



Е. И. КОЗОРЕЗ, С. В. ЖАВОРОНОК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИВИРА В СОЧЕТАНИИ С ЭФАВИРОМ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) больных с ВИЧ-инфекцией применяют уже в течение 10 лет. К 1999 г. в странах Западной Европы и Северной Америки ВААРТ получало около 85% больных СПИДом, в результате чего с 1995 г. смертность уменьшилась приблизительно в 7—8 раз. Это позволило не только существенно продлить жизнь пациентов, но и сохранить приемлемое ее качество за счет поддержания иммунной системы на уровне, препятствующем возникновению инфекций, онкологических заболеваний, которые, как правило, становятся непосредственной причиной смерти [4].

Для пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, основные режимы ВААРТ включают 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ и один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ или из группы ингибиторов протеазы (ИП) ВИЧ [1, 2, 4]. В многочисленных исследованиях была показана высокая эффективность схем ВААРТ, содержащих в качестве третьего компонента как ННИОТ, так и ИП [5—7].

Залогом успеха антиретровирусной терапии является максимальная приверженность пациентов лечению, рациональный выбор схемы антиретровирусной терапии (АРТ) с учетом особенностей образа жизни пациента, выбор первоначального режима ВААРТ с учетом возможности использования в последующем максимального числа антиретровирусных препаратов, учет возможности наличия у пациента устойчивых к лекарствам штаммов ВИЧ [1]. Для оценки эффективности терапии существуют клинические, иммунологические и вирусологические критерии. Критерием иммунологической эффективности служит прирост количества CD-лимфоцитов на 25—50/мкл через год от начала ВААРТ. Вирусологический критерий выражается в снижении вирусной нагрузки на 0,7—1 \log_{10} копий/мл через неделю, на 1,5—2 \log_{10} копий/мл через месяц и до уровня 1,69 \log_{10} (<50 копий/мл) через 16—24 нед от начала терапии. Клиническая эффективность определяется как отсутствие эпизодов новых оппортунистических инфекций или обострение латентных оппортунистических инфекций через 3 мес от начала ВААРТ.

Исследования, проведенные в США и странах Западной Европы, показали, что для поддержания эффективности в течение длительного времени необхо-

дим очень высокий уровень приверженности лечению — 95% и выше. Более низкая приверженность приводит к неэффективности АРТ, результатом чего является появление резистентных штаммов ВИЧ [3]. Лекарственная устойчивость в таких случаях — это закономерное следствие того, что вирус продолжает реплицироваться в присутствии лекарственных препаратов, то есть при максимально благоприятных условиях для развития устойчивости. Характер связи между соблюдением режима терапии и формированием резистентных штаммов зависит от класса антиретровирусных препаратов, а именно высокая частота резистентности вируса коррелирует с лучшим соблюдением режима АРТ при применении схем на основе не усиленных ритоновиром ИП, но с худшим соблюдением режима при применении схем на основе ННИОТ. Кроме этого, возможна как горизонтальная, так и вертикальная передача устойчивых вариантов вируса. В связи с этим наблюдается увеличение их доли в популяции, а также возникает опасность появления вариантов ВИЧ, обладающих множественной устойчивостью [5].

Целью исследования была оценка эффективности применения комбивира в сочетании с эфавиром у ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области, ранее не получавших терапию.

Материал и методы

На 01.05.2007 в Гомельской области лечение по схеме «комбивир+эфавир» назначали 200 больным с ВИЧ-инфекцией, в том числе 197 пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию.

Комбинированный препарат — комбивир («GSK»), состоит из ламивудина (НИОТ) и зидовудина (НИОТ). Суточная доза комбивира для взрослых составляла 2 таблетки, эфавира — 1 таблетка. Эфавир относится к ННИОТ («Cipla»). Приверженность пациентов терапии учитывали путем опроса и подсчета принятых таблеток.

В исследование были включены 197 пациентов (122 мужчины и 75 женщин, средний возраст 33 года). У 116 (58,8%) больных инфицирование ВИЧ произошло при внутривенном введении наркотических средств, у 78 (39,7%) — при сексуальных контактах, у 3 (1,5%) — путь не установлен. В соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции у взрослых, предложенной CDC (США) в 1993 г., на начало терапии в стадии А2 находилось 8 пациентов, А3 — 8, В1 — 1, В2 — 49, В3 — 60, С1 — 3, С2 — 16 и С3 — 52.

Показанием к началу ВААРТ явилось или наличие клинических симптомов СПИДа, или выраженная иммуносупрессия (менее 15%), или высокий уровень вирусной нагрузки (более 100 000 копий/мл).

