

Tenofoviro dizoproksilio fumarato ir emtricitabino vaidmuo gydant žmogaus imunodeficito viruso infekciją



Prof. Raimonda Matulionytė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

Įvadas

Pastaraisiais metais įrodymai ir klinikinė logika sprendžiant, kokį nukleozidinių ar nukleotidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) pagrindą pasirinkti sudarant antiretrovirusinės terapijos (ART) derinį negydytam žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) liga sergančiam pacientui, mažai keitėsi.

Tenofoviro dizoproksilio fumarato ir emtricitabino (TDF/FTC) derinys yra vienas dažniausiai ŽIV gydyti rekomenduojamų pirmaeilių NATI derinių, sudarančių ART pagrindą [1–4]. 2018 metų pavasarį šis sudėtinis vaistas įtrauktas į Lietuvos kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą. Kaip ir visose tarptautinėse ŽIV gydymo rekomendacijose, Lietuvos ŽIV ligos diagnostikos ir gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, tvarkos apraše sudarant ART derinį gydymo negavusiam pacientui TDF/FTC rekomenduojamas kaip pirmaeilis NATI derinys, skiriamas kartu su integrazės inhibitorių (II) grupės vaistu ar ritonaviru ar kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitorių (PI) grupės vaistu [5].

Lietuvoje kompensuojamųjų NATI derinių savybės pateiktos 1 lentelėje. TDF/FTC derinys taip pat įeina į Lietuvoje nekompensuojamų, kartą per parą vartojamų sudėtinių vaistų sudėtį kartu su efavirenzū (*Atripla*[®]), kobicistatu sustiprintu elvitegraviru (*Stribild*[®]) bei rilpivirinu (*Complera*[®]).

Klinikiniai tyrimai, kuriuose lygintas NATI veiksmingumas

Trijuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose tyrimuose gydymo rezultatai, kai NATI derinys TDF/FTC lygintas

su abakaviro ir lamivudino deriniu (ABC/3TC), skiriant kartu su 1 iš 3 vaistų: ritonaviru sustiprintu atazanaviru (ATV/r) arba efavirenzū [6, 7], efavirenzū [8] arba ritonaviru sustiprintu lopinaviru (LPV/r) [9]. Virusologinio veiksmingumo, kaip svarbiausio tyrimo kriterijaus, vertinimas buvo gana kompliktuotas dėl visuose trijuose tyrimuose naudotų skirtingų apibrėžimų.

Atsitiktinių imčių, kontroliuojamajame klinikiniame tyrime ACTG 5202, kuriame dalyvavo daugiau kaip 1 800 tiriamųjų, vertintas ABC/3TC ir TDF/FTC veiksmingumas ir tinkamumas, derinant jį su EFV arba ATV/r. Pacientams, kurių pradinis viruso krūvis buvo $\geq 100\,000$ kop./ml, gydytiems ABC/3TC, virusologinė nesėkmė pasireiškė per statistiškai trumpesnę laiką, palyginti su TDF/FTC deriniu gydytais pacientais, nepriklausomai nuo to, ar trečiasis vaistas buvo EFV ar ATV/r (šansų santykis (ŠS) 2,46; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 1,20; 5,05). Virusologinio skirtumo tarp abiejų gydymo šakų nestebėta, kai pradinis viruso krūvis buvo $< 100\,000$ kop./ml [6, 7].

Klinikiniame tyrime ASSERT anksčiau gydymo negavusiems 385 pacientams, kuriems žmogaus leukocitų antigeno B 5701 (ŽLA-B 5701) nerasta, lygintas ABC/3TC ir TDF/FTC tinkamumas ir veiksmingumas, skiriant kartu su EFV. Po 48 tyrimo savaitių pacientų, kuriems ŽIV RNR sumažėjo iki < 50 kop./ml, buvo mažiau tarp ABC/3TC gavusių pacientų (114 iš 192, 59 proc.), palyginti su gavusiais TDF/FTC (137 iš 193, 71 proc.; 95 proc. PI 2,2; 21,1) [8].

