

Кубаева М.Б.

Фармакоэпидемиологический анализ применения абакавир-содержащей терапии при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов

ФГБУ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, Москва

Kubaeva M.B.

Analysis of the use of abacavir-containing therapy in the treatment of HIV-infected patients

Резюме

В данном исследовании представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа применения стартовой абакавир-содержащей терапии, применяемой ВИЧ-инфицированными пациентами. Выявлено, что среди исследуемой группы пациентов, получавшим стартовую антиретровирусную терапию, абакавир вошел в тройку наиболее часто назначаемых препаратов для первичной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако, было зафиксировано развитие побочных эффектов при применении абакавира, что приводило к смене терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, фармакоэпидемиология, абакавир, антиретровирусная терапия

Summary

This study presents the results of a pharmacoepidemiological analysis of the use of abacavir-containing therapy used by HIV-infected patients. It was revealed that among the study group of patients receiving initial antiretroviral therapy, abacavir was included in the top three most frequently prescribed drugs for primary therapy of HIV-infected patients. However, the development of side effects with the use of abacavir was recorded, which led to a change in therapy.

Key words: HIV, pharmacoepidemiology, abacavir, antiretroviral therapy

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции представляет собой социо-медико-биологическое явление, несущее угрозу жизни, здоровью и благополучию населения, национальным благосостоянию и безопасности. Эпидемия отличается чрезвычайной динамичностью, нарастающим негативным эффектом, изменчивостью и высокой устойчивостью по отношению к мерам противодействия.

Антиретровирусная терапия (АРВТ) – лечение ВИЧ-инфекции, благодаря которому это заболевание перешло из разряда смертельных в разряд хронических. АРВТ подавляет размножение ВИЧ, но не удаляет его из организма. При условии своевременного начала антиретровирусной терапии и следованию указаниям врача качество жизни ВИЧ-положительных людей почти ничем не отличается от качества жизни ВИЧ-отрицательных людей. [1]

Одним из самых часто назначаемых препаратов в комплексной антиретровирусной терапии является представитель группы НИОТ – абакавир. Согласно большинству данных сравнительных исследований, применение схем терапии, включающие абакавир, имеют стабильно высокую эффективность с низкой частотой вирусологической неудачи. [2]

В настоящее время широкое применение во всем мире получили абакавир-содержащие схемы лечения ВИЧ-инфекции. [3] Несмотря на эффективность, существует серьезное ограничение по использованию входящего в их состав препарата абакавир, который вызывает реакции гиперчувствительности, которые, если не будут своевременно замечены, могут привести к смерти. Не все люди имеют защитные аллели HLA класса, благодаря которым развивается данная реакция. [4,5] Они развиваются примерно у 5-8% больных в течение первых 6 недель лечения. [6] Клинические симптомы HLA-связанных реакций на лекарства широко варьируют в зависимости от тяжести реакции и целевой ткани или органа. Гиперчувствительность на абакавир включает в себя несколько систем органов и в течение 1-2 недель начала лечения пациентов наблюдается сыпь, лихорадка, желудочно-кишечные симптомы, миалгии, усталость, а в некоторых случаях респираторные симптомы. [7] В целом, симптомы напоминают реакцию трансплантат против хозяина. Симптомы обычно проходят с прекращением приема абакавира. Однако повторное применение вызывает быстрые, тяжелые и угрожающие жизни реакции. [8]

Симптомы гиперчувствительности к абакавиру неспецифичны и трудноотличимы от нежелательных явлений в ответ на сопутствующую терапию, реакции на другие лекарства или воспаления.[9] В 2002 году была обнаружена связь между возникновением РГЧ и наличием у пациента аллели В*5701 главного комплекса гистосовместимости I-го класса.[10,11] Дальнейшие исследования, проведенные на различных когортах ВИЧ-инфицированных пациентов, показали значительные уменьшения случаев возникновения РГЧ, по сравнению с контрольными группами, в случае предварительного тестирования пациентов.[12,13] В настоящее время по американским, европейским и российским рекомендациям по лечению ВИЧ-инфицированных анализ на наличие аллели В*5701 необходимо проводить перед назначением абакавирсодержащей терапии.[6, 14]

Наиболее частым и эффективным является использование групп НИОТ и ННИОТ, особенно абакавира, но сопряжено с развитием реакции гиперчувствительности.

Таким образом, достаточно широкое применение абакавир-содержащей антиретровирусной терапии, наряду с развитием побочных эффектов на данный вид терапии определили цель нашего исследования.

