

ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO LIGOS GYDYMAS PER PASTARUOSIUS 30 METŲ

Ivadas

Šiomet minime 30 metų, kai Lietuvoje buvo nustatytas pirmasis žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltas ligos atvejis [1]. Iki 2018 metų rugpjūčio mėnesio Lietuvoje iš viso diagnozuota 3 100 ŽIV infekcijos atvejų, iš kurių beveik kas septintas infekuotasis yra miręs dėl įvairių priežasčių [2]. Taigi Lietuvos sveikatos priežiūros sistema jau kelis dešimtmečius susiduria su ŽIV infekcija.

Pirmą kartą ŽIV liga pastebėta Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) 1981 metais, o pats ŽIV virusas atrastas 2 metais vėliau – 1983-aisiais. Pasaulyje virusas plito greitai ir po 7–8 metų po jo atradimo JAV pasiekė ir Sovietų Sąjungą, įskaitant ir Baltijos šalis. Tuo metu molekulinė biologija ir virusologija jau buvo pakankamai išvystytos sritys. Tai leido greitai iširti viruso genomą, identifikuoti viruso baltymus ir paaiškinti ŽIV gyvavimo ciklą. Šie laimėjimai vedė medicininių produktų, skirtų ŽIV gydyti, išradimo ir vystymo link. Antiretrovirusiniai vaistai buvo sukurti greitai, pirmieji vaistai gydymui buvo patvirtinti jau 1987 metais.

Per pastaruosius 25 metus antiretrovirusinė terapija labai progresavo. Jos evoliuciją būtų galima suskirstyti į 3 eras – pagrindinio gydymo evoliucija, labai aktyvaus antiretrovirusinio gydymo etapas ir laikotarpis, kai pažangą skatino vadinamieji tretieji komponentai (1 pav.).

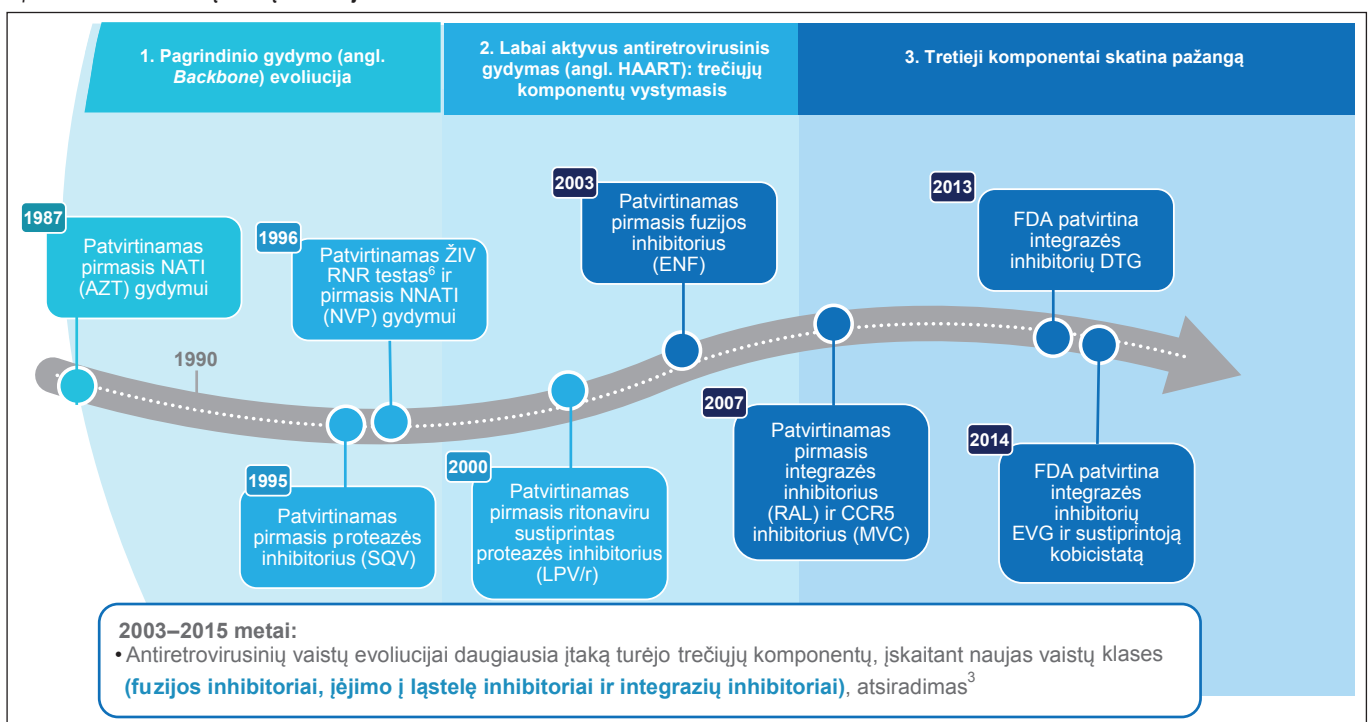
2003–2015 metais patvirtinta daug trečiųjų komponentų, o nukleotidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) pagrįstame pagrindinio gydymo modelyje vyko tik minimalūs pokyčiai (2 pav.).

