

Д-р Нина Янчева, д-р Ивайло Еленков

СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София

Започване на антиретровирусно лечение при HIV-позитивни пациенти –

показания и противопоказания

Резюме

Показанията за започване на антиретровирусно лечение при HIV-позитивни пациенти се основават на преценка на клиничното състояние на пациента, броя на CD4-клетките и вирусния товар. Тези фактори определят дали ще бъде стартирана терапията или ще бъде отложена. На пръв поглед нещата изглеждат опростени: ниският брой на CD4-клетките и високият вирусен товар водят до повишен риск от СПИН (Mellors 1997, Lyles, 2000), което е съответно индикация за започване на лечението. Най-добрият момент за започване на терапия все още е тема на дебати. Рискът за развитие на СПИН се съотнася срещу рискове от вирусна резистентност и дългосрочна токсичност. Тези рискове и осъзнаването, че вирусът не може да бъде ерадикиран, доведо до значителни корекции в ръководствата за антиретровирусна терапия. Догмата, въведена през 1996 г. – „удряй силно и рано“, която препоръчва ранна терапия, е заменена с мотото „удряй твърдо, но само когато е необходимо“. В настоящата статия представяме последните препоръки за стартиране на антиретровирусната терапия, както и съответните противопоказания.

Ключови думи: HIV, СПИН, антиретровирусно лечение, CD4-клетки, вирусен товар, вирусна резистентност, дългосрочна токсичност.

Определянето на оптималното време за започване на антиретровирусна терапия при нелекувани до момента пациенти (наивни пациенти), все още е дискуссионен въпрос, въпреки проведените рандомизирани клинични проучвания (Wilkin, 2008). Развитието на различните комбинации за ефективна антиретровирусна терапия в средата на 90-те години доведе до въвеждане на препоръки за ранно начало на лечението при HIV-инфектирани пациенти. Убедеността в тези препоръки в последствие стана по-умерена, поради осъзнаването, че не може да се постигне ерадикация на HIV. Станали видни и проблемите с лекарствената токсичност, както и трудното придържане към лечението на част от пациентите. Ранните лекарствени режими нямали достатъчна сила и съответно вирусният неуспех и лекар-

Starting of the antiretroviral therapy in HIV-positive patients – indications and contraindications

Nina Yancheva, Ivailo Elenkov

SHIPD „Prof. Ivan Kirov“, Sofia

Abstract

The indication for antiretroviral therapy is based on the clinical assessment, CD4 cell count, and viral load. These factors determine whether therapy should be started or if it can still be deferred. At first glance, it appears straightforward: the lower the CD4 cell count and the higher the viral load, the higher the risk of AIDS (Mellors 1997, Lyles 2000), and the more urgent the indication for treatment. The best time for initiation of therapy remains the subject of controversial debate. The risk of AIDS must be weighed against the risks of viral resistance and longterm toxicity. These risks and the realization that eradication cannot be achieved at present have led to the relaxation of treatment guidelines in recent years. The initial „hit hard and early“ - dogma of 1996, which recommended therapy from the earliest stages of infection, has been discarded. Instead, it has been replaced by the motto „hit hard but only when necessary“. In this article, we present contemporary opinion for indications and contraindications for starting of antiretroviral therapy.

Key words: HIV, AIDS, CD4 cell count, viral load, viral resistance, longterm toxicity.

ствената резистентност били чести. В последните години началната антиретровирусна терапия стана по-опростена, по-ефективна и по-малко токсична. Също така се правят по-точни преценки за „токсичността“ на неконтролираната HIV-репликация и нейното отношение към важни, несвързани със СПИН състояния, като болести на коронарните артерии, черния гроб, бъбреците и несвързани със СПИН онкологични заболявания. Тези наблюдения и ключови епидемиологични проучвания мотивират научните ръководства за антиретровирусно лечение да препоръчат терапията да започне при по-висок брой на CD4+ клетките (350 клетки/mm³). Бъдещите указания вероятно могат да препоръчат начало на антиретровирусната терапия и при по-висок брой на CD4+ клетките. Еволюцията на указанията на

US Department of Health and Human Services (DHHS) през последните 15 години (Management Guidelines, DHHS 2008) и сегашните препоръки са представени съответно в табл. 1 (DHHS, 2008) и табл. 2 (Wilkin, 2008).

