

Received: 2007.09.17
Accepted: 2007.12.27
Published: 2008.01.25

Zakażenie HIV i AIDS a wybór pierwszego zestawu leków antyretrowirusowych

Choosing the first antiretroviral regimen for HIV infection

Bartosz Szetela¹, Jacek Gąsiorowski¹, Rafał Krygier²

¹ Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny w Koninie

Streszczenie

Dzięki nienotowanemu dotychczas w historii medycyny szybkiemu postępowi wiedzy na temat patofizjologii i leczenia zakażenia HIV rokowanie dla osób żyjących z HIV uległo na przełomie ostatnich 5–10 lat znaczącej poprawie. Stało się to możliwe dzięki licznym badaniom klinicznym, na podstawie których organizacje specjalistów z zakresu terapii zakażenia HIV i AIDS stworzyły szczegółowe zalecenia dotyczące zarówno czasu rozpoczynania terapii antyretrowirusowej, jak i jej składu. Są one szczególnie istotne, gdyż decyzja o rozpoczęciu terapii i stosowanym zestawie lekowym wpływa na jej skuteczność i czas, w którym konieczne będzie wprowadzenie zmian, co niejednokrotnie przesądza o losie pacjenta. Pierwszy zestaw antyretrowirusowy jest bowiem najskuteczniejszy i powinien być stosowany jak najdłużej. Problem dodatkowo komplikują potencjalna oporność HIV i wywołane lekami antyretrowirusowymi działania niepożądane. Nie bez znaczenia pozostaje również stopień współpracy pacjenta z lekarzem w zakresie przestrzegania m.in. zaleconego schematu przyjmowania leków. Wiąże się on bezpośrednio ze stopniem skomplikowania schematu, jak i działaniami niepożądanymi. Standardy terapii mają wprowadzać, w pewnym stopniu, porządek w złożony proces decyzyjny w chwili rozpoczynania leczenia. Pacjenci leczeni antyretrowirusowo znajdują się pod opieką poradni różnych specjalności, gdzie również powinni być motywowani do prowadzenia terapii i przestrzegania ustalonych schematów. Dlatego niezmiernie istotne wydawało się nam przedstawienie podstawowych zasad rozpoczynania terapii antyretrowirusowej i problemów z jakimi spotyka się pacjent podczas leczenia. Niedawne korekty standardów również skłoniły nas do ich przypomnienia.

Słowa kluczowe:

terapia antyretrowirusowa • ARV • ART • HAART • cART • EACS • DHHS

Summary

Due to the unparalleled progress in the fields of the pathophysiology and treatment of HIV infection, prognosis for HIV-infected individuals has steadily improved over the last 5–10 years. This could only come about thanks to the many clinical trials which results provided the basis for international HIV and AIDS treatment guidelines pertaining to, among others, the best time to start antiretroviral treatment and the best regimens. These decisions are of utmost importance because when therapy is started and what regimen is applied have great influence on the efficacy of treatment and when it will be necessary to change the regimen, often deciding the fate of the patient. The first antiretroviral regimen is the most efficacious one and is supposed to last the longest. These difficulties are further complicated by potential HIV drug resistance and the side effects of the therapy. Equally important is patient adherence to his doctor's orders, which entail the dosing schedule. Adherence is directly influenced by both the complexity of the drug regimen and the side effects. The guidelines are intended to bring order, at least partially, to the complex

decision-making process at the beginning of antiretroviral therapy. Individuals on treatment are often patients being treated in other medical institutions, where they should also receive the necessary motivation to continue therapy and abide by the doctor's orders. Thus it is extremely important to recall the principles of antiretroviral therapy and the problems these patients can encounter. Recent changes in the guidelines are another reason to bring them to mind.

Key words: antiretroviral therapy • antiretroviral regimen • ARV • ART • HAART • cART • EACS • DHHS

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11534.pdf

Word count: 3370

Tables: 2

Figures: –

References: 23

Adres autora: lek. Bartosz Szetela, Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; e-mail: bartekszetela@poczta.fm

WSTĘP

Zasady wyboru zestawu leków antyretrovirusowych i schematu terapii antyretrovirusowej (cART – combined antiretroviral therapy) zostały zebrane w postaci standardów Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS), EACS (European AIDS Clinical Society – Europa) i DHHS (Department of Health and Human Services – USA). Mają one zapewnić osobom zakażonym HIV najskuteczniejsze leczenie. Ostatnie zmiany i waga podejmowanej decyzji skłoniły nas do przypomnienia zasadniczych elementów obowiązujących w zakresie standardów z powołaniem się na wybrane badania kliniczne, które były podstawą ich opracowania. Jest to tym istotniejsze, że wybór pierwszego zestawu cART wymaga uwzględnienia wielu czynników z przeszłości choroby pacjenta, obecnych dolegliwości, obciążenia genetycznego, a także aspektów psychologicznych.

Od wprowadzenia cART rokowanie dla osób zakażonych HIV uległo znacznej poprawie [12]. Obecnie czas przeżycia od chwili zdiagnozowania wydłużył się z kilku miesięcy w początkach epidemii do kilkudziesięciu lat. Stało się to możliwe dzięki nowocześniejszym zestawom leków [6], poprawie współpracy pacjentów z lekarzem [11] i ocenie wyjściowej lekooporności [5]. Nie byłoby to jednak możliwe bez współpracy na różnych etapach z lekarzami innych specjalności, pielęgniarkami i pracownikami socjalnymi.

