

И. А. КАРПОВ, А. И. ВАСИЛЕНКО

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Минск БГМУ 2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. А. КАРПОВ, А. И. ВАСИЛЕНКО

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК 616.98-022-085(075.9)

ББК 55.1я73

К26

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 16.09.2020 г., протокол № 11

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. В. Голобородько; каф. детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета

Карпов, И. А.

К26 Антитретовирусная терапия : учебно-методическое пособие / И. А. Карпов, А. И. Василенко. – Минск : БГМУ, 2020. – 28 с.

ISBN 978-985-21-0678-8.

Изложены основные сведения о механизмах действия антитретовирусных лекарственных средств, формировании схем антитретовирусной терапии, показаниях к ее назначению и принципах проведения.

Предназначено для слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров.

УДК 616.98-022-085(075.9)

ББК 55.1я73

ISBN 978-985-21-0678-8

© Карпов И. А., Василенко А. И., 2020

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2020

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема: Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции.

Общее время занятий: 8 академических часов.

Начиная с открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в 1983 г., усилия ученых были постоянно направлены на обнаружение лекарства, которое могло бы излечить ВИЧ-инфекцию. Но несмотря на огромный прогресс в борьбе с эпидемией, от которой к 2015 г. пострадало не менее 75 млн человек, такое средство все еще не найдено. Тем не менее используемые в настоящее время антиретровирусные препараты (АРВП) в состоянии надежно подавить репликацию ВИЧ в организме человека, создавая условия для сохранения и восстановления иммунитета и прекращения дальнейшей передачи вируса.

Эпидемия ВИЧ-инфекции затронула население всех стран и продолжает демонстрировать свой рост в странах Восточной Европы и Центральной Азии. По состоянию на 1 января 2020 г. в Республике Беларусь 22 337 человек живут с ВИЧ, с начала эпидемии умерли более 6 тыс. человек.

Антиретровирусная терапия (АРТ) является основным компонентом помощи людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ). Начатая своевременно, она в состоянии восстановить предполагаемую продолжительность жизни человека, как если бы он никогда не был инфицирован. В наши дни современные технологии существенно ускоряют разработку новых лекарственных средств (ЛС), а усилия международных организаций, общественных движений и сообществ пациентов воздействуют на патентное регулирование, повышая доступность самых эффективных ЛС в форме дженериков. Таким образом стандарты АРТ очень быстро меняются.

Цель занятия: усвоить принципы АРТ и перспективные направления разработки новых ЛС в условиях быстро меняющихся стандартов этиотропного лечения ВИЧ-инфекции.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- основные этапы репликации ВИЧ, на которые может быть направлено действие противовирусных ЛС;
- основные цели АРТ;
- классификацию современных АРВП;
- принципы комбинирования ЛС при составлении схемы АРТ;
- показания для начала АРТ и их научное обоснование;
- возможные изменения схем АРТ;
- механизм формирования резистентности ВИЧ к АРВП;
- значение лекарственных взаимодействий и приверженности лечению;
- общие принципы АРТ.

2. Ознакомиться с инструктивно-методическими документами, регламентирующими оказание медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией.

3. Научиться:

- определять показания к началу АРТ;
- пользоваться ресурсами по анализу лекарственных взаимодействий АРВП с другими ЛС;
- обеспечивать приверженность АРТ;
- назначать схему первого ряда АРТ.

Требования к исходному уровню знаний.

Для полного усвоения темы обучающемуся необходимо повторить:

- из микробиологии, вирусологии и иммунологии: морфологию и свойства ВИЧ; методы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции; антиинфекционный приобретенный иммунитет;
- эпидемиологии: основные группы риска заражения ВИЧ, использование принципа «лечение как профилактика» в борьбе с хроническими парентеральными инфекциями;
- фармакологии: основные этапы метаболизма ЛС и понятие о лекарственных взаимодействиях.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Опишите основные этапы репликации ВИЧ.
2. Укажите основные причины неэффективности иммунного ответа в отношении ВИЧ.
3. Назовите основные группы риска заражения ВИЧ. Что означает подход «лечение как профилактика»?
4. Изложите принципы молекулярно-генетических методов исследования и их значение в диагностике инфекций.
5. Укажите основные этапы метаболизма ЛС, причины развития и виды лекарственных взаимодействий.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Назовите основные этапы репликации ВИЧ и группы АРВП, которые используются в клинической практике.
2. В чем отличия противовирусных ЛС прямого действия от иммуномодулирующих ЛС, каково их значение в лечении ВИЧ?
3. С чем связана безуспешность попыток создания ЛС, способного привести к полной элиминации ВИЧ из организма человека?
4. Назовите группы АРВП и опишите механизм их действия.
5. Как развивается резистентность ВИЧ к противовирусным ЛС?
6. Каковы основные цели АРТ?
7. Что является критерием эффективности АРТ?
8. Кому показана АРТ и почему?
9. Назовите основные принципы конструирования схемы АРТ.
10. По какому принципу схемы АРТ подразделяются на ряды?

11. В отношении каких групп пациентов формулируются отдельные рекомендации по АРТ?

12. Как и зачем производят изменения в схеме АРТ?

13. Дайте определение приверженности лечению. Какова роль приверженности для эффективности АРТ.

14. Почему необходимо отслеживать потенциальные лекарственные взаимодействия АРВП с другими ЛС? Какие для этого существуют ресурсы?

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подгруппе лентивирусов. Фактически существует два разных ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Они имеют разное географическое распространение, и чаще всего, когда говорят о ВИЧ-инфекции, имеют в виду ВИЧ-1, поскольку ВИЧ-2 редко встречается и существенно менее патогенен.

Генетические особенности ВИЧ-1 позволяют подразделять его на три группы: М (major — большой, составляющий главную часть), О (outlier — изолированный) и N (non-M non-O — не М, не О). Как понятно из названия, ВИЧ-1 группы М имеет наиболее широкое распространение и, в свою очередь, подразделяется на 10 генетически определенных субтипов: А, В, С, D, F, G, H, J, K и L. На этом разнообразии вариантов не заканчивается. При одновременном или последовательном заражении человека несколькими таксономически разными вирусами может произойти обмен их генетическим материалом, в результате чего создаются условия для появления рекомбинантного штамма ВИЧ, который в дальнейшем способен передаваться от человека человеку. Представления о генетическом разнообразии ВИЧ лежат в основе молекулярно-эпидемиологических исследований и необходимы для оценки результатов исследований резистентности ВИЧ к АРВП.