Tyrime HEAT 688 tiriamieji gavo ABC/3TC arba TDF/FTC derinius su LPV/r, skiriamu 1 k./p. Virusologinis veiksmingumas (taip pat ir pacientų, kurių pradinis viruso krūvis buvo $\geq 100\,000$ kop./ml, subgrupėje), tinkamumas ir gydymo toleravimas abiejose tyrimo šakose nesiskyrė [9].

TDF derinys su FTC arba lamivudinu (3TC) buvo tiriami atsitiktinių imčių tyrimuose, skiriant su doravirinu, efavirenzū, rilpivirinu, skirtingais proteazių inhibitoriais su farmakokinetikos stiprintojais, kobicistatu sustiprintu elvitegraviru, raltegraviru ir dolutegraviru [10–19]. Atvirame, atsitiktinių imčių, 10 dienų trukmės monoterapijos tyrime, kurio dalyvių skaičiaus nepakako statistiniam skirtumui tarp gydymo šakų įrodyti, nustatyta, kad FTC 200 mg gavusiems pacientams viruso krūvis nuo pradinio sumažėjo $1,7 \log_{10}$, palyginti su $1,5 \log_{10}$ 3TC 150 mg 2 k./p. gavusiems pacientams [20]. 12 tyrimų metaanalizėje nenustatyta gydymo



Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

emtricitabine/tenofovir disoproxil

Pavadinimas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka plėvele dengtos tabletės. **Sudėtis.** Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro disoproksilio. **Terapinės indikacijos.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams, kuriems dėl atsparumo nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinio poveikio negalima skirti pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su saugusių lytinių santykių praktikavimu skirtas vartoti prieš ekspoziciją profilaktiškai, siekiant sumažinti užsikrėtimo lytiniu keliu plintančia ŽIV-1 infekcija riziką didelės rizikos grupės suaugusiems ir paaugliams. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** ŽIV gydymas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą. ŽIV profilaktika suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Siskyrimas priešekspozicinei profilaktikai asmenims, kurie yra užsikrėtę ŽIV 1 arba apie kurių užsikrėtimą nėra žinoma. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Nors įrodyta, kad skiriant antiretrovirusinį gydymą pasireiškiantis veiksmingas virusų slopinimas reikšmingai sumažina kitų asmenų užkrečimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vengti skirti antiretrovirusinį gydymą gavusiems pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio ne visada veiksmingai apsaugo nuo užsikrėtimo ŽIV-1. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka priešekspozicinei profilaktikai galima vartoti tik kaip dalį bendrosios užsikrėtimo ŽIV-1 profilaktikos strategijos, į kurią dar įeina kitos ŽIV-1 profilaktikos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka galima skirti užsikrėtimo ŽIV-1 rizikai sumažinti tik tiems asmenims, kuriems patvirtinta, jog jie nėra užsikrėtę ŽIV. Jeigu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojama priešekspozicinei profilaktikai, reikia reguliariai ir dažnai atliekant sudėtinį antigenų / antikūnų tyrimą tikrinti, siekiant patvirtinti, kad asmenys vis dar nėra užsikrėtę ŽIV. Jeigu yra klinikinių simptomų, atitinkančių ūminę virusinę infekciją, ir įtariama, kad neseniai (< 1 mėn.) galėjo būti kontaktas su ŽIV-1, reikia atidėti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimą bent vienam mėnesiui ir prieš pradėdant vartoti priešekspozicinei profilaktikai reikia pakartotinai įsitikinti, jog asmuo nėra užsikrėtęs ŽIV-1. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka veiksmingumas mažinan užsikrėtimo ŽIV-1 riziką stipriai susijęs su nurodymų laikymusi, kurį patvirtina išmatuojama vaisto koncentracija kraujyje. ŽIV-1 neužsikėtusiems asmenims reikia prilygtinai nurodyti griežtai laikytis rekomenduojamo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozavimo režimo. **Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais.** Vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su nefrotoksiniiais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti, jei skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją. Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta ŽIV-1 infekuotiems

