

Current data and trends in the treatment of HIV infection



Prof. Mariyana Stoycheva Vartigova, PhD, DSc

Department of infectious diseases, parasitology and tropical medicine, FM, Medical University-Plovdiv, Clinic of infectious diseases and parasitology, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria

Data on the therapeutic possibilities for HIV control are presented. Thanks to the modern affordable and powerful antiretroviral therapy, HIV infection is no longer a deadly but a chronic controlled infection. According to modern views, specific antiretroviral therapy should be started immediately after verification of the diagnosis, "the sooner, the better". Early antiretroviral therapy is extremely important for HIV infected, as it provides viral suppression, stops the progression of the disease, provides quality of life and life expectancy close to that of the uninfected. It is also important for public health, as sustained viral suppression prevents subsequent, secondary sexual transmission. The tendencies are for simplification of the therapeutic regimes, one-tablet, two-component therapeutic regimes are offered, as well as long-acting injectable preparations. The aim is to increase the adherence to the therapy, to reduce its toxicity and to ensure the quality of life of the HIV-infected. Antiretroviral drugs are also used for prophylaxis – pre-exposure (PrEP) and post-exposure (PEP). The search for approaches for permanent cure and eradication of HIV is intensive and promising.

keywords:

HIV, antiretroviral therapy ART, pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP)

АКТУАЛНИ ДАННИ И ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИВ ИНФЕКЦИЯТА



проф. д-р Марияна Стойчева Въртигова, дм, гмн

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, МУ-Пловдив

Клиника по инфекциозни болести и паразитология, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Ключови думи:

ХИВ, антиретровирусна терапия ART, предекспозиционна профилактика (PrEP), постекспозиционна профилактика (PEP)

Представят се актуални данни за терапевтичните възможности за контрол на ХИВ инфекцията. Благодарение на съвременната достъпна и мощна антиретровирусна терапия, ХИВ вече не е смъртоносна, а хронична контролируема инфекция. Според сегашните виждания специфичната антиретровирусна терапия трябва да започне веднага след верифициране на диагнозата „колкото по-рано, толкова по-добре“. Ранната антиретровирусна терапия е изключително значима за ХИВ инфектираните, тъй като осигурява вирусна супресия, спира прогресията на болестта, осигурява качествен и пълноценен живот, с продължителност близка до тази на неинфектираните. Важна е и за общественото здраве, тъй като трайната вирусна супресия предотвратява трансмисията по полов път. Съвременните тенденции са за опростяване на антиретровирусната терапия. Предлагат се еднотаблетни терапевтични режими, а за определени популации на ХИВ инфектирани – двукомпонентни режими и инжекционни дългодействащи препарати. Целта е да се повиши придържането към терапията, да се понижи нейната токсичност и да се осигури качество на живот на хората, живеещи с ХИВ. Антиретровирусните средства се използват и за профилактика – предекспозиционна (PrEP) и постекспозиционна (PEP). Интензивни са търсенията на подходи и за трайно излекуване, ерадикация на ХИВ и резултатите са обещаващи.

Инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) води до постепенен и прогресивен спад на имунитета. Синдромът на придобита имунна недостатъчност (СПИН) е крайната фаза на ХИВ инфекцията и се характеризира със сриб основно на клетъчно-медицирания имунен отговор, и последващо развитие на животозастрашаващи опортюнистични инфекции, неоплазии и поражения на ЦНС.

ХИВ се предава главно по полов път, но също чрез кръв, кръвни продукти, споделяне на спринцовки, игли, и от майка на нейното дете по време на бременност, раждане или при кърмене.

От началото на епидемията през 1981 г. до сега в света 75.7 млн. (55.9-100 млн.) души са се заразили с ХИВ и 32.7 млн. (24.8-42.2 млн.) са починали от СПИН свързани заболявания.