Основните причини за забавяне на антиретровирусната терапия са:

- Избягване на токсичност.
- Негативно влияние върху качеството на живот при асимптоматични пациенти.
- Нисък риск от СПИН-дефиниращи състояния и по-висока смъртност при по-висок брой на CD4+ клетки.
- Неясен дългосрочен риск от антиретровирусната терапия.
- Неясна дългосрочна (например 20–60 години) прогностичност на антиретровирусната терапия.
- Разход.
- Пациентът предпочита да отложи терапията.
- Селекция и потенциална трансмисия на резистентен вирус, ако придържането към терапията е субоптимално.

Основните причини за ранно начало на антиретровирусната терапия са:

- Съществуване на прости, активни и удобни режими.
- Запазване на имунната функция, което се манифестира чрез значително повишаване на броя на CD4+ клетките.
- Избягване на редки опортюнистични инфекции и HIV-свързани болести, които могат да се случат и при по-висок брой на CD4+ клетки (например туберкулоза, лимфом, пневмония, зостер).
- Понижен риск от сексуална трансмисия.
- Взаимовръзка на умерена имунна супресия, възпаление, имунна активация и неконтролирана репликация на HIV с общата смъртност и състояния, несвързани със СПИН.

Съвременната дискусия за оптималното време на започване на антиретровирусната терапия е по въпроса дали да се започне терапия при брой на CD4+ от 350 или 500 клетки/mm³ или даже по-високи. В действителност повечето пациенти в САЩ започват терапия при по-нисък брой на CD4+ клетки (Egger, 2007). В проучването NA-ACCORD, едно от съвременните проучвания, което най-често се цитира като част от доводите за по-ранно започване, само 26% от пациентите са имали

брой на CD4+ клетките >350 клетки/mm³ при включване в кохортата (Kitahata, 2009). Според CDC 36% от хората, новооткрити с HIV, развиват СПИН в рамките на 1 година (CDC, 2007). Дискусията кога да се започне антиретровирусната терапия при по-висок брой на CD4+ клетки е приложима за малък брой пациенти, защото повечето от пациентите в момента на диагностициране на HIV-инфекцията се нуждаят от антиретровирусната терапия. Продължаващите усилия да се увеличи тестването за HIV може да помогне да се идентифицират пациентите при по-висок брой на CD4+ клетки (Management Guidelines, CDC, 2006).

Редици кохортни проучвания последователно намират, че смъртността е по-висока, когато антиретровирусната терапия е започната при брой на CD4+ клетките <200 клетки/mm³ (Egger, 2002). Най-голямата кохорта по отношение на по-висок праг на броя на CD4+ клетките е ART Cohort Collaboration (ART-CC), която комбинира данни от 12 европейски и северно-американски кохорти, обхващащи 61 798 пациенти, които са започнали антиретровирусно лечение между 1995 и 2003 г. 5-годишният риск от смърт или развитие на СПИН бил 1.4 пъти по-висок при тези, които започват антиретровирусна терапия при брой на CD4+ клетки от 200–349 mm³ в сравнение с тези, които започват терапия при брой на CD4+ клетки ≥350/mm³. Терапевтът трябва да реши дали да започне терапия или да я отложи при определен брой на CD4+ клетки за всеки отделен пациент. Епидемиологичните проучвания за смъртността и основните клинични събития предлагат съответни сравнения между групи, започващи антиретровирусно лечение, и групи, отложили терапията. Епидемиологичните анализи обаче имат присъщи ограничения, тъй като групите на лечение не са рандомизирани. Трябва да се обсъдят различни фактори при взимане на решение кога да се започне лечение при даден пациент. Тези фактори са възраст, пол и плазмено ниво на HIV-1 RNA. Другите фактори са по-трудни за оценка и не могат да бъдат контролирани, като например умора, съпътстващи заболявания, предпочитания на пациентите, социални фактори, желание на пациента да се придържа към терапията и други социални фактори. Изследователите в проучването NA-ACCORD, което включва пациенти от 22 индивидуални кохорти в САЩ и Канада, сравнявали смъртността при пациен-

