

ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ HIV/HBV

Бондаренко А.В., Козько В.М., Гвоздецька М.Г., Юрко К.В., Черкасов О.П.

Національний медичний університет, м. Харків

Обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом, м. Харків

Ключові слова: антиретровірусна терапія, прихильність терапії, HIV-інфекція, HBV-інфекція, макроцитоз

Під «прихильністю терапії» нині прийнято розуміти міру участі пацієнта у своєму лікуванні, тобто усвідомлене пацієнтом ретельне дотримання режиму лікування [3]. У зв'язку з тим, що хворим на інфекцію викликану вірусом імунодефіциту людини (HIV) необхідним є позитивний прийом антиретровірусних (АРВ) препаратів, питання прихильності терапії залишається серйозним викликом як для самого пацієнта, так і для системи охорони здоров'я. Прихильність до антиретровірусної терапії (АРТ) чітко корелює із досягненням максимальної супресії вірусу, зниженням ризику розвитку резистентності, поліпшенням виживаності та якості життя пацієнта.

«Прихильним», являється особа, що проявляє активне, стійке прагнення отримувати лікування, прагнення, засноване на усвідомленому й інформованому рішенні, прийнятому, як правило, в процесі консультування. Прихильність до терапії означає, що пацієнт свідомо, ретельно та постійно дотримується режиму лікування, а саме: вчасно приймає ліки; приймає їх у необхідних, призначених лікарем комбінаціях та дозах; дотримується рекомендованої кратності прийому ліків, виключаючи переривання АРТ; дотримується інших спеціальних рекомендацій. Недостатнє дотримання режиму лікування, низька прихильність загрожують вкрай несприятливими наслідками для ВІЛ-інфікованої особи: підвищується ймовірність неефективного лікування, є ризик виникнення стійкості HIV до ліків, ускладнюється проведення АРТ у майбутньому, можливе подальше прогресування захворювання, знижується виживання пацієнта та підвищується ризик смерті.

Метою нашого дослідження була апробація способу оцінки прихильності до високоактивної АРТ у хворих на ко-інфекцію вірусом гепатиту В (HBV) та HIV, який заснований на визначенні середнього об'єму еритроцитів (MCV) у пацієнта до призначення АРТ і через 6 місяців після її початку, з подальшим розрахунком відсотку підвищення MCV. Відомо, що підвищення MCV, тобто розвиток макроцитозу ($MCV > 100$ fl) є побічним мієлосупресивним ефектом нуклеозидних АРВ препаратів (зидовудин, ставудин та ін.), які входять до схем високоактивної АРТ, що може бути використане як об'єктивний критерій

прихильності до терапії [1].

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 19 хворих на ко-інфекцію HIV/HBV, які перебували на обліку в Харківському обласному центрі профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІД та отримували АРТ. Діагноз HIV-інфекції у всіх обстежених пацієнтів встановлювався після скринінгового, референтного та експертного досліджень на наявність специфічних антитіл до HIV в ІФА (тест-система DIA-HIV 1/2, Україна). Наявність маркерів HBV і HCV (критерій виключення із дослідження) встановлювалась методом ІФА з використанням тест-систем DIA-HBV, DIA-HBscore і DIA-HCV (Україна).

Програма загальноклінічного обстеження осіб з ко-інфекцію HIV/HBV в рамках проведення АРТ включала: 1) оцінку скарг і анамнестичних відомостей з детальним аналізом медичної документації; 2) опитування про схему та режим лікування, пропуск доз препаратів; 3) фізикальний огляд; 4) дослідження периферичної крові з використанням гематологічного аналізатора ABX PENTRA 60C Plus (HORIBA ABX Diagnostics Inc., Франція) з додатковим мікроскопічним дослідженням мазка крові; 5) імунофенотипування з використанням проточного цитофлюориметра EPICS™ XL™ (Beckman Coulter, США) з визначенням рівня CD4 клітин; 6) Визначення рівня вірусного навантаження РНК HIV-1 методом зворотної транскрипції і ПЛР з використанням тест-систем COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test (США) та Abbott RealTime HIV-1 (США).

