

Проф. Марияна Стойчева, г-р Ваня Георгиева

Катедра по инфекциозни болести
и паразитология, Медицински университет, Пловдив

Приложение на Raltegravir при пациенти с ХИВ и ко-инфекции

Резюме

Raltegravir е първият представител на нов клас антиретровирусни средства – интегразни инхибитори. Статията представя данни за ефективността – вирусологична и имунологична, на Raltegravir базираната антиретровирусна терапия при HIV-1 инфектирани пациенти. Raltegravir базираната ART е подходящ избор при коинфекции на HIV-1 и хепатит В, С и Mycobacterium tuberculosis, поради добрата поносимост, безопасност и нисък потенциал за лекарствени взаимодействия. Raltegravir се препоръчва при пациенти с или без предходна ART, при пациенти с коинфекции и коморбидитет.

Ключови думи: ХИВ, ко-инфекции, хроничен хепатит В, хроничен хепатит С, туберкулоза, Raltegravir.

Цел

Да се представят доказателства, че Raltegravir базираната антиретровирусна терапия е ефективна за регулиране на вирусния товар под 50 копия/μL и повишение на броя на CD4 клетките при пациенти с HIV-1 инфекция. Raltegravir базираната антиретровирусна терапия е подходящ избор при лечение на пациенти с HIV и ко-инфекции.

Метод

Анализирани са релевантни публикации, включващи обзори, оригинални статии, писма и докладвани случаи. Търсенето е проведено с ключови думи: Raltegravir, Isentress, MK-0581 за последните 5 години в Pubmed, Ovid Medline (R), Essential Evidence Plus, Clinical Evidence (BMJ) на материали на английски език. Резюмета на научни публикации от International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, treatment and Prevention /International AIDS Conference (2008–2012).

Понастоящем общият брой на HIV-позитивни лица в света е 34 милиона, с около 2.7 млн. новоинфектирани всяка година.¹ Въпреки големите успехи на комбинираната антиретровирусна терапия (сART), все още

Raltegravir usage in patients with HIV and co-infections

Mariana Stoicheva, Vania Georgieva

Department of Infectious Diseases, Medical University, Plovdiv

Abstract

Raltegravir belongs to a new class of antiretrovirals called integrase inhibitors. The article is focused on the efficacy of Raltegravir based treatment regimens in terms of its anti – viral and immunological properties in HIV-1 infected patients. Raltegravir based antiretroviral regimen is treatment of choice in HIV co-infections with hepatitis B, C and Mycobacterium tuberculosis, due to its safety, good tolerability and low potential for drug interactions. Raltegravir is recommended in patients with co-morbidities and co-infections who have received or not preceding antiretroviral therapy, before.

Key words: HIV, co-infections, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, tuberculosis, raltegravir.

има нужда от нови, по-мощни, по-ефективни, по-безопасни и поносими антиретровирусни средства (ARV). Продължителната сART е свързана с нефротоксичност, хепатотоксичност, кардиоваскуларни увреждания и широк кръг странични ефекти (гадене, повръщане, главоболие, периферна невропатия и груги).² Основните недостатъци на съществуващите ARV включват поява на резистентност и терапевтичен неуспех, нежелани лекарствени взаимодействия, значителна токсичност и странични ефекти.²

1. Преодоляване на резистентността към ARV

Съвременните стандарти за сART включват коктейл от антиретровирусни средства: нуклеозидни RT инхибитори, не-нуклеозидни RT инхибитори, протеазни инхибитори и инхибитори на фузията. Три нови препарата бяха одобрени напоследък, които са ефективни срещу резистентни на терапията HIV-1 серотипове: Raltegravir, Maraviroc (антагонист на корецентора CCR5) и Etravirin (не-нуклеозиден RT инхибитор).

Raltegravir е първият одобрен за клинично използване представител на нов клас ARV – интегразни инхибитори.³ Той блокира интегрирането на генома на HIV в генетичния колектор на инфектираната клетка. Raltegravir е одобрен най-напред за лечение на пациенти, инфектирани с резис-

ментни/полурецизистентни към ARV варианти на HIV.