Цель исследования - проведение фармакоэпидемиологического анализа абакавир-содержащей антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

Основным объектом исследования явились ВИЧ-инфицированные пациенты, которым назначалась антиретровирусная терапия в качестве стартовой. Источниками информации были документированные истории болезней ВИЧ-инфицированных пациентов, которые обратились в ИКБ№2 г. Москвы в период с 01.09.2014 по 01.01.2015 гг.

Основными критериями включения были: наличие ВИЧ-инфекции, возраст старше 18 лет, первичное назначение антиретровирусной терапии

В процессе исследования использованы: общенаучные методы (сравнение, описание), системный подход, а также специфические методы – фармакоэпидемиологические, статистические. Обработка информации и результатов осуществлялась с помощью современных компьютерных технологий □ пакета программ Microsoft Office (Excel, Word, Access, Visio), IBM SPSS Statistics Version 21

Результаты и обсуждение

В ходе фармакоэпидемиологической части исследования было установлено, что у 474 человек (74,4%) назначалась стартовая АРВТ, из которых у 171 человека стартовая терапия была абакавир-содержащей (как комбинированная форма, так и нет) (рисунок 1).

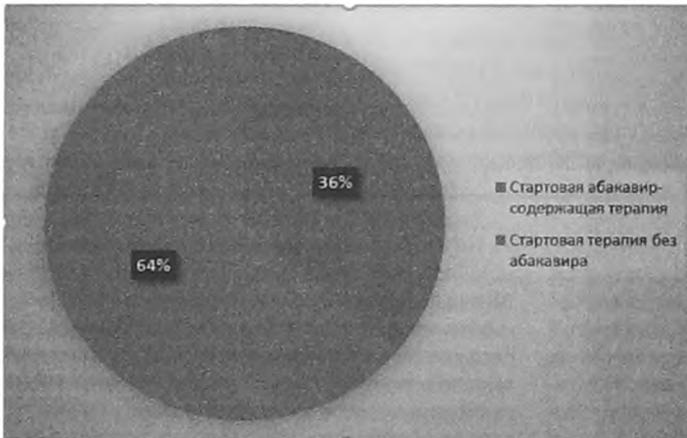


Рисунок 1. Структура стартовой терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

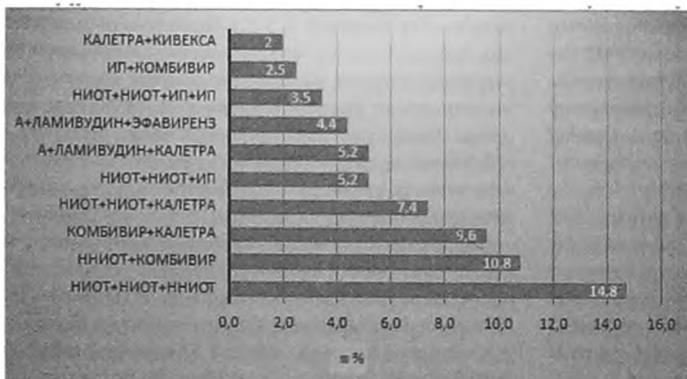


Рисунок 2. Наиболее часто назначаемые схемы стартовой АРВТ

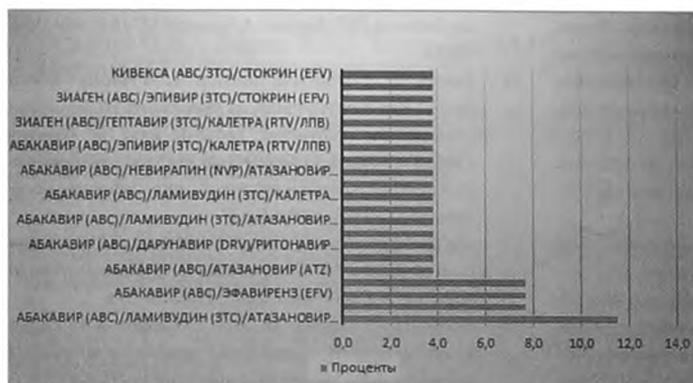


Рисунок 3. Схемы стартовой абакавир-содержащей терапии, вызвавшие побочные эффекты

В результате изучения применяемой антиретровирусной терапии было выявлено, в качестве схем первого ряда пациентам назначали два препарата класса НИОТ и один препарат класса ННИОТ либо класса ИП. (рисунок 2)

Стоит отметить, что 3 абакавир-содержащие схемы вошли в 10 наиболее часто назначаемых схем стартовой АРВТ, что говорит о востребованности абакавир-содержащей терапии.

