

# АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

## Часть 1

М.К. Кевра, В.М. Сиденко

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Последняя четверть XX века ознаменовалась появлением эпидемии нового, ранее неизвестного смертельно опасного инфекционного заболевания, получившего название СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита. Впервые о нем человечество узнало 5 июня 1981 года из доклада, опубликованного Центром по контролю и профилактике заболеваний США. В докладе содержалось описание двух случаев тяжелого иммунодефицита, причины которого установить не удалось. Два года спустя французские исследователи выявили несколько аналогичных случаев заболевания и обнаружили в крови больных неизвестный ранее вирус, который был назван вирус иммунодефицита человека -- ВИЧ. Следует отметить, что самый ранний образец крови, содержащий ВИЧ, датируется 1959 годом – он был обнаружен в одном из банков крови в Конго.

Глобальная эпидемия ВИЧ затронула все страны и континенты. По оценке Объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с момента начала эпидемии ВИЧ заразились примерно 78 миллионов человек и 39 миллионов человек умерли от болезней, связанных со СПИДом. Не обошла она стороной и Республику Беларусь. По состоянию на 1 ноября 2017 г в нашей стране зарегистрировано 24 164 случая ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ -- 18 806. Показатель распространенности ВИЧ в Республике Беларусь составил 197,9 на 100 тысяч населения.

По современной классификации ВИЧ относят к семейству ретровирусов и роду лентивирусов. Ретровирусы (от латинского *retro* –

обратно, назад) – являются РНК-содержащими вирусами с необычным способом репликации генетического материала. Для цикла их репродукции характерен обратный поток генетической информации, т.е. синтез ДНК осуществляется на матрице вирусной РНК с помощью фермента ревертазы (обратной транскриптазы). Лентивирусы (от латинского *lente* - медленно) способны вызывать заболевания с длительным инкубационным периодом и медленным, но неуклонно прогрессирующим течением.

Различают 2 основных вида вирусов иммунодефицита человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Известны также редкие разновидности вирусов: ВИЧ-3 и ВИЧ-4, которые однако не играют заметной роли в распространении эпидемий. Предполагают, что ВИЧ-1 возник в результате передачи людям вируса SIV (вируса иммунодефицита обезьян) от шимпанзе, а ВИЧ-2 попал к человеку от узконосых красноголовых мангобеев.

Наибольшую опасность представляет ВИЧ-1, который является самым патогенным и распространенным во всем мире. Именно он стал виновником возникновения глобальной эпидемии. В каждом случае, когда нет указаний на вид вируса, под ВИЧ подразумевают ВИЧ-1. При инфицировании ВИЧ-1 заболевание чаще переходит в стадию СПИД, проявляющуюся развитием оппортунистических заболеваний (вторичных по отношению к ВИЧ - инфекции) -- кандидозом слизистых оболочек, саркомой Капоши и хронической лихорадкой.

ВИЧ-1 условно разделяют на несколько групп: М, N, O и P. В свою очередь главная группа М (от англ. *main* – основной), вызывающая 90% всех случаев ВИЧ-инфекции, подразделяется на 11 подтипов (обозначаются заглавными буквами английского алфавита), которые доминируют в тех или иных частях света. Так, в Российской Федерации и в Республике Беларусь наиболее часто встречается ВИЧ-1 группа М подтип А.

ВИЧ-2 также способен вызывать развитие выраженного иммунодефицита. Однако он обладает меньшей вирулентностью и

передается с меньшей вероятностью, чем ВИЧ-1. При этом инфекционное заболевание характеризуется большей продолжительностью и реже переходит в СПИД. Описано 8 групп ВИЧ-2, однако в эпидемическом плане более опасными являются только группы А и В. При ВИЧ-2/СПИДе у заболевших чаще развиваются такие оппортунистические заболевания, вызываемые условно-патогенной флорой, как энцефалит, хроническая диарея, холангит, и тяжелые цитомегаловирусные инфекции.

Вирусы иммунодефицита человека имеют вид сферических частиц, диаметр которых составляет 100-120 нм (приблизительно в 60 раз меньше диаметра эритроцита). В вирионе содержится 60% белков, 35% липидов, 3% углеводов и 2% РНК. Липиды и углеводы имеют клеточное происхождение и содержатся в наружной оболочке вирусов. Капсид зрелого вириона представлен примерно 2000 молекулами белка р24. Внутри капсида находится белково-нуклеиновый комплекс: две одноцепочные нити вирусной РНК, которые прочно связаны с белками нуклеокапсида, а также специфические ферменты - обратная транскриптаза, интегразы и протеазы. Геном ВИЧ-1 состоит из 9200 пар нуклеотидов. Концы генома представлены длинными концевыми повторами (англ. long terminal repeat, LTR), которые управляют продукцией новых вирусов и могут активироваться как вирусными протеинами, так и белками инфицированной клетки. Длина LTR -- 600 пар нуклеотидов. В геноме ВИЧ имеются несколько дополнительных генов, продукты которых участвуют в регуляции синтеза и процессинга вирусной РНК. Капсид окружен оболочкой, образованной матричным белком. В свою очередь матричная оболочка покрыта двойной липидной мембраной, являющейся наружной оболочкой вируса. Она образована молекулами фосфолипидов, захваченными вирусом во время отпочкования его от клетки хозяина, в которой он репродуцировался. В липидную мембрану встроены 72 гликопротеиновых комплекса, благодаря которым вирусы прикрепляются только к определенным клеткам макроорганизма, несущим на своей поверхности специфические CD4+ рецепторы. Это - Т-

лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки, нейроглиальные клетки, эпителиальные клетки кишечника и шейки матки.

ВИЧ проникает в клетку путем слияния липопротеидной оболочки с цитоплазматической клеточной мембраной. В цитоплазме клетки происходит синтез ДНК на матрице вирусной РНК с помощью фермента обратной транскриптазы, которая представляет собой гетеродимер (белок из двух полипептидных цепей), состоящий из 2 субъединиц (р66 и р51). Обратная транскриптаза ВИЧ обладает тремя ферментативными активностями: РНК-зависимой ДНК-полимеразной, обеспечивающей синтез односпиральной комплементарной ДНК (кДНК) на матрице вирионной РНК; ДНК-зависимой ДНК-полимеразной, обеспечивающей синтез 2-й спирали ДНК, и рибонуклеазной (рибонуклеаза Н), гидролизующей РНК в составе гибридного комплекса РНК-ДНК. Синтез ДНК индуцируется клеточной транспортной РНК, которая служит затравкой (праймером). Для синтеза ДНК используется пул дезоксинуклеотидов инфицированной клетки (тимидин, гуанозин, аденозин, цитидин). Синтезированная двухспиральная линейная ДНК (провирус) транспортируется в ядро, превращается в ковалентно замкнутую кольцевую форму и встраивается в геном клетки с помощью вирусной интегразы. Вирусная ДНК встраивается во многие участки клеточной ДНК, реплицируется вместе с ней и передается дочерним клеткам. Интегрированный провирус начинает экспрессироваться, в результате чего в клетке образуются различные виды вирусных РНК и белков. После того как в клетке синтезируется достаточное количество геномных РНК и необходимых структурных и регуляторных вирусных белков, образуются вирионы, которые выделяются из клетки путем почкования и, таким образом, жизненный цикл ВИЧ замыкается. Установлено, что продолжительность жизненного цикла ВИЧ составляет около 36 ч с момента попадания его в клетку. С целью размножения образовавшийся вирион опять внедряется в Т-хелпер и вводит свой геном в ядро лимфоцита, где

происходит воссоздание (репликация) новой вирусной РНК, и цикл повторяется.

ВИЧ может передаваться при прямом контакте поврежденной слизистой оболочки или кожи здорового человека с биологическими жидкостями инфицированного индивидуума: кровью, предсеменной жидкостью (выделяющейся на протяжении всего полового акта), спермой, секретом влагалища и грудным молоком. Передача вируса чаще всего происходит при незащищенном анальном, вагинальном или оральном сексе.

Неповрежденная кожа является эффективным барьером для инфекции, поскольку в ней отсутствуют клетки, которые могут поражаться ВИЧ. Заражение возможно при половых контактах у лиц и с неповрежденными слизистыми оболочками, поскольку в них содержится значительное количество дендритных клеток (в том числе клеток Лангерганса), которые могут выполнять роль «переносчиков» вирионов в лимфатические узлы. Вследствие этого особенно опасным для принимающего полового партнера является анальный секс, при котором также весьма часто имеет место повреждение слизистой оболочки.

Инфицирование ВИЧ может происходить с весьма высокой вероятностью при использовании зараженных игл и шприцев (особенно потребителями инъекционных наркотических веществ), а также при гемотрансфузиях (в случае нарушения медицинским персоналом установленных требований проверки донорской крови). Возможна передача ВИЧ плоду от инфицированной матери во время беременности и родов, а также при грудном вскармливании (через грудное молоко от зараженной кормилицы к здоровому ребенку, так и от инфицированного ребенка к здоровой матери при покусывании им груди во время кормления).

Вирус иммунодефицита передается только от человека человеку. Не передается ВИЧ воздушно-капельным путем, через воду в купальнях и банях, через воздух, через неповрежденную кожу, при бытовых контактах, при укусе насекомых, через слезы и слюну (поскольку концентрация вирусных

частиц в перечисленных жидкостях ниже инфицирующей дозы, а также из-за того, что слюна богата ферментами, которые способны разрушать патогенные вирионы).

