

2006



СМЯНА НА

ТЕРАПИЯ



www.aidsbg.info

i-base

www.i-base.info

ВАЖНО: Тази брошура цели да ти предостави информация за антиретровирусното лечение. Всички решения относно твоето лечение, обаче, трябва да бъдат вземани единствено и само след консултация с твоя лекар. Авторите и издателите на брошурата не носят отговорност за пациентски действия, неконсултирани с лекуващия лекар.

Информацията в сферата на ХИВ/СПИН се променя много бързо. Авторите и издателите са положили всички усилия да предоставят актуална информация към момента на издаване на брошурата. Въпреки това, обаче, възможно е изложената информация да се промени с времето. Винаги имай това предвид!

БРОШУРАТА Е СЪОБРАЗЕНА СЪС СТАНДАРТИТЕ ВЪВ ВЕЛИКОБРИТАНИЯ. ПОРАДИ ТОВА, ЧАСТ ОТ ИНФОРМАЦИЯТА НЕ Е ПРИЛОЖИМА ЗА БЪЛГАРИЯ КЪМ МОМЕНТА НА ИЗДАВАНЕ.

Фондация "Плюс и Минус" е основана през 1999 г. и работи за защита на човешките, граждански и пациентски права на хората, живеещи с ХИВ/СПИН. Основна нейна цел е да спомога за осигуряване на достъп до най-съвременно антиретровирусно лечение на възможно най-голям брой ХИВ-серопозитивни хора в България. За информация и контакти с фондацията: тел: 088/6439410, 089/6024758, 052/6926576; пощенски адрес: Варна 9000, ул. "Дебър" №50; интернет адреси: www.aidsbg.info и plusandminus@aidsbg.info

HIV i-Base е организация от Великобритания. Публикациите на HIV i-Base предоставят информация по широк спектър въпроси, касаещи ХИВ/СПИН. Организацията издава и HIV Treatment Bulletin (НТВ), публикация за медицински специалисти и хора от общността. Всички издания на i-Base се разпространяват безплатно и не челят финансови постъпления. Можеш да се абонираш по електронен път, като посетиш www.i-Base.info или на тел: 0044 20 74078488.

Оригиналният текст на тази брошура е написан от Саймън Колинс (HIV i-Base).
Превод от английски език и адаптация - фондация "Плюс и Минус".

Брошурата е безплатна и свободна за разпространение и препечатване, но неотризириани промени в съдържанието не се допускат. За допълнителна информация: Свилен Конов (HIV i-Base, фондация "Плюс и Минус") - електронен адрес: svilen.konov@i-base.org.uk.

Тази брошура е издадена във Великобритания през месец април 2005 г. Понастоящем може да има нова версия с промени в съдържанието. Моля, провери на електронната страница на HIV i-base: www.i-Base.info.

Фондация "Плюс и Минус" издава на български език и останалите брошури от поредицата на HIV i-Base:

1. Въведение в комбинираната терапия
2. Как да избегнем и да се справим със страничните ефекти
3. ХИВ, бременност и здравето на жената

Съдържание:

1. Речник на използваните термини в брошурата _____	4
2. Основни моменти в брошурата _____	6
3. Въведение _____	7
4. Резистентност и придържане към лекарствения режим _____	8
5. Какво, защо, как _____	9
6. Какво да направя при покачващ се вирусен товар _____	10
7. Защо дадена комбинация спира да действа _____	13
8. Важни тестове за проследяване на ефекта от лечението _____	15
9. Избор на следваща комбинация _____	17
10. Терапевтични стратегии _____	19
10.1. Подсилване действието на терапията _____	19
10.2. Използване на T-20 _____	20
10.3. Използване на комбинации от пет и повече медикамента _____	20
10.4. Прекъсване на лечението _____	21
10.5. Подсилване на медикаменти и повторното им използване _____	22
10.6. Използване на медикаменти, които са в процес на клинични изследвания _____	22
10.7. Степен на активност на вируса _____	23
10.8. Ползата да останеш на лечение _____	23
11. Смяна на терапия поради странични ефекти _____	24
12. Програми за разширен достъп и медикаменти в процес на клинични изследвания _____	26

Речник на използваните термини в брошурата:

антиретровирусни медикаменти - лекарства, използвани за лечение на ХИВ-инфекция;

високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ) - това е терминът, който се използва за комбинирана терапия, състояща се обикновено от 3 или 4 антиретровирусни медикамента; в изложението на брошурата се използват и следните понятия: терапия, комбинация, лечение, лекарствен режим, терапевтична схема - те носят смисъла на ВААРТ;

