНИЖНАЯ ПОЛКА



С.Л. Плавинский

Миграция,
мобильные популяции
и ВИЧ-инфекция



Плавинский С.Л. Миграция, мобильные популяции и ВИЧ-инфекция. М, 2009.— 84 с.

© ОИЗ, 2009

Несмотря на очевидную значимость миграции и мобильных популяций в распространении инфекционных заболеваний, в особенности ВИЧ-инфекции, роль миграции и мобильности популяции в этом процессе изучена недостаточно. Проведенные исследования показали, что на всех континентах мигранты относятся к группам риска, часто пользующимся услугами коммерческих секс-работников или продающим эти услуги, имеющим случайные половые связи и множественность сексуальных партнеров в сочетании с практикой небезопасного секса. Вместе с тем рискованное поведение является не только и не столько следствием малой осведомленности о риске, сколько наличием структурных факторов, повышающих уязвимость мигрантов и представителей мобильной популяции к инфицированию. Такими факторами являются культурные особенности мобильных популяций, утрата социального контроля и недостаточное понимание культурного окружения региона пребывания, бедность, стигматизация и структурированное насилие. В отсутствие учета этих структурных факторов профилактические вмешательства будут затруднены. Сами профилактические мероприятия должны проводиться на всех этапах следования миграционного потока.