

TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL CU REGIMURI TERAPEUTICE DE I LINIE AL PACIENȚILOR CU INFECȚIA HIV/SIDA

Ina BĂSTRITȚHI¹,

Tiberiu HOLBAN¹, Liviu IAROVOI¹, Angela NAGĂȚ²

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF, N. Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Antiretroviral I line regimens in patients with HIV / AIDS

Clinical, immunological, virological and epidemiological data were collected in 40 adult patients diagnosed with HIV/AIDS infection. Late diagnoses were defined as a CD4 count of < 350 cells/μl and/or an AIDS associated condition. More than half (70%) of the investigated patients had at the time of diagnosis severe immunosuppression and/or clinical AIDS. The most frequent AIDS related conditions were tuberculosis, oropharyngeal candidiasis and wasting syndrome. Effectiveness of ART regimen applied appreciated in terms of virological response is higher for I regimen (3TC+EFV+AZT), and in terms of immunologic response is higher for II regimen (TDF+FTC+EFV). The dissociated virological and immunological response at HAART, registered for some of the patients, in many cases is the result of insufficient adherence to treatment, which increases the risk of progression of the disease.

Key words: HIV/AIDS infection, antiretroviral therapy, late diagnoses.

Резюме

Антиретровирусная терапия I-ой линии у пациентов с ВИЧ / СПИД-ом

Были оценены клинические, иммунологические, вирусологические и эпидемиологические данные 40 взрослых пациентов с ВИЧ/СПИД инфекцией. Поздняя диагностика определяется наличием СПИД-ассоциированных заболеваний и/или уровень Т-лимфоцитов CD4 < 350 кл/μл. Более половины (70%) обследованных пациентов показало наличие тяжелого иммунодефицита и/или СПИД-ассоциированных заболеваний. Наиболее распространенные СПИД-ассоциированные заболевания были туберкулез, кандидоз ротоглотки и ВИЧ истощение. Эффективность применяющихся ВААРТ схем с точки зрения вирусологического ответа оказалась выше для I схемы (AZT+3TC+EFV), а с точки зрения иммунологического ответа – оказалась выше для II схемы (TDF+FTC+EFV). Диссоциированный вирусологический и иммунологический ответ на ВААРТ, зарегистрированный у некоторых больных, во многих случаях является результатом плохой приверженности к лечению, что повышает риск прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД инфекция, противовирусная терапия, поздняя диагностика.

Actualitatea temei

Infecția HIV/SIDA reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. Conform datelor UNAIDS, peste 35,7 milioane de persoane trăiesc cu HIV, dintre care 5 milioane sunt copii [1].

În Republica Moldova, de la debutul epidemiei HIV/SIDA (anul 1987) până în anul 2011 au fost înregistrate 7125 de persoane infectate cu virusul HIV. În 2011 au fost depistate 721 de cazuri noi de infecție HIV (13,87 la 100000 populație), în 2010 – 704 cazuri. De la debutul epidemiei, maladia SIDA a fost diagnosticată la 1597 persoane, ceea ce constituie 25,43% din numărul persoanelor infectate cu HIV. În 2011 SIDA au făcut 420 persoane (în 2010 – 290). Cele mai frecvente maladii SIDA indicatoare: infecția pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* – 49,19%, candidoza esofagiană – 20,0% și sindromul de istovire HIV – 6,66% [2].

CDC a estimat că în 2008 1,2 mil. de persoane în SUA trăiesc cu HIV, dar numai 80% sunt depistați și diagnosticați cu infecția HIV/SIDA. Ultimele studii clinice efectuate în SUA au demonstrat că din toate persoanele cu infecția HIV/SIDA care au beneficiat de asistență medicală, 89% au primit tratament antiretroviral (TARV), iar dintre aceștia 77% au avut încărcătură virală nedetectabilă la ultima testare. Astfel, luând în considerație aceste date, savanții estimează că numai 35% din cei diagnosticați cu infecția HIV și numai 28% din cei care trăiesc cu HIV ating supresie virusologică durabilă [3, 4].

În decada a III-a de la debutul epidemiei HIV/SIDA, progresele în vederea studierii și controlului asupra acestei maladii au fost substanțiale. Astfel, după cum cunoașterea infecției HIV și gestionarea acesteia se extinde, iar raportul risc – beneficiu al disponibilității regimurilor medicamentoase este orientat în favoarea beneficiului, Ghidurile internaționale pentru managementul cazului HIV sunt axate pe inițierea cât mai timpurie a TARV. O astfel de orientare este benefică pentru toți cei care sunt identificați și diagnosticați timpuriu [5, 6, 7, 8].