ННИОТ - не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Това е клас медикаменти, който включва efavirenz, EFV (Stocrin®) и nevirapine, NVP (Viramune®);

НИОТ - нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза. Това е клас медикаменти, който включва zidovudine, AZT (Retrovir®); lamivudine, 3TC (Epivir®); stavudine, d4T (Zerit®); didanosine, ddl (Videx®); abacavir, ABC (Ziagen®); emtricitabine, FTC (Emtriva®); tenofovir, TDF (Viread®); Combivir® (AZT и 3TC); Trizivir® (AZT, 3TC и ABC); Truvada® (TDF и FTC); Kivexa® (3TC и ABC);

ПИ - протеазни инхибитори. Това е клас медикаменти, който включва saquinavir, SQV (Invirase® и Fortovase®); nelfinavir, NFV (Viracept®); indinavir, IDV (Crixivan®); ritonavir, RTV (Norvir®); lopinavir/ritonavir, LPV/RTV (Kaletra®); atazanavir, ATV (Reyataz®); amprenavir, APV (Agenerase®); fosamprenavir, FPV (Telzir®); tipranavir, TPV (Aptivus®);

инхибитори на навлизането - това е клас медикаменти, който към момента включва само един медикамент enfuvirtide, T-20 (Fuzeon®);

щам - синоним на разновидност на ХИВ;

потвърдителен тест - това е втори тест, който се прави, за да се проверят резултатите от предходния;

медикаментозно наивен пациент - пациент, който никога не е приемал антиретровирусни медикаменти (забележка: хора, които са медикаментозно наивни също могат да бъдат резистентни, ако са били инфектирани с резистентен щам на вируса);

пациент с история на лечение - пациент, който вече е приемал антиретровирусни медикаменти;

първа линия терапия - комбинация от антиретровирусни медикаменти, с която се започва лечение при медикаментозно наивен пациент;

втора линия терапия - комбинация от антиретровирусни медикаменти, която се прилага след неуспех на първа линия терапия;

терапия при мултирезистентност - използва се още понятието **спасителна терапия**; това е всяко лечение след първа или втора линия терапия, когато обикновено има развита резистентност към три или повече класа медикаменти;

“див” вирус - това е вирус, който все още не е развил мутации; това обикновено е, но не винаги, вирусът с който се инфектираш първоначално;

мутация - промяна в структурата на вируса, която може да попречи на действието на даден медикамент;

кръстосана резистентност - това е резистентност към всички медикаменти от даден клас;

тест за вирусен товар - това е кръвен тест, който измерва количеството на ХИВ в кръвта; този тест има ограничения - долен праг на чувствителност 50 копия;

неоткриваем вирусен товар - количеството на вируса в кръвта е толкова малко, че не може да бъде определено от съвременните тестове за вирусен товар; неоткриваем вирусен товар означава вирусен товар под 50 копия;

откриваем вирусен товар - всякакви стойности на вирусния товар над 50 копия;

вирусологичен неуспех - повишаване на вирусния товар, докато приемаш лечение;

клиничен неуспех - влошаване на здравословното състояние, развиване на заболяване;

вирусологичен отговор - промяната в стойностите на вирусния товар след започване на антиретровирусно лечение;

терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ) - тест, който измерва нивата на медикаментите в кръвта;

подсилване на медикаменти с ritonavir - използване на мини дози ritonavir в съчетание с други протеазни инхибитори, като по този начин се увеличават нивата на протеазните инхибитори в кръвта;

лекарствени взаимодействия - когато едновременното използване на определени медикаменти води до промяна в действието им;

програми за разширен достъп - това са програми, които предоставят достъп на крайно нуждаещите се до медикаменти, които все още не са официално лицензирани.

Основни моменти в брошурата

Да се прецени кои ХИВ-медицименти ще действат най-добре след развиване на резистентност е сложен въпрос, на който следва да се обърне сериозно внимание. Тази брошура цели да ти помогне в разговора с лекуващия лекар. Въпреки, че всеки пациент има различна история на лечение, следващите няколко точки очертават основните акценти и насоки за действие:

1. Ако вирусният ти товар започне да се покачва, след като е бил неоткриваем (под 50 копия), не изпадай в паника, но погледни сериозно на това!
2. Изискай нов тест за вирусен товар в същия ден, в който получиш резултатите от предходния. Така ще провериш дали първият тест е дал верни резултати. Провери резултатите от новия тест веднага, след като са готови (в рамките на 2 седмици).¹
3. Ако вирусният ти товар продължава да се покачва и имаш възможност да използваш медицименти, които не си приемал до момента, то колкото по-рано смениш терапията си, толкова по-вероятно ще бъде твоята следваща комбинация да понижи вирусния ти товар отново до неоткриваем.
4. Помисли и разбери кои са причините сегашната ти комбинация да спре да действа. Дали това е свързано с предшестваща резистентност, проблеми в придържането към лекарствения режим, в усвояването на лекарствата от организма ти или комбинация от всички тези причини? Върху това трябва да се замислят също и тези, чиято първа комбинация никога не е успяла да понижи вирусния им товар до неоткриваем (например след 3 до 6 месеца от започване на лечението). В тези случаи е много важно да се направи тест за резистентност и това е включено в препоръките за лечение у нас.
5. Ако сегашната ти комбинация е втората или третата, която използваш и трябва да смениш медициментите, избери възможно най-силната комбинация за своя следваща линия терапия. Съчетай колкото е възможно повече нови медицименти, които не са кръстосано резистентни с предишните, използвани от теб.
6. Проследявай новото си лечение много внимателно. Изискавай тест за вирусен товар на 2-4 седмица след смяната на терапията, след което редовно проследявай вирусния си товар на всеки 1-2 месеца.² Ако имаш проблеми с придържането към лекарствения режим или страничните ефекти от лечението, обезателно ги обсъди с твоя лекар.
7. Разбери какви нови медицименти ще бъдат скоро налични, най-вече чрез програмите за разширен достъп.³ Ако имаш възможност да се включиш в такава програма, не прибързвай, особено ако си в добро здравословно състояние и тези нови медицименти са единствените, към които нямаш резистентност.
8. Опитай се да бъдеш възможно най-информиран за последните клинични изследвания в областта на терапията при мултирезистентност, стратегиите за прекъсване на лечението и за новите медицименти в процес на разработване.
9. Запомни, че дори вирусният ти товар да е над 50 копия и да изчакваш появата на нови медицименти, много по-безопасно за теб е да продължиш лечение с протеазен инхибитор, отколкото да спреш всичките си медицименти. Това е най-вече в сила, когато броят на CD4-клетките ти е под 100.

¹ Това се отнася за Великобритания. У нас срокът за получаване на резултатите от теста за вирусен товар е 1 месец.

² Това се отнася за Великобритания. Схемата за проследяване на вирусния товар у нас през първите 9 месеца след смяна на терапия е на 1, 3, 6 и 9 месец. След 9-тия месец, ако вирусният товар е неоткриваем, се преминава към схема на проследяване на 4 месеца.

³ До момента у нас програми за разширен достъп не са провеждани.

Въведение

Едно от трудните неща, когато се пише ръководство за смяна на терапия е, че информацията ще се чете от хора, които са в много различно положение по отношение на провежданото лечение и историята на лечението.

Изборът на медикаменти за някой, чиято първа комбинация претърпява неуспех, не е същия като за този, който е развил резистентност към три или четири от използваните класове медикаменти, и който вече е употребил повечето от съществуващите лекарства.

Дори в една група от хора, в която всички са с дълга история на лечение, изборът на медикаменти също ще бъде различен, в зависимост от текущото им здравословно състояние и риска да се разболеят в бъдеще.

Брошурата започва с пояснение по отношение на резистентността, защото резистентността определя дали дадено лечение ще продължи няколко месеца или 10 години.

Целта на първата линия терапия е да понижи вирусния титър до неоткриваем (под 50 копия), защото при това ниско ниво, докато успяваш да се придържаш към режима и да нямаш странични ефекти, ти не развиваш резистентност. При това положение, можеш да използваш тази комбинация неограничено във времето.

Това е вярно също и за втората, трета и т.н. линия терапия.

Това, което прави по-трудно съставянето на всяка следваща комбинация, е че предшестващата резистентност ограничава действието на новите лекарства, защото за да бъдат ефикасни, те трябва да се използват в комбинации с други активни медикаменти.

И така, докато понижаването на вирусния титър до неоткриваем би било възможно при повечето хора след неуспех на първата им терапия и при много след неуспех на втората, вирусологичният отговор след неуспех на следващите комбинации зависи от новите медикаменти, които се разработват.

Това означава, че за хора, чиято терапия претърпява неуспех и имат резистентност към трите класа медикаменти, но са със стабилен брой на CD4-клетките над 50, основната препоръка е да отложат смяната на терапията, докато не са налични поне два нови медикамента, които да могат да използват едновременно.

Ако броят на CD4-клетките падне под 50, тогава се препоръчва и използването само на един нов медикамент в комбинацията, но към това се прибегва с разбирането, че лекарството се използва като животоспасяващо и е твърде вероятно ползата от него да е ограничена.