Вне организма ВИЧ является нестойким, он погибает при высыхании крови, лимфы, спермы и влагалищного содержимого. Вирус быстро погибает в кислой среде, при воздействии 70° этанола, 3% раствора перекиси водорода или 0,5% раствора формальдегида. Он весьма чувствителен к температурной обработке – становится неактивным через 10 минут до 56°С и погибает в течении 1 минуты при кипячении.

ВИЧ поражает клетки иммунной системы и, прежде всего, CD4+ Т-лимфоциты. Инфицированные вирусом Т-хелперы постепенно гибнут. Их гибель обусловлена тремя основными причинами:

1. Непосредственное разрушение CD4+ Т-лимфоцитов вирусом иммунодефицита человека;
2. Запрограммированная клеточная смерть (апоптоз);
3. Убийство инфицированных клеток CD8+ Т-лимфоцитами.

Постепенно субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов медленно, но неуклонно уменьшается, что приводит к снижению клеточного иммунитета. Особенно серьёзные негативные последствия вызывает гибель пораженных ВИЧ CD4+ Т-лимфоцитов центральной памяти. Уменьшается также количество дендритных клеток -- конститутивных антиген-презентирующих клеток. При достижении критического уровня количества CD4+ Т-лимфоцитов (менее 350 на мкл) организм инфицированного человека становится чрезвычайно восприимчивым к оппортунистическим (условно-патогенным) инфекциям. Заболевание неизбежно переходит в терминальную стадию – СПИД, при которой организм теряет способность противостоять возбудителям оппортунистических инфекций, которые обычно не опасны или мало опасны для здоровых людей с нормально функционирующей иммунной системой. В отсутствии антиретровирусной терапии смерть пациента наступает в среднем через 9-11 лет после

заражения не в результате размножения вируса в CD4+ клетках, а вследствие развития оппортунистических заболеваний (вторичных по отношению к ВИЧ-инфекции).

Первым эффективным лекарственным средством, которое было применено для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, был азидотимидин, представляющий собой модифицированный аналог нуклеозида тимидина. Он первоначально был создан в 1984 году как лекарственное средство для терапии пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. С 1987 года его начали применять для лечения ВИЧ-инфицированных людей под название зидовудин.

На сегодня медицина располагает 6 классами лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

### **1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)**

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

*абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин*

### **2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)**

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

*делавирдин, эфавиренц, этравирин, невирапин, рилтеgravирин*

### **3. Ингибиторы протеазы (ИП)**

Protease inhibitors (PIs)

*атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир*

### **4. Ингибиторы интегразы (ИИ)**

Integrase inhibitors (INSTIs)

*ралтеgravир, долутегравир, элвитеgravир*

## **5. Ингибиторы фузии (слияния) (ИФ)**

Fusion inhibitors (FIs)

*энфувиртид*

## **6. Антагонисты хемокиновых рецепторов (CCR5-антагонисты)**

Chemokine receptor antagonists (CCR5-antagonists)

*маравирок*

### **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)**

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ревертазы) были первыми лекарственными средствами, у которых была выявлена выраженная эффективность в отношении вируса иммунодефицита человека. Препараты этой группы можно рассматривать как пролекарства, т.е. «непрямые» ингибиторы активности ревертазы, которая является ВИЧ-специфической ДНК-полимеразой, позволяющей ВИЧ-РНК транслироваться первоначально в одноцепочную, а затем в двухцепочную провирусную ДНК и инкорпорироваться в геном клетки-хозяина. Элонгация (удлинение) провирусной ДНК необходима для инкорпорирования и это достигается добавлением пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов к 3'-концу растущей полипептидной цепи. .

НИОТ представляют собой модифицированные аналоги нуклеозидов, которые фосфорилируются в организме под влиянием клеточных киназ. После превращения в соответствующие трифосфаты, они способны ингибировать активность обратной транскриптазы ВИЧ, препятствуя образованию ДНК на матрице вирусной РНК. Все НИОТ хорошо всасываются при приеме внутрь. Пища не оказывает значимого влияния на абсорбцию НИОТ, за исключением диданозина, который следует принимать на пустой желудок. Ингибиторы относительно слабо связываются с белками и быстро элиминируются из крови. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) их варьирует от 1 часа (для ставудина) до 3-4 ч (для ламивудина). В их

метаболизме цитохром Р-450 участия не принимает. НИОТ проникают в мозг в значительных количествах. Все антиретровирусные препараты (за исключением абакавира) выводятся с мочой.

При проведении монотерапии пациентов НИОТ вследствие мутации вирусной ревертазы быстро развивается резистентность ВИЧ к назначаемому препарату. Мутации, как правило, развиваются постепенно, пошагово, для развития клинически значимой резистентности к НИОТ, требуется аккумуляция нескольких мутаций. Частота возникновения резистентности и степень ее выраженности варьируют в зависимости от типа препарата.

НИОТ могут ингибировать синтез митохондриальной ДНК в клетках хозяина, приводя к повышению уровня лактата и лактоацидозу, стеатозу печени, периферической невропатии, миопатии и липоатрофии.