Для понимания принципов АРТ необходимо знать базовые сведения о строении ВИЧ и тех этапах репликации, на которые можно воздействовать посредством ЛС (прил. 1).

ВИЧ проникает только в те клетки, которые несут на себе CD4-рецептор и хемокиновые корецепторы CCR5 или CXCR4. В норме CD4 служит корецептором активации Т-лимфоцитов-хелперов. Для ВИЧ он является основным местом прикрепления путем связывания с вирусным гликопротеином gp120. В результате этого связывания gp120 конформаторно видоизменяется, что приводит к открытию хемокиновых корецепторов для взаимодействия.

Вирусные штаммы различаются по своей способности связываться с определенными корцепторами. Те, что связываются с CCR5, называются R5-тропными, те, что с CXCR4 — X4-тропными. После заражения и на этапе ранней инфекции доминируют R5-тропные штаммы. В связи с этим лица, у которых в результате мутации CCR5 не экспрессируются, практически не восприимчивы к ВИЧ. Как известно, существуют два случая излечения от ВИЧ — это так называемые «берлинский» и «лондонский» пациенты, у которых в результате эффективной АРТ была достигнута стабильная супрессия ВИЧ, после чего как компонент лечения гемобластозов была произведена трансплантация костного мозга от CCR5-негативных доноров. В результате у обоих пациентов развилась длительная ремиссия ВИЧ-инфекции без последующего использования АРТ, что подтверждалось невозможностью обнаружения РНК и провирусной ДНК ВИЧ в крови и тканях. ЛС, в основе действия которых лежит блокирование хемокиновых рецепторов CCR5, не позволяют R5-тропным вирусам проникнуть внутрь клетки-мишени. Однако на более поздних этапах ВИЧ-инфекции все большая часть вирусной популяции становится X4-тропной, и ВИЧ становится резистентным к ЛС, блокирующим CCR5.

После связывания с корцепторами следующий вирусный гликопротеин gp41 внедряет свою гидрофобную часть в мембрану клетки-мишени, формируя своего рода канал, через который вирусный капсид проходит внутрь. Этот процесс так называемой фузии (fusion), или слияния, может быть остановлен ЛС, блокирующими gp41, которые получили название ингибиторы слияния (ингибиторы фузии).

Проникнув внутрь капсида и сбросив с себя дополнительные белки, в цитоплазму высвобождается РНК. Происходит своего рода «раздевание» РНК, получившее название декапсидации вируса. С помощью обратной транскриптазы генетический код РНК ВИЧ переносится в ДНК.

Существующие в настоящее время противовирусные ЛС, направленные на ингибирование обратной транскриптазы, действуют на конкурентной основе (нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы — НИОТ) или используя аллостерический механизм (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — ННИОТ). Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги встраиваются обратной транскриптазой в растущую цепочку ДНК, что прекращает ее дальнейший синтез. Прежде чем стать активными, они должны быть фосфорилированы. Из-за того, что некоторые из НИОТ (в первую очередь «старые» — зальцитабин, ставудин и диданозин) могут быть утилизированы митохондриальной ДНК человека, при их длительном использовании может развиваться такое редкое осложнение, как лактатацидоз. ННИОТ ингибируют обратную транскриптазу, изменяя ее пространственную конфигурацию, связываясь по соседству с активным центром, что прекращает присоединение в нем следующего основания.

Экспериментальный нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы (НИТОТ) Ислатравир действует как непосредственный терминатор провирусной ДНК, препятствуя прикреплению нуклеотидов, и опосредованно прекращает транскрипцию, вызывая различные «поломки» в цепи ДНК.

Обратная транскриптаза — не единственный компонент, на который можно было бы оказать воздействие на этом этапе репликации. Находящийся в CD4-лимфоцитах и макрофагах фермент АРОВЕС3G является естественным противовирусным фактором защиты от ВИЧ, он вызывает гипермутации в удлиняющейся цепочке вирусной ДНК. В то же время вирусный протеин Vif связывает АРОВЕС3G, приводя к его деградации. В перспективе возможна разработка ЛС, которые будут использовать механизм, блокирующий связывание Vif и АРОВЕС3G или препятствующий димеризации функциональной и структурной субъединиц самой обратной транскриптазы.

Следующим этапом репликации является интеграция вирусной ДНК в геном клетки-мишени, которая фактически знаменует факт инфицирования человеческого организма как таковой. Процесс начинается с образования интеграционного комплекса, состоящего из провирусной ДНК, самой вирусной интегразы, других его дополнительных белков, включая ядерный локализирующий фактор Vpr. В ядре клетки происходит взаимодействие вирусной интегразы с белком LEDGF (p75), направляющим комплекс в ДНК клетки-хозяина. Там интеграна обеспечивает ковалентное встраивание цепочки вирусной ДНК в ДНК человека (вирусный трансфер). Белки клетки-хозяина, отвечающие за репарацию ДНК, фактически завершают интеграцию в нее вирусной ДНК. Существующие на сегодня ингибиторы интегразы (ИИ) блокируют трансфер вирусной ДНК. В настоящее время интенсивно изучаются новые фармакологические агенты, способные повлиять на взаимодействие вирусной интегразы с белком LEDGF (p75).

После интеграции вирусный геном может длительное время вести себя довольно латентно, а может активно экспрессироваться. Многие факторы, приводящие к активации Т-хелперов, одновременно способствуют экспрессии вирусного генома, связываясь с длинными концевыми повторами (LTR-последовательностями) ВИЧ. Для начала вирусная ДНК должна транскрибироваться в мРНК. Затем, используя органеллы клетки-хозяина, мРНК транслируется в вирусные белки. Геном ВИЧ кодирует 9 основных белков, которые подразделяют на три группы: структурные (Gag, Pol, Env), регуляторные (Tat, Rev) и дополнительные (Vpr, Vpr, Vif и Nef) (прил. 2).

Образовавшийся в результате трансляции мембранно-ассоциированный Gag полипротеин (p55) включает в себя две копии вирусной РНК, все вирусные белки и некоторые белки клетки-хозяина. Он инициирует отпочкование незрелого вириона от мембраны клетки-хозяина. Новые вирионы дозревают до своей инфектабельной формы путем «разрезания» протеиназой

молекулы белка-прекурсора gag-pol (p160) на отдельные функционально активные молекулы структурных белков (матрикс (p17), капсид (p24), нуклеокапсид (p9 и p6)). Ингибиторы вирусной протеазы (ИП) связывают ее, прекращая процесс разрезания прекурсора полипротеина Gag на функционально активные молекулы, делая вирус не способным заражать новые клетки.

