

И. Н. Вальчук, М. А. Шилова, Т. Е. Дороженкова, Г. Н. Чистенко

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПРЕДЭКСПОЗИЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Определены основные закономерности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь. Продемонстрирована умеренная эффективность антиретровирусных лекарственных средств, применяемых для предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции в группах высокого риска заражения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемический процесс, антиретровирусные лекарственные средства, предэкспозиционная профилактика, Трувада, Тенофовир, Эмтрицитабин.

I. N. Valchuk, M. A. Shylava, T. E. Dorozhenkova, G. N. Chistenko

EPIDEMIC PROCESS OF HIV-INFECTION AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL OVERVIEW OF THE DRUGS, WHICH ARE USED FOR A PRE-EXPOSURE PREVENTION

This article identifies the basic features of the epidemic process of HIV-infection in the Republic of Belarus. It also demonstrates a moderate efficacy of antiretroviral drugs, which are used for pre-exposure prevention of HIV-infection in high-risk groups.

Keywords: HIV-infection, epidemic process, antiretroviral drugs, pre-exposure prevention, Truvada, Tenofovir, Emtricitabine.

На сегодняшний день проблема ВИЧ/СПИДа представляет собой сложный социально-экономический, общественно-культурный, медицинский феномен, требующий многомерной ответной стратегии. В 2015 году в мире насчитывалось 36,7 миллионов людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, из них 2,1 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в том же году. По данным ЮНЭЙДС (объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД) к регионам, где

продолжает быстро распространяться эпидемия ВИЧ, относятся страны Восточной Европы и Центральной Азии, причем 15% новых заболеваний ВИЧ приходятся совокупно на Белоруссию, Казахстан, Молдавию, Таджикистан, Украину [1, 6].

В 2016 году в Беларуси было выявлено 2391 ВИЧ-инфицированных (2015 г. — 2305), показатель заболеваемости составил 25,2 случаев на 100 тысяч населе-

ния (2015 г. — 24,3 случая). По состоянию на 01.01.2017 года в Беларуси количество людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составило 17260 человек. Всего к январю текущего года в Республике зарегистрировано 22218 человек, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил 181,7 сл. на 100 тысяч населения.

Цель работы — проанализировать современную эпидемическую ситуацию заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Республики Беларусь, а также оценить состояние проблемы использования антиретровирусных лекарственных средств для предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции на основании данных систематического обзора и мета-анализа, представленных в Cochrane Collaboration Library.

Материалы и методы

Материалом эпидемиологического исследования явились данные статистических сборников о заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь, форма государственной статистической отчетности №6 «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях». Данные систематического обзора и мета-анализа, представленные в Cochrane Collaboration Library.

Для анализа уровня, динамики и структуры заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией и оценки эффективности лекарственных средств, применяемых для антиретровирусной предэкспозиционной профилактики, использовали аналитические приемы эпидемиологической диагностики, статистический и фармакоэпидемиологический анализ. Электронные базы данных создавались и обрабатывались в программе Microsoft Excel 7.

Результаты и обсуждение

С момента начала регистрации случаев ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь (1987 г.) общее число ВИЧ-инфицированных лиц достигло к 2017 году 22218 случаев

(показатель превалентности в 2016 году составил 181,7 на 100000 населения) (рисунок 1).

Временной интервал с 1997 по 2008 годы характеризовался тем, что ежегодно выявлялось до 1000 новых случаев ВИЧ-инфекции среди населения Республики. В период с 2009 по 2014 годы количество вновь выявляемых случаев колебалось от 1000 до 2000. В 2015–2016 годах число регистрируемых случаев ВИЧ-инфекции превысило отметку в 2000 и составило 2083 и 2391 случая соответственно.