BENCHMRK 1 и 2 са основните проучвания, оценели Raltegravir като високо ефикасен и приложим при пациенти, инфектирани с HIV-рецизистентни/полурецизистентни варианти.^{4,5}

2. Коинфекции на HIV с HCV, HBV и *Mycobacterium tuberculosis* – честота, клинична значимост и терапевтични предизвикателства

Коинфекциите на HIV с вирусните хепатити В и С са твърде чести, поради общите механизми на разпространение (парентерален, сексуален, вертикален).⁶ Хепатит С вирус (HCV) най-често се предава чрез директен контакт със заразна кръв или кръвни продукти, а сексуалната трансмисия има по-малка значимост. HIV и HCV коинфекцията е най-честа сред хемофилици и интравенозни наркомани – съответно 70 и 95% в сравнение с 1 до 12% сред мъже, които правят секс с мъже.⁷ HIV променя естествения ход на HCV инфекцията. HCV ускорява прогресията на имунния дефицит до разгърнат AIDS и смърт.⁸ HIV показва силен тропизъм към хепатоцитите и ги прави по-чувствителни към увреждания. Установена е повишена честота и по-ранна изява на чернодробна цироза, хепатоцелуларен карцином и смърт.^{7, 9, 10, 11} Докато периодът за развитие на чернодробна недостатъчност или хепатоцелуларен карцином при HCV моноинфекция е 30–40 години, при коинфектирани пациенти е 10–20 години.^{1, 9, 12}

Чернодробните увреждания водят до промени в когнитивните функции и психичното състояние на пациента, влошават качеството на живот, повишават риска от развитие на захарен диабет, а всички тези фактори повлияват съществено прогресията на HIV инфекцията. ART може да подобри неблагоприятния курс на хепатит С и да отдалечи във времето развитието на чернодробна недостатъчност, особено при пациенти с добър имунологичен отговор. Поради тази причина при HCV коинфекция се препоръчва ранно стартиране на ART.^{8, 9, 13}

При хепатит В (HBV) най-честият механизъм на трансмисия е сексуалният. Общата честота на HBV коинфекция в САЩ и Западна Европа е под 10%. Подобно на HCV и протичането на HBV инфекцията се влияе негативно от HIV. HIV стимулира прогресията на хепатит В и повишава риска от цироза. Чернодробната смъртност е 15 пъти по-висока при пациенти с коинфекция, в сравнение с HIV-негативни пациенти.¹

HIV се асоциира с повишена чувствителност към *Mycobacterium tuberculosis*, респективно повишена заболяемост, по-тежко протичане и нарастваща честота на екстрапулмоналните локализации.^{14, 15} Туберкулозата е една от най-честите опортюнистични инфекции и е най-честата причина за смърт сред HIV(+).^{15, 16} Установено е че около 12% от всички инфекции с туберкулоза (ТВ) се наблюдават сред

HIV(+) пациенти. В някои африкански страни този процент е около и над 80, превръщайки туберкулозата в най-честата опортюнистична инфекция при HIV(+) индивиди.¹ Честотата на ТВ е 8 пъти по-висока при HIV+, в сравнение с HIV-негативни лица. HIV и *Mycobacterium tuberculosis* действат синергично върху имунната система на пациента. Намаленият имунитет води до повишена чувствителност към ТВ инфекция. От друга страна вероятно самата ТВ инфекция засилва имунодефицита. Установено е, че рискът от ТВ е висок още през първата година след сероконверсията. Допълнителни рискови фактори за развитие на заболяването са нисък брой CD4+ клетки, късно диагностициране, нисък индекс на телесна маса, анемия и висок вирусен товар. Въпреки адекватното лечение смъртността при пациенти с HIV и ТВ остава висока. През 2006 година в Америка смъртността от туберкулоза в общата популация е 9%, а при HIV(+) пациенти 20%. От съществено значение е и фактът, че докато повечето опортюнистични инфекции при HIV(+) пациенти се появяват при нисък CD 4 брой, ТВ се открива във всички фази на HIV инфекцията, независимо от броя на CD4+ лимфоцитите.^{1, 14, 16} Прогресията на имунния дефицит корелира с по-тежко протичане, нарастваща честота на екстрапулмоналните локализации и разпространение на мултирезистентни туберкулозни щамове.¹⁵