Резистентност и придържане към лекарствения режим

Няколко милиарда нови копия на ХИВ се произвеждат в организма на ХИВ-инфектирания всеки ден.

Докато произвежда това огромно количество свои копия, вирусът допуска също и малки грешки.

Тези малки грешки или промени във вируса се наричат мутации. Това означава, че ХИВ-серопозитивният има в организма си хиляди, близки една до друга, разновидности на ХИВ, които продължават да се развиват и променят с времето.

Когато не приемаш лечение, тези промени на вируса обикновено нямат отношение към това как ще се повлияеш при започване на лечение. Няма причина една или друга мутация да бъде избирателно възпроизвеждана, защото мутациите обикновено не са толкова издръжливи, колкото първоначалната разновидност на ХИВ. За първоначална разновидност на ХИВ се счита вирусът, който не е развил мутации (т.е не е резистентен) и се нарича "див" вирус.

Когато, обаче, приемаш лечение, някои от развилите се мутации могат да попречат на действието на медикаментите. Именно тези мутирали вируси, в присъствието на медикаментите, ще продължат да се възпроизвеждат избирателно и поради това, че имат състезателно предимство пред дивия вирус, ще се превърнат в основния вид ХИВ в твоя организъм.

Тогава ти ще станеш по-резистентен към лекарствата, които приемаш, а също и към други подобни на тях.

Колкото повече се покачва вирусният ти товар, докато приемаш лечение, толкова по-вероятно е да развиваш резистентност.

Ето защо е толкова важно винаги да се стремиш да понижаваш вирусния си товар до възможно най-ниски стойности. Дори, когато той е между 50 и 500 копия, в твоя организъм се произвежда достатъчно

количество ХИВ, което те поставя в риск от развиване на резистентност.

Когато, обаче, вирусният ти товар се задържи под 50 копия, се произвежда толкова малко количество ХИВ, че мутации е малко вероятно да се появят. Това означава, че можеш да използваш едни и същи медикаментите много години и пак да не развиеш резистентност.

Някои лекарства спират да действат след появата само на една мутация. Това са медикаментите от класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза *nevirapine* и *efavirenz*, и *lamivudine*, който е от класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. При други е нужна появата на серия от мутации, за да спрат да действат.

При протеазните инхибитори, първо развиваш една или две мутации, които могат частично да попречат на действието на медикамента. Ако, обаче, продължиш да приемаш същия медикамент, без да смениш лечението, ще се развият повече мутации, които изцяло ще спрат действието му.

Понякога можеш да преодолееш резистентността към протеазните инхибитори чрез увеличаване на дозите на медикаментите. За повече информация по тази тема погледни частта за подсилване действието на терапията на стр. 19.

Резистентността и придържането към лекарствения режим са тясно свързани.

Ако пропуснеш или закъснееш да вземеш едно или всичките си лекарства от комбинацията, ти увеличаваш шанса от развиване на резистентност. Това е така, защото нивата на лекарствата в кръвта ти падат под минимума, необходим да контролира размножаването на вируса.

Мутациите, които се появяват, докато имаш ниски нива на лекарствата в кръвта,

могат да спрат действието на медикаментите. Така, когато отново започнеш или продължиш същото лечение, то може да не действа.

Придържането към лекарствения режим е също толкова важно и когато си на втора, трета и т.н. линия терапия.

Едно изследване показва, че хора които са развили резистентност към предишната си

терапия, но взимат навреме всяка доза от новия си режим, успяват да понижат вирусния си товар до неоткриваем. Нещо повече, тези хора дори се повлияват много по-добре от лечението, отколкото подобна група хора, приемащи своята първа терапия, при които по принцип се очакват много по-добри резултати.

Какво, защо, как....

Какво е терапия при мултирезистентност?

Терапия при мултирезистентност, наричана още спасителна терапия, е терминът, който се използва за всяко лечение след първа или втора линия терапия. Понякога това понятие се отнася за лечение на пациент, който е развил резистентност към три или повече класа медикаменти. Нарича се още трета линия терапия.

Има повече от 20 ХИВ-лекарства, ако се включат и тези в процес на клинични изследвания и осигуряваните чрез програмите за разширен достъп, между

които може да се избира при съставяне на терапевтична схема. Въпреки това обаче, много от тях няма да действат при теб, ако вече си резистентен към други.

Всяко лекарство, което използваш сега, трябва да е в такава комбинация с други, че максимално да намалява риска от развиване на бъдеща резистентност. Преди да избереш лекарствата за новата си комбинация, обаче, трябва да знаеш защо предишното ти лечение е спряло да действа. (виж "Защо дадена комбинация спира да действа" на стр. 13)

Защо да сменям лечението?