Брой на CD4+ клетки/mm ³	1998	2001	2006	2008
>350	Предлага се, ако нивото на уHIV-1 RNA >20000 c/mL	Обмисля се, ако нивото на HIV-1 RNA >55000 c/mL	Обмисля се, ако нивото на HIV-1 RNA ≥100000 c/mL	Обмисля се при определени групи*
200–350	Предлага се, ако HIV-1 RNA >20000 c/mL	Предлага се, но остава спорен въпрос	Предлага се след обсъждане с пациента	Лечение
<200 или симптоматично заболяване	Лечение	Лечение	Лечение	Лечение

Табл. 1. Промени в указанията за начало на антиретровирусно лечение. Адаптирано по Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? Clin Infect Dis. 2008; 47:1580–1586 (Wilkin, 2008)

*Включва бременни жени, пациенти с HIV-свързана нефропатия и пациенти с хепатит В, което изисква лечение и съответно има определени препоръки за започване на терапия. Други съображения включват коморбидитет, възраст, готовност на пациента, възможността за влияние върху качеството на живот, възможност за придържане към терапията, високо ниво на HIV-1 RNA и бърз спад на броя на CD4+ клетките (>120 клетки/mm³)

ти, започнали антиретровирусна терапия при брой на CD4+ клетки >500 клетки/ mm^3 , с отложилите терапията, докато броят на CD4+ клетките им достигнал 350–500 клетки/ mm^3 (Kitahata, 2009). Участниците били включвани в тези кохорти в периода от 1996–2005 г. Едната кохорта включвала 9155 пациенти с брой на CD4+ клетките $>500/\text{mm}^3$: 2220 пациенти (24%) започнали терапия при това ниво, а 6935 пациенти (76%) отложили терапията, докато CD4+ клетките им достигнали 350–500 mm^3 . Средният брой на CD4+ клетките по време на започване на антиретровирусното лечение в ранната група бил 664 клетки/ mm^3 в сравнение с втората група, където терапията била отложена, но наблюдението им стартирало при среден брой 679 клетки/ mm^3 . Средната календарна година за начало на антиретровирусната терапия била 2000 г. Рискът от смърт бил с 94% по-висок (95% доверителен интервал: 1.37–2.79) сред тези, които отложили терапията, в сравнение с тези, които започнали терапия. Изследователите от кохортата ART-CC представили подобни резултати (Sterne, 2009). Те обаче не включвали пациенти, докато не стартирали антиретровирусна терапия, следователно не са наблюдавали пациентите за клинични събития в периода на отлагането на антиретровирусната терапия. За отчитане на ненаблюдаваните клинични събития, случили се преди началото на антиретровирусната терапия, изследователите използвали данните от 7 исторически кохорти. Рискът от СПИН или смърт, свързана с началото на антиретровирусната терапия, бил сравнен с отложилите антиретровирусна терапия при няколко прага на броя на CD4+ клетките. Отлагането на терапията до брой на CD4+ клетките от 350–450 клетки/ mm^3 до достигане на 251–350 клетки/ mm^3 било асоциирано с 28% повишен риск от СПИН или смърт в сравнение със започналите антиретровирусна терапия. Няма обаче сигнификантна полза от започване на антиретровирусното лечение при по-висок брой на CD4+ клетките. Отлагането на антиретровирусната терапия се препоръчва да е между 9 и 11 месеца, което е един относително къс период в контекста на продължаващата в дългосрочен план терапия. Други анализи приближават началото на