През 2019 г. в света 38.0 млн. са хората, живеещи с ХИВ (ХЖХ) – 36.2 млн. възрастни и 1.8 млн. деца (0-14 години). 81% от ХЖХ знаят своя ХИВ статус, но около 7.1 млн. души не знаят, че са инфектирани. 1.7 млн. (1.2-2.2 млн.) души са новозаразените с ХИВ през 2019 г. и 690 000 (500 000-970 000) са починали от СПИН свързани заболявания^[1,2]. У нас през 2019 г. общият брой регистрирани ХЖХ е 3 321, а новите случаи са 311.

Мащабните проучвания в областта на ХИВ осигуриха познания относно строежа на вируса и неговия жизнен цикъл. Открити са основните ензими на вируса, осигуряващи превръ-

щането му в ДНК провирус (reverse transcriptase – RT), интегриране на провируса в генома на инфектираната клетка (integrase) и протеаза (protease), която срязва полипротеините по време на съзряването на вируса, превръщайки ги в активни компоненти^[3].

Антиретровирусната терапия (АРТ) е представена от:

- Медикаменти, които инхибират ензимите на вируса, лимитират неговата репликация и концентрация в кръвта (вирусен товар) и телесните течности.
- Медикаменти, които предотвратяват навлизането на вируса в таргетната клетка, като инхибират корецентора CCR5 (Maraviroc) или сливането на вируса с клетката (Fuseon).

През 1987 г. е открит първият антиретровирусен агент – Azidothymidine (AZT). AZT е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI), на който се възлагат големи надежди да намали смъртността и честотата на опортюнистичните инфекции^[4]. За съжаление много скоро възникват вирусни щамове, резистентни на AZT, което компрометира терапията^[3,4].

Откриването на нови класове антиретровирусни средства предоставя възможност за комбинирана терапия. През 1997 г. е въведена високоактивна антиретровирусна терапия (НААРТ)^[2,5,6]. НААРТ е комбинирана антиретровирусна терапия (сАРТ), която включва 3-4 антирет-

ровирусни медикаменти, с оглед засилване на антивирусната активност и забавяне развитието на резистентност. сАРТ води до бързо спадане на вирусния товар (VL<40 с/ml), нарастване на броя на CD4+ Т-клетките и граматичен спад на СПИН и смъртните случаи^[6,7].

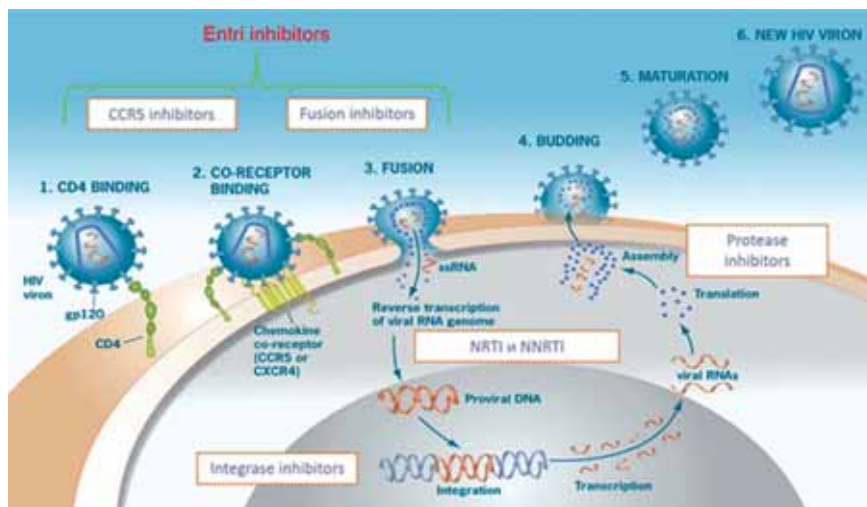
Понастоящем са одобрени около 40 антиретровирусни медикаменти (АРВ) от няколко класа и фиксирани дозови комбинации. В класическите терапевтични режими двата медикамента са от класа NRTI, а третият агент е представител на един от останалите класове.