Iki šių dienų gydymui buvo pristatyta daugiau kaip 30 aktyvių komponentų. Jie, priklausomai nuo veikimo būdo, yra skirstomi į šias terapines klases: NATI, nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI), proteazių inhibitoriai (PI), fuzijos inhibitoriai (FI), integrazės inhibitoriai (II), koreceptorių agonistai (KA) [5].

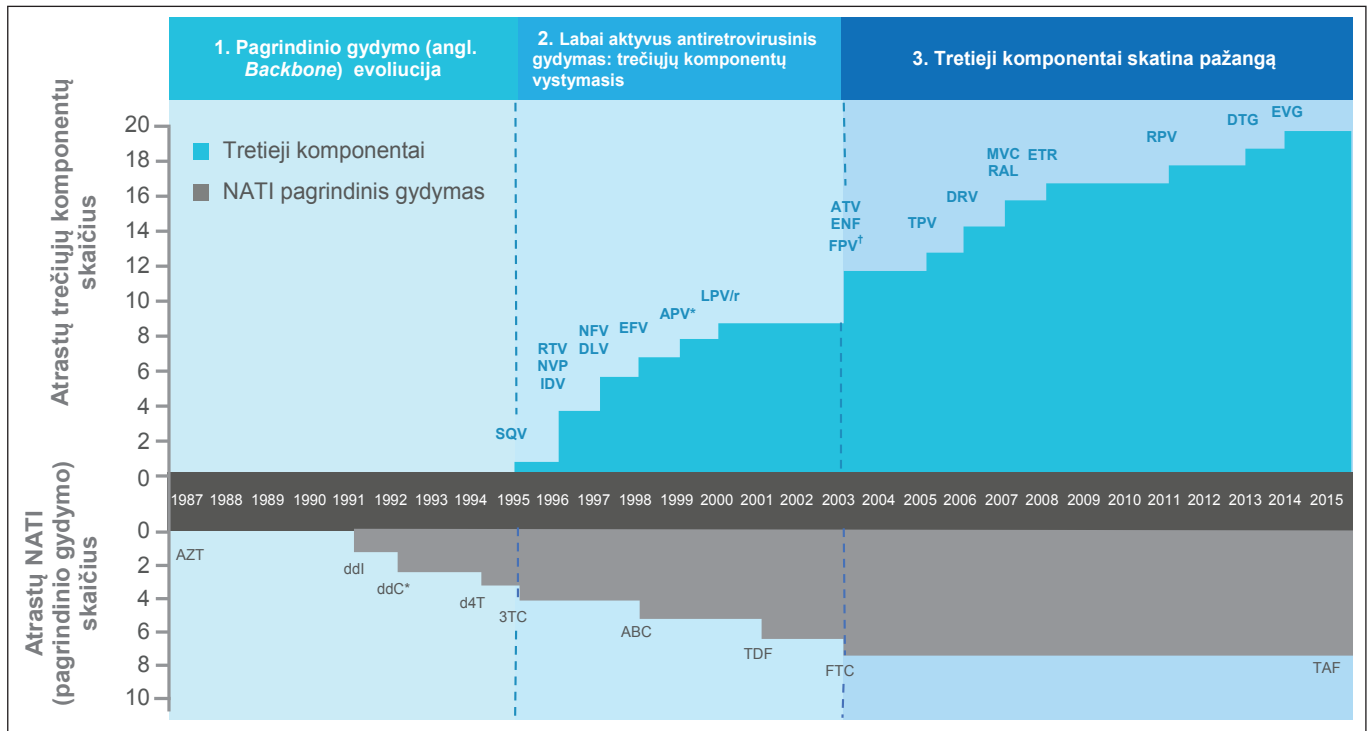
NATI [13]

Atvirkštinė transkriptazė yra fermentas, sintetinantis DNR grandinę pagal RNR matricą. Toks procesas būdingas tik

1 pav. Antiretrovirusinių vaistų evoliucija



2 pav. 1987–2015 metais JAV maisto ir vaistų administracijos patvirtinti antiretrovirusiniai vaistai