При анализе многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией было установлено, что в анализируемом временном интервале с 2001 по 2016 годы среднемноголетний показатель заболеваемости в Республике составил $12,33 \pm 0,36$ случаев на 100000 населения. Минимальный уровень заболеваемости не превышал 5,78 случаев (2006 г.), максимальный достигал 25,2 случая на 100000 населения (2016 г.). Весь анализируемый период характеризовался выраженной многолетней эпидемической тенденцией к росту заболеваемости со средним темпом прироста 9,88% ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Территориальное распределение случаев ВИЧ-инфекции в 2016 году явилось традиционным для этой нозологической формы. Максимальное количество ВИЧ-инфицированных было выявлено в Гомельской области и г. Минске (39% и 21% соответственно). Суммарно на указанные регионы приходилось 60% от общего количества случаев заболевания в Республике. Для сравнения в 2015 Гомельская область и г. Минск составили — 59% (25% и 34% соответственно). Если высокая представленность Гомельской области в региональной структуре, обусловлена последствиями вспышки ВИЧ-инфекции в г. Светлогорске в 90-е годы, то заболеваемость в столичном регионе, наряду с другими факторами, обусловлена внедрением новых тест-систем для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, а также распространением в 2015 году нового синтетического инъекционного наркотического средства с коротким периодом полувыведения (рисунок 3).

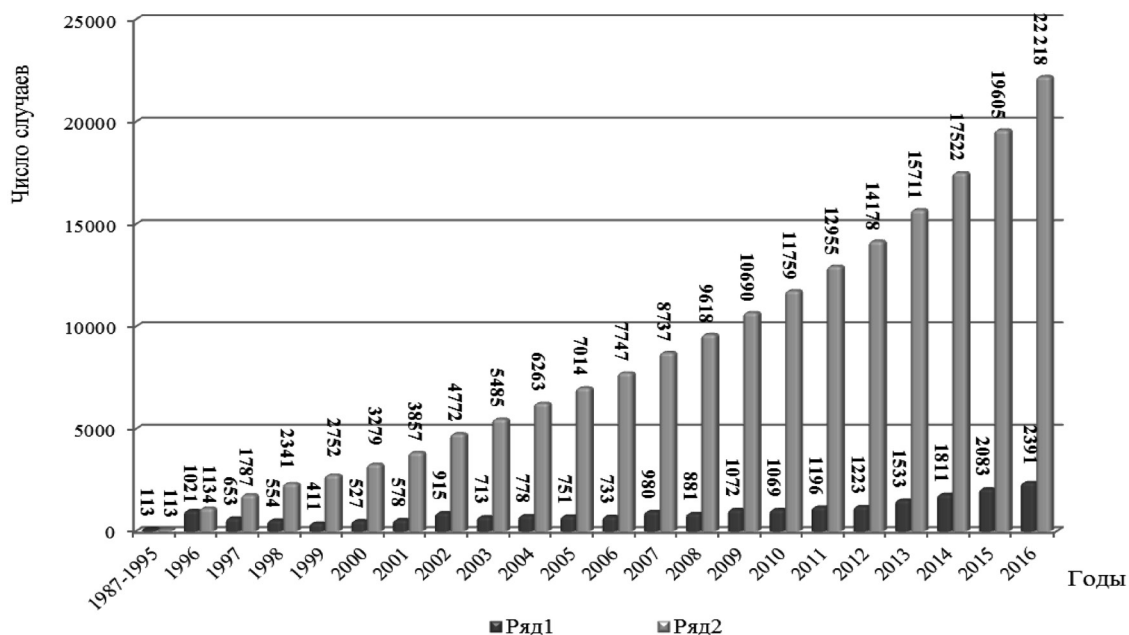


Рис. 1. Динамика регистрации случаев ВИЧ-инфекции в Беларуси (ряд 1 — число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции; ряд 2 — общее число ВИЧ-инфицированных лиц)