Pierwszy okres leczenia antyretrovirusowego bywa trudny z kilku powodów. Wrażenie nowości sytuacji szybko zanika z powodu konieczności regularnego przyjmowania leków, co nieprzerwanie przypomina o fakcie zakażenia. Również występujące dość często w początkowym okresie terapii działania niepożądane leków mogą zniechęcać do ich przyjmowania. Terapia antyretrovirusowa zmusza niekiedy pacjentów do ujawnienia zakażenia osobom bliskim lub współmieszkańcom, co może być trudnością nie do pokonania i uniemożliwić prawidłowe prowadzenie leczenia. Z tych i innych względów pacjent powinien zostać odpowiednio przygotowany psychicznie i organizacyjnie do terapii, a na każdym etapie leczenia, zwłaszcza jednak w początkowym jego okresie, powinien otrzymywać szerokie wsparcie ze strony wszystkich pracowników medycznych.

KIEDY ROZPOCZYNAĆ LECZENIE?

Graniczną wartością, poniżej której bezwzględnie należy rozpocząć terapię jest liczba limfocytów CD4 mniej niż 200/ μ l, bowiem wówczas ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych i zgonu znacznie wzrasta; korzystniejsze jest zatem nieco wcześniejsze rozpoczynanie terapii. Znalazło to odzwierciedlenie w zaleceniach obu zespołów ekspertów, które obecnie zalecają rozpoczynanie leczenia gdy liczba limfocytów CD4 spadnie poniżej 350/ μ l. Mimo to nie został dotychczas wypracowany konsensus w sprawie najbardziej optymalnego czasu rozpoczęcia terapii i mimo dokładnie sformułowanych standardów, czas rozpoczęcia leczenia jest delikatnym balansem między korzyściami płynącymi z zahamowania replikacji HIV, a działaniami niepożądanymi cART. Istotne w skali kraju są również koszty finansowe wcześniej rozpoczynanej terapii, a ponadto ryzyko rozwoju oporności HIV w trakcie leczenia, zwłaszcza jeśli nie istnieją jeszcze pilne wskazania do jego rozpoczęcia.

Opracowanie Naprawnika i wsp. [15], którzy przeprowadzili analizę 1587 pacjentów otrzymujących cART w ciągu ostatnich kilkunastu lat, wydaje się jednak zaprzeczać tezie, że wczesne rozpoczęcie terapii bezwzględnie prowadzi do rozwoju oporności. Spośród wszystkich badanych u 121 stwierdzono wystąpienie oporności obejmującej trzy klasy leków antyretrovirusowych. Z tych 121 osób jedynie 24 otrzymało od początku cART, pozostali zaś rozpoczynali leczenie od pojedynczego lub podwójnego zestawu nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Spośród 21 pacjentów otrzymujących od początku cART 81% rozpoczęło terapię bez wzmocnienia inhibitora proteazy (PI) ritonawirem. Należy podkreślić natomiast, że u żadnego z pacjentów otrzymujących od początku wzmocniony ritonawirem PI nie stwierdzono trójklasowej oporności; stwierdzono ją u jednego pacjenta otrzymującego efawirenz. Wydaje się zatem, że w przypadku dostępności wysoce skutecznych leków antyretrovirusowych o dobrym profilu farmakodynamicznym możliwa będzie w przyszłości modyfikacja zaleceń. Obecnie jednak rekomendacje są jednoznaczne i nie przewidują wcześniejszego rozpoczynania terapii.

U pacjentów z liczbą limfocytów CD4 przekraczającą 350/ μ l rozpoczynanie terapii nie jest zalecane. Jeśli jednak wirumia

przekracza 100 000 kopii/ml, należy ją bezwzględnie rozważyć, zwłaszcza jeśli obserwuje się szybki spadek liczby limfocytów CD4 lub istnieją inne czynniki mogące przyspieszać progresję do AIDS (np. zakażenie HCV).

WYBÓR LEKÓW

Pierwszy zestaw cART jest najbardziej skuteczny i dlatego stosowany jest najdłużej. Wszelkie nieprzewidziane okoliczności zmuszające do jego zmiany lub modyfikacji skracają czas pełnej skuteczności terapii i pogarszają rokowanie. Im dłużej pierwszy zestaw cART zachowa pełną skuteczność i doprowadzi do trwałego zahamowania replikacji HIV i w efekcie umożliwi rekonstrukcję układu odpornościowego, tym najczęściej lepsze rokowanie dla chorego. Przez pełne zahamowanie replikacji należy rozumieć wartość wirerii poniżej 50 kopii/ml, która stanowi próg diagnostyczny powszechnie stosowanych testów.

Jednakże wybór optymalnego leczenia utrudnia coraz częściej występująca pierwotna lekooporność HIV. W krajach, gdzie odsetek zakażeń szczepami opornymi przekracza 10% (w tym w Polsce) zaleca się oznaczanie lekooporności przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wykrycia zakażenia HIV po kilku latach od infekcji pierwotnej lub nie oznaczenia lekooporności HIV nabytego kilka tygodni lub miesięcy wcześniej, zatarciu ulega pierwotny profil lekooporności, a zaczyna dominować szczep dzięki (jako szczep o największej zdolności do replikacji, z ang. fitness). Wynik lekooporności w takiej sytuacji może być mylący – niemniej jednak należy go wykonać.