Кроме разработки противовирусных ЛС прямого действия, блокирующих те или иные этапы репликации, постоянно идут исследования, направленные на обнаружение эффективных иммуномодулирующих ЛС, которые смогут или усилить естественный противовирусный иммунный ответ, или снизить восприимчивость клеток к заражению ВИЧ (прил. 1).

Актуальную информацию об исследованиях в сфере разработки и испытаний АРВП можно найти на сайте <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials>.

КИНЕТИКА ВИРУСА И ЛАТЕНЦИЯ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСНОЙ ПОПУЛЯЦИИ, МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ

После начала АРТ клетки CD4⁺ становятся защищенными от инфицирования, а уже инфицированные подвергаются деструкции. Период гибели половины популяции внеклеточного ВИЧ ($T_{1/2}$) — 56 минут. Уменьшение вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в плазме и тканях зависит от количества и степени активации находящихся в них инфицированных клеток, несущих на себе рецептор CD4 (Т-лимфоциты-хелперы, макрофаги, дендритные клетки и др.). Быстрее всего гибнут инфицированные активированные Т-лимфоциты периферической крови ($T_{1/2} = 0,7$ дня), затем частично активированные Т-лимфоциты, тканевые макрофаги и дендритные клетки, имеющие более продолжительную жизнь. В результате ВН ВИЧ стабилизируется на очень низком уровне (1–5 копий/мл), но не исчезает полностью. Это связано с наличием резервуара ВИЧ в покоящихся долгоживущих Т-лимфоцитах, ($T_{1/2} = 44$ месяца). Эти клетки инфицированы латентно, провирусная ДНК в них очень редко служит матрицей для образования новых вирионов. В связи с этим на полную эрадикацию ВИЧ в организме человека может понадобиться до 60 лет непрерывной АРТ. Таким образом, принято считать, что проблема излечения от ВИЧ найдет свое решение через ЛС, способные экспрессировать провирусную ДНК в покоящихся CD4⁺ Т-лимфоцитах, или в активизации последних.

Обратная транскриптаза ВИЧ в отличие от ДНК полимеразы страдает недостаточной способностью к исправлению ошибок при копировании матрицы, что вместе с высокой репликативной активностью (до 10 млн но-

вых вирионов ежедневно) приводит к накоплению большого количества мутаций. Таким образом, в организме инфицированного человека одновременно живет огромное количество субпопуляций вируса. Это позволяет ВИЧ ускользать от естественного иммунного ответа и делает безуспешными многолетние попытки создания вакцины.

Способность к быстрому накоплению мутаций приводит к тому, что при недостаточной скорости подавления репликации ВИЧ под воздействием АРТ в живых остаются только те вирусы, у которых появились мутации резистентности к применяемым АРВП. В результате происходит закрепление мутаций, позволяющих вирусу обойти ингибирующее воздействие определенного ЛС. Чем медленнее уменьшается ВН ВИЧ, тем больше вероятность, что такие мутации появятся. Вирусы, обладающие таким полезным для них свойством, становятся источником очередных генераций, которые будут активно размножаться в присутствии АРВП. АРТ станет не эффективной. Так происходит формирование приобретенной, или вторичной, лекарственной устойчивости ВИЧ.

В случае заражения таким резистентным к АРВП вирусом говорят о первичной, или передаваемой, резистентности ВИЧ у данного индивидуума, то есть исходной, а не сформировавшейся под воздействием АРВП.

Обсуждая устойчивость ВИЧ к тем или иным ЛС, мы говорим о генетическом пороге резистентности к ним. Чем большее количество мутаций необходимо, чтобы ЛС стало полностью неэффективным, тем выше порог резистентности. ИП/Ь, ИИ, кроме ралтегравира, имеют высокий генетический порог резистентности. «Старые» ННИОТ — эфавиренз и невирапин — имеют очень низкий порог резистентности. Всего одна мутация может сделать неэффективными оба этих ЛС. При этом некоторые мутации могут снизить чувствительность к более новым ННИОТ (рилпивирину, реже — этравирину), даже если пациент никогда их не принимал (явление перекрестной резистентности). Современные исследования показывают, что широкое вовлечение ЛЖВ в АРТ в странах с ограниченными ресурсами, где в первом ряду в подавляющем большинстве случаев использовались «старые» ННИОТ (эфавиренз и невирапин), привело к широкому распространению резистентности к этим АРВП, причем не только приобретенной, но и первичной (в некоторых странах наблюдается у более чем 10 % ЛЖВ, которым начинают АРТ). Наряду с механизмом действия эфавиренза и невирапина, к этому привели низкая приверженность лечению со стороны ЛЖВ, перебои с обеспечением АРВП и недостаточно тщательный контроль ВН ВИЧ на фоне лечения, что было связано с дефицитом врачебных кадров и лабораторного обеспечения. В связи с этим с 2018 года ВОЗ рекомендует обязательно включать в приоритетные схемы первого ряда АРТ ИИ долутегра- вир. Долутегра- вир обладает высоким генетическим порогом резистентно-

сти, существенно более низкой частотой развития неблагоприятных реакций и относительно редкими взаимодействиями с другими ЛС.

ЦЕЛИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Во многих руководствах АРТ сегодня называют высокоактивной или комбинированной. Эти названия подчеркивают отличие современных подходов по отношению к тем, которые применялись до второй половины 90-х годов прошлого века. С появлением возможности комбинировать АРВП разных классов в схеме лечения эффективность АРТ стремительно возросла. После начала высокоактивной АРТ ВН ВИЧ быстро снижается до неопределяемого уровня, происходит восстановление иммунитета и, в большинстве случаев, состояния здоровья в целом. Причем при правильном приеме эффективность схемы сохраняется на протяжении многих лет. Исследования показали, что такое лечение защищает пациентов от развития не только СПИД-маркерных, но и некоторых других заболеваний, которые ранее ассоциировались не с ВИЧ, а с другим иммунологическим дисбалансом. В 2007 году появились первые данные о том, что ЛЖВ с неопределяемой ВН ВИЧ (как минимум, менее 200 копий в мл плазмы) не передают инфекцию при незащищенных сексуальных контактах. Понадобилось еще почти 10 лет упорных и крупномасштабных исследований, чтобы доказать гипотезу $U = U$ (undetectable means untransmissible — неопределяемый равно непередаваемый). Таким образом, АРТ преследует как персональные по отношению к пациенту «клинические» цели восстановления, улучшения или недопущения ухудшения его здоровья, так и популяционную «эпидемиологическую» цель — прекращение передачи ВИЧ. Моделирование эпидемии ВИЧ с учетом принципа $U = U$ позволило сформулировать цели ЮНЭЙДС «90–90–90». Они постулируют, что при условии достижения к 2020 году подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции у 90 % всех ЛЖВ, предоставления АРТ 90 % тех, кто знает о своем позитивном статусе, и достижения неопределяемой ВН ВИЧ у 90 % тех, кто получает АРТ, к 2030 году эпидемия ВИЧ практически полностью прекратится. Это означает, что ЛЖВ, узнавшие о своем статусе ранее, будут продолжать получать АРТ, но новых случаев заболевания, включая вертикальное заражение, практически не будет, как и смертей от СПИД-маркерных заболеваний. В ожидании эффективной вакцины или появления ЛС, способных полностью эрадикаровать вирус, человечество остается на позициях эффективного использования и совершенствования существующих подходов к АРТ.