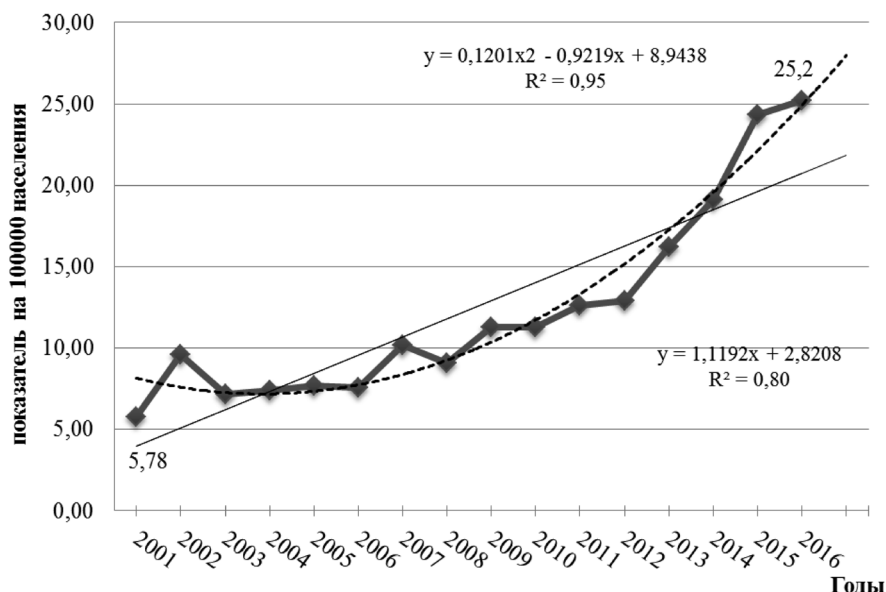


Рис. 2. Многолетняя динамика и эпидемическая тенденция заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Республики Беларусь

Гендерные различия в структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией в последние годы минимизируются. Однако сохраняется преобладание мужчин, удельный вес которых с 2010 по 2016 годы колебался от 52,3% до 62,3%, на долю ВИЧ-инфицированных женщин приходилось 37,7–47,7% в общей структуре заболеваемости. Такие различия обусловлены рядом факторов, в числе которых более широкое распространение инъекционной наркомании и большая подверженность мужчин воздействию поведенческих факторов риска. Среди путей передачи в истекшем году превалировал половой (72,8%), доля парентерального пути передачи ВИЧ не превысила 25,1%.

Несмотря на реализацию в Республике информационных и образовательных программ, направленных на изменение поведения населения, в первую очередь его уязвимых групп, сохраняется высокая активность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, на фоне отсутствия доступных средств специфической профилактики. В сложившейся ситуации, особый интерес вызывают противовирусные лекарственные средства (ЛС), при-

меняемые для предотвращения заражения и лечения ВИЧ-инфекции.

Антиретровирусная терапия (АРВ-терапия) преследует следующие цели:

1. *Клинические* направлены на увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества.
2. *Вирусологические* — на снижение вирусной нагрузки до минимального уровня (неопределяемого современными методами, т. е. < 20–50 копий/мл) и удержание ее на этом уровне в течение длительного времени.
3. *Иммунологические* — на восстановление функции иммунной системы.
4. *Терапевтические* — на составление комбинированных схем лечения, для достижения клинического, вирусологического, иммунологического эффектов, снижение риска побочных эффектов и повышение компетентности пациентов.
5. *Эпидемиологические* — на снижение вертикальной и горизонтальной трансмиссии ВИЧ здоровым людям.

Ниже представлена современная классификация лекарственных средств, применяемых для АРВ-терапии (рисунок 4).

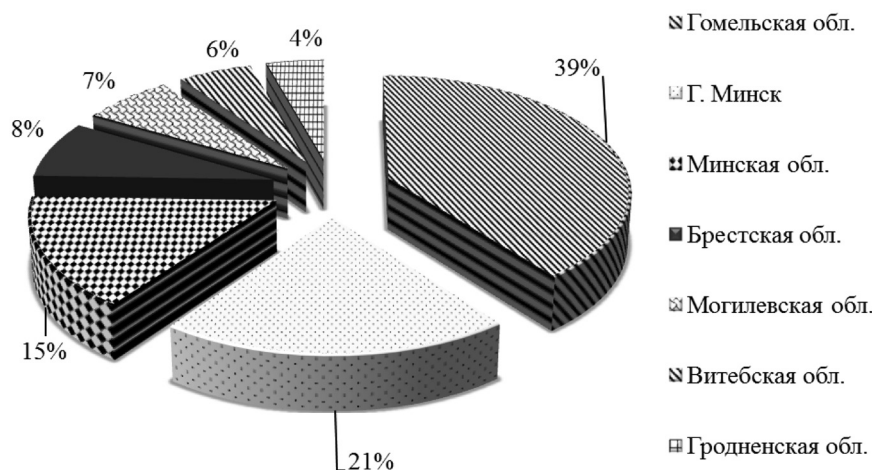


Рис. 3. Структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах Беларуси в 2016 году