антиретровирусната терапия различно — като се обсъди рискът от важни клинични събития според броя на CD4+ клетките. Проучването CASCADE е сътрудничество от 23 кохортни проучвания, включващи HIV-инфектирани възрастни в ранни стадии на HIV-инфекция (Marin, 2009). Имало 597 смъртни случая сред 9858 пациенти, които били проследени средно 8 години след сероконверсия. 333 смъртни случая (56%) се дължали на несвързани със СПИН събития. Повечето от участниците в проучването започнали терапия през следващите 8 години на проследяване. Всяко повишаване на броя на CD4+ клетките със 100 клетки/ mm^3 било свързано с намаляване с приблизително 33% на риска от смърт, дължаща се на чернодробна недостатъчност, поп-AIDS инфекции и поп-AIDS-гефинирани онкологични заболявания. Смъртта от тези причини, както и от СПИН-свързани причини, била свързана с един по-нисък надир на броя на CD4+ клетките или по-продължителен период с брой на CD4+ <350 клетки/ mm^3 . Интересен факт, който е установен в проучването е, че смъртта от кардиоваскуларно заболяване има зависимост не от броя на CD4+ клетките, а от плазмените нива на HIV-1 RNA. Несвързани със СПИН заболявания водят до повишено съотношение на смърт сред HIV-инфектирани пациенти. Сред 4194 HIV-инфектирани пациенти, проследени в кохортата Aquitaine, поп-AIDS-свързаните карциноми били по-често диагностицирани, отколкото AIDS-свързани злокачествени заболявания (142 срещу 109) по време на проследяването (Bruyand, 2008). Процентът на поп-AIDS-свързаните онкологични заболявания няма зависимост от продължителността на периода с брой на CD4+ клетки $<500/\text{mm}^3$ (RR=1.11 на година с брой на CD4+ клетки $<500/\text{mm}^3$; 95% доверителен интервал: 1.01–1.22; $P=0.02$). Изследователите анализират данните за смъртността от комбинирането на кохортните проучвания от Европа и Северна Америка (Lodwick, 2008). От проследяваните 98 527 годишно пациенти с настоящ брой на CD4+ клетки $>350/\text{mm}^3$, при 487 е наблюдаван летален изход, което определя степен на смъртност от 4.9 на 1000 човека годишно. Причините за смърт били свързани с HIV в 79 (16%), несвързани с HIV при 235 (48%) и неясни при 173 (36%). Даже сред тази група с брой на CD4+ >350 клетки/ mm^3 по-високият брой на CD4+ клетките бил свързан с понижена смъртност (5% понижен риск от смърт на всяко повишение със 100 CD4+ клетки/ mm^3 ; 95% доверителен интервал: 1% до 10%). Тези изследвания влияят на началото на антиретровирусната терапия с това, че относително умерената имуносупресия (брой на CD4+ клетки от 350–500 клетки/ mm^3) е свързана с повишен риск от важни клинични събития и смърт. Не е изненадващ резултатът от друга кохорта, че запазването на нормален брой CD4+ клетки се постига, когато антиретровирусната терапия е започната при по-висок брой на CD4+ клетки (Gras, 2007; Moore, 2007). Основният мотив за забавяне на започването на антиретровирусната терапия е избягването на лекарствено-индуцирана токсичност. Изследо-

Ръководство	СПИН или HIV-свързани симптоми	Брой на CD4+ клетки		
		<200 mm^3	200–350 mm^3	350–500 mm^3
DHHS, 2008	Да	Да	Да	Обмисля се
International AIDS Society – USA, 2008	Да	Да	Да	Обмисля се
British, 2008	Да*	Да	Да	Клинични проучвания
European, 2008	Да	Да	Да	Обмисля се
World Health Organization, 2006	Да*	Да	Обмисля се	Не

Табл. 2. Указания за начало на антиретровирусно лечение. Адаптирано по Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? Clin Infect Dis. 2008; 47:1580–1586

*Освен за пациенти, които имат туберкулоза

вателите от HIV Outpatient Study използвали данни от 2165 пациенти, които били проследявани за повече от 3 години. Започването на антиретровирусната терапия при брой на CD4+ клетки $>350/\text{mm}^3$ било свързано с по-нисък риск от периферна невропатия и анемия в сравнение със започването на терапия при брой на CD4+ клетки между 200 и $350/\text{mm}^3$. Рискът от бъбречна недостатъчност бил подобен при пациенти с брой на CD4+клетките от 200 до 349 и ≥ 350 клетки/ mm^3 (Lichtenstein, 2008). Това е по-малко приложимо при режими, които избягват агенти, свързани с тези токсичности. Данните от HOPS също показали по-високи нива на антиретровирусна резистентност (обща и специфична към определен клас), когато антиретровирусната терапия е започната при брой на CD4+ клетки под $350/\text{mm}^3$ в сравнение със започналите терапия при брой на CD4+ клетки $>350/\text{mm}^3$ (Uy, 2009).