Крайне важным аспектом АРТ является приверженность пациента лечению. *Приверженность медикаментозному лечению* — это вид поведения, проявляющийся добровольным следованием предписаниям по приему ЛС

(доза, время приема, кратность, зависимость от приема пищи и пр.). Для того чтобы АРТ была эффективной, в большинстве случаев необходима высокая приверженность, оцениваемая как правильный прием не менее 95 % предписанных доз. Это на самом деле очень сложная задача из-за необходимости пожизненной АРТ.

Современные АРВП не только высоко эффективны, но и имеют по сравнению с использовавшимися ранее ЛС существенно меньше нежелательных лекарственных реакций, что повышает их переносимость и приверженность пациентов лечению. Многие схемы, применяющиеся в последние 5–10 лет, состоят из ежедневного приема всего одной таблетки комбинированного АРВП. Сегодня от пациента не требуется приема ЛС буквально «по часам», но следует интегрировать прием таблеток в рутину своей повседневной жизни с тем, чтобы принимать лекарства в одно и то же время суток внутри 3–4-часового интервала. Только некоторые из современных АРВП предписывают соблюдение строгих диетологических требований (например, прием некоторого количества жирной пищи (не менее 500 ккал) вместе с рилпивиринном).

Наряду с этим встают вопросы лечения сопутствующих заболеваний у непрерывно стареющей популяции ЛЖВ (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, дислипидемия, заболевания печени, почек, остеопороз и остеопения, психические заболевания и зависимости), сохраняющегося высокого бремени коинфекций (вирусные гепатиты В и С, туберкулез). Все это требует развития навыков оценки лекарственных взаимодействий и комплексного подхода в индивидуальном подборе схемы АРТ.

Отсутствие доступа к АРТ из-за стоимости или неэффективного механизма закупки АРВП может свести на нет все усилия по достижению ее максимальной результативности. Эта проблема особенно актуальна в странах с ограниченными ресурсами.

ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

На заре АРТ ввиду существенной токсичности и высокой стоимости АРВП показанием для ее назначения было снижение количества CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл или наличие СПИД-маркерных заболеваний. Эволюция ЛС и дальнейшие исследования, демонстрирующие преимущества более раннего начала лечения, постоянно повышали порог CD4 для начала АРТ. Наконец начатое в 2015 году мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) убедительно доказало преимущество немедленного начала АРТ у бессимптомных пациентов с CD4 более 500 кл/мкл в сравнении с группой, в которой лечение начинали при снижении CD4 ме-

нее 350 кл/мкл. Немедленно начатая АРТ не только уменьшала риск развития СПИД-маркерных заболеваний (особенно туберкулеза и неходжкинской лимфомы), но также снижала частоту и/или скорость прогрессирования других инфекционных и неинфекционных заболеваний, включая опухоли, и смертность в целом. Статистически достоверные различия между двумя группами проявились так быстро, что исследование было досрочно прекращено. Аналогичные результаты были получены в других когортных исследованиях, из которых следует упомянуть TEMPRANO, убедительно доказавшее снижение заболеваемости туберкулезом в группе пациентов из стран Южной Африки, начавших АРТ с уровнем CD4 351–800 кл/мкл.

Даже у совершенно бессимптомных пациентов с относительно высоким уровнем CD4-лимфоцитов неконтролируемая репликация ВИЧ и иммунологический дисбаланс приводят к хронической воспалительной реакции со стороны эндотелия, что ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и почек, нейрокогнитивных нарушений и многих других отклонений. Эти последствия не идут ни в какое сравнение с метаболическими эффектами длительного приема современных АРВП.

Таким образом, начиная с октября 2015 года и по настоящее время, все руководства по АРТ, включая выпущенные ВОЗ, рекомендуют немедлительное начало АРТ всем ЛЖВ вне зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. В Республике Беларусь стратегия «лечить всех» была внедрена в начале 2018 года.

ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Основным принципом формирования схемы АРТ является включение в нее АРВП, являющихся представителями не менее двух классов с разными механизмами действия, что позволяет надежно подавить репликацию ВИЧ. В связи с тем, что первыми появились НИОТ, а ИП и ННИОТ позднее, исторически сложился подход комбинирования двух НИОТ с третьим АРВП из других групп. Особенно многообещающими являются схемы, в состав которых входят ИИ — они высоко эффективны, имеют наиболее безопасный профиль, очень высокий генетический порог резистентности (кроме ралтегравира) и относительно небольшое количество лекарственных взаимодействий (кроме элвитегравира/кобицистата).

Представления об эффективности тех или иных АРВП и схем АРТ формировались на основе исследований, которые проводились и проводятся по тем же принципам, что и для других ЛС. На сегодня накоплено достаточно данных об эффективности схем из двух АРВП (например, НИОТ ламивудин + ИИ долутегравир). Возможно использование схем без НИОТ

у пациентов с устойчивостью ВИЧ к этому классу АРВП или с их непереносимостью (например, комбинация ИП/б + ИИ). Активно изучаются схемы, в том числе на основе новых инъекционных форм продленного действия, которые также не содержат НИОТ для АРТ-наивных (то есть не получавших АРТ ранее) пациентов — ИИ каботегравир + ННИОТ рилпивирин. Есть ряд схем из двух АРВП, на которые можно перейти у АРТ-наивных пациентов после достижения вирусной супрессии (неопределяемой ВН), например ламивудин + лопинавир/ритонавир (или дарунавир/ритонавир). Эффективность схем из двух АРВП, в том числе не содержащих НИОТ, постоянно изучается, некоторые из них являются рекомендованными для использования в клинической практике, некоторые используются только как «терапия спасения» (от англ. salvage therapy).

