

10.21518/2079-701X-2017-4-63-66

О.Г. ЮРИН, д.м.н., профессор, **Н.Н. ЛАДНАЯ**, к.биол.н., **З.К. СУВОРОВА**, к.биол.н.
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ВЫБОР РЕЖИМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ПО РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В рамках глобальной стратегии борьбы с ВИЧ сформулированы критерии ЮНЭЙДС 90—90—90. В частности, это означает, что 90% людей, живущих с ВИЧ и получающих лечение, должны достигать вирусной супрессии. Одно из главных препятствий на пути достижения этой цели — резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии. Она возникает, если вирус мутирует и снижается средство действующих веществ лекарственных препаратов к соответствующим белкам вируса. Разные препараты отличаются по уровню генетического барьера. Ненуклиозидные ингибиторы обратной транскриптазы теряют способность подавлять репликацию после одной мутации, ингибиторы протеазы с ритонавиром после 5—8. Ключевой фактор для адекватной вирусной супрессии и снижения риска возникновения — высокая приверженность пациента к лечению. При нарушении режима приема в организме возникает благоприятная среда для эволюции вируса. В Российской Федерации распространенность первичной резистентности достигает 6,02%, а недостаточной приверженности 26%. Эти данные и результаты обследования на мутации необходимо учитывать при выборе антиретровирусной терапии и работе с пациентом по оптимизации приверженности.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, вирусная супрессия, резистентность к ВИЧ, критерии 90—90—90, приверженность к терапии.

O.G. YURIN, MD, Prof., N.N. LADNAYA, PhD in Biology, Z.K. SUVOROVA, PhD in Biology,
Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

SELECTION OF AN ANTIRETROVIRAL REGIMEN BASED ON THE RESISTANCE DATA

As part of the global strategy against HIV, UNAIDS formulated the 90-90--90 targets. The targets mean that 90% of people living with HIV and receiving treatment should have achieved viral suppression. One of the main obstacles to achieving the goal is HIV resistance to antiretroviral therapy. It occurs when the virus mutates and affinity of active ingredients of drugs for the corresponding viral proteins is reduced. Drugs differ by the genetic barrier. Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors lose their ability to inhibit the replication after a single mutation, and ritonavir-boosted protease inhibitors - after 5--8th mutation. The key factor for adequate viral suppression and reduction of risks is good adherence to treatment. Medication non-adherence creates a favorable environment in the body for the evolution of the virus. In the Russian Federation, the prevalence of primary resistance reaches 6.02%, and poor adherence equals 26%. The data and the results of examinations for mutations should be considered when selecting an antiretroviral regimen and approach to patient to improve adherence.

Keywords: antiretroviral therapy, viral suppression, drug resistance to HIV, 90—90—90 target, adherence to therapy.

Борьба с глобальной эпидемией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в последнее десятилетие дала свои плоды. По оценкам ВОЗ, число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2015 г. сократилось на 38% по сравнению с 2001 г. и достигло 2,1 млн. Число людей, умирающих от ассоциированных с ВИЧ причин, также сократилось по сравнению с 2003 г. на 43% и достигло 1,1 млн в 2015 г. [1]. В значительной степени это стало результатом расширения доступа к антиретровирусной терапии. К концу 2015 г. лечение получали более чем 17 млн человек, живущих с ВИЧ. На основе этих достижений и полученного опыта ВОЗ

строит глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВИЧ на 2016—2021 гг. Основные целевые показатели этой программы сформулированы как «90—90—90». Это означает, 90% людей, живущих с ВИЧ, должны знать о своем статусе; 90% людей, живущих с ВИЧ, должны получать антиретровирусную терапию (АРТ); 90% людей, живущих с ВИЧ и получающих лечение, должны достигнуть вирусной супрессии.

Одним из препятствий на пути достижения целей глобальной стратегии является вирусная резистентность. Ее распространенность на сегодняшний день изучена недостаточно, особенно в регионах, где про-

живает большое количество больных ВИЧ-инфекцией. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования TenoRes, в рамках которого проанализировали резистентность к тенофовиру у 1 926 пациентов с неэффективностью терапии из 36 стран мира в период с 2008 по 2015 г. Оказалось, что резистентность чаще встречается в странах с низким и средним подушевым доходом, достигая 50% в странах Африки по сравнению с 20% в Европе. Интересно, что у 65% пациентов с резистентностью к тенофовиру вирус также был устойчив к ламивудину и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) [2]. Поскольку согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тенофовир входит в схемы первой линии при начале АРВТ [3], необходимо тщательно мониторировать резистентность и выявлять случаи неэффективного лечения [4].

ПЕРВИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Резистентность ВИЧ — это способность вируса к проникновению в человеческие клетки и репликации в присутствии антиретровирусных препаратов. В среднем при каждой репликации ВИЧ происходит одна мутация. Поскольку за сутки образуется 10^9 — 10^{10} новых вирусных частиц, вирус быстро эволюционирует. Вирионы с мутациями в белках-мишениях для антиретровирусных препаратов получают преимущество, поскольку снижается сродство действующего вещества к белку, а следовательно, и терапевтический эффект [5, 6]. Существует понятие генетического барьера, то есть количества мутаций, необходимых для того, чтобы вирус приобрел устойчивость. Чем этот барьер выше, тем сильнее должен муттировать вирус и тем менее эффективно белок-мутант будет выполнять свою функцию. Препараты с высоким генетическим барьером заставляют ВИЧ платить более высокую цену за адаптацию.

Резистентность разделяют на *приобретенную*, то есть возникшую за счет мутаций вируса на фоне приема АРТ, и на *передаваемую (первичную, трансмиссионную)*, то есть переданную ранее не инфицированному человеку. Оба вида резистентности снижают эффективность терапии у отдельного человека и у популяции в целом [7]. Доступные опции АРТ многообразны, но не безграничны. Хотя схемы терапии второй линии обычно позволяют преодолеть резистентность, в перспективе она заставляет пересматривать рекомендации, повышает расходы на терапию и в итоге делает ее менее доступной необходимому кругу пациентов.

ВОЗ выделяет три уровня распространенности первичной резистентности. Нижним пороговым значением считается уровень <5%. В этом случае в регионе не требуется срочных профилактических мер. Верхним пороговым значением считается уровень >15%. В этом случае резистентность может влиять на эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Требуется пересмотр рекомендуемых схем АРТ, исключение препаратов, на фоне которых чаще всего возникает резистентность, внедрение теста на резистентность в стандарты обследования.

Также проводится профилактика распространения резистентных штаммов [8].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ четыремя основными элементами системы надзора за резистентностью ВИЧ являются:

1. Мониторинг индикаторов раннего предупреждения появления резистентности ВИЧ к АРВ препаратам на уровне всех клиник, предоставляющих лечение;
2. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у пациентов, начинающих АРТ, до начала лечения (PDR);
3. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у пациентов, получающих АРТ-терапию первой линии, (включая резистентность у детей в возрасте до 18 месяцев);
4. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у детей младше 18 мес. [9].

Резистентность разделяют на приобретенную, то есть возникшую за счет мутаций вируса на фоне приема АРТ, и на передаваемую (первичную, трансмиссионную), то есть переданную ранее не инфицированному человеку. Оба вида резистентности снижают эффективность терапии у отдельного человека и у популяции в целом [7]. Доступные опции АРТ многообразны, но не безграничны. Хотя схемы терапии второй линии обычно позволяют преодолеть резистентность, в перспективе она заставляет пересматривать рекомендации, повышает расходы на терапию и в итоге делает ее менее доступной необходимому кругу пациентов

Распространенность первичной резистентности в Российской Федерации изучена недостаточно. Согласно некоторым данным, в период 2006—2010 гг. она находилась на уровне 0,7—3,1%. В нескольких небольших исследованиях проводили мониторинг мутаций K103N и M184V, их распространенность достигала не более чем 1—2% [10]. Вероятно, этот показатель растет по мере прогрессирования эпидемии ВИЧ-инфекции и увеличения количества больных, получающих антиретровирусную терапию в России. В 2016 г. опубликованы результаты анализа распространенности первичной резистентности у 660 пациентов, не получавших ранее АРТ, в различных регионах России в 2005—2009 ($n = 228$) и в 2010—2015 гг. ($n = 432$). За 10 лет ее частота увеличилась с 2,63% (6/228 95% ДИ 0,97—5,73%) до 6,02% (26/432 95% ДИ 3,93—8,82%). Наиболее распространенной (40,63%) оказалась мутация K103N/S. Распространенность была неравномерной в разных регионах и различалась от 1,87% в Сибирском до 9,17% в Центральном и 9,43% в Дальневосточном федеральном округах [11].