Ghidurile curente ale Societății Clinice Europene SIDA recomandă ca orice pacient cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/μl să primească TARV, chiar dacă el este asimptomatic, iar cei cu numărul

T-limfocitelor CD4 <200 celule/μl sunt cu infecție HIV avansată și trebuie să beneficieze imediat de TARV. În plus, bolnavii cu numărul T-limfocitelor CD4 între 350 și 500 celule/μl și ARN-HIV >100.000 copii/ml trebuie să primească TARV [5].

Terapia combinată antiretrovirală (TARV) pentru bolnavii cu infecția HIV este utilizată de la sfârșitul anului 1995, când Departamentul de control al utilizării produselor alimentare și produselor medicamentose al SUA (FDA) a aprobat pentru utilizare primul preparat antiretroviral din grupa inhibitorilor de protează HIV (saquinavir). Schemele de TARV indicate pacienților „naivi” (I linie) conțin: 2 INRT (inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) și 1 INNRT (inhibitori nonnucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) sau 1 IP (inhibitor al proteazei) [9].

În Republica Moldova este asigurat accesul universal la TARV al persoanelor cu infecția HIV/SIDA, care a început să fie aplicat din anul 2003. În prezent, în TARV sunt incluse 1606 persoane cu infecție HIV/SIDA, dintre care 771 de persoane au inițiat TARV în anul 2011. Astfel, tendințele curente ale infecției HIV/SIDA în Republica Moldova sunt: numărul crescut al cazurilor de infecție în rândurile populației adulte prin transmitere heterosexuale, dar cu extindere rapidă a numărului beneficiarilor de TARV.

Obiectivele lucrării: de a stabili caracteristica clinică și indicii paraclinici (hematologici, biochimici, imunologici și virusologici) la bolnavii „naivi” cu infecția HIV/SIDA aflați în tratament antiretroviral (TARV) cu scheme de I linie, 36 săptămâni (9 luni).

Materiale și metode

Au fost evaluați 40 de pacienți „naivi” adulți cu infecția HIV/SIDA aflați la supraveghere în secția de profil a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* și în Cabinetul teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral în condiții de ambulatoriu a persoanelor cu infecția HIV/SIDA, din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *T. Ciorbă*. Dintre ei 19 (47,5%) bolnavi au inițiat TARV cu AZT (zidovudină) + 3TC (lamivudină) + EFV (efavirenz) (I schemă) și 21 (52,5%) pacienți cu TDF (tenofovir) + FTC (emtricitabină) + EFV (efavirenz) (II schemă), fiind evaluați pe durata primelor 36 de săptămâni.

Vârsta medie a bolnavilor constituie 36,4 ani (60% pacienți între 30 și 39 ani). 29 (72,5%) bolnavi s-au infectat pe cale heterosexuale, 8 (20%) – prin utilizarea drogurilor injectabile, iar la 3 (7,5%) pacienți nu s-a putut concretiza calea de infectare. Concomitent, la 8 (20%) pacienți a fost diagnosticată hepatită virală C cronică, la 2 (5%) pacienți – Hepatită cronică virală B, iar la 1 (2,5%) pacient Hepatită

cronică virală B+C. La pacienții incluși în studiu au fost identificate următoarele stadii ale infecției HIV: A2 (asimptomatic) – la 7 (17,5%), A3 (asimptomatic) – la 3 (7,5%), B2 – la 3 (7,5%), B3 – la 10 (25%), C2 – la 3 (7,5%) și C3 – la 14 (35%) (clasificarea infecției HIV CDC, 1993). Din toți pacienții 30 (75%) se aflau în stadiul SIDA (A3+B3+C2+C3). Criteriul de includere în studiu: inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) în anul 2011 (CD4 <350 celule/μl). Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa de acceptare a TARV, inclusiv utilizarea datelor pentru efectuarea cercetărilor.

Au fost colectate următoarele date de la bolnavi (la depistare sau la momentul primei adresări, la momentul inițierii TARV și la 1, 3, 6, 9 luni de TARV): date generale, epidemiologice, clinice și paraclinice (analizele generală a sângelui, urinei, biochimică a sângelui, numărul T-limfocitelor CD4, CD8, ARN-HIV, markerii serologici ai hepatitelor virale, ultrasonografia organelor interne, radiografia cutiei toracice, computer tomografie) inițiale și în dinamică.

Datele statistice au fost analizate cu ajutorul programului *Excel*, veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost determinată cu ajutorul t-criteriului Student.