В первую очередь подходы к АРТ зависят от возраста. АРТ у детей в разных возрастных и/или весовых категориях и АРТ у взрослых представлены в разных разделах международных руководств и национальных протоколов. Для каждой возрастной категории детей и для взрослых руководства по АРТ подразделяют схемы на ряды: первый, второй и третий. Это означает, что АРТ-наивные пациенты начинают лечение одной из схем первого ряда. Эти схемы обычно подходят для большинства пациентов, имеют наилучший профиль токсичности (то есть наименьшую частоту развития нежелательных реакций при применении, включая долговременные метаболические эффекты), требуют однократного приема в день и могут поставяться в виде комбинированного АРВП в одной таблетке (капсуле). Важным фактором является доступность схем первого ряда. Их стоимость должна позволять применять их у подавляющего большинства пациентов. Схемы первого ряда часто подразделяют на приоритетные и альтернативные. Иногда выделяют подкатегорию допустимых схем первого ряда.

Приоритетные схемы (или одна схема) — это лучший выбор для большинства пациентов. В странах, где исследование резистентности ВИЧ перед началом лечения невозможно у всех пациентов по экономическим и/или логистическим соображениям, приоритетные схемы должны быть гарантированно эффективными. *Альтернативные* — это несколько схем, к которым нужно прибегнуть, если применение приоритетной схемы почему-то противопоказано. В истории АРТ, наверное, самым частым поводом для использования альтернативных схем была беременность во время начала АРТ или возможная в ближайшей перспективе (так называемый детородный потенциал). Длительное время существовали опасения по поводу нарушения развития нервной трубки у плода при использовании эфавиренза, основанные на экспериментах на животных. Затем более высокая частота этого нарушения развития была обнаружена у детей, чьи матери принимали долутегравир ко времени зачатия. Однако в обоих случаях более длительное наблюдение и

накопление данных о частоте аномалии развития в сопоставлении с популяцией в целом меняло представление о тератогенности этих АРВП.

К назначению *допустимых схем* первого ряда прибегают, когда ни приоритетные, ни альтернативные не могут быть использованы по некоторым причинам. Обычно допустимые схемы менее удобны из-за большего количества таблеток, кратности приема или высокой стоимости.

Если в результате использования схемы первого ряда не удастся достичь вирусологической супрессии или после ее достижения через какое-то время ВН ВИЧ снова определяется в двух и более последовательных исследованиях, говорят о вирусологической неудаче лечения. В этом случае переходят к схемам второго ряда. Здесь выбор схемы зависит от того, какие АРВП применялись в первой схеме. В случае, если тест на резистентность ВИЧ выполнить невозможно, схему второго ряда выбирают эмпирически согласно имеющимся рекомендациям, меняя не менее двух АРВП в схеме (по одному с каждым механизмом действия). При этом учитывают переносимость АРВП в прошлом, сопутствующие заболевания и состояния. При доступности теста возможна замена одного АРВП в зависимости от полученного профиля резистентности ВИЧ. В новой схеме должно быть не менее двух полностью активных АРВП, то есть без мутаций лекарственной устойчивости, определяющих любую степень резистентности.

Соответственно, если схема второго ряда начинает демонстрировать вирусологическую неэффективность, переходят к схеме третьего ряда. Выбор этой схемы будет зависеть от всего анамнеза АРТ, но ее качественный подбор без теста на резистентность практически невозможен, особенно в странах с ограниченными ресурсами, где спектр доступных АРВП не так велик. При ближайшем рассмотрении схемы второго и третьего рядов могут быть перечислены среди допустимых схем первого ряда. Обычно их стоимость значительно выше, чем приоритетных и даже альтернативных схем.

Прежде чем констатировать вирусологическую неудачу, необходимо оценить реальную приверженность пациента лечению. Иногда интервенция в приверженность позволяет снова достичь неопределяемой ВН ВИЧ, и переход на схему следующего ряда не требуется. Если причины низкой приверженности не будут раскрыты, то все последующие менее доступные схемы второго и третьего рядов также не продемонстрируют эффективность.

Таким образом, крайне важно поддерживать приверженность пациентов лечению и бесперебойное обеспечение АРВП. Любые перерывы в лечении значительно повышают риск вирусологической неудачи АРТ в результате накопления все большего количества мутаций резистентности. В ряде случаев это не только негативно скажется на прогнозе для конкретного индивидуума, но и станет поводом для заражения первично-резистентным ВИЧ других людей.

Обычно все рекомендации по АРТ в том или ином виде содержат подразделы, посвященные лечению ЛЖВ с коинфекциями (вирусный гепатит В, туберкулез), беременностью, а также детей и подростков. Успехи в профилактике вертикальной передачи ВИЧ привели к невероятному сокращению популяции детей с ВИЧ, особенно в индустриальных странах. Это безусловно позитивное достижение в то же время является препятствием для проведения достаточно масштабных клинических исследований эффективности АРТ у детей, особенно первых трех лет жизни. Малые потребности в лечении не стимулируют фармацевтические компании к разработке детских лекарственных форм. В результате новые АРВП с большим опозданием приходят в педиатрическую практику.

ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ: ПОКАЗАНИЯ И ВИДЫ МОДИФИКАЦИЙ

Выделяют три вида изменений схемы АРТ: модификация, оптимизация и переход на следующий ряд.

Модификация — это замена в схеме одного АРВП, которая проводится при развитии нежелательных эффектов от его приема. Чаще всего это происходит в начале АРТ или при переходе на схему следующего ряда. Важно отметить, что современные АРВП существенно менее токсичны, чем применявшиеся ранее. Однако все они с разной частотой вызывают нежелательные лекарственные реакции разной интенсивности, вплоть до угрожающих жизни. Большинство нежелательных реакций проходят сами собой в течение нескольких дней или недель приема АРТ. Это касается в первую очередь диспептических проявлений от приема многих НИОТ и ИП (тошнота, боли в эпигастрии, реже — жидкий стул), а также нейропсихических нежелательных эффектов широко применяемого эфавиренза (головокружение, красочные сновидения, депрессия, изменение поведения). Существуют способы уменьшить интенсивность этих реакций до периода их полного исчезновения (ограничение в диете определенных пищевых продуктов со слабительным эффектом, прием эфавиренза строго натощак перед отходом ко сну). Но если нежелательные эффекты сохраняются и мешают индивидууму жить его нормальной жизнью, он в конечном итоге будет принимать АРВП нерегулярно или совсем откажется от их приема.