Некоторые НИОТ (тенофовир, ламивудин и эмтрицитабин) помимо ВИЧ способны проявлять активность также в отношении вируса гепатита В.

**Зидовудин (Zidovudine).** Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, модифицированный аналог тимидина. Активен в отношении ВИЧ. После проникновения в клетку зидовудин последовательно метаболизируется до зидовудина трифосфата, который конкурирует с природным субстратом тимидинтрифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза), подавляя тем самым репликацию и рост вирусной ДНК. Способность зидовудина ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100-300 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека.

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, и примерно через 1 ч после приема достигает максимальной концентрации в крови. Биодоступность препарата составляет 60-70%. Зидовудин хорошо проникает через гистогематические барьеры, в том числе и гематоэнцефалический. Метаболизируется препарат в печени, связываясь с остатком глюкуроновой кислоты. Период полувыведения составляет 0,8-1,8 ч. Зидовудин и его метаболит (глюкуронид азидотимидина) в основном

выводятся почками: 14-18% — в неизмененном виде, 60-74% — в виде метаболитов.

Применяется для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов: взрослых и детей старше 3 месяцев. Используется также для профилактики профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования.

Лечебный эффект препарата сохраняется на протяжении первых 6-8 месяцев от начала терапии, поскольку к нему быстро развивается устойчивость ретровируса. Зидовудин с успехом был применен для предупреждения снижения интеллекта при СПИД. При введении беременным женщинам, начиная с II триместра беременности, и их детям в первые 6 недель после родов зидовудин снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку с 25% до 8%.

При проведении терапии зидовудином у пациентов возможны появление слабости, утомляемости, головной боли, бессонницы, миалгии, парестезии, нарушения функции печени, угнетения кроветворения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения).

В настоящее время монотерапия ВИЧ-инфицированных людей зидовудином применяется относительно редко. Обычно его используют в сочетании с антиретровирусными средствами, обладающими другими механизмами действия.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** таблетки, покрытые оболочкой, по 300 мг; диспергируемые таблетки по 60 мг; капсулы по 100 мг, 200 мг и 250 мг; 1% раствор (сироп) по 200 мл для приема внутрь во флаконах.

**Диданозин (Didanosine)** представляет собой модифицированный аналог аденозина. В клетках организма он превращается в дидезоксиаденозин-5'-трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ.

Диданозин неустойчив в кислой среде, чтобы замедлить его распад в желудке к его препаратам, предназначенным для приема внутрь, добавляют

буферные ингредиенты. Назначают внутрь в виде таблеток или порошка за 30 мин до еды. Таблетки тщательно разжевывают или диспергируют в  $\frac{1}{4}$  стакана воды. Порошок разводят в 1 стакане воды. Биодоступность диданозина при приеме внутрь составляет 30-40%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч. С белками плазмы крови связывается менее 5% препарата.  $T_{1/2}$  варьирует от 0,7 до 2,7 ч. Метаболизируется диданозин в печени (около 50%), выводится почками. Применяется для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

При проведении терапии диданозином возможны следующих побочные эффекты: диарея, периферическая нейропатия, нарушение функции печени и поджелудочной железы, гипергликемия, гиперурикемия, угнетение кроветворения, головная боль, аллергические реакции.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** капсулы по 125 мг, 200 мг, 250 мг и 400 мг; жевательные таблетки по 100 мг; таблетки для приготовления суспензии для приема внутрь по 25 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг; порошок в пакетиках для приготовления раствора для приема внутрь по 100 мг, 167 мг, 200 мг и 375 мг и во флаконах по 2 г и 4 г.

**Ламивудин (Lamivudin).** Представляет собой модифицированный аналог цитозина. Проникнув в клетку он фосфорилируется и превращается в ламивудина трифосфат, подавляющий активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которая позволяет ВИЧ-РНК транслироваться в одноцепочную, затем в двухцепочную провирусную ДНК и инкорпорироваться в геном клетки-хозяина. Установлена клиническая эффективность препарата в отношении вируса инфекционного гепатита В. Ламивудин слабо ингибирует активность клеточной альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы.

Препарат быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч. Присутствие пищи в желудке замедляет абсорбцию (в 3–3,5 раза удлиняется время достижения  $C_{max}$  и на 40% снижается ее значение). С белками плазмы крови

связывается менее 35% ламивудина. Около 30% препарата метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  варьирует от 3 до 5 ч. В неизменном виде почками выделяется 50-85% ламивудина.

Для препарата характерно быстрое развитие резистентности ВИЧ - для этого достаточно единственной точечной мутации M184V. Устойчивые штаммы вируса иммунодефицита к ламивудину появляются уже через 12 недель монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин. Поэтому его назначают, как правило, в комбинации с другими антиретровирусными средствами с иными механизмами действия.