Середній вік хворих склав 34 роки (від 24 до 54). Жінок було 10 (52,6%), чоловіків – 9 (47,4%). Серед обстежених хворих у 3 (15,8%) пацієнтів діагностовано клінічну стадію ВООЗ II ВІЛ-інфекції, у 13 (68,4%) – III стадію, у 3 (15,8%) – IV. Статевий шлях інфікування був зареєстрований у 13 (68,4%) пацієнтів, з них у 6 (46,2%) жінок, та у 7 (53,8%) чоловіків, 5 (71,4%) з яких мали гомосексуальні стосунки. Артифіціальний (переважно внутрішньовенне введення наркотичних речовин) шлях зареєстрований у 6 (31,6%) осіб з рівномірним розподілом за статтю.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ початок АРТ в осіб на ко-інфекцію HBV/HIV був зумовлений пізньою стадією симптоматичного захворювання (клінічна стадія III або IV), а в осіб з II клінічною стадією – рівнем CD4 клітин ≤ 500 /мкл, або наявністю тяжкої хронічної патології печінки [8]. Стандартні схеми першого ряду (тенофовір + ламівудин + ефавіренз) і (тенофовір + емтрицитабін + ефавіренз) отримували – 3 (15,8%) і 2 (10,5%) пацієнта, відповідно. Альтернативні схеми першого ряду (тенофовір + емтрицитабін + невірапін) і (зидовудин + ламівудин + ефавіренз) отримували – 3 (15,8%) і 6 (31,6%) пацієнтів, відповідно. У зв'язку з неефективністю схеми першого ряду (встановлена за наявності вірусного навантаження більше 1000 копій/мл за результатами двох послідовних вимірів, проведених через шість та дев'ять місяців після початку використання АРВ препаратів) на

момент оцінки прихильності АРТ 4 пацієнта (21,0 %) почали отримувати стандартну схему другого ряду (зидовудин + ламівудин + лопінавір/ритонавір), а 1 пацієнт (5,3%) альтернативну схему другого ряду (тенофовір + ламівудин + лопінавір/ритонавір).

У пацієнтів до початку високоактивної АРТ визначався середній об'єм еритроцитів (MCV1). Через 6 місяців лікування проводилось повторне визначення середнього об'єму еритроцитів (MCV2). Відсоток підвищення середнього об'єму еритроцитів (%MCV) розраховували за формулою: $\%MCV = (MCV2 - MCV1) / (MCV1)$. Якщо відсоток підвищення складав 15% і вище, це мало свідчити про дотримання пацієнтом схеми прийому препаратів (прихильність до АРТ задовільна). Якщо відсоток підвищення складав менше 15%, це мало свідчити про недотримання пацієнтом схеми лікування (прихильність незадовільна) [1].

Результати та їх обговорення. HBV і HIV мають спільні шляхи передачі, однак контагіозність HBV приблизно в 100 раз вища. Тому більше ніж у 70 % ВІЛ-інфікованих виявляють серологічні маркери HBV. Своєчасна і правильна оцінка прихильності до АРТ у хворих на ко-інфекцію HIV/HBV (дотримання схеми лікування) є важливою умовою успішного лікування, оскільки невиконання рекомендацій призводить до раннього розвитку резистентності до АРВ препаратів, збільшення вірусного навантаження з наступним погіршенням імунологічних та клінічних показників.

HIV-інфекція служить чинником ризику реактивації гепатиту В, особливо за наявності тяжкого імунодефіциту [6]. Спостереження показують, що у пацієнтів з ко-інфекцією HBV/HIV активність некрозапального процесу в печінці виражена в цілому слабкіше, але вища реплікація HBV призводить до важчого фіброзу печінки, майже в 5 разів вищого ризику цирозу, печінково-клітинного рака та більш швидшого розвитку термінальної стадії ураження печінки [11, 13]. Захворювання печінки стало головною причиною летальності в осіб з ко-інфекцією HBV/HIV [12, 13]. У пацієнтів, які одержували АРТ, ризик реактивації запального процесу в печінці дуже високий при припиненні терапії або при низькій прихильності [10]. У пацієнтів з ко-інфекцією HIV/HBV стійка відповідь на лікування інтерферонами або пегільованими інтерферонами досягається рідко, тому як терапія першого ряду при HBV-інфекції ці препарати не рекомендуються й пацієнти отримують лише АРВ препарати [9]. Відповідно, рання діагностика низької прихильності до АРТ дозволить використати додаткові заходи для її підвищення і тим самим попередити розвиток стійкості вірусів до АРВ препаратів і перехід на більш високовартісну схему лікування другого ряду.