Липсват окончателни данни от рандомизирани клинични проучвания за оптималния брой на CD4+ клетките, при които трябва да се започне антиретровирусна терапия. Наличните данни обаче подкрепят необходимостта от по-ранно започване при по-висок брой на CD4+ клетки. Най-приложими са клинични данни за възрастни, получени от един субгрупов анализ на проучването SMART (Capsule Summary). Тези анализи оценяват изходите в една субгрупа, чиито участници влизат в проучването с брой на CD4+ клетки $>350/\text{mm}^3$ и не са получавали преди това антиретровирусно лечение ($n=249$) или имат прекъсване на антиретровирусното лечение поне 6 месеца преди рандомизирането ($n=228$) (SMART, 2008). Участниците били рандомизирани да започнат веднага (или рестартират) антиретровирусна терапия или да я отложат докато броят на CD4+ клетките падне под $250/\text{mm}^3$. Първичната крайна точка на проучването SMART била съчетание от фатални и нефатални СПИН-свързани и сериозни несвързани със СПИН събития. Рискът от тази съчетана крайна точка бил 4 пъти по-висок в групата с отложена антиретровирусна терапия в сравнение с групата, започнала терапия веднага (95% доверителен интервал: 1.69–10.39; $P=0.002$). Абсолютният брой на събитията в двете групи обаче били респективно само 21 и 6. Повечето събития се случили в субгрупата, които са имали предхождаща антиретровирусна терапия, но оценката на ефекта от лечението е, че той е подобен на ефекта от лечение при субгрупата, в която пациентите не са имали предхождаща антиретровирусна терапия: една редукция от 75% в първичната крайна точка. Тези данни подкрепят по-ранното стартиране на антиретровирусното лечение, но не са дефинитивни поради малкия абсолютен брой на крайни точки и post-hoc характера на анализа. Оценката на ефекта от лечението е съвместима с данните от други рандомизирани клинични проучвания, които се дискутират по-долу. По-нататъшните анализи на цялата популация от проучването SMART установяват, че сред участниците с брой на CD4+ клетки $>350/\text{mm}^3$ повишеният риск от клинични събития в групата, която отложила антиретровирусната терапия, се дължи на по-високите плазмени нива на HIV-1 RNA (Car-

sule Summary) (SMART, 2008). Хипотезите на проучването SMART са, че редукцията на антиретровирусната терапия би намалила токсичността, довела до тежки клинични събития, като миокарден инфаркт, бъбречна и чернодробна недостатъчност. Всъщност проучването установило точно обратното – продължаващата антиретровирусна терапия понижава риска от тези събития (SMART, 2008). Единствената странична клинична находка, която се повлиява благоприятно от интермитентна терапия, е костната минерална плътност, която намалява повече при постоянна терапия (Grund, 2009). Най-голямото постижение на проучването са изводите, че въпреки наличието на лекарствено обусловена токсичност, токсичността от неконтролираната репликация на HIV при прекъсване на антиретровирусното лечение е по-висока. Ключовият неразрешен въпрос е дали тази оценка относно риск-полза е същата за пациенти с по-висок брой на CD4+ клетки, които никога не са започвали антиретровирусна терапия. Резултатите от проучването подкрепят по-ранното стартиране на антиретровирусно лечение за тези пациенти с определени нива на плазмена HIV-1 RNA, докато мненията за специфичен праг на броя на CD4+ клетките все още са различни.