Rezultate și discuții

Din cei 40 de pacienți care au inițiat TARV, 28 (70%) au fost depistați tardiv cu numărul CD4 < 350 celule/μl, dintre care 18 (64,2%) pacienți au fost depistați foarte tardiv cu numărul CD4 < 200 celule/μl. Cele mai frecvente infecții oportuniste prezente în lotul nostru au fost: candidoza orofaringiană – 18 (45%) pacienți, tuberculoză pulmonară – 15 (37,5%), sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom), herpes zoster și encefalopatia HIV – câte 3 (7,5%) pacienți, tuberculoză extrapulmonară, meningoencefalită tuberculoasă, meningită pneumococică, sarcom Kaposi și anemie toxică – câte 1 (2,5%) bolnav.

Am determinat următoarele maladii concomitente: hepatita virală C cronică – 8 (20%) pacienți, colecistită cronică în acutizare – 7 (17,5%), hepatită cronică de etiologie nevirală – 6 (16%), pielonefrită cronică în acutizare și bronșită cronică în acutizare – câte 4 (10%), pneumonie – 3 (7,5%), hepatită virală B cronică – 2 (5%) pacienți, hepatită cronică virală B+C, schizofrenie, trichomoniază vaginală, vaginită specifică, alopecie multifocală, artrită, pancreatită cronică în acutizare, gastrită cronică în acutizare, anemie, urticarie acută – câte 1 (2,5%) pacient.

Pe parcursul celor 36 de săptămâni de supraveghere, maladii SIDA indicatoare au suportat încă 2 persoane: candidoza orofaringiană – 2,5% (1 persoană) și herpes zoster – 2,5% (1 persoană). Cele mai frecvente acuze și datele obiective obținute de la pacienții lotului studiat sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Semnele clinice în infecția HIV/SIDA la depistare, inițierea TARV și 36 săptămâni de TARV

Date	La depistare	Inițierea TARV	1 lună de TARV	3 luni de TARV	6 luni de TARV	9 luni de TARV
Astenie	12 (30%)	24 (60%)	3 (7,5%)	4 (10%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
Vertijuri	0	1 (2,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0	0
Febură	11(27,5%)	10 (25%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0
Transpirații nocturne	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0	0	0
Cefalee	2 (5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	0	0	0
Insomnie	0	3 (7,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0	0
Scădere ponderală	2 (5%)	4 (10%)	0	0	0	0
Hipo-rexie	2 (5%)	6 (15%)	2 (5%)	0	0	0
Grețuri	4 (10%)	4 (10%)	3 (7,5%)	0	0	0
Vomă	4 (10%)	2 (5%)	0	0	0	0
Dureri la deglutiție și în esofag	2 (5%)	1 (2,5%)	0	0	0	0
Dureri în epigastriu	2 (5%)	4 (10%)	0	0	0	0
Dureri în hipocondrul drept și stâng	4 (10%)	10 (25%)	1 (2,5%)	0	1 (2,5%)	0
Hepato-splnomegalie	10 (25%)	16 (40%)	0	1 (2,5%)	0	0
Erupții cutanate	2 (5%)	4 (10%)	2 (5%)	3 (7,5%)		
Tuse	6 (15%)	7(17,5%)	2 (5%)	0	0	1 (2,5%)
Sclere subicterice	0	1 (2,5%)	0	0	0	0

Atât la momentul depistării, cât și la momentul inițierii tratamentului și pe parcursul celor 36 de săptămâni de TARV, indicii hemoleucogramei practic sunt în limitele normei, cu mici devieri. Procentul leucocitelor nesegmentate în hemoleucogramă la depistare, inițierea tratamentului și la persoanele în TARV cu I schemă (AZT+3TC+EFV) sunt ușor crescute, de asemenea și VSH-ul în toate perioadele de evaluare este crescut. Analiza generală a urinei la toți pacienții la depistare, la momentul inițierii TARV și ulterior timp de 36 de săptămâni a fost în limitele nivelului normal. Analiza biochimică a sângelui a prezentat o creștere considerabilă a probei cu timol față de normă, atât la momentul depistării sau primei adresări, cât și la momentul inițierii TARV și pe durata tratamentului, alți indici rămânând în limitele normei.

Concomitent au fost testați markerii serologici ai hepatitelor virale, atât la depistare, cât și la inițierea TARV. Astfel, AgHBs a fost pozitiv la 2 (5%) pacienți la ambele testări, iar anti-HCV sumar a fost pozitiv la depistare la 6 (15%) pacienți și la 8 (20%) a fost pozitiv la inițierea TARV.