Помимо ВИЧ ламивудин проявляет активность против вируса гепатита В (ВГВ) и поэтому его часто включают в антивирусные режимы при лечении пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГВ.

Тяжелые осложнения при лечении ламивудином встречаются редко. У пациентов при его приеме могут возникать кашель, диспепсические явления, угнетение кроветворения, периферические нейропатии, бессонница.

Противопоказан ламивудин при анемии, лейкопении, почечной и печеночной недостаточности, беременности и кормлении грудью.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** таблетки по 150 мг и 300 мг; диспергируемые таблетки по 30 мг; 1% раствор для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

**Ставудин (Stavudine).** Представляет собой модифицированный синтетический аналог тимидина, способный ингибировать активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В клетках организма он фосфорилируется под влиянием интрацеллюлярных киназ до ставудина трифосфата, который нарушает синтез провирусной ДНК. По механизму действия близок к зидовудину, однако у последнего средство тимидинкиназы выше, чем у ставудина. Поэтому при одновременном назначении обоих препаратов эффект ставудина подавляется.

Ставудин включен Всемирной организацией здравоохранения в Перечень основных лекарственных средств.

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет около 86%. С белками плазмы крови связывается мало ( $< 0,5\%$ ). В печени метаболизируется около 80% препарата. Выводится почками.  $T_{1/2}$  составляет 1,7-3,5 ч (при нарушении функции почек – до 8 ч).

Применяется ставудин для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД в комбинации с другими противовирусными средствами. Важно знать, что штаммы, устойчивые к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, как правило, устойчивы и к ставудину.

При лечении возможны следующие побочные эффекты: периферические полинейропатии, диспепсические явления, нарушений функций печени и поджелудочной железы, липодистрофия, мышечно-суставные боли, угнетение кроветворения, аллергические реакции.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 15 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг.

**Залцитабин (Zalcitabin).** Является модифицированным аналогом цитидина. При попадании в клетку подвергается фосфорилированию до дидезоксицитидин-5'-трифосфата, который подавляет активность обратной транскриптазы вируса. Активен в отношении ВИЧ-1 И ВИЧ-2. Сведений о высокоустойчивых штаммах ВИЧ к залцитабину нет. Умеренная устойчивость может возникнуть при длительном применении препарата у штаммов, которые резистентны к диданозину и ламивудину.

При приеме внутрь залцитабин хорошо всасывается; биодоступность составляет около 90%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 0,8 ч. С белками плазмы связывается менее 5% препарата. В печени метаболизируется около 20% залцитабина.  $T_{1/2}$  варьирует от 1 до 2 ч.. Почками в неизменном виде выводится около 80% препарата.

Для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией залцитабин используется чаще всего в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, анорексия, стоматит, нарушения сна, нарушение функций печени и почек, язвенные

поражения пищевода и прямой кишки, кардиомиопатия, тахикардия, алопеция, тремор, судороги. нарушение кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Противопоказания: эрозивно-язвенный эзофагит, стоматит, бессонница, периферические нейропатии, панкреатит, нарушение функций печени и почек, выраженная сердечная недостаточность, беременность, кормление грудью, возраст до 13 лет.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 375 мг и 750 мг.

**Абакавир (Abacavir).** Представляет собой карбоциклический ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, который по противовирусной активности превосходит вышеуказанные нуклеозидные производные. При попадании в клетку он фосфорилируется с помощью клеточных киназ с образованием карбовиртрифосфата, который угнетает активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Абакавир быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-1,5 ч после приема. Биодоступность его составляет 83% вне зависимости от приема пищи. Около 50% абакавира связывается с белками плазмы крови. В печени подвергается биотрансформации более 80% препарата.. Период полувыведения составляет 1,5 часа. В неизменном виде с мочой выделяется менее 5% препарата.

Для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией абакавир используется чаще всего в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, молочнокислый ацидоз, астения, головная боль, нарушение функций печени и поджелудочной железы.

У 2-5% пациентов абакавир способен вызывать особую форму лекарственной болезни, которая может закончиться смертельным исходом, Она возникает чаще всего в течение первых 6 недель лечения и сопровождается лихорадкой, сыпью, тошнотой и поражением органов

дыхания. Прием алкоголя, который увеличивает концентрацию абакавира в крови на 41% , резко повышает риск развития лекарственной болезни.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** таблетки по 300 мг; диспергируемые таблетки по 60 мг; 2% раствор для приема внутрь во флаконах по 200 мл.