Многие АРВП способны вызвать кожные реакции гиперчувствительности. Обычно, когда подобные реакции возникают при приеме других жизненно важных ЛС, врач немедленно их отменяет и назначает другое лечение параллельно с приемом противоаллергических ЛС. В отношении АРВП, в особенности в странах с ограниченными ресурсами, используется другая тактика. При нетяжелых реакциях гиперчувствительности, то есть

не сопровождающихся лихорадкой и/или вовлечением слизистых, назначают противоаллергические ЛС, приостанавливают всю АРТ или только прием АРВП, с которым реакция наиболее вероятно связана (невирапин, эфавиренз, долутегравир), и затем возобновляют лечение теми же АРВП, постепенно вводя их в схему и оценивая переносимость каждые 2–5 дней. Исключение составляют абакавир и, зачастую, невирапин. При развитии кожной реакции в течение первых 6 недель приема абакавира АРТ приостанавливают и от дальнейшего использования данного ЛС отказываются раз и навсегда. Невирапин больше не назначают, если кожная реакция гиперчувствительности сопровождается биохимическими признаками развития гепатита. В большинстве случаев эти реакции гиперчувствительности связаны с восстановлением иммунитета при начале приема АРВП, в дальнейшем они ослабевают и исчезают. Проблемной является популяция пациентов, которые имеют поливалентную медикаментозную, а зачастую и пищевую аллергию. У них реакции могут быть связаны не только с самим действующим веществом в составе ЛС, но и с другими компонентами препарата. Обычно восстановление иммунитета обостряет эту патологию, что крайне негативно влияет на приверженность АРТ, так как она однозначно ухудшает качество жизни таких пациентов.

Следующим видом изменения схемы АРТ является *оптимизация*, которая проводится, когда становятся широкодоступными АРВП с лучшим профилем токсичности или комбинированные АРВП, позволяющие уменьшить количество приемов или таблеток. Это особенно ярко может быть проиллюстрировано эволюцией НИОТ, от многих из которых уже полностью отказались (зальцитабин, ставудин, диданозин). Планируя оптимизацию схемы, пациенту с неопределяемой ВН ВИЧ объясняют необходимость перехода на другую схему АРТ с более безопасными с точки зрения долговременных нежелательных эффектов компонентами. Сейчас в составе НИОТ основания схемы стараются по возможности избегать назначения зидовудина при отсутствии противопоказаний к тенофовиру дизопроксилу фумарату (TDF). Следующим шагом станет переход с TDF на другое пролекарство — тенофовира алафенамид (TAF), которое не обладает негативным влиянием на функцию почек и плотность костной ткани, в отличие от TDF. Оптимизация АРТ должна происходить только после получения информированного согласия пациента. Как это ни парадоксально, некоторые пациенты с хорошей переносимостью лечения не соглашаются на прием более новых и безопасных АРВП, опасаясь развития у себя непредвиденных неблагоприятных реакций.

ФАРМАКОДИНАМИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Знание особенностей фармакодинамики и фармакокинетики АРВП, учет лекарственных взаимодействий исключительно важны. Если в результате неправильного приема или комбинирования АРВП с другими ЛС противовирусная эффективность окажется недостаточной, лечащий врач и пациент узнают об этом через 1–3 месяца при контроле ВН ВИЧ. Ценой ошибки может стать развитие лекарственной устойчивости ВИЧ к использовавшимся АРВП, отсутствие восстановления иммунитета, что особенно важно у пациентов с глубоким иммунодефицитом и оппортунистическими заболеваниями, когда нет времени на оценку эффективности разных режимов.

Аддитивный токсический эффект АРВП и других ЛС приводит к развитию тяжелых нежелательных эффектов или симптомов передозировки, что может подорвать доверие пациента к врачу и/или АРТ и даже спровоцировать отказ от лечения. В контексте пожизненного лечения ВИЧ-инфекции и многих других соматических и психических заболеваний это негативно скажется на прогнозе для пациента и сократит продолжительность его жизни. Примером аддитивного токсического воздействия может служить угнетение костномозгового кроветворения при совместном использовании зидовудина и ганцикловира.

Совместное использование АРВП и других ЛС может также снизить активность последних (антагонистическое взаимодействие). Причем это иногда касается целых групп препаратов или наиболее часто используемых представителей. Так, например, эффекты карбамазепина снижаются при совместном приеме со всеми ННИОТ, ИП/р и ИИ, за исключением дарунавира/ритонавира. Эффективность варфарина снижается при совместном использовании с бустированными ИП и может непредсказуемо меняться при сочетании с эфавирензом или невирапином.

Сегодня существует множество онлайн ресурсов, позволяющих оценить лекарственные взаимодействия АРВП с другими ЛС:

- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>;
- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>;
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

Этой проблеме посвящены целые разделы руководств по АРТ авторитетных национальных и международных организаций:

- ВОЗ — <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>;
- Европейского клинического общества по СПИД (EACS) — https://www.eacsociety.org/files/eacs_guidelines_2019_rus.pdf;
- Департамента здравоохранения США (US DHHS) — <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0> и других.

Будучи нацеленной на пожизненный прием, АРТ в настоящее время практически не имеет парентеральных форм ЛС. Исключение составляет зидовудин, у которого есть форма для внутривенного введения, используемая для профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ (у женщины в родах

или у ребенка с состояниями, препятствующими энтеральному кормлению). Ингибитор фузии энфувиртид для ежедневного подкожного введения не используется из-за высокой стоимости и неблагоприятных местных эффектов после инъекции. В ближайшей перспективе будут разработаны АРВП для парентерального введения с длительным эффектом (1–3 месяца, а возможно, и больше для имплантируемых устройств). Таким образом, для эффективности используемых в настоящее время АРВП исключительно важны полные растворение и абсорбция содержимого таблеток и капсул. Эффективность многих из них может быть существенно компрометирована при разрушении таблетки или вскрытии капсулы (например, лопинавира/ритонавира). Поэтому пациентам в тяжелом общем состоянии, при кормлении через зонд или с затруднением глотания в большинстве случаев оптимально назначение жидких лекарственных форм (суспензии, сиропы, растворимые таблетки), используемых в педиатрической практике.

Пища сама по себе может существенно влиять на биодоступность ряда АРВП. Из широко используемых особого упоминания заслуживает эфавиренз, чья биодоступность и пиковая концентрация в плазме значительно возрастают после приема ЛС на «сытый» желудок, особенно после пищи, богатой жирами. Вместе с этим значительно усиливаются нежелательные эффекты со стороны ЦНС, поэтому эфавиренз рекомендуют принимать поздно вечером, не менее чем через два часа после еды, перед отходом ко сну. Часто необоснованное широкое использование антацидов может существенно снизить биодоступность многих АРВП, требующих для своего растворения кислой среды в желудке (многие ИП/р, в особенности атазанавир, а также рилпивирин, долутегравир).