pacientams, vartojantiems tenofoviro disoproksilio kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, tenofoviro disoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro disoproksilio, tenofoviro alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu. Nustatyta, kad vartojant tenofoviro disoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru arba sofosbuviru, velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviro disoproksilio ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas). Tenofoviro disoproksilio ir didanozino kartu vartoti neekomenduojama, nes dėl to 40–60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro disoproksilio, tenofoviro alafenamido arba su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas. Negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir didanozino vartojimas kartu neekomenduojamas. Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistais gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume. Vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su nefrotoksiniiais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (ar) tenofoviru disoproksiliu galimas arba tikėtinas, buvo pykinimas ir viduriavimas. **Farmakoterapinė grupė.** Sisteminei veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas: J05AR03. **Pakuotė.** Buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių. **Receptinis vaistinis preparatas. Registruotojas.** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Vietinis atstovas.** UAB KRKA LIETUVA, Senasis Ukmergės 4, Užubalių km., 14013, Vilniaus r., tel. (8 5) 236 27 40. **Teksto peržiūros data.** 2019-08-27. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vkk.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vkk.lt. Reklamos teksto parengimo data 2019-08-30

1 lentelė. NATI deriniai, Lietuvoje rekomenduojami ART negavusiems pacientams

	Pirmaeiliai		Alternatyvieji
NATI derinys	ABC/3TC	TDF/FTC	AZT/3TC
Dozavimas	1 k./p.	1 k./p.	2 k./p.
Deriniai, į kurių sudėtį įeina	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC • DTG/ABC/3TC 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC • EFV/TDF/FTC • EVG/c/TDF/FTC • RPV/TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC • AZT/3TC/ABC
Nepageidaujami reiškiniai	<ul style="list-style-type: none"> • Padidėjusio jautrumo reakcija, susijusi su ŽLA-B 5701 radimu • Ryšys tarp padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos ir ABC vartojimo nustatytas kai kuriuose kohortų tyrimuose 	<ul style="list-style-type: none"> • Inkstų nepakankamumas, proksimalinė inkstų tubulopatija • Kaulų mineralinio tankio mažėjimas • Poveikį inkstams ir kaulams didina kartu skiriami farmakokinetikos rodiklių stiprintojai 	<ul style="list-style-type: none"> • Pykinimas, vėmimas • Galvos skausmas, astenija • Kaulų čiulpų slopinimas: makrocitinė anemija, neutropenija • Lipoatrofija, miopatija
Kitos reikšmingos aplinkybės	<ul style="list-style-type: none"> • Prieš skiriant ABC, atlikti ŽLA-B 5701 tyrimą; jei rezultatas teigiamas, neskirti dėl galimos padidėjusio jautrumo reakcijos • Klinikiniame tyrime ACTG 5202 pacientams, kurių ŽIV RNR >100 000 kop./ml, gavusiems ABC/3TC su EFV ar ATV/r, virusologinis atsakas buvo blogesnis, palyginti su gavusiais TDF/FTC; skirtumo nebuvo, kai ABC/3TC skirtas su DTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiriamas HBV infekcijai gydyti; nutraukus galimas HBV paūmėjimas • Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, dozę koreguoti (2 lentelė) 	<ul style="list-style-type: none"> • Galimas HBV infekcijos paūmėjimas nutraukus 3TC

ŽLA-B 5701 – žmogaus leukocitų antigenas B 5701, ABC – abakaviras, 3TC – lamivudinas, TDF – tenofoviro dizoproksilio fumaratas, FTC – emtricitabinas, EFV – efavirenzas, DTG – dolutegraviras, AZT – zidovudinas, EVG/c – kobicistatu sustiprintas elvitegraviras, RPV – rilpivirinas, ATV/r – ritonaviru sustiprintas atazanaviras.