*ES registracija panaikinta; †Esamų medicininių preparatų provaistai nėra įtraukti kaip atskiri komponentai.

retrovirusams. Kitose gyvybės formose genų ekspresijos procesas vyksta pagal schemą DNR→RNR→baltymas. Todėl šis neįprastas procesas davė pavadinimą visai virusų klasei (retro – atgalinis). Pirmieji šios klasės vaistai ŽIV infekcijai gydyti pristatyti 1987 metais. Atvirkštinės transkripcijos išvengiama tokiu būdu:

- nukleozidų analogai yra įprastų ląstelės nukleozidų chemiškai modifikuoti analogai;
- kadangi transkriptazė negali diferencijuoti tarp įprasto nukleozido ir šiek tiek jo pakeisto analogo, į sintezuojamą DNR įtraukiami ir modifikuoti substratai.

Pastarieji pažeidžia DNR grandinės struktūrą ir sustabdo tolesnę virusinės DNR sintezę. Pirmasis šios klasės vaistas buvo azidotimidinas (AZT), taip pat žinomas kaip zidovudinas. Iki 1996 metų šios klasės vaistai buvo vieninteliai. Greitai paaiškėjo, kad jų naudojimas gana ribotas, nes greitai vystėsi atsparumas AZT. Dėl didelio viruso kintamumo pasireiškė mutacijos, leidusios virusui atskirti fiziologinius substratus nuo jų cheminių analogų. Padėtis kiek pagerėjo atradus kitus nukleozidų analogus [6], tačiau tikrasis proveržis gydančią ligą įvyko atsiradus naujosios klasės vaistams.

PI [13]

ŽIV proteazė yra fermentas, kurio pagrindinė funkcija yra sukarpyti pradinį virusą į funkcinius subvienetus. ŽIV sintezuoja kai kuriuos savo baltymus didesnių *ruošinių* forma (Gag ir Pol genai), kurie saugo mažesnius funkcinius subvienetus. Kai vaistas blokuoja virusinę proteazę, naujos

brandžios viruso dalelės, kurios gali užkrėsti naujas ląsteles, negali būti generuojamos. ŽIV proteazės inhibitorių atsiradimas 1995–1996 metais buvo svarbus posūkis gydančią ŽIV. Kai PI klasės vaistai buvo pridėti prie NATI, mirtinumas ir klinikiniai AIDS simptomai ėmė smarkiai mažėti. Todėl Europoje mirčių nuo AIDS 1994–1998 metais sumažėjo 10 kartų [7]. Nuo tada 3 veikliųjų sudedamųjų dalių derinys tapo standartiniu, jis vadinamas labai aktyviu anti-retrovirusiniu gydymu (HAART) arba cART (kombinuotu anti-retrovirusiniu gydymu).

NNATI [13]

NNATI pirmą kartą pristatyti 1996 metais. Šie vaistai taip pat blokuoja atvirkštinę transkripciją. Tačiau, skirtingai nuo NATI klasės, jie prisijungia prie aktyvios fermento vietos ir blokuoja jo aktyvumą. NATI tiesiogiai neužblokuoja fermento aktyvumo, bet sutrukdo sintezuoti DNR grandinę.

FI ir KA [13]

Ši vaistų grupė dar vadinama jėjimo inhibitoriais. Šioje klasėje yra mažiausiai vaistų – tik du. Enfuvirtidas (T20) yra vienintelis vaistas, kuris yra sintetinis peptidas, todėl vartojamas kaip poodinė injekcija. T20 naudojamas labai ribotai. Tačiau maravirokas yra vaistas, kuris skiriasi nuo visų kitų, nes nesijungia su jokių ŽIV baltymu, bet jungiasi su CCR5 chemokino receptoriu imuninės sistemos paviršiuje. Tai būtina, kad koreceptorius patektų į viriono ląstelę. Kadangi ŽIV gali būti naudojamas kaip kito analoginio receptoriaus

(CXCR4) koreceptorius, prieš vartojant šį vaistą pacientui reikia nustatyti virusinį tropizmą.

II [13]

Tai naujausia vaistų klasė, kurios pirmoji veiklioji medžiaga pristatyta 2007 metais. II klasės vaistų funkcija yra užkirsti kelią ŽIV, integruojančio virusinę DNR į žmogaus chromosomas, vientisumui. Iki šiandien šioje klasėje atrastos 4 veikliosios medžiagos (raltegraviras, elvitegraviras, dolutegraviras, biktegraviras). Jos visos yra susijusios su viruso integrazės katalitiniu centru ir blokuoja šio fermento aktyvumą. Virusų DNR migracija į šeiminingo ląstelės genomą išlieka. II skirstomi į pirmąjį ir antrąjį kartą. Pirmajai kartai priklauso sustiprintas elvitegraviras ir raltegraviras, o naujesnei antrajai kartai priskiriami dolutegraviras ir biktegraviras. Antrosios kartos vaistai pasižymi dideliu rezistentiškumo slenksčiu, mažu kryžminiu atsparumu pirmosios kartos II [8]. Dolutegraviras 5 iš 9 klinikinių tyrimų buvo pranašesnis, palyginti su dauguma šiuo metu naudojamų vaistų klasių (NATI, PI ir pirmosios kartos II).