Pierwszy zestaw cART powinien składać się z 3 leków należących do dwóch różnych klas. Badania analizujące czas skuteczności terapii zestawem składającym się z 4 leków z 3 różnych klas: nukleozydowych – (NRTI) i nienukleozydowych (NNRTI) inhibitorów odwrotnej transkryptazy, a także z inhibitorów proteazy (PI) wskazują na dłuższą skuteczność zestawów 4-lekowych [20] (w analizie OT, z ang. on treatment, czyli uwzględniającej jedynie osoby przyjmujące badany zestaw przez cały okres badania), były one jednak gorzej tolerowane i w efekcie częściej przerywane (krótsza skuteczność w analizie ITT, z ang. intent-to-treat, czyli uwzględniającej w obliczeniach wszystkie osoby włączone do obserwacji). Ryzyko rozwoju oporności i ograniczenie tym samym opcji terapeutycznych w razie niepowodzenia terapeutycznego u tych chorych było znacząco wyższe niż w przypadku zestawów zawierających leki z dwóch grup.

Pacjentom dotąd nieleczonym, zgodnie z obowiązującymi standardami, zalecane są dwa podstawowe zestawy cART, oba oparte na NRTI w połączeniu z NNRTI lub z PI.

Dodatkowo w terapii można zastosować połączenie trzech NRTI, ale wyłącznie w przypadku niemożności zastosowania NNRTI lub PI, a także wirerii niższej niż 100 000 kopii/ml lub dużego ryzyka niepełnej adherencji. Adherencję należy rozumieć jako przestrzeganie wszystkich zaleceń lekarskich, w głównej mierze jednak godzin i sposobu przyjmowania leków.

Zalecanym zestawem opartym na NNRTI jest zestaw zawierający efawirenz w połączeniu z lamiwudyną/emtrycy-

tabiną i zydowudyną/tenofowirem. Można również stosować nevirapinę w połączeniu z lamiwudyną/emtrycytabiną i zydowudyną/tenofowirem/abakawirem. W zaleceniach wymieniana jest również didanozyna, jednak jako lek o gorszym profilu bezpieczeństwa jest obecnie zarezerwowana dla przypadków szczególnych i rzadziej stosowana.

Zalecanym zestawem opartym na PI jest lopinawir wzmocniony ritonawirem z lamiwudyną/emtrycytabiną i zydowudyną. Wymienia się także inne inhibitory proteazy: atazanawir, fosamprenawir, indinawir i sakwinawir (wzmocnione ritonawirem) w połączeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy, takimi jak lamiwudyna/emtrycytabina i zydowudyna/abakawir/tenofowir/didanozyna. Grupy ekspertów różnią się nieznacznie w zakresie kwalifikacji niektórych leków do leków zalecanych lub alternatywnych.

W zestawie składającym się z trzech NRTI stosuje się abakawir w połączeniu z lamiwudyną/emtrycytabiną (DHHS nie przewiduje możliwości zastosowania emtrycytabiny) i zydowudyną. Jednakże w takim przypadku stwierdzono znacząco krótszy czas do pierwszego niepowodzenia terapeutycznego (badanie ACTG 5095).

WYBÓR NRTI

Zalecane są lamiwudyna lub emtrycytabina w połączeniu z abakawirem, tenofowirem lub zydowudyną, najlepiej w postaciach farmaceutycznych umożliwiających przyjmowanie jak najmniejszej liczby tabletek w ciągu doby. W grudniu 2007 r. w rekomendacjach EACS dla osób otrzymujących cART po raz pierwszy zmieniono kwalifikację zydowudyny z NRTI pierwszego rzutu na lek alternatywny.

Nowsze leki z tej grupy charakteryzują się taką samą skutecznością jak leki stare. Nie obserwuje się różnicy w zahamowaniu replikacji wirusa np. między zydowudyną a abakawirem stosowanymi w zestawie z lamiwudyną i efawirenzem [2]. Abakawir, tenofowir i lamiwudynę można stosować jeden raz dziennie (w Polsce lamiwudyna nie jest tak dawkowana; Food and Drug Administration w USA dopuszcza takie stosowanie). Badania GS 903 i CNA 30024 wykazały większą skuteczność wirusologiczną tenofowiru i abakawiru w porównaniu ze starszymi NRTI. W trójlekowym zestawie cART nie obserwowano jednak różnic w skuteczności terapii.

W badaniu GS 934 porównano skuteczność zestawu opartego na efawirenzie w połączeniu albo ze stawudyną i lamiwudyną bądź tenofowirem i lamiwudyną/emtrycytabiną. W analizie ITT z wyłączeniem pacjentów z pierwotną mutacją obejmującą NNRTI stwierdzono większy odsetek pacjentów z wiracją poniżej 400 kopii/ml w 48. i 96. tygodniu. W takiej samej analizie, jednak z wiracją docelową poniżej 50 kopii/ml, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Jednakże w ramieniu stawudyna/lamiwudyna więcej osób przerwało terapię ze względu na działania niepożądane (12% w stosunku do 5% w ramieniu tenofowir/emtrycytabina, $p=0,007$). Poza tym stawudyna cechuje się zwiększonym ryzykiem wystąpienia lipodystrofii.

Analiza częstości występowania mutacji w obu ramionach powyższego badania wskazuje na częstsze występowanie

nie mutacji w przypadku niepowodzenia wirusologicznego w ramieniu zydowudyna/lamiwudyna (9/29) niż w ramieniu tenofowir/emtrycytabina (2/14). Grupa poddana analizie była nieliczna. Dłuższy czas półtrwania emtrycytabiny wynoszący 32–39 godz. (dla lamiwudyny 12–15 godz.) koreluje z rzadszym występowaniem mutacji HIV. Podobna zależność występuje między wzmocnionymi i niewzmocnionymi PI.