Pentru inițierea TARV se iau în considerație numărul T-limfocitelor CD4, datele clinice și nivelul încărcăturii virale (ARN HIV). De regulă, după recomandările tuturor ghidurilor internaționale și naționale, inițierea TARV se efectuează în baza celui mai important indice – numărul T-limfocitelor CD4. Pragul recomandat de inițiere a TARV este CD4 < 350 celule/μl. Încărcătura virală este cel mai timpuriu indicator al succesului sau al eșecului TARV, urmată de numărul T-limfocitelor CD4 aproximativ cu o lună mai târziu.

Astfel, referitor la nivelul T-limfocitelor CD4, la depistare doar 2 (5%) pacienți au avut CD4 > 500 celule/μl și 10 (25%) au avut nivelul CD4 între 350 și 400 celule/μl, ceilalți 28 (70%) au avut CD4 < 350 celule/μl. Aproximativ jumătate din pacienți – 17 (42,5%) – au inițiat TARV la nivelul CD4 între 200 și 350 celule/μl, 12 (30%) – la CD4 între 100 și 199 celule/μl și 11 (27,5%) la CD4 < 100 celule/μl. Toți pacienții cu numărul CD4 < 200 celule/μl, concomitent cu TARV folosesc co-trimoxazol 960 mg/zi pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*, până la creșterea nivelului CD4 > 200 celule/μl.

Nivelul ARN HIV la depistare a constituit în medie 226.786,7 ± 176.710,3 copii/ml. La depistare, nivelul ARN HIV a fost determinat la 23 pacienți cu infecție HIV/SIDA, din ei la 5 (21,7%) nivelul ARN HIV > 100.000 copii/ml, la 2 (8,7%) pacienți – ARN HIV între 50.000 și 100.000 copii/ml, la 10 (43,5%) – ARN HIV între 1000 și 50.000 copii/ml și la 6 (26,1%) – ARN HIV < 1000 copii/ml.

Valoarea medie a T-limfocitelor CD4 la inițierea TARV a fost: I schemă – 214,11±16,77 celule/μl și II schemă – 146,61±22,92 celule/μl (p<0,05). Valoarea medie a încărcăturii virale la inițierea tratamentului a fost: I schemă – 1502,6±523,5 copii/ml și II schemă – 1623,5±794,5 copii/ml (p<0,05). Creșterea CD4 a fost pentru I schemă până la 222,11±32,45 celule/μl, menținându-se practic la același nivel, iar pentru II schemă – 200,42±43,36 celule/μl (cu 53,8 celule/μl – de 1,36 ori de la valoarea inițială) (p<0,05).

La momentul evaluării la 12 săptămâni, viremie nedetectabilă au avut 13 pacienți (I schemă – 7 (36,8%), II schemă – 6 (28,6%)); la 24 săptămâni – 9 bolnavi (I – 5 (26,3%), II – 4 (19,04%)) și la 36 săptămâni – 9 (I – 7 (36,8%), II – 2 (9,5%)).

În rezultatul investigării lotului de 40 de persoane care au inițiat TARV în anul 2011, conform criteriilor recomandate atât de Ghidurile actuale internaționale [5, 6, 7, 8, 10], cât și de Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA [13], au fost obținute rezultate care corespund cu rezultatele altor studii. Astfel, am

observat o tendință de depistare tardivă a infecției HIV/SIDA similară cu cea din Europa, dar cu un nivel semnificativ mai înalt: RM – 70%, iar Europa – între 15% – 38% [10, 11, 12].

Cu cât depistarea infecției HIV/SIDA este mai tardivă și inițierea TARV întârzie, cu atât prognosticul pacientului este mai rezervat [15]. Astfel, mortalitatea este deosebit de înaltă în caz de depistare tardivă decât în depistarea timpurie. Respectiv, rata mortalității la pacienții ce au inițiat TARV la nivelul CD4 < 50 celule/μl reprezintă 70 cazuri la 1000 persoane/an comparativ cu 3,2 cazuri la cei cu CD4 ≥ 200 celule/μl [14].

Pacienții cu infecția HIV/SIDA depistați tardiv la un nivel scăzut al CD4 întâmpină dificultăți în tratament din diferite motive, din cauza riscului de efecte toxice ale TARV (anemie toxică, hepatotoxicitate, pancreatită, neuropatii, afecțiuni renale și cardiovasculare), iar cel mai frecvent se atestă eșec terapeutic și recuperare imunologică foarte lentă [16].