Распределение ЛС в организме и достижение ими конкретных мишеней имеет множество вариаций в зависимости от состояния организма (гипоальбуминемия при циррозе или истощении), особенностей «забарьерных локализаций» («побег» резистентного штамма ВИЧ в ЦНС из-за субоптимальных концентраций АРВП). Иногда распределение в определенных тканях вызывает особенный интерес. Например, достижение защитной концентрации АРВП в слизистой генитального тракта и прямой кишки в контексте их использования с целью предэкспозиционной профилактики происходит по-разному у мужчин и женщин, что требует разных режимов приема. Другим примером могут служить особенности распределения и метаболизма некоторых АРВП в организме беременных, что ограничивает их применение или влияет на дозирование (невозможность назначения лопинавира/ритонавира один раз в сутки).

Метаболизм АРПВ имеет решающую роль в их эффектах и взаимодействиях. Большинство АРВП, кроме НИОТ, являются субстратами ферментов системы цитохрома. Таким образом, ингибирование этих ферментов приводит к более длительной элиминации ЛС из организма. На этом осно-

ван довольно оригинальный принцип «бустирования», то есть усиления действия одного ЛС другим, которое или обладает противовирусной эффективностью, но в качестве бустера используется в субтерапевтических дозах (ритонавир), или вообще такой противовирусной активностью не обладает (кобицистат). Ритонавир и кобицистат ингибируют ферменты СУР3А4, что в желудке приводит к более высокой биодоступности АРВП, а в печени — к удлинению периода их полувыведения. Комбинирование ряда ИП с ритонавиром или кобицистатом, элвитегавира с кобицистатом значительно стабилизировало концентрацию ИП и элвитегавира на протяжении суток, уменьшило требования по отношению к приему пищи, количество используемых таблеток и кратность приема, снизило зависимость от индивидуальных особенностей обмена и влияние нарушений в регулярности приема на противовирусную эффективность ЛС.

Большинство НИОТ элиминируются почками. В контексте старения популяции ЛЖВ, более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, большой распространенности хронических вирусных гепатитов В и С хронические заболевания почек для ЛЖВ крайне актуальны. В ходе оказания медицинской помощи ЛЖВ необходимо контролировать уровень креатинина и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации как минимум каждые полгода, а также при развитии новых заболеваний и состояний. Большинство НИОТ требуют коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации, а от использования наиболее нефротоксичного ЛС — TDF — следует отказаться, если устанавливается диагноз хронического заболевания почек. Необходимость коррекции дозы может привести к отмене комбинированного АРВП, так как дозы его компонентов чаще всего меняются диспропорционально, и пациенту потребуются принимать каждый компонент по отдельности в таблетках или жидких формах. Нарушение экскреции через желчевыводящие пути при тяжелых заболеваниях печени лимитирует использование некоторых АРВП при циррозе печени классов В или С по Чайлду–Пью (эфавиренз, абакавир и другие).

ВЫВОДЫ

Основные принципы АРТ:

1. Начало показано всем ВИЧ-позитивным пациентам, получившим консультацию об АРТ и давшим информированное согласие на ее проведение.
2. Пожизненное непрерывное использование.
3. Выбор схемы на основе существующих рекомендаций с учетом особенностей пациента.

4. Постоянная поддержка приверженности пациента лечению (оценка существующих препятствий оптимальной приверженности и решение совместно с пациентом существующих медико-социальных проблем).

5. Лабораторный контроль эффективности на основе исследования ВН ВИЧ (оценка количества CD4+ лимфоцитов носит косвенный характер, используется в большей степени для определения риска развития оппортунистических заболеваний и потребности в их профилактическом лечении).

6. Оценка лекарственных взаимодействий с другими ЛС, принимаемыми пациентом.

7. Коррекция схемы лечения при необходимости (замена АРВП при развитии неблагоприятных побочных реакций или лекарственных взаимодействий, оптимизация схемы при появлении новых ЛС или их комбинированных форм, замена схемы при ее вирусологической неэффективности).

Суммируя все вышеизложенное, можно сказать, что проведение АРТ как одного из видов фармакотерапии требует постоянного накопления и актуализации знаний о действии каждого из АРВП и их комбинаций. Подбор эффективной схемы — с наилучшей переносимостью, учитывающей потребности пациента, — зачастую требует высокого профессионализма.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите основные группы АРВП, широко используемые в клинической практике:

- а) ИП;
- б) ингибиторы нуклеазы;
- в) ИИ;
- г) ННИОТ;
- д) ингибиторы прикрепления.

2. Начало АРТ показано:

- а) при CD4 < 200 кл/мкл;
- б) при CD4 < 500 кл/мкл;
- в) при любом количестве CD4, если развились СПИД-маркерные заболевания;
- г) всем ВИЧ-позитивным пациентам вне зависимости от количества CD4 и клинических проявлений болезни;
- д) ВИЧ-экспонированным новорожденным.

3. Укажите принципы, на которых основано создание схемы АРТ:

- а) в схему должны входить не менее двух активных АРВП, принадлежащих к группам с различным механизмом действия;
- б) в схему обязательно должны входить два НИОТ;

в) пациент должен изменить свой образ жизни, если этого требует прием АРПВ;

г) схема должна гармонично интегрироваться в повседневную жизнь пациента;

д) большинство пациентов принимают индивидуально подобранные схемы.

4. Укажите виды изменений, которым могут подвергаться схемы АРТ:

а) переход с первого ряда на второй;

б) переход с третьего ряда на второй;

в) модификация;

г) оптимизация;

д) эскалация.

5. Приверженность лечению — это поведение, постоянно проявляющееся:

а) приемом лекарств в указанное время;

б) приемом лекарств в назначенных дозах;

в) приемом лекарств с соблюдением диетологических требований;

г) регулярным посещением врача для проведения клинико-лабораторного контроля;

д) все, перечисленное выше.

Ответы: 1 — а, в, г; 2 — г; 3 — а, г; 4 — а, в, г; 5 — д.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Инфекционные болезни* : учеб. для студентов мед. вузов / Шувалова Е. П. [и др.]. 7-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург : Спецлит, 2015. 727 с.
2. *Инфекционные болезни* : учеб. для студентов высших мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации / под ред. О. А. Голубовской. Киев : Медицина, 2014. 784 с.
3. *Электронный учебно-методический комплекс по дисциплине «Инфекционные болезни»* для студентов, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело» и 1-79 01 02 «Педиатрия». Режим доступа : <http://student.bsmu.by>. Дата доступа : 02.05.2020.