WYBÓR NNRTI

Standardy EACS traktują efawirenz i newirapinę równorzędnie i oba mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu. Niemniej jednak w konstruowaniu pierwszego zestawu lekowego należy uwzględnić liczbę limfocytów CD4 i jeśli jest ona większa niż 250 komórek/ μ l u kobiet i 400 u mężczyzn stanowi przeciwwskazanie do pierwszorazowego rozpoczęcia terapii newirapiną ze względu na ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby. Natomiast u kobiet w okresie rozrodczym planujących zajść w ciążę lub w pierwszym trymestrze ciąży efawirenz nie powinien być stosowany ze względu na ryzyko działania teratogennego.

Natomiast według standardów DHHS lekiem pierwszego rzutu w tej grupie jest efawirenz. Newirapina zalecana jest jako lek drugiego rzutu, choć nie wykazano, że cechuje się mniejszą skutecznością hamowania replikacji HIV [22]. Newirapina musi być przyjmowana dwa razy dziennie.

WYBÓR PI

Skuteczność PI znacząco wzrosła od czasu wprowadzenia do rutynowego stosowania ritonawiru jako farmakologicznego wzmocniacza („boostera”) w dawce 100 mg. Obecnie zaleca się stosowanie PI łącznie z ritonawirem, który hamuje CYP450. W następstwie metabolizm PI ulega spowolnieniu, a jego stężenie terapeutyczne utrzymuje się wystarczająco długo, dzięki czemu spada ryzyko nieskuteczności terapii.

EACS zaleca rozpoczynanie terapii od wzmocnionych fosamprenawiru, lopinawiru lub sakwinawiru. Atazanawir i indinawir (oba wzmocnione) są wymienione jako leki alternatywne. Rekomendacje PTN AIDS są w tym zakresie podobne, z tą jednak różnicą, że wzmocniony atazanawir zaliczany jest do leków pierwszego rzutu.

Odmienne DHHS zaleca jako PI pierwszego rzutu, wzmocnione ritonawirem, atazanawir, fosamprenawir (2 $\times$ /dzień) i lopinawir (2 $\times$ /dzień). Jako schematy alternatywne wymienia się niewzmocnione atazanawir i fosamprenawir, a także wzmocniony lopinawir, ale stosowany jeden raz dziennie. Sakwinawir wymienia się jako możliwy do zastosowania.

Badanie ABT 863 porównujące skuteczność wzmocnionych PI z niewzmocnionym lekiem tej grupy w osiągnięciu wirerii poniżej 50 kopii/ml, wykazało większą skuteczność lopinawiru wzmocnionego ritonawirem (lopinawir/rtv) w porównaniu z nelfinawirem [23]. Wzmocniony lopinawir wykazywał szczególnie dużą skuteczność w przypadku pierwotnie wysokiej wirerii lub niskiej liczby limfocytów CD4. W tych przypadkach nelfinawir okazywał się znacząco gorszy. Niepowodzenia terapii niewzmocnionymi PI wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia mutacji.

Atazanawir cechuje się podobną skutecznością, niezależnie od wzmocnienia, jednak w przypadku niepowodzenia terapeutycznego mutacje częściej obserwuje się u osób nieprzyjmujących ritonawiru. Mutacje te wydają się nie mieć wpływu na wystąpienie oporności krzyżowej [10].

Według najnowszych zaleceń Międzynarodowego Towarzystwa AIDS-USA, poza lopinawirem/rtv jako PI pierwszego rzutu zostały dopisane atazanawir/rtv, fosamprenawir/rtv i sakwinawir/rtv. Podczas 48-tygodniowej obserwacji w badaniu KLEAN porównującym skuteczność lopinawiru/rtv ze skutecznością fosamprenawiru/rtv stosowanymi dwa razy dziennie w połączeniu z lamiwudyną i abakawirem stosowanymi raz dziennie u osób dotychczas nieleczonych, nie wykazano niższości zestawu zawierającego fosamprenawir. Oba zestawy okazały się równorzędne zarówno pod względem skuteczności hamowania replikacji wirusowej jak i działań niepożądanych, a także mutacji powstałych w przypadku niepowodzenia terapeutycznego [7]. W badaniu ABT 418 porównano skuteczność dawkowania lopinawiru/rtv jeden raz lub dwa razy dziennie (stosowany był w połączeniu z tenofowirem i emtrycytabiną). Oba sposoby dawkowania cechowała podobna skuteczność, a także nie odnotowano wystąpienia żadnych mutacji w obu ramionach. Choć częstość przerywania terapii przez pacjentów była podobna w obu grupach, to jednak w grupie otrzymującej lopinawir/rtv raz na dobę więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

WYBÓR ZESTAWU

W badaniu CLASS, jednym z nielicznych badań porównujących NNRTI z PI, oceniano odsetek osób, które osiągnęły poziom wirerii poniżej 50 kopii/ml po 96 tygodniach terapii efawirenzem, fosamprenawirem lub stawudyną w połączeniu z abakawirem i lamiwudyną. W analizie ITT skuteczność zestawów opartych na efawirenzie i na fosamprenawirze/rtv była porównywalna, choć zestaw zawierający efawirenz wcześniej doprowadził do spadku wirerii poniżej 50 kopii/ml. Terapia zestawami zawierającymi trzy NRTI (stawudynę, lamiwudynę i abakawir) cechowała się mniejszą skutecznością [1].