Определяне на началото на антиретровирусната терапия при HIV-инфектирани кърмачета също е било цел на рандомизирано клинично проучване. Проучването CHER е проучване от фаза III, което включва 377 HIV-инфектирани кърмачета от Южна Африка на възраст между 6 и 12 седмици с процент на CD4+ $>25\%$ (Capsule Summary) (Violary, 2008). Децата били рандомизирани да започнат веднага антиретровирусна терапия за период от 40 или 96 седмици, последвана от прекъсване на лечението или отлагане на терапията до появата на симптоми на клинично или имунологично увреждане. През юни 2007 г. набирането на участници било спряно поради данните за повишена смъртност сред кърмачетата, при които била отложена антиретровирусната терапия. Смъртността при отложените и при започналите веднага терапия групи са съответно 16% и 4% (коефициент на случайност: 0.24; 95% доверителен интервал: 0.11–0.51). Подобен ефект е установен за една комбинирана крайна точка на смърт или прогресия на заболяването. Проучването било модифицирано, така че всички участващи да получат терапия и проследяването им продължава.

Друго проучване, проведено в Хаити – CIPRA HT001, включило 816 участници с брой на CD4+ клетките между 200 и $350/\text{mm}^3$, които не били приемали антиретровирусна терапия до момента (Fitzgerald, 2009). Първичната крайна точка било всяко събитие, довело до смърт. Пациентите били рандомизирани да започнат антиретровирусна терапия или да отложат терапията, докато броя на техните CD4+ клетки падне под $200/\text{mm}^3$ или настъпи клинична прогресия на заболяването. Проучването било спряно преждевременно след получените данни за 23 смъртни случая в групата на отложилите терапия в сравнение с 6 такива в групата на започналите терапия. В допълнение 36 участници от

	Критерии за стартиране или рестартиране на терапия	Редукция на крайната точка с ранно започване (или рестартиране) на антиретровирусна терапия, %	95% доверителен интервал, %
SMART post hoc* (SMART, 2008)	■ Брой CD4+ клетки <250 /mm ³	75	59–90
CHER† (Violari, 2008)	■ Процент CD4+ <20% (или <25% за деца <12 месеца) ■ Брой CD4+ <1000/mm ³ за деца <12 месеца ■ Събития, стагирани от CDC като стагий С или тежък стагий В	76	49–89
CIPRA HT 101† (Fitzgerald, 2009)	■ Стагирани от С30 като стагий IV или брой на CD4+ клетки <200/mm ³	75	38–90

Табл. 3. Ефект от ранното начало на антиретровирусната терапия върху главните клинични събития при рандомизирани клинични проучвания; *Крайна точка: сериозно фатално или нефатално СПИН-свързано или несвързано със СПИН събитие; †Крайна точка: смърт

групата на отложилите терапия развили туберкулоза в сравнение с 18 от групата на започналите антиретровирусна терапия. Проучването впоследствие било модифицирано, като всички участници приемали антиретровирусна терапия. Тези данни имат потенциала да повлияят на изготвените ръководства за антиретровирусна терапия по света и биха имали благоприятен ефект и върху двете епидемии – HIV и туберкулоза.

Въпреки продължаващата дискусия за оптималния момент за започване на антиретровирусното лечение, ранното започване на лечение е необходимо при специфични категории пациенти (табл. 4). Тези пациенти могат да имат по-висок риск от заболяемост и смъртност от неконтролираната HIV-инфекция или да бъдат с по-висок риск за трансмисия на HIV. Главните ръководства за антиретровирусно лечение имат различия по отношение на препоръките за тези пациенти.

Проучването CHER осигурява окончателна подкрепа за незабавно започване на антиретровирусно лечение при перинатално инфектирани новородени (Capsule Summary) (Violari, 2008). Всъщност ръководството на US Department of Health and Human Services (DHHS) за приложение на антиретровирусната терапия при HIV-инфектирани деца препоръчва започването на антиретровирусно лечение при всички HIV-инфектирани деца, които са по-малки от 1-годишна възраст (Management Guidelines, DHHS, 2009). При липсата на данни от клинични проучвания за по-големи деца ръководствата препоръчват започване на антиретровирусно лечение при процент на CD4+ клетките <25% при деца на възраст 1–5 години и при брой на CD4+ клетките <350 клетки/mm³ при деца над 5-годишна възраст. DHHS също препоръчва антиретровирусна терапия за деца с по-висок брой на CD4+ клетки или проценти, ако нивото на HIV-1 RNA е ≥100 000 с/mL.