**Эмтрицитабин (Emtricitabinum).** Является синтетическим нуклеозидом – энантиомером тиоаналога титидина, который отличается от других его аналогов наличием фтора в положении 5 пиримидинового ядра. При попадании в клетку препарат фосфорилируется с образованием эмтрицитабин 5'-трифосфата, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин 5'-трифосфатом, что приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК. Эмтрицитабин 5'-трифосфат является слабым ингибитором клеточной  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\epsilon$ -полимеразы ДНК и митохондриальной  $\gamma$ -полимеразы ДНК. Эмтрицитабин был синтезирован в 1996г, для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов разрешен в 2003г

При пероральном применении эмтрицитабин быстро всасывается независимо от приема пищи, достигая пика концентрации в крови через 1-2 ч после приема. Биодоступность препарата составляет 93%. Связывание с белками плазмы крови не превышает 4%. В организме человека 13% эмтрицитабина подвергается метаболическим превращениям. Биотрансформация препарата включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфид диастериомеров (примерно 9%) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой (около 4% ). После однократного перорального приема  $T_{1/2}$  эмтрицитабина составляет примерно 10 ч. При последующем дозировании в курсовом режиме значение внутриклеточного  $T_{1/2}$  эмтрицитабин-5'-трифосфата (активного метаболита эмтрицитабина) в мононуклеарных клетках периферической крови составляет 39 ч. Эмтрицитабин выводится путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. С мочой выделяется примерно 86% принятой дозы препарата.

Эмтрицитабин имеет много общего с ламивудином, Кросс-резистентность вирусов между ними является почти универсальной.

Препарат показан для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Клинически установлена эффективность эмтрицитабин в отношении вируса гепатита В, однако он не включен в список препаратов для лечения пациентов с хроническим гепатитом, поскольку не имеет преимуществ перед применяемыми в настоящее время противовирусными средствами.

Возможные побочные эффекты: головная боль, усталость, головокружение, бессонница, патологические сновидения, депрессия, боли в животе, ринит, тошнота, рвота, диарея, сыпь, гиперпигментация кожи ладоней и/или подошв.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 200 мг.

**Тенофовир (Tenofovirum).** Синтезирован в 1985 году и первоначально применялся для лечения простого герпеса, позже было установлена его способность угнетать репликацию ВИЧ-1. Выпускается в виде тенофовира дизопроксила фумарата, который после всасывания преобразуется в активное вещество — тенофовир. Затем в организме человека тенофовир превращается в активный метаболит — тенофовира дифосфат, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и полимеразы вируса гепатита В (путем конкуренции с природным субстратом дезоксирибонуклеотида за прямое связывание с активным участком фермента и обрыва цепи вирусной ДНК после встраивания в нее). Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных полимераз  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . На синтез митохондриальной ДНК он влияния не оказывает. В 2001г тенофовир разрешен для применения при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, а в 2008 году его начали использовать для терапии хронических гепатитов В.

$C_{\max}$  тенофовира в сыворотке крови достигается в пределах 1 ч после приема натощак и в пределах 2 ч при его приеме с пищей. При приеме натощак биодоступность тенофовира составляла приблизительно 25%.

Прием с богатой жирами пищей повышал биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 40%, а  $C_{max}$  — приблизительно на 14%. Однако прием с низкокалорийной пищей не оказывал существенного влияния на фармакокинетику тенофовира. С белками плазмы крови связывается около 7% препарата. Ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450.  $T_{1/2}$  тенофовира составляет от 12 до 18 ч. Выводится препарат почками, в неизмененном виде с мочой удаляется 70-80% принятой дозы препарата.

При проведении монотерапии тенофовиром быстро развивается резистентность возбудителей заболевания. Поэтому для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией его применяют в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами. Используется тенофовир также для лечения хронического вирусного гепатита В с признаками активной репликации вируса, постоянной повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом.

Установлена (2013г) эффективность тенофовира для профилактики ВИЧ-инфекции у людей с очень высоким риском инфицирования, как половым путем, так и при употреблении инъекционных наркотиков.

При лечении тенофовиром нередко развиваются побочные эффекты: нарушение функций желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, тошнота; часто — боль в животе, вздутие, метеоризм; нечасто — панкреатит) от легкой до средней степени тяжести. Приблизительно 1% пациентов, получавших терапию тенофовиром, прекратили лечение из-за реакций со стороны ЖКТ.

При применении тенофовира в сочетании с другими антиретровирусными средствами побочные эффекты могут выявляться почти у одной трети пациентов. Реже при применении тенофовира у пациентов может выявляться такие явления, как кожная сыпь, головокружение, головная боль, астения,

лактатацидоз, гепатомегалия с жировой дистрофией, липодистрофия, остеомалиция и рабдомиолиз.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 150 мг, 200 мг и 300 мг; порошок с мерной ложкой (40 мг в ложке)

## **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)**

### **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)**

В отличие от нуклеозидных производных они оказывают прямое ингибирующее действие на активность транскриптазы за счет связывания с аллостерическим участком фермента и являются более мощными антиретровирусными средствами, применяемыми для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Несмотря на химические структурные отличия, им присущ единый механизм действия. В отличие от нуклеозидных ингибиторов активности обратной транскриптазы они не фосфорилируются внутри клетки. Ненуклеозидные ингибиторы блокируют активность обратной транскриптазы за счет связывания с р66-субъединицей гидрофобной зоны, прилегающей к активному центру фермента, нарушают его конформацию и уменьшают ферментативную активность. Ненуклеозидные ингибиторы активности обратной транскриптазы эффективны в отношении ВИЧ-1. Только этравирин обладает активностью и в отношении ВИЧ-2.