В январе 2017 г. на сайте Стенфордского университета произошло обновление спектра мутаций для оценки первичной резистентности. В новый список были

включены мутации к препаратам из класса ингибиторов интегразы и новым препаратам из класса ННИОТ, этравирину и рилпивирину (E138AGK) [11]. Так, дальнейшие исследования по оценке первичной резистентности должны учитывать распространенность первичных мутаций до начала АРТ согласно обновленному списку.

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Высокая приверженность к лечению не приводит автоматически к низкой вероятности развития резистентности. Ретроспективный анализ данных пациентов, которые принимали монотерапию ингибиторами протеазы без ритонавира (ИП), показал, что резистентность чаще всего развивается при уровне приверженности в 87%. При такой приверженности сохраняется риск вирусологической неудачи, при этом создаются условия для естественного отбора вирусов с мутациями. Вот почему благие намерения по увеличению приверженности могли парадоксальным образом приводить к росту числа резистентных штаммов [13]. Если пациент продолжает принимать препарат, к которому у него уже сформировалась резистентность, то естественный отбор продолжается. Постепенно происходит компенсация сниженной активности измененного белка, скорость репликации повышается, растет вирусная нагрузка.

Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром (ИП/р), обеспечивают более мощную вирусную супрессию. За счет продления периода полуыведения ИП сокращаются периоды недостаточной концентрации действующего вещества в случае низкой приверженности [14]. Резистентность к ИП/р требует 5–8 мутаций (вы-

Главная задача клинициста — сохранить вирусологическую супрессию. Если в анамнезе у пациента нет вирусологических неудач и резистентности, то риск неудачи невелик, во всяком случае при выборе схем первой линии. Следует быть особенно осторожными, если в новой схеме снижается генетический барьер препаратов. ИП/р можно заменять на небустированный атанаузавир, ННИОТ или ингибиторы интегразы, только если остающиеся в схеме ННИОТ действительно эффективны

сокий генетический барьер), поэтому, чтобы она сформировалась, нужны одновременно и активная репликация вируса, и высокая концентрация препарата. Только тогда у вируса с мутациями появляется эволюционное преимущество [15]. Однако ИП/р способны в достаточной мере подавлять репликацию, чтобы воспользоваться своим преимуществом вирус не смог.

Иначе формируется резистентность на фоне приема ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

(ННИОТ). Для ее развития требуется только одна мутация в кодоне K103N, и она может сформироваться даже при однократном пропуске приема препарата [16]. Точно также мутация может возникнуть при однократном приеме препарата, например у 20% женщин, получавших невирапин для профилактики перинатальной передачи ВИЧ [17]. Кроме того, у ННИОТ долгий период полуыведения, поэтому если пациент пропускает несколько приемов препарата, то репликация вируса происходит под давлением остающегося в организме действующего вещества. В результате появляются мутации, которые обеспечивают резистентность, но при этом мало влияют на способность к репликации. Такой вирус выживает после отмены препарата и может внести свой вклад в резистентность у популяции [18]. В целом ННИОТ эффективны при высокой приверженности, но очень уязвимы по сравнению с ИП/р.

На приверженность влияют три группы факторов. Во-первых, это особенности самих пациентов: злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами, мужской пол, молодой возраст, депрессия, высокий уровень тревоги, болевой синдром, а также представления пациента о его способности принимать лекарства в назначенному режиме. Во-вторых, это особенности лекарственных средств: кратность приема, количество таблеток, необходимость хранить препарат в специальных условиях, необходимость принимать его вместе с едой, побочные эффекты. В-третьих, это особенности системы здравоохранения и тех отношений, которые у него складываются с ее представителями. Неудовлетворенность и разочарование побуждают пациентов избегать врачей, пропускать визиты, не проходить динамическое обследование и отказываться от лечения [19]. Разные комбинации этих факторов снижают приверженность и повышают риск формирования резистентности. По данным эпидемиологического исследования, в котором принимала участие 1 131 женщина, живущая с ВИЧ в 10 регионах РФ, только 74% из них не пропускали прием препаратов в течение последнего месяца, а остальные 26% пропускали прием один и более раз [20].

ЧТО НЕОБХОДИМО УЧИТАВАТЬ ПРИ СМЕНЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ?