sėkmės skirtumų tarp 3TC ir FTC gavusių pacientų grupių [21]. ATHENA kohortoje virusologinis veiksmingumas TDF/FTC gavusiųjų grupėje buvo lyginamas su gavusiųjų TDF/3TC grupe, skiriant kartu su nenukleozidiniais atvirkštinės integracijos inhibitoriais (NNATI) (EFV arba nevirapinu) arba su ritonaviru arba kobicitatu sustiprintu PI [22, 23]. TDF/3TC gavusiųjų grupėje stebėtas didesnis virusologinės nesėkmės procentas, palyginti su TDF/FTC, kai skirta su NNATI. Tikslinga pažymėti, kad 3TC gavę pacientai, įtraukiant į tyrimą, turėjo aukštesnį viruso krūvį, mažesnę CD4 ląstelių skaičių ir dažniau vartojo švirkščiamuosius narkotikus, palyginti su FTC gavusiųjų grupe [22]. Pacientams, kurie kartu gavo ritonaviru arba kobicitatu sustiprintą PI, virusologinio atsako skirtumo tarp TDF/FTC ir TDF/3TC gavusiųjų grupių nebuvo [23]. Retrospektyvios Italijos nacionalinės duomenų bazės analizės metu nustatyta, kad virusų atsparumas dažniau išsivystė gavusiems TDF/3TC, palyginti su gavusiais TDF/FTC pacientais, tačiau klinikiniuose tyrimuose šio skirtumo nenustatyta [23].

Nors II klasės atstovas dolutegraviras (DTG) dažniausiai yra skiriamas su ABC/3TC, ypač dėl 1 k./p. vartojamos vienos tabletės derinio ABC/3TC/DTG, sujungiančio visus 3 komponentus, ką tik paskelbti atvirojo, atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo ADVANCE, kuriame dalyvavo 1 053 pacientai, rezultatai. Jame TDF/FTC ir DTG viru-

sologinis veiksmingumas ir tinkamumas lyginti su tenofoviro alafenamido fumarato (TAF) ir emtricitabino deriniu (TAF/FTC) ir DTG, ir Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojamu pirmojo pasirinkimo deriniu TDF/FTC/EFV. Abu tenofoviro (TDF ir TAF) deriniai su DTG virusologine prasme nenusileido standartiniam gydymo režimui TDF/FTC/EFV. Per 48 savaites ŽIV RNR <50 kop./ml pasiekė 85 proc. pacientų TDF/FTC ir DTG grupėje, 84 proc. pacientų TAF/FTC ir DTG grupėje, palyginti su 79 proc. pacientų standartinio gydymo režimo (TDF/FTC/EFV) grupėje [24].

Nepageidaujami reiškiniai

Poveikis inkstams

Su TDF vartojimu siejamas inkstų pažeidimas arba anksčiau diagnozuoto pažeidimo pablogėjimas [25, 26]. Rizikos veiksniai gali būti toli pažengusi ŽIV infekcija, ilgą laiką vartota ART, mažas kūno svoris (ypač moterims) ir prieš gydymą nustatytas inkstų pažeidimas [27]. Kartu su PI ar elvitegraviru vartojami farmakokinetikos rodiklius stiprinantys vaistai (ritonaviras ar kobicistatas) gali didinti TDF koncentraciją. Klinikiniais tyrimais nustatyta didesnė inkstų pažeidimo rizika, kai TDF vartotas su šiais vaistais. Analogiškai rezultatai gauti atlikus atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizę ir nustatčius,

2 lentelė. TDF/FTC dozavimas esant inkstų nepakankamumui [1, 2]

Vaistas	Įprastas dozavimas	Dozavimas esant inkstų funkcijos nepakankamumui	
		CrCl (mL/min.)	Dozė
TDF/FTC	1 tabletė kartą per parą <i>per os</i>	30–49	1 tabletė kartą per 48 val.
		<30 arba atliekant hemodializę	Skirti nerekomenduojama

CrCl – kreatininas.

kad TDF/FTC nutraukimas dėl inkstų pažeidimo buvo dažnesnis, kai vaistas vartotas kartu su farmakokinetikos stiprintojais [28].