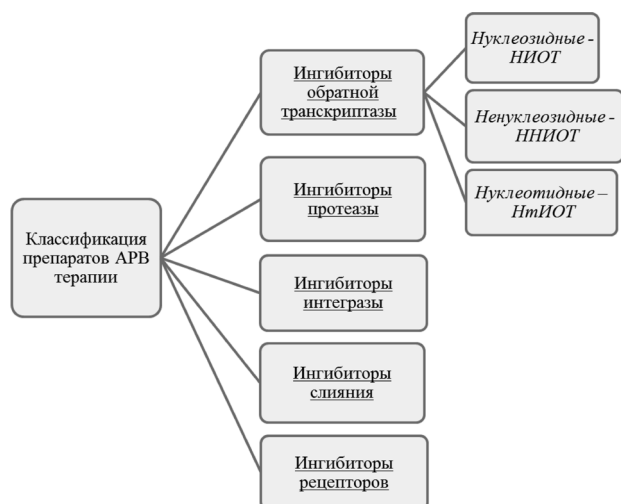


Рис. 4. Классификация лекарственных средств, применяемых для АРВ-терапии

Существует три ряда препаратов АРВ-терапии:

Первый ряд препаратов включает в себя предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы.

Предпочтительные схемы оптимальны по совокупности параметров (эффективность, безопасность, переносимость, удобство приема, экономичность): Тенофовир + Ламивудин (или Эмтрицитабин) + Эфавиренз.

Альтернативные — имеющие преимущество перед предпочтительными схемами по параметрам безопасности или эффективности для отдельных (особых) категорий пациентов: Зидовудин + Ламивудин + Эфавиренз; Зидовудин + Ламивудин + Невирапин; Тенофовир + Ламивудин (или Эмтрицитабин) + Невирапин.

Приемлемые — применяются только при невозможности назначения предпочтительных и альтернативных схем: Зидовудин + Ламивудин + Абакавир; Зидовудин + Ламивудин + Тенофовир.

При длительном лечении следует использовать препараты второго и третьего ряда, для предотвращения формирования резистентности к лекарственным средствам АРВ-терапии.

АРВ-терапия второго ряда для взрослых должна включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром. Схемы третьего ряда предусматривают применение новых препаратов с минимальным риском перекрестной устойчивости к ранее использовавшимся схемам, например, таким как ингибиторы интегразы, ННИОТ и ритонавир [7].

Неуклонное накопление источников инфекции в обществе ведет за собой нарастание числа серодискордантных пар, что в условиях отсутствия средств специфической профилактики способствует активизации эпидемического процесса и дальнейшему распространению ВИЧ. В сложившейся эпидемической ситуации особое значение приобретает возможность использования лекарственных средств для предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции. Нами был проведен обзор материалов мета-анализа, посвященных предэкспозиционной профилактике ВИЧ-инфекции в группах высокого риска заражения, включивших в себя результаты 12 рандомизированных контроли-

руемых исследований (РКИ), опубликованных в Cochrane Collaboration Library (2012 г.).

Результаты четырех РКИ с общей численностью участников ($n = 8918$) показали, что использование комбинированной схемы Тенофовир+Эмтрицитабин по сравнению с плацебо свидетельствует об уменьшении риска заражения ВИЧ на 51% (ОР — 0,49; 95% ДИ 0,28—0,85), а в двух других РКИ с общей численностью участников ($n = 4027$) было доказано, что при использовании Тенофовира в качестве монотерапии в сравнении с плацебо отмечается снижение риска заражения ВИЧ на 67% (ОР — 0,33; 95% ДИ 0,20—0,55). Таким образом, общую эффективность предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции в группах высокого риска заражения можно охарактеризовать как умеренную.