Badanie ACTG 5142 wykazało większą skuteczność zestawów opartych na efawirenzie (w połączeniu z lamiwudyną i stawudyną/zydowudyną/tenofowirem) w porównaniu z PI, zarówno w zakresie skuteczności wirusologicznej jak i ryzyka niepowodzenia [19]. Na korzyść zestawów opartych na PI przemawia większy przyrost liczby limfocytów CD4 w ramieniu otrzymującym lopinawir/rtv, a także brak rozwoju oporności w zakresie NNRTI i PI w przypadku nieskuteczności terapii i o połowę mniejszą częstość występowania mutacji w zakresie NRTI w porównaniu z drugim ramieniem. W ramieniu efawirenz z NRTI w przypadku niepowodzenia stwierdzano oporność na NNRTI i NRTI.

Nowych informacji dostarczy toczące się badanie ACTG 5202 porównujące efawirenz z atazanawirem, oba w połączeniu albo z tenofowirem i emtrycytabiną, albo z abakawirem i lamiwudyną.

Stosowanie efawirenu ogranicza coraz częstsze występowanie pierwotnej oporności na NNRTI, która w krajach roz-

winiętych wynosi średnio 5%, z dużą zmiennością regionalną. Jeśli odsetek zakażeń szczepami pierwotnie opornymi przekracza 5–10%, to przed włączeniem leczenia zalecane jest oznaczenie lekooporności. Zaprezentowane na 15. Międzynarodowych Warsztatach Lekooporności HIV badanie Johnsona i wsp. wykazało, iż wyjściowa oporność HIV, wynikająca z zakażenia szczepem pierwotnie opornym na niektóre leki antyretrowirusowe, bezpośrednio koreluje z niepowodzeniem terapii [9].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane są główną przyczyną przerwania leczenia wśród pacjentów rozpoczynających terapię. Przyczyniają się również do pogorszenia jakości życia. Najczęściej występujące działania niepożądane to zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, biegunka i wymioty [16].

W badaniu GS 934 porównano lamiwudynę/zydowudynę z emtrycytabiną/tenofowirem, oba ramiona w połączeniu z efawirenzem. Ramię z emtrycytabiną/tenofowirem okazało się bardziej skuteczne i odnotowano w nim mniejszą liczbę działań niepożądanych, możliwe że w pewnym stopniu ze względu na jego otwarty charakter.

Działania niepożądane można podzielić na trzy grupy:

- groźne dla życia ostre reakcje toksyczne (występują u mniejszości pacjentów),
- ostre lecz krótkotrwałe działania niepożądane występujące zazwyczaj w początkowym okresie leczenia, mogące negatywnie wpływać na motywację do leczenia,
- przewlekłe działania niepożądane występujące najczęściej w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia, choć mogą pojawić się w każdym momencie (znacząco pogarszając jakość życia i przyczyniając się do wystąpienia chorób dodatkowych).

Newirapina może być przyczyną ostrej martwicy wątroby w przypadku rozpoczęcia leczenia, gdy liczba limfocytów CD4 przekracza 250/μl u kobiet i 400/μl u mężczyzn. Dlatego rozpoczynanie terapii newirapiną w powyższej sytuacji jest przeciwwskazane.

Abakawir może w ciągu pierwszych 1–2 tygodni doprowadzić do wystąpienia reakcji nadwrażliwości, co się zdarzyło u 7% badanych pacjentów, a objawy wystąpiły po 42 dniach stosowania leku [8]. Były to gorączka, wysypka, nudności i wymioty, biegunka, bóle głowy i mięśni, osłabienie, kaszel i duszność. Objawy ustępują po odstawieniu leku. Ponowne rozpoczęcie leczenia abakawirem u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono reakcję nadwrażliwości, wiąże się z ryzykiem zgonu.

W początkowym okresie leczenia d4T, ddI i ZDV może wystąpić kwasica mleczanowa. W przypadku stosowania tych leków niezbędne są częste kontrole. ZDV może być również przyczyną zahamowania funkcji szpiku. Ponadto odnotowywano następujące powikłania: epizody krwawienia, zespół toksycznej epidermolizy, hepato- i neurotoksyczność (efawirenz), zapalenie trzustki, hiperbilirubinaemia (indinawir, atazanawir), wysypki skórne i inne.

Stosowanie cART, zwłaszcza PI, prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia chorób układu naczyniowo-sercowe-

go rocznie o 17% [3]. Atazanawir spośród wszystkich PI w najmniejszym stopniu zaburza gospodarkę lipidową [18]. Hiperlipidemia, miażdżycy i choroby układu krążenia, insulinooporność, zaburzenia rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, lipoatrofia pogarszają jakość życia pacjenta, a także skracają czas przeżycia z powodu wcześniejszego wystąpienia udarów mózgu i zawałów serca. Badanie KLEAN wykazało również wpływ NNRTI na rozwój dyslipidemii. Ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych jest bardzo zmienne osobniczo, dlatego konieczne są regularne kontrole biochemiczne podczas terapii. W ich leczeniu stosowane są leki o działaniu objawowym lub w ostateczności zmienia się wywołujący je lek (jeśli jest to możliwe i bezpieczne wirusologicznie). Zmiana PI na nowszy atazanawir, NNRTI lub abakawir, a z NRTI stawudyny na tenofowir, prowadzi do zauważalnej poprawy gospodarki lipidowej [14]. W przypadku kontynuacji NRTI, nawet mimo odstawienia PI, obserwuje się dalszy postęp lipo-dystrofii. Zastąpienie NRTI przez NNRTI+PI (efawirenz z lopinawirem/rtv) wiąże się ze znacznym pogorszeniem profilu lipidowego.