На сьогодні не існує «золотого стандарту» для оцінки прихильності пацієнта до лікування. Є декілька підходів та інструментів для її визначення. Оцінка дотримання режиму лікування (питання про схему та режим лікування; пропуск доз препаратів протягом останніх

3 дів або тижня) із слів пацієнта – добрий, але неідеальний метод. Проведене нами опитування хворих на ко-інфекцію HIV/HBV, що знаходились під нашим спостереженням виявило дотримання режиму лікування в 89,5% хворих. Метод є ефективним лише у мотивованих на лікування пацієнтів. На відміну від методів, заснованих на контролі з боку медпрацівника, цей метод дозволяє підвищити відповідальність пацієнта відносно лікування. Оцінка прихильності пацієнта до лікування медпрацівником, як показали дослідження неточний метод, і використовувати його не рекомендується.

Моніторинг концентрації препарату в сироватці – дорогий метод і доки не може використовуватися для усіх пацієнтів, а в Україні не є доступним в рутинній клінічній практиці й має ряд обмежень до використання. Одним з найпростіших способів оцінки прихильності є підрахунок кількості прийнятих таблеток. Таким чином, відсоток виконаних призначень є показником прихильності лікуванню [15]. Проба з пізнаванням таблеток – метод оцінки прихильності лікуванню, по точності відповідний самозвіту. Пацієнту пропонують вибрати з купки таблеток ті, які входять в його схему терапії. Більш складна система моніторингу лікування, що використовується для досліджень, передбачає використання електронних пристроїв на флаконі з таблетками, яка реєструє число відкривання кришки флакона. Цей показник корелює з прогнозованою вірусологічною відповіддю на АРТ. Метод не придатний для препаратів в блістерній упаковці.

Моніторинг своєчасності та пропуску відвідувань центру для отримання АРТ – найбільш простий і ефективний метод, хоча і не найточніший. Він повинний використовуватися для оцінки прихильності як доповнення до опитування пацієнта. В нашому випадку своєчасно відвідували лікувальний центр лише 68,4% хворих, що було менш ніж при опитуванні хворих, що знаходились під нашим спостереженням на 21,1%.

Сурогатні маркери – відсутність свідчень вірусологічної або при недоступності визначення вірусного навантаження – імунологічній ефективності. Проведене нами визначення рівня вірусного навантаження РНК HIV-1 та рівня CD4 клітин в хворих на ко-інфекцію HIV/HBV, що знаходились під нашим спостереженням виявило відсутність ефекту АРТ (можливо за рахунок не дотримання режиму або неефективності препаратів) в 15,8% і 21,1% хворих, відповідно. Таким чином 84,2% або 78,9% дотримувались режиму АРТ, що було менш ніж при опитуванні хворих на 5,3% і 10,6%, відповідно. Оцінка цим методом дає запізнілі результати (3-6 місяців після початку прийому нової схеми АРТ), що сприяє накопиченню мутацій резистентності. Причиною недостатньо швидкого зниження вірусного навантаження можуть бути також особливості метаболізму препарату та лікарські взаємодії.

Відсоток підвищення середнього об'єму еритроцитів був вище 15% лише в трьох хворих, що отримували одну з схем АРТ: 1) зидовудин + ламівудин + ефавіренз або 2)

зидовудин + ламівудин + лопінавір/ритонавір і скорше за все відповідало міелосупресивному ефекту зидовудину. Це мало би свідчити про дотримання схеми прийому препаратів лише 15,8% пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, що менш ніж при опитуванні хворих на 73,7%. Таким чином, спосіб оцінки прихильності до високоактивної АРТ, який заснований на визначенні MCV у пацієнта до призначення АРТ і через 6 місяців після її початку, з подальшим розрахунком відсотку підвищення MCV не може використовуватись як об'єктивний критерій прихильності до терапії, що можливо пов'язано зі зміною схем терапії ВІЛ-інфекції з 2013 року [8]. Основним препаратом в сучасних схемах є тенофовір, а не зидовудин як це було в попередніх рекомендаціях по лікуванню ВІЛ-інфікованих [5]. Крім того, доцільно використання не менш двох препаратів, що володіють специфічною активністю проти HBV (тенофовір + ламівудин або емтрицитабін), так як це дозволяє забезпечити зниження вірусного навантаження й вірогідності розвитку лікарської стійкості HBV [2, 7].