Poveikis kaulams

Nors visi ART deriniai su NATI siejami su kaulų mineralinio tankio mažėjimu, didžiausias šio rodiklio mažėjimas stebimas vartojant derinius su TDF. Pavyzdžiui, dviejuose atsitiktinių imčių tyrimuose, kuriuose lygintas TDF/FTC ir ABC/3TC saugumas, TDF/FTC gavusiems pacientams nustatytas reikšmingai didesnis kaulų mineralinio tankio mažėjimas, palyginti su ABC/3TC gydytais pacientais [29, 30]. Aprašytame ADVANCE tyrime pacientams, gavusiems derinius su TDF, nustatytas didesnis neigiamas poveikis mineralinio kaulų tankio ir inkstų kanalėlių pažeidimo žymenims, palyginti su TAF pagrindu sudarytu analogišku gydymo deriniu [24]. Po ryškaus kaulų mineralinio tankio mažėjimo pradėjus ART, toliau šis rodiklis paprastai stabilizuojasi. Vartojant TDF, taip pat pranešta apie su proksimaline inkstų tubulopatija susijusios osteomalacijos atvejus [31]. Nepageidaujami su kaulų tankiu susiję reiškiniai dažnesni, kai TDF/FTC skiriamas kartu su farmakokinetikos rodiklių stiprintojais (ritonaviru arba kobicistatu). Atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizėje nustatyta, kad kaulų lūžiai ar gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų su kaulų tankio mažėjimu susijusių reiškinų buvo dažnesni pacientams, vartojusiems TDF/FTC su farmakokinetikos stiprintojais [28].

Prieš skiriant TDF ir periodiškai gydymo metu būtina vertinti inkstų funkciją, gliukozės ir baltymo koncentraciją šlapime. Pacientams, kuriems prieš skiriant gydymą jau yra inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas (CrCl) <60 mL/min.), reikėtų vengti skirti TDF. Jei TDF vartojamas, dozės korekcija būtina, kai kreatinino klirensas sumažėja žemiau nei 50 mL/min. (2 lentelė).

Taigi renkantis NATI pagrindą sudarant ART derinį gydymo negavusiam pacientui, būtina atsižvelgti į tokius veiksnius kaip potencialūs nepageidaujami reiškiniai, gretutinės ligos, ŽLA-B 5701 (siejamo su galima padidėjusio jautrumo reakcija į abakavirą) tyrimo rezultatas, individualus pasirinkimas ir kaina. Stebimuosiuose tyrimuose ne nuolat stebėtas ryšys tarp abakaviro ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [32–34] bei tenofoviro-DF ir inkstų pažeidimo [35]. Vertinant šiandien turimus įrodymus, reikėtų vengti skirti abakaviro didelę širdies ir kraujagyslių ligų riziką pasižymintiems pacien-

tams, o tenofoviro-DF – pacientams, sergantiems 3–5 stadijos lėtine inkstų liga arba turintiems didelę inkstų ligos progresavimo riziką, jei yra alternatyvaus pasirinkimo galimybė.

ŽIV ir hepatito B viruso koinfekcijos gydymas

Lėtinės hepatito B viruso (HBV) infekcijos progresavimas į cirozę ir (arba) hepatoceliulinės karcinomos ŽIV ir HBV koinfekcijos atveju yra greitesnis, palyginti su tik HBV užsikrėtusiais pacientais [36]. Prieš pradėdant ART, HBsAg nešiojantiems pacientams reikia atlikti kiekybinį HBV DNR tyrimą HBV replikacijos aktyvumui įvertinti. ŽIV infekcijai gydyti patvirtinti ART vaistai emtricitabinas (FTC), lamivudinas (3TC), tenofoviro dizoproksilio fumaratas (TDF) ir tenofoviro alafenamidas (TAF) pasižymi aktyvumu ir nuo HBV infekcijos. Gydymo derinio pagrindą abiem infekcijomis užsikrėtusiems pacientams turi sudaryti du prieš abi infekcijas aktyvūs NATI atstovai: TDF arba TAF kartu su FTC arba 3TC. Vertinant neigiamą imuniteto deficito ir aktyvios HBV replikacijos poveikį kepenų pažeidimo progresavimui, ypač skubiai gydymas abi infekcijas veikiančiais vaistais turi būti pradėtas pacientams, kurių CD4 ląstelių skaičius <500/mm³ arba kuriems patvirtintas HBV aktyvumas (HBV DNR ≥2 000 IU/mL, arba kepenų fibrozė, vertinama METAVIR F2, arba abu kriterijai).