Кога трябва да започне антиретровирусната терапия в хода на ХИВ инфекцията? От 2015 г. АРТ започва веднага след диагностициране на ХИВ инфекцията. Ранното стартиране на АРТ има много предимства: за ХЖХ – постигане на трайна вирусна супресия, неоткриваем вирус в кръвта (VL<40 с/ml), което спира прогресията на инфекцията; започване на АРТ в по-млада възраст, води до по-добро възстановяване на имунологичната функция; осигурява продължителност на живот близка до тази на неинфектираните; за общественото здраве – ХЖХ постигна трайна вирусна супресия, не предават вируса на половите си партньори^[8,9].

Неоткриваем вирусен товар = незаразен!!!

Ранната диагноза и ранна терапия са ключови за превенция на секундарната ХИВ трансмисия.

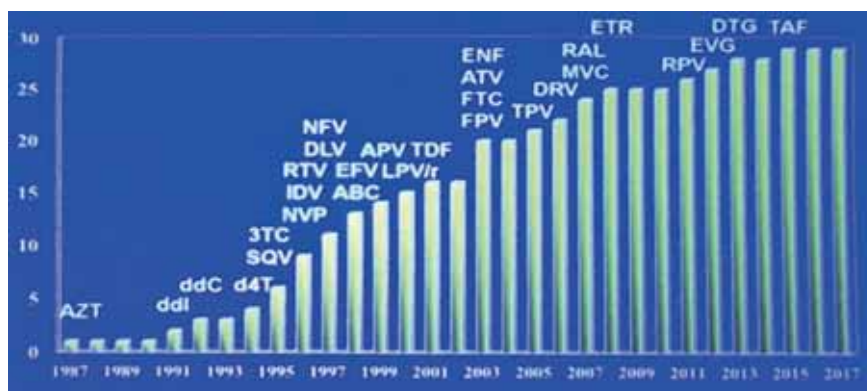
Лечението е доживотно, без пропус-



фигура 1:

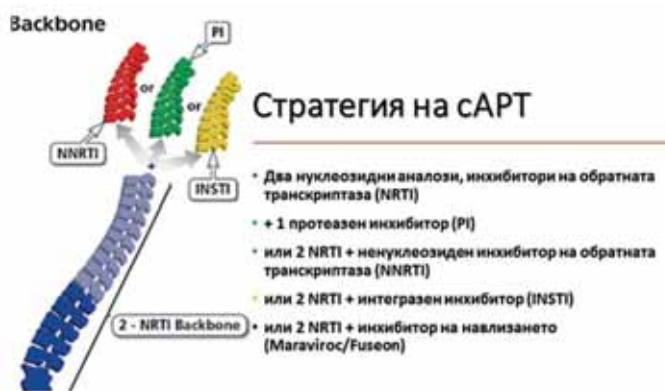
Таргети на антиретровирусните средства в жизнения цикъл на ХИВ

Адаптирано по Janeway C, et al. Immunobiology. 5th ed. New York, NY: Garland Publishing 2001:456–457



фигура 2:

Одобрени антиретровирусни средства: 1987-2017 г.



фигура 3:

Стратегия на класическата сАРТ

кане на дози, със стриктно спазване на терапевтичния режим. Това налага съобразяване с дългосрочната токсичност на АРВ средства, възможността за комбинирането с медикаменти за други инфекции и придружаващи болести на пациента, възможността за бременност и безопасност на АРВ при бременни.

Придържането към терапията е изключително важно за нейната ефикасност. Непридържането/лошото придържане води до развитие на резистентност и труден избор на бъдещи терапевтични опции.

АРТ при всички пациенти е персонализирана, съобразена с препоръки

ме на Европейските ръководства, Националната програма и индивидуалните характеристики на лицето (възраст, коморбидности, прием на други медикаменти и вещества, бременност или намерения за бременност, ритъм на живот и др.)^[9,10].