Съвременните данни показват, че неконтролираната репликация на HIV и напредналата HIV-инфекция са свързани както с повишаване на холестерола, свързан с липопротеините с висока плътност (HDL-C), така и с възпаление, и могат да допринесат за атеросклерозата. В проучването SMART имало повече случаи на коронарна болест (формулирани като нефатален или тих миокарден инфаркт, нефатален инсулт, коронарна болест, изискваща хирургично лечение, или смърт от кардиоваскуларно заболяване) при пациенти, получаващи интермитентна терапия в сравне-

Кърмене	■ Антиретровирусната терапия е показана, за да понижи трансмисията при кърмене ■ Трябва да бъде обмислено в региони, където храненето е свързано с повишена смъртност
Заболяване на коронарните артерии	■ Антиретровирусната терапия може да понижи възпалението, свързано с репликацията на HIV, но трябва да бъде балансирана със страничния ефект върху липидите на съвременните антиретровирусни медикаменти
HBV	■ Ефективното лечение за HBV съдържа медикаменти, които поне отчасти потискат репликацията на HIV, пълна супресивна антиретровирусна терапия е препоръчителна, когато се провежда лечение и на HBV при HIV/HBV-коинфектирани пациенти
HCV	■ Антиретровирусната терапия е асоциирана с по-бавна фиброза и понижена смъртност, свързана с HCV-инфекцията, при HIV/HCV-коинфектирани пациенти
HIVAN	■ Антиретровирусната терапия забавя прогресията на HIVAN, но няма обратимо развитие на съществуващите увреждания; да се обмисля при пациенти, суспектни за HIVAN, защото биопсичното потвърждение е рядко
Бременност	■ Антиретровирусното лечение граматично понижава трансмисията от майка на дете
Сексуална трансмисия	■ Антиретровирусната терапия понижава инфекциозността на HIV-инфектираните пациенти

Табл. 4. Субгрупи за обмисляне на ранно начало на антиретровирусна терапия

HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus, HIVAN – HIV-асоциирана нефропатия

ние с пациенти, получаващи постоянна терапия (1.3 срещу 0.8 на 100 човека годишно; $P=0.05$) (Capsule Summary, SMART, 2006). Съотношението общ холестерол:HDL-холестерол се повишило по време на прекъсване на лечението, което допринася за повишаване на риска за кардиоваскуларно заболяване (Phillips, 2008). Обратно, връзката между прекъсването на лечението и кардиоваскуларните заболявания може да се дължи на повишеното възпаление, свързано с непотиснатата вирусна репликация. В подкрепа на

тази концепция всеобщата смъртност в проучването SMART била свързана с D-димер и нивата на интерлевкин 6 (Kuller, 2008). Установено е, че ниският брой на CD4+ клетките е свързан с повишена субклинична каротидна атеросклероза при HIV-инфектирани мъже и жени (Karlan, 2008). Не е ясно дали ранното лечение на HIV ще понижи риска от кардиоваскуларна болест общо или специфично при пациенти с повишен риск и множество рискови фактори. По тези причини стратегията е лечението да започва с режими, при които влиянието върху липидите е най-слабо (Eckhardt, 2008).

Проучването D:A:D е проспективно проучване, което съобщава за 1246 смъртни случая сред 23441 HIV-инфектирани пациенти (Weber, 2006). 14.5% от тези 1246 смъртни случая били поради чернодробно увреждане, като 90% от тези пациенти били коинфектирани с хепатит С вирус (HCV), хепатит В вирус (HBV) или двете. Смъртните случаи били обратнопропорционални на броя на CD4+ клетките, като били сигнификантно по-малко сред пациенти с настоящ брой на CD4+ клетките ≥ 500 клетки/ mm^3 в сравнение с пациенти с брой на CD4+ клетки 350–499 клетки/ mm^3 (0.06 срещу 0.12 смъртни случая на 100 човеко-години при проследяване; $P < 0.001$).