Эффективность АРТ оценивали согласно принятым стандартам на основании клинических, иммунологических и/или вирусологических критериев. Уровень клеток CD4 в плазме крови и вирусную нагрузку измеряли непосредственно перед началом АРТ, через 1 мес и далее каждые 3 мес. Динамика эффективности в течение 12 мес оценена у 91 пациента.

Количество лимфоцитов CD4 исследовали методом проточной цитофлуориметрии (FacScan, «Becton Dickinson») с использованием моноклональных антител. Уровень РНК ВИЧ-1 в плазме определяли методом ПЦР с помощью наборов «АмплиСенс ВИЧ-Монитор» (Россия). Линейный диапазон измерения тест-системы: 500—800 000 копий РНК/мл.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы STATISTICA v.5.0. Применяли метод вариационной статистики Фишера—Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Переносимость АРТ по данной схеме была удовлетворительной. У 31% пациентов регистрировали диспептические проявления легкой степени тяжести, которые купировались в течение 2 мес, 35% пациентов предъявляли жалобы на нарушения сна, утомляемость, усталость, нарушение внимания, которые прошли через 3—4 нед терапии.

При лечении по данной схеме в Гомельской области умерло 24 из 197 пациентов, в том числе 22 пациента, у которых на момент начала лечения диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии С3, 1 — С2, 1 — В3. Из них 18 умерло, не завершив 2-месячный курс лечения, 4 — 3-месячный, 1 — 7-месячный. Причиной смерти 18 пациентов было прогрессирование вторичных заболеваний: цирроз печени послужил причиной смерти 3 пациентов. От отравления угарным газом умер 1 ВИЧ-инфицированный пациент. Причина смерти не установлена у 1 больного. Схему терапии пришлось изменить из-за появления побочных эффектов у 13 из 197 пациентов. У 3 больных была зарегистрирована тяжелая анемия, у 2 — тяжелая анемия с нейтропенией, у 1 — с депрессией. Выраженные психические нарушения наблюдались у 3 пациентов, тяжелая депрессия — у 2. Сыпь с поражением кожи и слизистых оболочек выявлена у 2 больных. Из 197 пациентов в сроки терапии от 1 до 12 нед от лечения отказались 11 человек, в связи со злоупотреблением алкоголем либо возвратом к внутривенному введению наркотиков.

Приверженность пациентов лечению составила 85%. Учитывая существование зависимости вирусологического ответа от степени соблюдения пациентом режима лечения приверженность 85% соответствует вирусологической эффективности у 33% пациентов [3, 7].

У 89 из 91 обследованного больного в течение 12 мес наблюдался клинический эффект от АРТ. Он характеризовался отсутствием прогрессирования заболевания, рецидивов оппортунистических инфекций. У 2 больных в течение первых 12 нед отмечены клинические проявления вторичных заболеваний. У 1 больного выявлена инфекция *herpes zoster* и еще у 1 больного — рецидив туберкулеза.

Далее оценивали иммунологическую и вирусологическую эффективность в течение 12 мес. Исходный уровень лимфоцитов CD4+ составлял $200,68 \pm 12,53 \cdot 10^6/\text{л}$ ($n=86$), вирусной нагрузки — $5,47 \pm 0,06 \text{lg}$ копий/мл ($n=24$). Только через 1 мес терапии показатель лимфоцитов CD4+ достоверно повышался до $309,16 \pm 30,23 \cdot 10^6/\text{л}$ ($n=36$) ($P < 0,0001$), а вирусная нагрузка снижалась до $3,83 \pm 0,25 \text{lg}$ копий/мл ($n=12$)

($P < 0,0001$) Увеличение количества лимфоцитов CD4+ более чем на 50 клеток в 1 мкл в процессе лечения зарегистрировано у 84 (92,3%) пациентов, причем у 5 (5,49%) пациентов после первичного повышения наблюдалось снижение количества клеток в процессе лечения. Отсутствие увеличения количества клеток у них и остальных 7 больных было обусловлено тем, что приверженность лечению составляла менее 70%.

Частота вирусологической эффективности схемы при оценке в динамике терапии через 1, 3, 6, 9, 12 мес представлена в табл. 1. Уменьшение количества пациентов с вирусологической эффективностью, возможно, объясняется снижением приверженности в процессе лечения.

Проведено сравнение вирусологической и иммунологической эффективности в зависимости от иммуносупрессии. При исходном уровне клеток CD4+ более 200 в 1 мкл выявлена тенденция к большему увеличению количества клеток (табл. 2). Вирусологическая эффективность в зависимости от исходного уровня иммуносупрессии (табл. 3) не различалась в процессе лечения.