TDF/FTC derinio skyrimas, kai atlikus atsparumo tyrimą patvirtinamas jų veiksmingumas buvo ŽIV, yra optimalus pasirinkimas abiem infekcijomis sergantiems pacientams. Tai palengvina situaciją žinant, kad kiti šio ketverto vaistai atskira forma šiandien nėra įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą Lietuvoje. Be to, TDF yra veiksmingas pacientams, kuriems nustatyta ar įtariama 3TC atspari HBV infekcija. Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad šių vaistų nutraukimas gali lemti sunkų hepatoceliulinį pažeidimą dėl HBV reaktyvacijos [37].

ŽIV užsikrėtusių nėščiųjų gydymas

Visose tarptautinėse rekomendacijose TDF/FTC, kaip ir ABC/3TC (tik gavus neigiamą ŽLA-B 5701 tyrimo atsakymą), rekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo NATI komponentų pagrindas ŽIV infekcijai gydyti nėštumo metu. Šio derinio privalumai yra didelė nėščiųjų gydymo juo patirtis, vartojimas kartą per parą, veiksmingumas nuo HBV, mažesnis toksinių reiškinų dažnis, palyginti su zidovudino ir lamivudino deriniu, galinčiu

sukelti pykinimą, galvos skausmą, grįžtamą anemiją ir neutropeniją motinai ir naujagimiui. Nors yra stebėjimų, siejančių kaulų tankio ir augimo sutrikimų sąlytį su TDF *in utero* patyrusiems kūdikiams [38], duomenys prieštaringi ir įrodymų ryšiai pagrįsti nepakanka [39]. Trečiajame nėštumo trimestre vaisto koncentracija gali būti mažesnė už įprastą, tačiau, vertinant gerą penetraciją per placentą, vaisto dozės didinti nereikia. Tai pirmojo pasirinkimo NATI derinys ŽIV ir HBV užsikrėtusiems nėščiosioms; nutraukus vaisto skyrimą, gali pasireikšti HBV infekcijos paūmėjimas.

Poekspozicinė ŽIV profilaktika

TDF/FTC derinys yra pirmojo pasirinkimo NATI pagrindas, skiriant kartu su II ar PI klasės vaistu, profesinei ir neprofesinei poekspozicinei profilaktikai. Esant ūminiam ar lėtiniam inkstų pažeidimui, kai CrCl <60 mL/min., NATI pagrindu skiriamas zidovudino ir lamivudino derinys.

Išankstinė (priešekspozicinė) ŽIV profilaktika

Išankstinė arba priešekspozicinė ŽIV profilaktika (PrEP) – tai antiretrovirusinių vaistų vartojimas prieš sąlytį su ŽIV, kaip užsikrėtimo prevencijos priemonė virusu neužsikrėtusiems asmenims, esant didelei užsikrėtimo rizikai, dažniausiai dėl nepastoviai naudojamų prezervatyvų. Didžiausia rizika būdinga vyrams, turintiems lytinių santykių su vyrais, ir translyčiams asmenims, kurie ne visada naudoja prezervatyvus lytinių santykių su atsitiktiniais asmenimis ar ŽIV užsikrėtusiais, ART nevartojančiais partneriais metu. Padidėjusios rizikos užsikrėsti ŽIV veiksniai taip pat yra per pastarąjį pusmetį persirgta lytiškai plintanti infekcija, neseniai buvęs poreikis porizikingų lytinių santykių vartoti poekspozicinę profilaktiką bei cheminių medžiagų vartojimas prieš ar per lytinę sueitį (*chemseksas*) [1]. Indikacijos vartoti PrEP taip pat svarstytinos heteroseksualiems vyrams ir moterims, kurie nepastoviai naudoja prezervatyvus ir turi daug partnerių, tarp kurių gali būti ir ŽIV užsikrėtusių, ART nevartojančių asmenų, bei švirkščiamuosius narkotikus vartojantiems asmenims. PrEP – medicininė intervencija, apsauganti nuo ŽIV, tačiau neapsauganti nuo kitų lytiškai plintančių ligų, todėl turi būti derinama su kitomis prevencijos intervencijomis [1–3].