Naujieji vaistai

Naujieji vaistai dažniausiai yra skiriami 1 k./d., jie sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių, be to, atsparumo vaistams išsivystymo tikimybė yra gerokai mažesnė. Pasirodžius naujesiems vaistams, paprastėja gydymo režimai. Šiais metais pirmą kartą Europos vaistų agentūra ilgalaikei ŽIV kontrolei patvirtino vaistą, turintį tik 2 aktyvius komponentus – dolutegravirą ir rilpiviriną [9]. Iki šios naujojo vaisto registracijos paprastai ŽIV ligos gydymą sudarė mažiausiai 3 aktyvūs komponentai.

ŽIV gydymui tiriama ir keletas naujų medicininių produktų, įskaitant ir ilgai veikiančius injekuojamuosius vaistus, slopinančius ŽIV.

Nors vaistų evoliucija tęsiasi jau daugiau kaip 30 metų, gydymas visiems pacientams tapo įmanomas tik 2015 metais. Tais metais paskelbtas START tyrimas nustatė reikšmingą naudą nedelsiant pradėdamas ŽIV infekuotų pacientų antiretrovirusinį gydymą, nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus [10]. Tais pačiais metais Pasaulio sveikatos organizacija rekomendavo pradėti antiretrovirusinį gydymą nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus [11]. Taigi visi infekuoti ŽIV asmenys gali gauti antiretrovirusinį gydymą. Ši nuostata nuo 2018 metų įteisinta ir Lietuvoje.

2016 metais pasauliniu mastu pradėta U=U (angl. *Undetectable=Untransmittable*) kampanija, kuri pagrįsta tuo, kad ŽIV infekuotas asmuo, turintis nenustatomą viruso krūvį, neperduoda viruso savo partneriams. Tai pagrįsta daugybe mokslinių duomenų, įskaitant ir HPTN 052, PARTNER ir PARTNER-2 klinikinius tyrimus [12].

Taigi abejonų, kad ŽIV infekcijos gydymas naudingas tiek ŽIV infekuotiesiems, tiek visuomenei, nėra.

Nors kol kas nesurasta būdų, kaip visiškai išgydyti infekuotuosius ŽIV, ši infekcija gali būti visiškai valdoma taikant efektyvų šiuolaikinį gydymą, kuris visiškai nuslopina viruso krūvį.

*Parengė UAB GlaxoSmithKline Lietuva medicinos konsultantė Gabija Gardžiulienė
Padėka už pagalbą rengiant straipsnį Reinui Sikutui,
GlaxoSmithKline Eesti OÜ moksliniam konsultantui*

LT/HIV/0085/18(1)

Literatūra:

1. <https://nvsc.lrv.lt/lt/naujienos/minima-pasauline-mirusiuju-nuo-aids-atminimo-diena>.
2. <http://www.ulac.lt/naujienos/pranesimai-spaudai/siomet-uzregistruota-mazi-au-ziv-atveju-lyginant-su-panai-tuo-paciu-laikotarpiu>.
3. AIDS Info. FDA-approved HIV medicines. <http://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>. Accessed September 2017.
4. Llibre JM et al. J Antimicrob Chemother 2016;71:856–861.
5. Žmogaus imunodeficit viruso ligos diagnostikos ir gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, tvarkos aprašas, LR SAM 2018-02-15 įsakymo Nr. V-190 redakcija.
6. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. N Engl J Med 1996;335:1081-90.
7. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000; 356:291–6.
8. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, on-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 2018; 391: 839–49.
9. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV, Dorothy E. Dow, Infect Dis Ther. 2014 Dec;3(2):83–102.
10. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection, The INSIGHT START Study Group, August 27, 2015, N Engl J Med 2015; 373:795-807.
11. World Health Organization. Guidelines on When to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: WHO; September 2015.
12. <http://i-base.info/htb/32308>.
13. <https://www.hivbook.com/category/part-2-antiretroviral-therapy/6-art-2011/6-2-overview-of-antiretroviral-agents/>.

medpraktika.lt
portalas medikams