Все ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в отличие от нуклеозидных для своего метаболизма используют систему цитохрома P450, и оказывают индуцирующие или ингибирующие эффекты на специфические изоферменты (например, CYP3A4, CYP2C9). Это следует учитывать лечащим врачам для профилактики нежелательных межлекарственных взаимодействий у пациентов.

Различают два поколения ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. К препаратам первого поколения относят невирапин и эфавиренз. Второе поколение ННИОТ включает этравирин и рилпивирин.

Ингибиторам первого поколения присущи сходные паттерны резистентности, тогда, этравирин и рилпивирин обладают уникальным профилем резистентности. Мутации в генной зоне обратной транскриптазы нарушают способность связывания ННИОТ с энзимом. Резистентность ингибиторов первого поколения к ВИЧ-1 ассоциируется с мутациями во множестве кодонов; однако наличие даже одной мутации считается вполне достаточным, чтобы вызвать их клиническую неэффективность.

Этравирин представляет собой очень гибкую молекулу, которая способна вращаться в пределах связываемого участка, что создает возможность для создания множества связующих конформаций, несмотря на наличие некоторых мутаций, ограничивающих эффективность препаратов первого поколения.

Все ННИОТ, за исключением этравирина, способны проявлять гепатотоксичность. Для эфавиренза характерно повышение активности трансаминаз, способность вызывать нервно-психические отклонения, включая суицидальные мысли. Невирапин может приводить к развитию у ВИЧ-инфицированных лиц (чаще у пациенток) тяжелых повреждений печени, включая гепатонекроз.

**Невирапин (Nevirapine).** Механизм действия препарата заключается в связывании с **обратной транскриптазой ВИЧ-1** и блокировки активности **ДНК-полимеразы** путём разрушения каталитической части фермента. Неактивен в отношении ВИЧ-2.

При приеме внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища не влияет на биодоступность препарата, которая составляет более 90%. Время достижения максимальной концентрации в крови – около 4 ч. С белками плазмы крови связывается 60% препарата.  $T_{1/2}$  варьирует от 25 ч до 45 ч. Невирапин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени под влиянием изоферментов Р-450 (СУР3А4 и СУР2В6). Он способен вызывать индукцию фермента СУР3А4, что приводит к снижению  $T_{1/2}$  с 45 ч (в начале лечения) до 25 ч (в

конце лечения). Поэтому лечение невирапином начинают с меньшей дозы, которую через 2 недели повышают. Выводится препарат преимущественно почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

К невирапину быстро развивается резистентность вирусов, поэтому его используют для лечения ВИЧ-1 инфицированных детей и взрослых только в комбинации с другими антиретровирусными средствами.

Для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку рекомендуется однократный прием во время родов в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг.

Возможные побочные эффекты: поражение печени, вплоть до развития гепатонекроза, тошнота, рвота, сонливость, диарея, боли в животе, лихорадка, утомляемость, головная боль, миалгия, рабдомиолиз, артралгия, гранулоцитопения, аллергические проявления, эозинофилия, синдром Стивенса-Джонсона, лимфоаденопатия.

Невирапин противопоказан при беременности и кормлении грудью.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** таблетки по 200 мг; диспергированные таблетки по 50 мг; 1% суспензия для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

**Эфавиренз (Efavirenz).** Относится к селективным нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ-1. Он не оказывает влияния на активность обратной транскриптазы ВИЧ-2 и на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$  ДНК-полимеразы клеток человека.

При приеме внутрь биодоступность составляет 42%. При употреблении пищи с высоким содержанием жира абсорбция может возрасти на 50%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 5 ч. В высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно 99,5-99,75%), прежде всего с альбуминам и альфа<sub>1</sub>-кислым гликопротеином. Метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P-450 с образованием гидроксированных метаболитов и последующим конъюгированием их с глюкуроновой кислотой. Эфавиренз первично

метаболизируется изоферментом CYP 2B6, а вторично – с помощью CYP 2A4, Он является субстратом для изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например фенобарбитал, рифамицин, рифабутин и др.), могут увеличивать клиренс эфавиренза, что приводит к понижению его плазменной концентрации. Подобным эффектом обладает зверобой продырявленный.

Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет от 52 до 76 ч после приема однократной дозы и 40-55ч после длительного применения. Приблизительно 14–34% радиомеченной дозы эфавиренза обнаруживается в моче и 16–61% в фекалиях. Обнаруживаемый в моче эфавиренз присутствовал главным образом в виде неактивных метаболитов, менее 1% дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Возможность перекрестной устойчивости между эфавирензом и ингибиторами протеаз низка в связи с участием разных ферментов-мишеней, а между эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы — в связи с различием участков связывания на мишени и механизмов действия.