Vienintelis šiuo metu PrEP skiriamas vaistas yra TDF/FTC, nepriklausomai nuo pasirinkto režimo: 1) kasdienis vartojimas (1 tabletė 1 k./p.) ar 2) pagal poreikį vyrams, turintiems lytinių santykių su vyrais, esant nedažnoms lytinėms sueitimis [1, 3]. Pasirinkus pastarąjį variantą, TDF/FTC vartojama dviguba dozė (2 tabletės) per 2–24 val. iki numatomos lytinės su-

eities, toliau vienguba dozė po 24 ir 48 val. po pirmosios dozės (2–1–1 režimas). Vienintelis šiuo metu Amerikos maisto ir vaistų administracijos (angl. FDA) patvirtintas PrEP režimas yra kasdienis TDF/FTC vartojimas, o Ligų prevencijos ir kontrolės centras ir JAV prevencijos paslaugų darbo grupė nerekomenduoja epizodinio vaisto vartojimo pagal poreikį [40, 41]. Baigus kasdien gertą PrEP, TDF/FTC vartojimą reikia tęsti savaitę po paskutinės lytinės sueities. Pažymėtina, kad išankstinės profilaktikos veiksmingumas tiesiogiai susijęs su vaisto vartojimo reguliarumu [41, 42]. TDF monoterapijos veiksmingumas išankstinei prevencijai taip pat buvo įrodytas klinikiniuose tyrimuose švirkščiamuosius narkotikus vartojantiems asmenims ir heteroseksualiems vyrams ir moterims, todėl gali būti alternatyvus pasirinkimas šiose populiacijose [40]. Klinikiniuose tyrimuose IPERGAY ir PROUD, kuriuos vykdančios PrEP TDF/FTC skirta kasdien, užsikrėtimo ŽIV rizika sumažėjo 86 proc. [43, 44].

Asmenims, sergantiems aktyvia HBV infekcija, PrEP nutraukimas gali lemti staigų HBV infekcijos paūmėjimą ir kepenų dekomensaciją, ypač sergantiems kepenų ciroze, todėl 2–1–1 režimas neskiriamas, o baigus kasdien vartotą PrEP tikslinga stebėti kepenų funkcijos ir HBV aktyvumo rodiklius [1, 3]. Prieš skiriant PrEP, būtina iširti dėl ŽIV kombinuotu antigeno ir antikūnų testu (Ag/Ak), HBV ir kitų lytiškai plintančių infekcijų, įskaitant HCV. Dėl potencialaus nefrotoksinio TDF poveikio reikia vertinti inkstų funkcijos rodiklius prieš pradėdant PrEP, stebėti inkstų funkciją ir kaulų mineralinį tankį skiriant toliau, kas 3 mėnesius atlikti ŽIV ir kitų lytiškai plintančių infekcijų kontrolinius tyrimus.

Generinių TDF/FTC formuluočių skyrimas padėtų pagerinti PrEP kainos ir veiksmingumo santykį, kuris būtinas siekiant įteisinti PrEP skyrimą dėl visuomenės sveikatos [1].

Apibendrinimas

Vadovaujantis klinikinių tyrimų veiksmingumo ir saugumo duomenimis bei ilgalaikie klinicine patirtimi, TDF/FTC rekomenduojama įtraukti į pradinį ART derinį daugeliui pacientų, įskaitant nėščiąsias. Vengti TDF/FTC skirti pacientams, sergantiems inkstų ligomis ir osteoporoze, o jei skiriama – akylai stebėti dėl vaisto poveikio inkstams ir kaulams, ypač pacientams, gaunantiems gydymo derinius su farmakokinetikos rodiklių stiprintojais (ritonaviru, kobicistatu). TDF/FTC yra optimalus gydymo pasirinkimas ŽIV ir HBV užsikrėtusiems pacientams, nes abu vaisto komponentai aktyviai veikia abi infekcijas. Tai pirmojo pasirinkimo NATI derinys ART skiriant profesinei ir neprofesinei poekspozicinei profilaktikai ir vienintelis šiuo metu išankstinei profilaktikai rekomenduojamas vaistas.

Literatūros sąrašas redakcijoje