Следует подробнее рассмотреть лекарственное средство «Трувада» (Тенофовир+Эмтрицитабин), являющееся единственным препаратом, одобренным «Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» — агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) в качестве предэкспозиционной профилактики и относящееся к препаратам первого ряда. Его эффективность была доказана в ходе РКИ, проведенных на большой выборочной совокупности пациентов ($n = 2500$, $n = 4800$) в 2012 г. в США. Исследования показали, что ежедневный прием лекарственного средства «Трувада» значительно снижает риск заражения ВИЧ-инфекцией половым путем у неинфицированных лиц: у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), бисексуалов и транссексуалов на 42%, у серодискордантных гетеросексуальных пар на 75%. Кроме того, по данным плацебо-контролируемых исследований установлено, что женщинам для обеспечения необходимого эффекта следует принимать данный препарат практически ежедневно, в то время как мужчины могут принимать 2—3 дозы в неделю [2, 4].

Прием антиретровирусных ЛС всегда связан с риском возникновения побочных реакций, особенно на фоне их длительного применения. Несмотря на доказанную эффективность «Трувада», данное ЛС также имеет ряд побочных эффектов: со стороны системы крови и кроветворных органов (нейтропения, анемия), иммунной (аллергические реакции), нервной (головокружение, головная боль, бессонница, депрессия), дыхательной (одышка), мочевыделительной (острая почечная недостаточность, синдром Фанкони, патология проксимальных канальцев), желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, гепатит) и других органов и систем. На первое место из побочных эффектов выходят диспептические симптомы, которые наблюдаются у большей части пациентов при проведении АРВ-терапии, независимо от назначенных препаратов [3, 8]. Таким образом, соблюдение баланса риск/польза следует учитывать при назначении и проведении АРВ-терапии.

Выводы

1. Динамика регистрации случаев ВИЧ-инфекции, характер инцидентности и превалентности (широкая распространенность и выраженная тенденция к росту заболеваемости), особенности территориального распределения и структура путей передачи ВИЧ-инфекции в Республике свидетельствуют о накоплении источников инфекции в популяции, высокой активности и неуправляемом характере эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь.

2. Для лечения ВИЧ-инфекции имеется широкий спектр ЛС, применяемых для АРВ-терапии. В качестве предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции рекомендуется использование лекарственного средства с доказанной эффективностью «Трувада», являющегося единственным препаратом, одобренным FDA (эффективность 42% среди лиц МСМ, а также бисексуалов и транссексуалов и 75% среди серодискордантных гетеросексуальных пар).

Литература

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. ISBN 978 92 4 450743 8 (NLMclassification: WC 503.6) [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: // http://ecuo.org/media/filer_public/2015/07/23/consolidated-guidelines-on-hiv-testing-services-2015 (Дата обращения: 12.05.2016).

2. Women Need Higher Doses Of Truvada Than Men To Prevent HIV Infection: Study [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа: <http://www.medicaldaily.com/truvada-gender-difference-hiv-drugs-376755> (Дата обращения: 07.03.2016).

3. Антиретровирусная терапия: наиболее частые побочные эффекты / М. Доценко [и др.] // Рецепт. — 2007. — Т. 54, № 4. — С. 104–110.

4. В США разрешен к применению новый препарат для профилактики ВИЧ [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.webmedinfo.ru/v-ssha-razreshen-k-primeniyu-novuyj-preparat-dlya-profilaktiki-vich.html> (Дата обращения: 15.04.2016).

5. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2006–2015 гг. — Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 с.

6. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС 2016 год. Глобальная статистика [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа: www.unaids.org/ru (Дата обращения: 16.02.2017).

7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы; под ред. А. И. Мазус. — М., 2014. — 75 с.

8. Трувада: инструкция по применению [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа: <https://health.mail.ru/drug/truvada/> (Дата обращения: 20.04.2016).

Поступила 23.02.2017 г.