În acest context, urmează a monitoriza în continuare pacienții aflați la tratament antiretroviral, în vederea stabilirii eficacității TARV administrat pacienților cu infecția HIV/SIDA cu diferit nivel al T-limfocitelor CD4.

Concluzii

1. La bolnavii cu infecție HIV/SIDA la depistare cele mai frecvente manifestări clinice au fost: candidoza orofaringiană – la 45% pacienți, tuberculoza pulmonară – 37,5%, herpes Zoster – 7,5%, encefalopatia HIV – 7,5%, sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom) – 7,5%.
2. 70% din pacienții cu infecția HIV/SIDA sunt depistați tardiv, cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/μl, cu sau fără boli definitorii SIDA, ceea ce sugerează necesitatea perfecționării strategiilor de testare HIV.
3. La inițierea tratamentului antiretroviral, 30 (75%) din cei 40 de pacienți investigați se aflau în stadiul SIDA [A3 – 3 (7,5%), B3 – 10 (25%), C2 – 3 (7,5%) și C3 – 14 (35%)].
4. Tratamentul antiretroviral (TARV) trebuie inițiat tuturor pacienților care au un număr de T-limfocite CD4 < 350 celule/μl, cu sau fără stări SIDA definitorii. Pacienții cu infecția HIV avansată (CD4 < 200 celule/μl) necesită regimuri TARV corect selectate, luând în considerație toate efectele toxice posibile ale preparatelor antiretrovirale și interacțiunile medicamentoase posibile.
5. Eficiența schemelor de medicație antiretrovirală aplicate, apreciată din punctul de vedere al răspunsului virusologic, este mai ridicată în cazul schemei I (AZT+3TC+EFV), iar din punct de vedere al răspunsului imunologic este mai ridicată în cazul schemei II (TDF+FTC+EFV). Răspunsul virusologic și imunologic disocia-

la TARV, înregistrat la o parte dintre bolnavi, în multe cazuri este rezultatul unei aderențe insuficiente la tratament, fapt ce crește riscul de progresare a maladiei.

Bibliografie

1. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010, (http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf, accesat la 12 decembrie 2010).
2. CNSP, *Buletin informativ privind situația în infecția HIV/SIDA în 2011* (<http://www.aids.md/aids/index.php?cmd=item&id=961>, accesat la 17 februarie 2012).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vital Signs: HIV prevention through care and treatment — United States. Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2011, nr. 60, p. 1618.
4. Hanna D.B. et al., *Disparities among US states in HIV-related mortality in persons with HIV infection, 2001–2007*, AIDS, 2012, nr. 26; p. 95.
5. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults*, HIV Med., 2008; nr. 9, p. 65-71.
6. Gizzard B.G., *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008*. HIV Med. 2008; nr. 9, p. 563-608.
7. Hammer S.M., Eron J.J., Jr., Reiss P., et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of the International AIDS Society-USA panel*, JAMA, 2008; nr. 300, p. 555-570.
8. *Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accesat 12 decembrie 2010).
9. Кравченко А.В., Беляева В.В., Ситдыкова Ю. Р., Богословская Е.В., *Факторы, определяющие эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией*; Эпидемиология и инфекционные заболевания, № 5, 2005, с. 53-58.
10. Adler A., Mounier-Jack S., Coker R.J., *Late diagnoses of HIV in Europe: definitional and public health challenges*, AIDS Care, 2009; nr. 21, p. 284-293.
11. Florea D., Paraschiv S., Fratila M., Oțelea D., *Diagnosticul tardiv a infecției HIV la pacienții din România*. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology; European HIV/AIDS & infectious diseases Academy, Congresul Național HIV/SIDA, ediția a V-a, București; vol. 14, Suppl. 2, 2010, p. 16.
12. Vâță A., Manciu C., Nicolau C., Prisăcariu L., Vâță L., Dorobăț C., *Late diagnosis of HIV infection in Iași country – frequency, associated factors, therapeutic options*. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, vol XV, nr. 1, 2011, p. 18-22.
13. *Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA*. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău, 2010, 454 p.
14. Lanoy E., Mary-Krause M., Tattevin P., et al., *Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France*, Antivir. Ther., 2007; nr. 12, p. 89-96.
15. Marcellin F., Abe C., Loubiere S., et al., *Delayed first consultation after diagnosis HIV infection in Cameroon*, AIDS, 2009; nr. 23, p. 1015-1019.
16. Rockstroh J.K., Gatell J., Landman R., Antinori A., *Management of late-presenting patients with HIV infection*, Antivir. Ther. 2010; nr. 15 Suppl 1, p. 25-30.