Применяется в комплексной терапии взрослых и детей, инфицированных ВИЧ-1, чаще всего в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Основные побочные эффекты: головокружение, сонливость, депрессия, галлюцинации, суицидальные мысли, нарушение слуха и зрения, диспепсические явления, повышение активности печеночных ферментов, гематурия, артралгии, миалгии, периферические отеки, кожные сыпи, эозинофилия.

**Ф о р м ы в ы п у с к а:** таблетки по 400 мг и 600 мг; таблетки с насечкой по 200 мг; капсулы по 50 мг, 100 мг и 600 мг;

**Этравирин (Etravirine).** Является ненуклеозидным селективным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1. Непосредственно связывается

с молекулой обратной транскриптазы и блокирует РНК- и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков энзима. По сравнению с препаратами 1-го поколения реже вызывает развитие резистентности вируса иммунодефицита.

Оптимальная концентрация этравирина в крови достигается при его приеме после еды. Максимальная концентрация достигается спустя 4 часа после приема препарата. Этравирин почти полностью (99,9%) связывается с белками крови (преимущественно с альбумином - 99,6% и с альфа<sub>1</sub>-кислым гликопротеином). Метаболизируется этравирин в печени под действием микросомальных изоферментов P-450 (CYP3A4 и CYP2C9). Период полувыведения препарата составляет 30-40 ч. Выводится из организма, в основном, кишечником – 93,7% (81,2-86,4% - в неизменном виде). Почками выводится около 1-2% препарата. Показано, что пол, возраст, а также легкая печеночная недостаточность не влияют на фармакокинетику этравирина.

Назначают этравирин обязательно в составе комбинированной терапии вместе с другими антиретровирусными средствами для лечения взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, включая лиц с резистентностью к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы.

Возможные побочные эффекты: повышение кровяного давления, анемия, тромбоцитопения, периферическая нейропатия, головная боль, бессонница, парестезия, спутанность сознания, дезориентация, кошмарные сновидения, тошнота, рвота, гастроэзофагальный рефлюкс, диарея, боли в животе, метеоризм, гепатит, жировая дистрофия печени, отек лица, гипергидроз, кожная сыпь (эритематозная, макулярная или макулопапулезная), обычно появляющаяся на 2-й неделе лечения (редко позже). Сыпь исчезает через 1-2 недели на фоне продолжающейся терапии без проведения дополнительного специального лечения.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 100 мг и 200 мг.

***Рилпивирин (Rilpivirine).*** Нуклеозидный селективный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1 второго поколения. Он оказывает прямое

угнетающее действие на активность обратной транскриптазы ВИЧ-1. Это обуславливает блокаду РНК- и ДНК-зависимой активности вирусной ДНК-полимеразы. На клеточные альфа-, бета- и гамма- ДНК-полимеразы человека препарат не действует.

После приема внутрь вместе с пищей максимальная концентрация рилпивирин в крови достигается через 4 ч. При назначении препарата натощак его абсорбция уменьшалась на 40-45%. Биотрансформация рилпивирин происходит в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы цитохрома P-450. Основное количество препарата (около 85%) выделяется с калом, при этом в неизменном виде элиминируется 25% принятой дозы. С мочой выделяется примерно 6,1% препарата, в неизменной форме – менее 1%.

Рилпивирин применяется в составе комбинированной терапии при лечении ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов.

В результате проведенных исследований установлено, что при лечении пациентов с вирусной нагрузкой до 100 000 копий/мл эффективность рилпивирин и эфавиренза была сопоставимой. Однако в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной нагрузкой более 100 000 копий/мл при лечении рилпивирин чаще возникала вирусологическая неудача. Поэтому рекомендуется назначать рилпивирин для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл.

Возможные побочные эффекты: снижение аппетита, дискомфорт и боли в животе, тошнота, рвота, усталость, головокружение, головная боль, депрессия, бессонница, повышение активности трансаминаз, амилазы, липазы, угнетение кроветворения, кожные сыпи.

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение подкожной жировой клетчатки (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов и проявляется потерей подкожного жира на периферии (верхние и нижние конечности) и лицевой области, повышение уровня жировой клетчатки во

внутрибрюшинной и висцеральной областях, гипертрофию молочных желез и скопление подкожного жира в дорсоцервикальной области ("горб буйвола").

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 25 мг.

Кевра Михаил Константинович, профессор кафедры клинической фармакологии  
220116 г. Минск, проспект газеты «Звезда» д.17 кв. 225

тел. служ.2-08-27-71; тел. моб. 8029-347-27-71

Сиденко Валерия Михайловна, доцент кафедры внутренних болезней №2  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220089 г. Минск , ул. Щорса д. 11 кв. 46 Тел. моб. +375-29-773-27-71