Таблица 1

Вирусологическая эффективность в процессе ВААРТ

Срок лечения, мес	Вирусологическая эффективность (%)
1	10 (83,4)
3	10 (50)
6	6 (23)
9	2 (12,5)
12	3 (30)

Таблица 2

Увеличение клеток CD4+ в зависимости от исходной степени иммуносупрессии в процессе лечения

Срок лечения, мес	Увеличение количества клеток CD4+ при исходном уровне		P
	более $200 \cdot 10^6/\text{л}$	менее $200 \cdot 10^6/\text{л}$	
1	$135,87 \pm 32,32$ ($n=14$)	$102,21 \pm 39,64$ ($n=19$)	0,5
3	$171,13 \pm 58,17$ ($n=18$)	$128,81 \pm 27,83$ ($n=29$)	0,4
6	$189,64 \pm 57,33$ ($n=13$)	$158,34 \pm 41,41$ ($n=26$)	0,6
9	$136,69 \pm 63,24$ ($n=9$)	$132,41 \pm 24,12$ ($n=11$)	0,9
12	$210,08 \pm 125,49$ ($n=3$)	$146,82 \pm 42,15$ ($n=12$)	0,5

Таблица 3

Вирусологическая эффективность лечения в зависимости от степени иммуносупрессии в процессе лечения

Срок лечения, мес	Вирусная нагрузка (lg копий/мл) при исходном уровне клеток CD4+		P
	более $200 \cdot 10^6/\text{л}$	менее $200 \cdot 10^6/\text{л}$	
До лечения	$5,25 \pm 0,11$ ($n=10$)	$5,61 \pm 0,06$ ($n=19$)	0,003
1	$3,62 \pm 0,32^*$ ($n=7$)	$4,11 \pm 0,41^*$ ($n=5$)	0,3
3	$3,87 \pm 0,41^*$ ($n=8$)	$4,27 \pm 0,28^*$ ($n=12$)	0,4
6	$3,82 \pm 0,22^*$ ($n=10$)	$3,69 \pm 0,19$ ($n=16$)	0,6
9	$4,04 \pm 0,31$ ($n=8$)	$3,63 \pm 0,27$ ($n=8$)	0,2
12	$3,79 \pm 0,59^*$ ($n=3$)	$3,71 \pm 0,26$ ($n=7$)	0,8

* $P < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения

Таким образом, применение схемы ВААРТ, включающей комбивир и эфавир, было безопасным, легким в соблюдении правильного приема. Смертность пациентов не была связана с приемом препаратов. Переносимость схемы была хорошей. Развитие побочных эффектов, приведшее к смене лечения, имело место менее чем в 7% случаев.

У исследованных больных наблюдались клиническая (97,8%) и иммунологическая эффективность (86,81%) при вирусологической эффективности через 1 месяц у 82,3% (n=12) пациентов, через 6 месяцев — у 23% (n=26), через 12 месяцев — у 30% (n=10). Отсутствие достижения показателей вирусологической эффективности, невысокая приверженность лечению (85%) могут свидетельствовать о вирусной резистентности и делают необходимым определение чувствительности вируса ВИЧ к антиретровирусным препаратам в процессе лечения.

При сравнении прироста клеток CD4+ в зависимости от иммуносупрессии выявлена тенденция к большему приросту клеток при исходном уровне клеток CD4+ более 200 в 1 мкл.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под общ. ред. В. В. Покровского. Клинич. рекомендации. — М., 2006.

2. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков — Минск, 2005.

3. Кравченко А. В., Ганкина Н. Ю. // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2006 — № 6 — С. 35—38.

4. Покровский В. В., Ермек Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под общ. ред. В. В. Покровского. — М., 2003.

5. Bartlett J., Gallant J. Medical management of HIV infection 2005—2006 // <http://www.hopkins-aids.edu>

6. Hoffmann C., Kamps B., Rockstroh J // <http://www.HIVMedicine.com>.

7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // <http://aidsinfo.nih.gov>

Поступила 18.07.07.

EFFICIENCY OF APPLYING COMBIVIR IN COMBINATION WITH EFAVIR IN HIV-INFECTED PATIENTS

E. I. Kozorez, S. V. Zhavoronok

The outcomes of applying Combivir in combination with Efavir as an anti-retroviral therapeutic scheme were analyzed. The scheme was prescribed to one hundred and ninety seven HIV-infected patients including one hundred and twenty two women, seventy five men. Ninety one of those patients were monitored for the clinical, immunological and virological efficiency. The scheme clinical efficiency was determined to be 97.8 percent, the immunological one — to be 86.81 percent. The virological efficiency had been registered only for the first month after the therapy beginning. The therapy was shown to be well-tolerated. In addition the therapy efficiency was compared with the immunity suppression degree.