Хепатотоксичността е сериозна компликация на ART. Според BENCHMRK 1 и 2 Raltegravir не показва хепатотоксичност.⁴ Ниската хепатотоксичност на Raltegravir, съпоставима с тази на плацебо, прави Raltegravir базираната ART подходяща за пациенти с HBV и HCV коинфекции и възможна терапевтична опция при токсична ART асоциирана хепатопатия.^{1, 3}

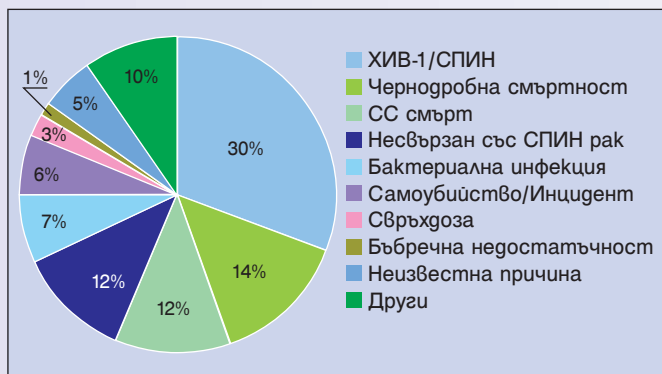
Едновременно прилагане на ARV и антитуберкулозни средства се асоциира с 3 основни усложнения:

Индукция на ензимната система цитохром Р 450 от Rifampicin, което води до намалена концентрация на нуклеозидните инхибитори на RT и отчасти на протеазните инхибитори. Потенциално това води до понижена активност на ARV и развитие на резистентност.

Съчетаване токсичността на ARV и антитуберкулозните средства, което води до необходимост от прекъсване на лечението и повишен риск от неотатъчно придържане към терапията.

Инициране на ART при пациенти с туберкулоза често предизвиква IRIS (възпалителен синдром на имунно реактивиране).

Прилагането на Raltegravir с Rifampicin се характеризира с добра поносимост. Едновременният прием не е противопоказан.^{5, 14, 16} Имайки предвид, че Raltegravir се метаболизира чрез UGT1A1, необходимо е повишено внимание, когато се прилага със силни индуктори на UGT1A1, какъвто е Rifampicin. Rifampicin понижава плазмените нива на Raltegravir, но не е из-



Фиг. 1. Причини за смърт при HIV(+) пациенти

вестно гали понижава ефикасността му. В тези случаи е уместно да се обсъди удвояване дозата на Raltegravir.

3. Въвеждането на високо активната комбинирана антиретровирусна терапия (HAART/cART) доведе до значително по-продължителна преживяемост на пациентите с HIV/AIDS. HIV/AIDS вече не е основната причина за смърт сред тази популация (фиг. 1). С напредването на възрастта и „застаряването“ на тези пациенти нарасна и честотата на придружаващите заболявания (сърдечно-съдови, бъбречни, чернодробни, неопластични, костни, ЦНС-свързани заболявания и сексуална дисфункция).