Міра ефективності терапії безпосередньо пов'язана з прихильністю лікуванню – тобто, чим вище прихильність, тим більше вірогідність успіху. Різні захворювання та схеми лікування мають різний мінімально необхідний рівень прихильності. HIV-інфекція й АРТ виділяються з цього ряду. Мінімальна прихильність, необхідна для ефективності АРТ складає 90-95% [3]. Такі високі вимоги до прихильності АРТ пояснюються особливостями HIV, в першу чергу його надзвичайно високою схильністю до мутацій. А в разі ко-інфекції HIV/HBV кожне пропущене пацієнтом дозування створює вірусам сприятливі умови для формування стійкості до отримуваної терапії. Для багатьох сучасних АРВ препаратів порогом резистентності є 4-6 мутацій, а для деяких препаратів цей поріг складає усього лише 1 мутацію. Тобто, є вірогідність того, що пропустивши лише один прийом препаратів, людина втратить можливість застосовувати їх надалі, оскільки вони стануть не ефективними.

Друга проблема пов'язана з тим, що стійкі штами HIV і HBV можуть передаватися від людини до людини. Так звана первинна резистентність – тобто, коли людина початково інфікується стійким штамом вірусу в країнах ЄС, наприклад, зустрічається в 10% випадків з тенденцією до збільшення [16]. В цьому відношенні ситуація з резистентністю HIV до АРТ дуже схожа з такою для туберкульозу. Поширення первинно-стійких штамів істотно підвищує вартість лікування і знижує виживаність пацієнтів [14].

Таким чином, основними наслідками низької прихильності лікуванню являються: зниження ефективності терапії і підвищення подальших витрат на лікування; поширення серед населення штамів HIV, стійких до АРТ. Низький або недостатній рівень прихильності до АРТ небезпечний не лише для пацієнта, а й для громадського здоров'я. Розповсюдження стійких до ліків вірусів підвищує ймовірність передачі резистентності до нових ВІЛ-

інфікованих осіб, що ускладнюватиме їх лікування. З економічної точки зору, високий рівень поширення резистентних штамів призведе до необхідності визначення профілю резистентності перед початком лікування кожного пацієнта та застосування нових дорожчих схем лікування.

У разі виявлення низької прихильності важливо встановити її причину (депресія, побічні реакції, активне застосування психотропних препаратів) та вжити заходів для забезпечення високого рівня прихильності, наприклад, спрощення режиму лікування (зменшення кратності прийому препаратів, зменшення кількості таблеток, застосування комбінованих форм препаратів, лікарських засобів в ко-упаковці). Хворі, які отримують кваліфіковану допомогу та адекватну підтримку досвідченого персоналу, здатні дотримуватися режиму АРТ.

Список літератури

1. Патент № 54678 Україна, МПК (2009) G01N 33/00. Спосіб оцінки сприйнятливості до антиретровірусної терапії / Живиця Д.Г.; заявник та патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти. – № u201003935; заявл. 06.04.2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22.
2. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfectd antiretroviral naive individuals in Thailand / G.V. Matthews, A. Avihingsanon, S.R. Lewin et al. // *Hepatology*. – 2008. – N 48. – P. 1062-1069.
3. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic / J. McNabb, J.W. Ross, K. Abriola et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – N 33(5). – P. 700-705.
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. – Geneva: World Health Organization. – 2003. – 110 p.
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. – 2010 revision. – Geneva, World Health Organization, 2010. – 148 p.
6. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS / S. Vento, G. Di Perri, R. Luzzati et al. // *Lancet*. – 1989. – N 1. – P. 332-333.
7. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfectd individuals / G.V. Matthews, E. Seaberg, G. Dore et al. // *AIDS*. – 2009. – N 23. – P. 1707-1715.
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. – Geneva: World Health Organization. – 2013. – 272 p.
9. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of

lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients / P. Ingiliz, M.A. Valantin, V. Thibault et al. // *Antiviral Therapy*. – 2008. – N 13. – P. 895-900.

10. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption / G.J. Dore, V. Soriano, J. Rockstroh et al. // *AIDS*. – 2010. – N 24. – P. 857-865.
11. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort / D. Konopnicki, A. Mocroft, S. de Wit et al. // *AIDS*. – 2005. – N 19. – P. 593-601.
12. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol / D. Salmon-Ceron, C. Lewden, P. Morlat et al. // *Journal of Hepatology*. – 2005. – N 42. – P. 799-805.
13. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – N 166. – P. 1632-1641.
14. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients / M. Zaccarelli, V. Tozzi, P. Lorenzini et al. // *AIDS*. – 2005. – N 19(10). – P. 1081-1089.
15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – N 353. – P. 487- 497.
16. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management / A.M. Wensing, D.A. van de Vijver, G. Angarano et al. // *J. Infect. Dis*. – 2005. – N 192(6). – P. 958-966.

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НА КО-ИНФЕКЦИЮ HIV/HBV

Бондаренко А.В., Козько В.Н., Гвоздецкая М.Г., Юрко Е.В., Черкасов А.П.

Национальный медицинский университет, г. Харьков

Областной центр профилактики и борьбы со СПИДом, г. Харьков

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, приверженность к терапии, HIV-инфекция, HBV-инфекция, макроцитоз

Развитие макроцитоза является побочным миелосупрессивным эффектом нуклеозидных антиретровирусных препаратов, что может быть использовано как объективный критерий приверженности терапии. Целью нашего исследования была апробация способа оценки приверженности к АРТ у больных ко-инфекцией HIV/HBV, основанного на определении среднего объема эритроцитов (MCV) у пациента до назначения АРТ и через 6 месяцев после ее начала, с последующим расчетом процента повышения MCV. Приверженность считалась удовлетворительной при повышении более 15%. В нашем исследовании, удовлетворительной приверженность была только у 15,8% пациентов, что должно бы свидетельствовать о соблюдении схемы приема препаратов. Тогда как при использовании других методов оценки процент пациентов, приверженных терапии был значительно выше: при использовании метода опроса больных – 89,5%, при мониторинге посещений пациентами центра – 68,4%, при мониторинге вирусной нагрузки и уровня CD4 – 84,2% и 78,9% соответственно. Таким образом, апробированный способ оценки не может использоваться как объективный критерий приверженности терапии, что связано с изменением схем АРТ с 2013 года. Основным препаратом, используемым в современных схемах АРТ, является не зидовудин, а тенофовир не имеющий миелосупрессивного эффекта.

ESTIMATION OF ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY OF PATIENTS ON CO-INFECTION HIV/HBV

Bondarenko A.V., Kozko V. M., Hvozdetzka M.G., Iurko K.V., Cherkasov O.P.

National medical university, Kharkiv

Regional centre of prophylaxis and fighting against AIDS, Kharkiv

Keywords: antiretroviral therapy, medical adherence, HIV-infection, HBV-infection, macrocytosis

Macrocytosis development is a side myelosuppressive effect of nucleoside antiretroviral drugs that can be used as an objective criterion of medical adherence. The aim of our study was approbation of the method of estimation of antiretroviral therapy adherence in patients co-infected with HIV/HBV, which is based on the evaluation of the mean corpuscular volume (MCV) of the patients before ART and 6 months after, with subsequent calculation of the percentage of MCV increasing. Adherence was considered satisfactory with an increase over 15%. In our study, satisfactory adherence was only in 15.8% of the patients that had to be the evidence of compliance with the medication regimens. While using other methods of estimation the percentage of patients which had medical adherence was significantly higher: by using of the patients survey method – 89.5%, by monitoring of the patients visits to the centre – 68.4%, by monitoring viral load and CD4 level – 84.2% and 78.9%, respectively. Thus, approbated estimation method can't be used as an objective criterion of medical adherence, due to the changing of ART regimens from 2013. The main drug used in the up-to-date ART regimens is not zidovudine, it is tenofovir which does not have myelosuppressive effect.