Среди стартовой абакавир-содержащей терапии чаще всего побочные эффекты вызывали схемы: абакавир/ламивудин/атазановир/ритонавир (11,5%), абакавир (АВС)/эпивир (ЗТС)/стокрин (ЕФV) (7,7%), абакавир (АВС)/эфавиренз (ЕФV) (7,7%), зиаген (АВС)/эпивир (ЗТС)/калетра (РТV)/ЛПВ (7,7%). (рисунок 3)

Кроме того, абакавир представлен как компонент 3 наиболее часто назначаемых схем стартовой АРВТ (включая комбинированную форму кивекса). Несмотря на то, что он находится на 6,7 и 10 местах, по распространенности абакавир встречается в 45 вариантах схем.

Таким образом, комбинации с абакавиром вошли в 10 наиболее часто-назначаемых схем терапии, что говорит о том, что он входит в число наиболее часто назначаемых комбинаций стартовой АРВТ.

Заключение

В результате проведенного анализа было выявлено, что стартовая абакавир-содержащая терапия назначалась

ВИЧ-инфицированным пациентам довольно часто (36 % случаев). Кроме того, абакавир-содержащая терапия вошла в 10 наиболее часто назначаемых схем, что говорит не только о ее востребованности, но и об ее эффективности. Однако стоит отметить, что абакавир (как моно, так и в комбинированной форме), может вызывать побочные эффекты, которые были зафиксированы и проанализированы у пациентов, принимающих стартовую абакавир-содержащую терапию.

Все выше перечисленное, позволяет сделать вывод, о том, что несмотря на достаточно широкое применение абакавир-содержащей терапии, среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в качестве стартовой, развитие побочных эффектов приводит к смене данного вида терапии. Этот вывод подразумевает проведение дальнейших фармакоэпидемиологических исследований стартовой абакавир-содержащей терапии, для определения влияния побочных эффектов на смену терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов. ■

Кубаева М.Б., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, аспирант ФГБУ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, г.Москва. Адрес для переписки: 117041, г.Москва ул.Адмирала Лазарева 50 кв.24. Тел.: +7(906)0754850 e-mail: kubaevamariyam@mail.ru

Литература:

1. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>
2. Ha B., Liao Q.M., Dix L.P., Pappa K.A. Virologic response and safety of the abacavir/ lamivudine fixed-dose formulation as part of highly active antiretroviral therapy: analyses of six clinical studies. *HIV Clin. Trials.* 2009; 10(2): 65–75.
3. Deymier MJ, et al. Particle infectivity of HIV-1 full-length genome infectiousmolecular clones in a subtype C heterosexual transmission pair following high fidelity amplification and unbiased cloning. *Virology* 468–470:454–461. -2014.
4. Migueles SA, et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl AcadSci USA* 97(6):2709–2714. -2000.
5. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: Mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 18:665–708. -2000.

6. ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Абакавир. Прогноз появления реакции гиперчувствительности (РГЧ). Исследование аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA В*5701). [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.stmd-online.ru/patients/cat/detail.php?ELEMENT_ID=206036
7. Sodora DL, Silvestri G Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS*22(4):439–446. -2008.
8. Norcross M.A., Luo S., Lu L., Boyne M.T., Gomarteli M., Rennels A.D. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. -2012 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617051>
9. Yue L, et al. Cumulative impact of host and viral factors on HIV-1 viral-load control during early infection. *J Virol*87(2):708–715. -2013.
10. Doitsh G, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*505(7484):509–514. -2014.
11. Daniel T. Claiborne, Jessica L. Prince, Eileen Scully. Replicative fitness of transmitted HIV-1 drives acute immune activation, proviral load in memory CD4+T cells, and disease progression. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.pnas.org/content/112/12/E1480.full.pdf>
12. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, et al. HLA-B*57:01 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568–579.
13. Prilliman K, Lindsey M, Zuo Y, Jackson KW, Zhang Y, Hildebrand W. Large-scale production of class I bound peptides: assigning a signature to HLA-B*1501. *Immunogenetics*. 1997;45:379–385.
14. Yang CWO, Hung SI, Juo CG, Lin YP, Fang WH, et al. HLA-B 1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:870–877.