64% от пациентите с HIV имат поне едно придружаващо заболяване, 26% имат 3 или повече коморбидни състояния.¹⁷

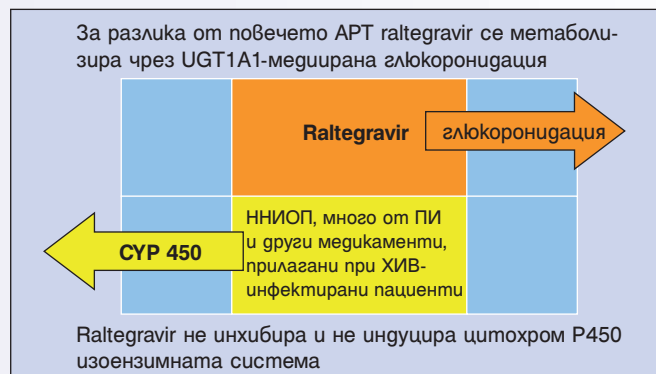
Превенцията и контрола на всички тези заболявания, често включва употребата на множество медикаменти, което повишава риска от недостатъчно придържане към АРТ. Допълнително, при избора на лечение, трябва да се съобрази потенциала за лекарствени взаимодействия.¹³

Подходящ ли е Raltegravir като компонент на cART при коинфекциите и коморбидните състояния? Медикаментите, използвани за превенция и лечение при тези пациенти могат да взаимодействат с ARV, затова е важно да имаме цялостен поглед върху пациента, а не да се фокусираме единствено върху HIV.^{12, 18}

Допълнително, някои допринасящи за увеличаване на риска фактори са: имунното активиране, възпалението и коагулацията, свързани с репликацията на HIV, коинфекциите, АРТ и с имунния дефицит.

3.1. Лекарствени взаимодействия

„Едновременният прием на АРТ и други медикаменти, които споделят един и същ път на метаболизирание,



Фиг. 2. Път на метаболизиране на Raltegravir

може да доведе до промяна в плазмените концентрации на едно или повече от тези лекарствени средства“.¹⁰

Отговаря ли Raltegravir на необходимостта за съобразяване с нежеланите лекарствени реакции и лекарствените взаимодействия на включените в терапевтичния режим медикаменти?

Много от обичайно използваните медикаменти се метаболизират посредством системата CYP450.¹⁰ Raltegravir има различен път на метаболизиране.

За разлика от повечето АРТ raltegravir се метаболизира чрез UGT1A1-медирана глюкоронидация (фиг. 2).¹⁹

Raltegravir може да се приема едновременно с широк спектър от антиретровирусни и други медикаменти, и може да се приема със или без храна.

3.2. Raltegravir има предимства по отношение на добра поносимост и безопасност

Освен получаване на задоволителен вирусологичен и имунологичен отговор включването на Raltegravir в терапевтичната схема трябва да бъде съобразено и с придружаващите заболявания и състояния на пациентите (коинфекции, дислипидемия и/или СС заболявания, депресия, остеопороза, цироза).

В заключение

Raltegravir базираното лечение е ефикасно и безопасно при пациенти без или с предходна АРТ; с предимство при пациенти с коинфекции на HIV с HCV, HBV и Mycobacterium tuberculosis; с нисък потенциал за лекарствени взаимодействия, поради различния път на метаболизиране.

Статията е публикувана със съдействието на MSD

България.

Литература

- Hoffmann, Rockstroh, HIV Book, 2012/2013; 10–12; 358–374; 504–516.
- Kavya Ramkumar, Nouri Neamati. Raltegravir: The evidence of its therapeutic value in HIV-1 infection. *Core evidence* 2009; 4: 131–147.
- Eugenia Vispo, Alvaro Mena, Ivana Maida et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV- infected patients with chronic hepatitis C. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65:543–547.
- Steigbigel R, Cooper D, Kumor P et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359:339–54.
- Wening L A Cooper D, Steigbigel et al. Subgroup and resistance analyses of Raltegravir for with resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agent Chemotherapy* 2009; 53:2852–2856.
- Moon Jung Kim, Quehn Park, Hyuk Ki Min, Hyun Ok Kim, Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010. *BMC Infectious diseases*, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/160>.
- Margaret James Koziel, M.D., Marion G. Peters, M.D., Viral Hepatitis in HIV infection. *The new England Journal of Medicine* april 2007; 356:1445–54.

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