Według standardów hipertriglicerydemię należy leczyć fibratami, a hipercholesterolemię statynami. Dodatkowe leki zwiększają obciążenie pacjenta lekami i ryzykiem wystąpienia nieprzewidzianych interakcji. Obecnie zalecane są prawastatyna i atorwastatyna. Rozuwasatyna, niemetabolizowana przez CYP 3A4, wydaje się bezpieczniejsza ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji.

Stosowane ddI, d4T, ddC, a także PI mogą być również przyczyną wystąpienia neuropatii obwodowej lub dolegliwości żołądkowych. Leczenie neuropatii jest trudne i mało skuteczne, a jakość życia pacjentów obniżona.

Tenofowir jako jedyny spośród NRTI może być przyczyną obniżenia klirensu kreatyniny. Działanie nefrotoksyczne tenofowiru występuje albo w przypadku połączenia z innymi lekami nefrotoksycznymi, albo w przypadku niewydolnych nerek *a priori*. U większości leczonych w kohorcie Johns Hopkins University stężenie kreatyniny, mimo minimalnego wzrostu, pozostawało prawidłowe, nie zmuszając do zmiany leku [4].

ADHERENCJA

Graniczna wartość adherencji wynosi 95%. Ustalono ją na podstawie badań farmakokinetyki leków antyretrowirusowych i obserwacji dotyczących niepowodzeń terapeutycznych. Stosowane współcześnie NNRTI i PI wzmocnione ritonawirem mają dłuższe okresy półtrwania i większą skuteczność, dzięki czemu adherencja może być nieco niższa.

W badaniu M98-863 porównano lopinawir/rtv z lopinawirem niewzmocnionym i z nelfinawirem. W przypadku nieskuteczności terapii mutacje znacznie rzadziej występowały w ramieniu wzmocnionym niż niewzmocnionym. W ramieniu z NNRTI czynnikiem największego ryzyka wystąpienia mutacji były powtarzające się tzw. wakacje lekowe trwające dwa lub więcej dni [17].

Wśród szczegółowych zaleceń, mających zwiększyć szanse na dobrą współpracę z pacjentem standardy DHHS wymieniają:

Tabela 1. Wskazania do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej

Faza zakażenia HIV	PTN AIDS	EACS	DHHS
Choroba objawowa	leczyć	leczyć	leczyć
CD4 <200/mm ³	leczyć	leczyć	leczyć
CD4 = 200–350/mm ³	leczyć jeśli: – szybki spadek liczby limfocytów CD4 (powyżej 80/rok) – koinfekcja HCV	leczyć jeśli: – szybki spadek liczby limfocytów CD4 – wiramia >100 000 kopii/ml – koinfekcja HCV	leczyć po rozważeniu z pacjentem wszystkich „za” i „przeciw”
CD4 >350/mm ³	rozważyć jeśli wiramia >100 000 kopii/ml i szybki spadek liczby limfocytów CD4	rozważyć jeśli wiramia >100 000 kopii/ml (należy wziąć pod uwagę liczbę limfocytów CD4 i ewentualną koinfekcję HCV)	rozważyć jeśli wiramia >100 000 kopii/ml

- gotowość do podjęcia leczenia,
- szczegółowe wyjaśnienie zasad przyjmowania leków,
- omówienie działań niepożądanych i sposobów radzenia sobie z nimi,
- zaangażowanie rodziny i przyjaciół,
- upraszczanie schematów lekowych,
- zaangażowanie całego zespołu lekarsko-pielęgniarskiego.

Największy wpływ na adherencję mają liczba przyjmowanych tabletek, sposób dawkowania i działania niepożądane [21]. Wielu badaczy, m.in. Maggiolo i wsp., Boyle i wsp. (A1455-135), udowodniło, iż pacjenci lepiej przestrzegają reżim lekowy, jeśli przyjmują leki jeden raz na dobę. Jeśli liczba tabletek w zestawie wynosi 6 lub więcej, pacjenci zaczynają preferować przyjmowanie w dawkach podzielonych [13]. W badaniu GS 934 porównano skuteczność zestawu przyjmowanego jeden raz na dobę (efawirenz z tenofowirem i emtrycytabiną) z zestawem przyjmowanym dwa razy na dobę (efawirenz z lamiwudyną i zydowudyną). W 96. tygodniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów z wiramią poniżej 50 kopii/ml. Jeśli porównać te same leki, ale przy punkcie odcięcia poniżej 400 kopii/ml, różnicę odnotowano na korzyść zestawu przyjmowanego jeden raz na dobę. W grupie pacjentów przyjmujących zydowudynę i lamiwudynę odnotowano ponadto większą liczbę działań niepożądanych. Leki stosowane w tym badaniu były podawane jako oddzielne tabletki. Obecnie jest dostępna postać łącząca w jednej tabletkie efawirenz, tenofowir i emtrycytydynę. Badania ACTG 384, ACTG 5095, a także GS 903 dowiodły większej skuteczności zestawów z wygodniejszym dawkowaniem [4,6].

Dąży się zatem do szerszego wprowadzania nowszych postaci leków antyretrowirusowych o przedłużonym czasie uwalniania, a także łączących kilka substancji czynnych w jednej tabletkie lub kapsułce, co upraszcza sposób ich przyjmowania. Prowadzi to do poprawy adherencji. Obecnie produkowane są następujące łączone tabletki lub kapsułki: zydowudyna+lamiwudyna, zydowudyna+lamiwudyna+abakawir, abakawir+lamiwudyna, tenofowir+emtrycytabina, tenofowir+emtrycytabina+efawirenz i lopinawir+ritonawir.