Съществен проблем е тенденцията за „остаряване на ХИВ инфекцията“, с нарастване на относителния дял на ХЖХ в по-старшите възрастови групи. Възрастните имат по-висок риск от сериозни не-СПИН компликации и потенциално изчерпан имунологичен отговор на АРТ. АРТ трябва да бъде съобразена с възникване на коморбидностите, засягащи кости, бъбреци, метаболитни, кардиоваскуларни, когнитивни и чернодробни увреждания. Влошаване на неврокогнитивната функция с възрастта е по-бързо при ХЖХ, с прогресивно влошаване симптомите на ХИВ асоциирана демемория. Скрининг на депресията и мониториране на менталното здраве е важен компонент в грижата за ХЖХ. Ключово е създаване на мултидисциплинарни лекарски екипи за грижа на ХЖХ^[8].

Какви са тенденциите за оптимизиране на АРТ?

Опростяване на терапията: намаляване броя на таблетките или честотата на прием, с оглед повишаване на поносимостта, намаляване на токсичността, предотвратяване или минимизиране на междулекарствените взаимодействия и премахване на изискванията за прием с храна/течност. Предпочитани са еднотаблетните терапевтични режими, които осигуряват по-голямо придържане към терапията.

Използването на двукомпонентни терапевтични режими вместо класическата 3-4-компонентна терапия. Откриването на мощни антиретровирусни средства позволи определени популации ХЖХ да бъдат лекувани само с два медикамента – Dovato, Juluca и други комбинации^[8,9].

Дългодействащи инжекционни препарати. Разработката на дългодействащи инжекционни АРВ е огромен скок напред и много привлекателно за пациентите. Те гарантират удобство и поверителност, избягване на ежедневното напомняне за ХИВ, и съвпадат с убеждението, че инжекциите са по-мощни от хапчетата^[9,11,12].

Все по-интензивно се работи и за излекуване, за глобална ерадикация

от ХИВ инфекцията, като се използват различни подходи: ранно стартиране на АРТ, атакуване на ХИВ в резервоарите чрез прекъсване на латентността, генна терапия, ваксини/антитела и имунотерапия. Сегашните и новите проучвания (ще) се фокусират върху комбинация от няколко подхода.

Пътят към излекуването ще бъде труден, но неизбежните разочарования не бива да ни отклоняват от крайната цел, към която си струва да се стремим^[13-15]. „Ако не опитаме, няма как да знаем, и целта винаги ще изглежда невъзможна и недостижима“ – Нелсон Мандела. ■

книгопис:

1. A Pandey, AP Galiani. The global burden of HIV and prospect for control. The Lancet HIV, 2019. thelancet.com.
2. HIV yesterday, today and tomorrow, under the editing of M. Stoycheva and M. Nikolova. Arvils, 2018, ISBN:978-619-7063-27-1.
3. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C et al. A randomized controlled trial of a reduced dose of AZT in patients with AIDS. N Engl J Med 1987;317:185-91.
4. Delta: randomised double-blind controlled study comparing combination of AZT plus didanosin, or zalcitabine with AZT alone in HIV infected individuals. Lancet, 1996; 348: 283-91.
5. Christian Hoffman, Jurgen K Rockstroh, HIV 2012/2013, www.hivbook.com.
6. EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe, Version 9.0. October 2017; www.eacs.eu
7. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, March 2002, www.aidsinfo.nih.gov/ guidelines. Ann Intern Med. 2002; 137: 381.
8. US DHHS website. Consideration for antiretroviral use in special populations. 2019.
9. EACS: Guidelines Version 10. November 2019; www.eacsociety.org.
10. Methodological guideline for antiretroviral treatment and monitoring of adults with HIV infection. MH, Bulgaria, 2018.
11. Overton ET et al. Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 34, March 2020.
12. Liz Hightleyman. Long-acting injectables might be administered every two months. CROI, abstract 11 March 2020.
13. Steven Deeks, MD Update on HIV CURE. https://cpcontents.adobe.com/eu/public/newlearner/newlearner_8cd1c1a0.html?accountid=4580&userid=2474411#course/326369/overview.
14. TAG. Research Toward a Cure Trials. <https://www.treatmentactiongroup.org/cure/trials>
15. TAG Pipeline Report 2020. Research Toward a Cure and Immune-Based Therapies. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/07/pipeline_cure_2020.pdf (PDF).