Дополнительная

4. *Избранные лекции по ВИЧ-инфекции* / под ред. В. В. Покровский. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 512 с.
5. *ВИЧ-инфекция и СПИД* : клинические рекомендации [Электронный ресурс] / под ред. В. В. Покровского. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 112 с. Режим доступа : <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439005.html>. Дата доступа : 02.05.2020.
6. *ВИЧ 2014/15* [Электронный ресурс] / под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокштро. Режим доступа : <https://www.hivbook.com/wp-content/uploads/2016/04/hivbook-2015-russian-1.pdf>. Дата доступа : 02.05.2020.
7. *Рекомендации EACS 10.0* [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.eacsociety.org/files/eacs_guidelines_2019_rus.pdf. Дата доступа : 02.05.2020.

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ**

Таблица 1

Противовирусные ЛС прямого действия

Этап репликации		Группа	Название (коды)
Вход в клетку-мишень	Контакт (аттачмен)	—	<i>Гепарин, сульфат декст-рана</i>
	Связывание gp120 с CD4	Ингибиторы прикрепления	Ibalizumab-uiyk (моноклональные антитела), Fostemsavir . CV-N, PRO 542, BMS 806, CADA, PRO 2000
	Связывание с хемокиновыми рецепторами	Лиганды CCR5 рецепторов	Maraviroc , TAK 779, SCH-D, PRO 140 (<i>leronlimab — моноклональные антитела</i>), <i>Vicriviroc</i>
		Лиганды CXCR4 рецепторов	<i>Plerixafor, AMD 070</i>
	Слияние вирусного капсида с мембраной клетки-мишени	Ингибиторы слияния	Enfuvirtide , <i>Albuvirtide</i>
Обратная транскрипция РНК ВИЧ в провирусную ДНК	НИОТ	Zidovudine, Lamivudine, Emtricitabine, Abacavir, Tenofovir disoproxil fumarate, Tenofovir alafenamide, Elvucitabine	
	ННИОТ	Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine, Etravirine, Doravirine, Dapivirine VR (VR — вагинальное кольцо)	
	НИТОТ	Islatravir	
	Ингибиторы Vif	—	
	Ингибиторы димериза-	—	

	ции обратной транскриптазы	
--	----------------------------	--

Окончание табл. 1

Этап репликации		Группа	АРВП
Интеграция провирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина		Ингибиторы трансфера вирусной ДНК	Raltegravir, Doluregravir, Elvitegravir/cobicistat, Bictegravir, Cabotegravir, MK-2048, BI 224436
		Ингибиторы взаимодействия интегразы с LEDGF/p75	—
		Эксцизия фрагментов интегрированной ДНК с использованием методик CRISPR-Cas9	—
Производство вирусных частиц	Транскрипция	Ингибирование опосредованного Rev синтеза вирусной РНК	<i>ABX464</i>
	Сборка дочерних вирионов	Ингибиторы созревания	<i>BMS-955167</i>
	Отпочкование дочерних вирионов	—	—
	Образование структурных белков из белка-прекурсора	ИП	Atazanavir/b, Darunavir/b, Lopinavir/r, Tiplranavir

Таблица 2

Иммуномодулирующие ЛС

Группа ЛС	Механизм действия	АРВП
Антитела широкого спектра	Связывание консервативных эпитопов, характерных для большинства штаммов ВИЧ-1	<i>3BNC117 и 10-1074 Elipovimab (GS-9722)</i>
Ингибиторы деацетилирования гистонов	Сокращение резервуара латентной инфекции	<i>Romidepsin</i>
ИЛ-7 и ИЛ-21	Модулирование Т-клеточного иммунного ответа	—
Модифицирующие геном человека	Модификация восприимчивости к ВИЧ на генетическом уровне	<i>Цинк-пальцевая нуклеаза (прекращение экспрессии CCR5/CXCR4), рибозимы (деградация вирусной РНК), аптамеры (связывание вирус-</i>

		<i>ных протеинов), РНК-интерференция</i>
Терапевтические вакцины	Усиление противовирусного иммунного ответа	—

Примечания: 1. В таблицах курсивом указаны ЛС, находящиеся на стадии разработки или изучения противовирусного действия.

2. Жирным шрифтом выделены классы АРВП, использующиеся в клинической практике; указаны АРВП, применяющиеся ко времени издания учебно-методического пособия; ЛС, которые не попали в клиническую практику, пройдя испытания, или те из них, от которых уже отказались после периода использования, в таблицах не упоминаются.

3. /b — Boosted — бустированный, то есть усиленный ритонавиром (/r) или кобицистатом (/c).

ФУНКЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ ВИЧ

Ген	Функция
Gag	Мембранно-ассоциированный полипротеиновый комплекс, содержащий все предшественники вирусных белков и две копии вирусной РНК, обеспечивает высвобождение незрелого вируса из клетки-хозяина
Pol	Содержит предшественники протеиназы, обратной транскриптазы, интегразы, РНК-азы
Env	Синтезируется в результате экспрессии мРНК в эндоплазматическом ретикулуме, является предшественником gp120 и gp41
Tat	Трансактиватор транскрипции
Rev	Позволяет несплайсированному вирусному геному выйти из ядра в цитоплазму
Nef	Снижает количество CD4- и МНС-рецепторов I класса, угнетая активацию Т-хелперов и способствуя инфектабельности ВИЧ
Vif	Подавляет защитный фактор клетки-хозяина АРОВЕС3G
Vpr	Облегчает перенос вирусного генома в ядро клетки-хозяина
Vpu	Снижает количество CD4-рецепторов, увеличивая высвобождение вируса (отсутствует у ВИЧ-2)

Примечание: МНС — главный комплекс гистосовместимости.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Жизненный цикл ВИЧ и механизм действия антиретровирусных препаратов	5
Кинетика вируса и латенция на фоне антиретровирусной терапии, разнообразие вирусной популяции, механизм формирования резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.....	8
Цели антиретровирусной терапии.....	10
Показания к началу антиретровирусной терапии.....	11
Принципы формирования схем антиретровирусной терапии	12
Изменение схемы антиретровирусной терапии: показания и виды модификаций	15
Фармакодинамика, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия.....	16
Выводы.....	19
Самоконтроль усвоения темы.....	20
Список использованной литературы.....	22
Приложение 1	23
Приложение 2	26

Учеб дание

Карпов Игорь Александрович
Василенко Анна Ивановна

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 18.11.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,4. Тираж 40 экз. Заказ 537.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0678-8



9 789852 106788