Zmiany postaci leków pozwalają przyjmować je również z większą swobodą dietetyczną.

Obecnie podejmuje się próby stosowania lopinawiru/rtv jeden raz na dobę zamiast dwa razy na dobę. Badanie ABT 418 wykazało porównywalną skuteczność obu zestawów (zarówno w analizie ITT jak i OT), jednak dokładna analiza adherencji pacjentów wykazała wyższą adherencję w grupie stosującej leki raz na dobę. Niestety w tej grupie częściej występowały działania niepożądane i konieczność zmiany leczenia. Pozostałymi lekami w badanym zestawie były tenofowir i emtrycytabina.

PODSUMOWANIE

Zalecenia PTN AIDS, DHHS i EACS choć zbliżone, różnią się w szczegółach. Poniżej porównano przytoczone standardy rozpoczęcia cART.

Rozpoczynanie leczenia:

Wszystkie zespoły specjalistów zalecają rozpoczęcie leczenia, gdy liczba limfocytów CD4 spadnie poniżej 200 komórek/ μ l. Gdy liczba limfocytów CD4 przekracza 350 komórek/ μ l należy wziąć pod uwagę między innymi wartość wiramii (tabela 1).

Pierwszy zestaw:

Standardy DHHS wymieniają konkretne zestawy lekowe, natomiast zalecenia europejskie podają trzy rodzaje zestawów antyretrowirusowych z podziałem na klasy: zestaw z PI wzmocnionym rtv, NNRTI + 2NRTI lub 3NRTI (tabela 2).

EACS zaleca także uproszczenie stosowanych zestawów w przypadku skuteczności wirusologicznej terapii z wiramią utrzymującą się poniżej 50 kopii/ml przez przynajmniej 6 miesięcy. Zmianie ulega PI na NNRTI lub na abakawir. Warto zwrócić uwagę, że uproszczenie nie jest przewidziane w standardach DHHS.

Ponadto standardy DHHS nie odnoszą się do możliwości zakażenia HIV-2. W takim przypadku EACS zaleca rozpoczęcie leczenia, gdy liczba limfocytów CD4 spadnie poniżej 200/ μ l, a w przedziale 200–500/ μ l, gdy wykrywalna jest wiramia. Ponadto w leczeniu zakażenia HIV-2 należy

Tabela 2. Zalecane leki antyretrowirusowe

	PTN AIDS*	EACS	DHHS
PI	<u>zalecane:</u> ATV/rtv FPV/rtv LPV/rtv SQV/rtv <u>alternatywne:</u> IDV/rtv	<u>zalecane:</u> FPV/rtv LPV/rtv SQV/rtv <u>alternatywne:</u> ATV/rtv	<u>zalecane:</u> LPV/rtv (2×/dobę) FPV/rtv (2×/dobę) ATV/rtv <u>alternatywne:</u> ATV FPV FPV/rtv (1×/dobę) LPV/rtv (1×/dobę) <u>możliwe:</u> SQV/rtv
NNRTI	<u>zalecane:</u> EFV NVP	<u>zalecane:</u> EFV NVP	<u>zalecane:</u> EFV <u>alternatywne:</u> NVP
NRTI	<u>zalecane:</u> ABC TDF ZDV 3TC FTC ddl	<u>zalecane:</u> ABC+3TC TDF+FTC <u>alternatywne:</u> ZDV+3TC ddl+3TC lub FTC	<u>zalecane:</u> 3TC+ZDV TDF+FTC <u>alternatywne:</u> ABC+3TC ddl+3TC lub FTC <u>możliwe:</u> d4T
3NRTI	ABC + ZDV + 3TC/FTC alternatywnie, jeśli powyższe zestawy są przeciwwskazane i VL <100 000 kopii/ml	ABC + ZDV + 3TC/FTC alternatywnie, jeśli powyższe zestawy są przeciwwskazane i VL <100 000 kopii/ml i duże ryzyko niepełnej adherencji	ABC + ZDV + 3TC alternatywnie, jeśli powyższe zestawy są przeciwwskazane i VL <100 000 kopii/ml i duże ryzyko niepełnej adherencji

uniknąć NNRTI, amprenawiru i nelfinawiru, a PI powinny być zawsze wzmocnione rtv.

WNIOSKI

Zarówno decyzja o chwili rozpoczęcia terapii, jak i wybór pierwszego zestawu lekowego nie powinny być przypadkowe, jako że determinują dalszą skuteczność leczenia i mają bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów.