Показаниями к смене АРТ на фоне вирусологической супрессии является развитие побочных эффектов, предотвращение их развития, упреждение лекарственных взаимодействий, запланированная беременность, старение и сопутствующие заболевания. Кроме того, показанием может быть упрощение схемы для улучшения приверженности или вследствие побочных эффектов. Первыми вариантами такого упрощения стали схемы «двойной» терапии лопинавир/ритонавир + ралтенравир и лопинавир/ритонавир + ламивудин [21, 22]. В случаях, когда пациент принимает терапию и хорошо ее переносит, даже если схема более не является предпочтительным вариантом, менять ее не нужно [20].

Главная задача клинициста — сохранить вирусологическую супрессию. Если в анамнезе у пациента нет вирусологических неудач и резистентности, то риск неудачи невелик, во всяком случае при выборе схем первой линии. Следует быть особенно осторожными, если в новой схеме снижается генетический барьер препараторов. ИП/р можно заменять на небустированый ата-

назавир, ННИОТ или ингибиторы интегразы, только если остающиеся в схеме ННИОТ действительно эффективны. Поэтому перед изменением схемы следует рассматривать полную историю АРТ и при необходимости проводить тесты на резистентность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global health sector strategy on HIV, 2016–2021, WHO/HIV/2016.05, 60 p.
2. TenoRes Study Group TTS. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 565–75. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00536-8.
3. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. World Health Organization, 2016.
4. ВИЧ и устойчивость к лекарствам 2016. http://www.unaids.org/ru/resources/press-centre/featurestories/2016/february/20160208_Drug_resistance (accessed February 20, 2017).
5. Петрова Л., Дементьева Н., Яковлев А. Проблема резистентности к антиретровирусным препаратам в терапии ВИЧ-инфекции и результаты ее определения у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ №30 им. С.П. Боткина. *Вестник Санкт-Петербургского Университета*, 2008, 11: 59–67.
6. Ribeiro RM, Bonhoeffer S. Production of resistant HIV mutants during antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 7681–6.
7. Cortez KJ, Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses*, 2011, 3: 347–78. doi: 10.3390/v3040347.
8. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекции. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1-13. 2013.
9. HIV drug resistance surveillance guidance — 2015 update, WHO, 2016.
10. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*, 2013, 15: 204–12. doi: s113961211331.
11. Lapovok I, Murzakova A, Lopatukhin A, Kireev D, Kazenova E, Bobkova M, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-naive patients in Russia from 2005 to 2015. Proceedings of 14th European Meeting on HIV & Hepatitis. *Rev Antivir Ther Infect Dis* 2016, 4.
12. Bangsberg DR, Porco TC, Kagay C, Charlebois ED, Deeks SG, Guzman D, et al. Modeling the HIV Protease Inhibitor Adherence-Resistance Curve by Use of Empirically Derived Estimates. *J Infect Dis*, 2004, 190: 162–5. doi: 10.1086/420790.
13. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between Adherence and the Development of Resistance in Antiretroviral_Naive, HIV-1-Infected Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. *J Infect Dis*, 2005, 191: 2046–52. doi: 10.1086/430387.
14. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, 20: 223–31. doi: 10.1097/01.aids.0000199825.34241.49.
15. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mrauna M, Fowler MG, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS*, 2000, 14: F111–5.
16. Eshleman SH, Guay L, Wang J, Mwatha A, Brown ER, Musoke P, et al. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs. D after single-dose nevirapine: HIVNET 012. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40: 24–9. doi: 10.1097/01.qai.0000174656.71276.d6.
17. Hare CB, Mellors J, Krambrink A, Su Z, Skiest D, Margolis DM, et al. Detection of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 after discontinuation of virologically suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 421–4. doi: 10.1086/589867.
18. Chesney M. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(Suppl 2): S171–Si76. doi: 10.1086/313849.
19. Voronin E, Afonina L, Orlova-Morozova E, Plotnikova I, Radzikovskaya M, Mikryukova J, et al. A description of the demographic profile and reproductive choices of women living with HIV in the Russian Federation: cross-sectional survey. Proceedings of 5th International Workshop on HIV & Women. *Rev. Antivir. Ther. Infect. Dis.*, 2015, 1: 12.
20. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults. EACS Guidel., 2016.
21. Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin. Trials*, 2011, 12: 255–267.
22. GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) and lamivudine (3TC) is non-inferior to standard triple drug therapy in naive HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL study. 14th European AIDS Conference (EACS 2013). Brussels, 2013. Abstract LBPS7/6.