

HIV-1 zāļu rezistence pacientiem ar pirmās izvēles antiretrovirālās terapijas neveiksmi Latvijā 2009.–2011. gadā

*Diāna Dušacka¹, Ludmila Guseva¹, Tatjana Kolupajeva¹, Anastasija Šangirejeva¹,
Inga Januškevica¹, Valentīna Sītkare¹, Jeļena Storoženko¹,
Ludmila Viksna², Baiba Rozentāle¹*

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs"

² Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

Ievads. 2012. gada 1. janvārī Latvijā tika reģistrēti 5189 HIV inficētie pacienti, no tiem 1047 AIDS stadijā. Augstas efektivitātes antiretrovirālo terapiju, kuru galvenokārt veido trīs dažādu klašu medikamenti (nukleozīdu klases reversās transkriptāzes inhibitori – NRTI, ne-nukleozīdu klases reversās transkriptāzes inhibitori – NNRTI, proteāžu inhibitori – PI), saņēma 556 pacienti. Pirmās līnijas standarta terapijas shēma iekļauj divus NRTI un vienu NNRTI medikamentu. HIV-1 rezistence ir viens no galvenajiem HIV/AIDS terapijas efektivitāti limitējošiem faktoriem.

Darba mērķis. Izvērtēt ar HIV rezistenci asociēto mutāciju (RAMs) izplatību un profilu pacientiem ar neefektīvu pirmās līnijas terapiju. Analizēt HIV-1 rezistenci pret dažādiem antiretrovirāliem medikamentiem HIV inficētajiem, kuriem pirmās līnijas terapija bijusi neveiksmīga.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti 30 HIV inficētie pacienti, kuriem divu gadu laikā pēc pirmās līnijas antiretrovirālās terapijas uzsākšanas bija konstatēta virusoloģiska terapijas neveiksme, proti, HIV-1 vīrusa slodze > 1000 kop/ml pēc pusgada veiktas terapijas. Visiem šiem pacientiem 2009.–2011. gadā tika veikta HIV-1 rezistences genotipiskā noteikšana ar sekvenēšanas metodi, izmantojot *TRUGENE HIV-1 Genotyping Assay*. Analīzē iekļautas *major* RAMs no IAS (*International AIDS Society*) aktuāla saraksta. Genotipēšanas testa rezultātu interpretācijai tika izmantota *Stanford HIV Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database*. Analizēto pacientu demogrāfiskais raksturojums ir šāds: 19/30 – vīrieši, 11/30 – sievietes. Vidējais vecums – 36 gadi. Pacientu iedalījums pēc inficēšanās ceļa: intravenozo narkotiku lietošana – 9, heteroseksuāli – 9, nenoskaidrots inficēšanās ceļš – 12. Bija pielietotas šādas antiretrovirālās terapijas shēmas: 2NRTI + NNRTI (3TC/AZT + EFV-16, ABC/3TC + EFV-10), 2NRTI + PI/r-4.

Rezultāti. Vismaz viena ar HIV-1 rezistenci asociēta mutācija tika konstatēta 60% pacientu (18 no 30). Mutācijas asociētas ar rezistenci pret NRTI – 50,0% (15/30), pret NNRTI – 56,7% (17/30), pret PI – 3,3% (1/30). Tika konstatēts, ka visbiežāk sastopama ir NRTI un NNRTI mutāciju kombinācija – 50% (15/30). Mutācijas asociētas ar rezistenci tikai pret vienu medikamentu klasi: pret NRTI – 2/30, pret PI – 1/30. NNRTI RAMs bija šādas: K 103N – 36% (11/30), K101E – 13% (4/30), G190S – 26% (8/30), P225H – 2/30, Y188L – 1/30. Biežākās NRTI rezistences mutācijas bija šādas: M184V – 46,7% (14/30), L74V – 6,0% (2/30). No timidīna analogu mutācijām, kas veidojas, ārstējot ar AZT (Zidovidīnu), noteikta tikai viena mutācija K219E – 3,3% (1/30). Atbilstoši mutāciju profila interpretācijai rezistence pret 3TC (Lamivudīnu), kuru nosaka mutācija M184V, ir konstatēta 46,7%; rezistence pret NNRTI (*Efavirenz* un *Nevirapin*) ir konstatēta 56,7%.

Secinājumi. 1. Pirmās līnijas antiretrovirālās terapijas virusoloģiskā neveiksme HIV/AIDS pacientiem 56,7% gadījumu ir saistīta ar HIV-1 rezistences veidošanos. 2. Visbiežāk konstatētās HIV-1 mutācijas asociētas ar rezistenci pret NNRTI – 56,7% un pret NRTI – 50,0%. Rezistence pret divām medikamentu klasēm – NRTI un NNRTI – ir konstatēta 50,0% gadījumu. 3. No NRTI RAMs visbiežāk tika noteikta atsevišķa mutācija M184V (46,7%), kas nosaka rezistenci pret Lamivudīnu (3TC), bet neietekmē HIV-1 jutību pret citiem NRTI medikamentiem. 4. No NNRTI RAMs prevalēja mutācija K103N (36%), kas nosaka izteiktu rezistenci pret pirmās paaudzes NNRTI klases medikamentiem. 5. Konstatēts augstāks NNRTI mutāciju īpatsvars pacientiem ar 1. līnijas terapijas neveiksmi 2009.–2011. gadā, salīdzinot ar mūsu iepriekš publicētiem datiem par NNRTI mutāciju izplatību Latvijā ārstēto HIV/AIDS pacientu grupā 2006.–2008. gadā. Šo faktu var izskaidrot ar plašāku NNRTI medikamentu iekļaušanu 1. līnijas terapijā 2009.–2011. gadā.