Choć zagadnieniem tym zajmują się lekarze chorób zakaźnych, pacjenci zakażeni HIV znajdują się również pod opieką lekarzy innych specjalności i pielęgniarek. Aby zapewnić odpowiedni poziom adherencji niezbędna jest praca całego wielospecjalistycznego zespołu, regularne przypominanie zasad przyjmowania leków, kontrola i terapia ewentualnych działań niepożądanych, a także pomoc w rozwiązywaniu problemów, mogących utrudniać odpowiednie leczenie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Bartlett J.A., Johnson J., Herrera G.: Initial therapy with abacavir + lamivudine (ABC + 3TC) combined with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI), or stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS). Program and abstracts of the 15th International AIDS Conference; July 11–16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4544
- [2] DeJesus E., Herrera G., Teofilo E., Gerstoft J., Buendia C.B., Brand J.D., Brothers C.H., Hernandez J., Castillo S.A., Bonny T., Lanier E.R., Scott T.R.; CNA30024 Study Team: Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin. Infect. Dis., 2004; 39: 1038–1046
- [3] Friis-Moller N., Reiss P., El-Sadr W.: Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the D:A:D study. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5–8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 144
- [4] Gallant J.E., Parish M.A., Keruly J.C., Moore R.D.: Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin. Infect. Dis., 2005; 40: 1194–1198
- [5] Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A.L., DeJesus E., Suleiman J.M., Miller M.D., Coakley D.F., Lu B., Toole J.J., Cheng A.K.; 903 Study Group: Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. JAMA, 2004; 292: 191–201
- [6] Gulick R.M., Ribaudo H.J., Shikuma C.M., Lustgarten S., Squires K.E., Meyer W.A. 3 III Acosta E.P., Schackman B.R., Pilcher C.D., Murphy R.L., Maher W.E., Witt M.D., Reichman R.C., Snyder S., Klingman K.L., Kuritzkes D.R.; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team: Triple-nucleoside regimen versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N. Engl. J. Med., 2004; 350: 1850–1861
- [7] Hammer S.M., Saag M.S., Schechter M., Montaner J.S., Schooley R.T., Jacobsen D.M., Thompson M.A., Carpenter C.C., Fischl M.A., Gazzard B.G., Gatell J.M., Hirsch M.S., Katzenstein D.A., Richman D.D., Vella S., Yeni P.G., Volberding P.A.; International AIDS Society-USA panel: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA, 2006; 296: 827–843

- [8] Hetherington S., McGuirk S., Powell G., Cutrell A., Naderer O., Spreen B., Lafon S., Pearce G., Steel H.: Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin. Ther.*, 2001; 23: 1603–1614
- [9] Johnson J.A., Li J.F., Wei X.: Baseline detection of low-frequency drug resistance-associated mutations is strongly associated with virological failure in previously antiretroviral-naïve HIV-1-infected persons. Program and abstracts of the 15th International HIV Drug Resistance Workshop; June 13–17, 2006; Sitges, Spain. Abstract 69
- [10] Malan N., Krantz E., David N.: Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 48-week results from AI424-089. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5–8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 107LB
- [11] Mannheimer S., Friedland G., Matts J., Child C., Chesney M.: The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 1115–1121
- [12] May M.T., Sterne J.A., Costagliola D., Sabin C.A., Phillips A.N., Justice A.C., Dabis F., Gill J., Lundgren J., Hogg R.S., de Wolf F., Fätkenheuer G., Staszewski S., d'Arminio Monforte A., Egger M.: Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration: HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*, 2006; 368: 451–458
- [13] Moyle G.: The assessing patients' preferred treatments (APPT-1) study. *Int. J. STD AIDS*, 2003; 14(Suppl.1): 34–36
- [14] Moyle G.J., Sabin C., Cartledge J., Reilly G.: Lipid changes in a randomised, 48-weeks, open label comparative study of tenofovir DF vs. abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipodystrophy: the RAVE study. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16–19, 2005; Washington, DC. Abstract H-340
- [15] Napravnik S., Keys J., Quinlivan E.B., Wohl D.A., Meyers A.M., Eron J.J. Jr.: Prevalence and predictors of triple-class antiretroviral drug resistance in routine HIV primary care. Program and abstracts of the 15th International HIV Drug Resistance Workshop; June 13–17, 2006; Sitges, Spain. Abstract 78
- [16] O'Brien M.E., Clark R.A., Besch C.L., Myers L., Kissinger P.: Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003; 34: 407–414
- [17] Parienti J.J., Massari V., Descamps D., Vabret A., Bouvet E., Larouze B., Verdon R.: Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 38: 1311–1316
- [18] Pedro E.C., Jose M.G., Squires K., Percival L.D.: Atazanavir – a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: Results from two randomized clinical trials. *JIAAPAC*, 2004; 3: 92–98
- [19] Riddler S.A., Haubrich R., DiRienzo G.: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. Program and abstracts of the 16th International AIDS Conference; August 13–18, 2006; Toronto, Canada, Abstract THLB0204
- [20] Shafer R.W., Smeaton L.M., Robbins G.K., De Gruttola V., Snyder S.W., D'Aquila R.T., Johnson V.A., Morse G.D., Nkomo M.A., Martinez A.I., Gripshover B.M., Kaul P., Haubrich R., Swingle M., McCarty S.D., Vella S., Hirsch M.S., Merigan T.C.: AIDS Clinical Trials Group 384 Team: Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 2304–2315
- [21] Stone V.E., Jordan J., Tolson J., Miller R., Pilon T.: Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2004; 36: 808–816
- [22] van Leth F., Phanuphak P., Ruxrungtham K., Baraldi E., Miller S., Gazzard B., Cahn P., Laloo U.G., van der Westhuizen I.P., Malan D.R., Johnson M.A., Santos B.R., Mulcahy F., Wood R., Levi G.C., Reboledo G., Squires K., Cassetti I., Petit D., Raffi F., Katlama C., Murphy R.L., Horban A., Dam J.P., Hassink E., van Leeuwen R., Robinson P., Wit F.W., Lange J.M.; 2NN Study team.: Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004; 363: 1253–1263
- [23] Walmsley S., Bernstein B., King M., Arribas J., Beall G., Ruane P., Johnson M., Johnson D., Lalonde R., Japour A., Brun S., Sun E.; M98-863 Study Team.: Lopinavi-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 2039–2046