Хепатит В вирусът също се предава по полов път, а хронифицирането на процеса е често при HIV-инфектирани пациенти. Предпочитаните нуклеозидни инхибитори (NRTIs) за стартиране на лечението на коинфектирани с HIV и HBV са emtricitabine (или lamivudine) и tenofovir, които са активни и срещу хепатитния вирус. При коинфектирани пациенти, които се нуждаят от лечение за HBV-инфекцията, но не и на HIV, и двете ръководства – на САЩ (Management Guidelines, DHHS, 2008) и Великобритания (Management Guidelines, Gazzard, 2008), препоръчват комбинация на антиретровирусни медикаменти, потискащи репликацията на HIV, която включва 2 NRTIs с активност срещу HBV. Дали специфичните антивирусни медикаменти, които влияят и върху двата вируса HIV и HBV, подобряват заболяемостта и смъртността в тези коинфектирани пациенти е дискутабилно.

HCV е друга честа коинфекция сред HIV-инфектираните пациенти. Има много факти, подкрепящи хипотезата, че HIV-инфекцията засилва степенята на фиброза, свързана с HCV, в сравнение с пациенти, инфектирани само с HCV (Shafran, 2007). Няма рандомизирани клинични проучвания, сравняващи ранната спрямо отложената антиретровирусна терапия при HCV-коинфектирани пациенти, но 11 кохортни проучвания намерили, че антиретровирусната терапия е свързана с понижаване на степенята на прогресия на HCV-инфекцията и 4 проучва-

ния намерили понижена степен на свързана с чернодробното увреждане смъртност (Shafran, 2007). Освен това, ограничени данни подкрепят тезата, че степенята на отговор на терапията на HCV може да бъде по-голяма при по-висок брой на CD4+ клетките, особено при генотип 1 HCV (Oprail, 2008). Двете ръководства – на САЩ (Management Guidelines, DHHS, 2008) и на Великобритания (Management Guidelines, Gazzard, 2008), препоръчват ранно начало на антиретровирусно лечение за пациенти с HCV-коинфекция (Gazzard, 2008).

HIV-свързаната нефропатия (HIVAN) може да доведе до бъбречна недостатъчност при HIV-инфектирани пациенти и най-вече при пациенти от африкански произход. Въпреки че патогенезата не е напълно изяснена, неконтролираната HIV-репликация е рисков фактор. Фактите показват, че пациентите не възстановяват бъбречната си функция, която са загубили преди началото на антиретровирусната терапия (Post, 2008), но тази терапия е свързана с предпазване на бъбречната функция и удължаване на преживяването (Atta, 2006; Schwartz, 2005). Американското ръководство препоръчва антиретровирусна терапия при пациенти с HIVAN независимо от броя на CD4+ клетките (Management Guidelines, DHHS, 2008).

Антиретровирусната терапия при HIV-инфектирани бременни жени граматично понижава риска от трансмисия на HIV на техните новородени в перипарталния период. Основните ръководства препоръчват антиретровирусна терапия независимо от броя на CD4+ клетките, за да се постигнат неопределими плазмени нива на HIV-1 RNA (Management Guidelines, DHHS, 2009). Има повече дискусии по отношение на това как да се провежда антиретровирусното лечение след раждането за жени с висок брой на CD4+ клетки, които в противен случай не се нуждаят от терапия. Проучването SMART получава данни, че прекъсването на антиретровирусната терапия може да повиши заболяемостта и смъртността в сравнение с продължаване на терапията (Capsule Summary, SMART, 2006). Има категорични данни, че антиретровирусната терапия регулира риска от трансмисия на HIV чрез кърмата (Capsule Summary; Thomas, 2008; Chasela, 2009). В много региони по света кърменето няма по-добра алтернатива за хранене на новородените. В резултат на гореизложените резултати може да се каже, че антиретровирусната терапия трябва да продължи постпартум за жени, които възнамеряват да кърмят, независимо от броя на CD4+ клетките при липса на непреодолима причина за прекъсване на терапията. Планирани са рандомизирани проучвания.

Литература

- Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol* 2003; 157:738–46.
- Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997; 277:1962–9.
- Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: F131–F135.
- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000; 284:3128–29.
- Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362:679–686.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.