Има няколко основни положения, при които трябва да обмислиш смяна на лечението, дори и да се чувстваш добре:

1. Ако сегашната ти комбинация не е успяла да намали вирусния ти товар до неоткриваем (под 50 копия).
2. Ако вирусният ти товар е започнал да се повишава отново, докато си на лечение.
3. Ако сегашната ти комбинация действа, но страничните ефекти са непоносими.

Тази брошура основно разисква първите два случая, но има включена и глава за смяна на терапия, поради странични ефекти на стр. 24.

Вече е обичайно и съвсем нормално да

смениш терапия, поради странични ефекти.

Много важно е да запомниш, че възможностите за всяко лечение зависят от твоята индивидуална история на лечение. Това, което е подходящо за един, не е задължително препоръчително и за друг.

- Обикновено ще трябва да смениш всички медикаменти от комбинацията си.
- Понякога можеш да смениш само едно или две лекарства.
- Понякога можеш просто да прибавиш медикаменти и така да подсилиш действието на терапията си.

Всеки от тези подходи се използва в строго специфични ситуации.

Как може лекарствата да не действат, а аз да се чувствам добре?

Когато вирусният товар започне да се повишава, докато все още приемаш терапия, това се описва с термина "вирусологичен неуспех".

Той се установява посредством резултатите от тестовете за вирусен товар и не е директно свързан с това, колко добре се чувстваш в момента. Вирусологичният неуспех, обаче, има отношение към вероятността да се разболееш в бъдеще. Терминът "клиничен неуспех" се

използва, когато се описва всяко ново или развиващо се заболяване.

Клиничният неуспех настъпва, когато не се чувстваш добре. Той е свързан с вирусологичния неуспех, но може да се прояви след месеци.

Първо се повишава вирусният ти товар (вирусологичен неуспех), после намалява броя на CD4-клетките, което в следствие те поставя в по-голям риск от развиване на заболяване (клиничен неуспех).

Защо тестът за вирусен товар е важен?

Редовното изследване на вирусния товар показва дали той все още е неоткриваем или е започнал да се покачва отново.

Ако например вирусният ти товар се повиши от неоткриваем до 1000 копия и продължи да се покачва, това не означава, че ще се разболееш веднага. В действителност, ако имаше начин да задържиш вирусния си товар на това ниско ниво, то би било в реда на нещата да продължиш да приемаш сегашното си лечение.

Дори при 1000 копия, обаче, вирусът ще успее да развие резистентност към

лекарствата, които приемаш. Така в един момент, вирусният ти товар ще се покачи още повече и лекарствата ще спрат да действат напълно. Тогава опитите да върнеш вирусния си товар отново до неоткриваем, могат да се окажат по-трудни.

Има и хора, при които вирусният товар остава откриваем, но на много ниски нива в продължение на много месеци без да се покачва. Едно от обясненията би могло да бъде, че при тях ХИВ е по-слабо активен. Повече по тази тема прочети на стр. 23.

Какво да направя при покачващ се вирусен товар

1. Ако вирусният ти товар започне да се покачва, след като е бил неоткриваем (под 50 копия), не изпадай в паника, но погледни сериозно на това!
2. Изискай нов тест за вирусен товар в същия ден, в който получиш резултатите от предходния. Така ще провериш дали първият тест е дал верни резултати.
3. Провери резултатите от новия тест веднага, след като са готови (в рамките на 2 седмици).¹

¹ Това се отнася за Великобритания. У нас срокът за получаване на резултатите от теста за вирусен товар е 1 месец.

Временно покачване на вирусния товар

Временните покачвания на вирусния товар са често срещано явление. Наблюдават се, когато вирусният ти товар се покачи от неоткриваем до стойности между 50-2000 копия и после отново се върне от само себе си до неоткриваем в рамките на няколко седмици.

Тези временни покачвания могат да бъдат причинени от други инфекции, като грип или херпес, а също и от ваксинации. Някои тестове се повреждат в лабораторията и дават неточен резултат.

Едно проучване показва, че над 50% от временните покачвания на вирусния товар

между 50-500 копия са в резултат на лабораторни грешки.

Потвърдителният тест ще ти попречи да смениш лечение, което все още действа и което би могъл да продължиш да използваш години напред.

Ако вторият тест, обаче, покаже подобни нива на вирусния ти товар или по-високи от първия и си вземал правилно лекарствата си, вероятно си започнал да развиваш резистентност към някой или към всички медикаменти от твоята комбинация.

Тестове за вирусен товар с долен праг на чувствителност 50 копия

Във всички болници би следвало рутинно да се използват такива тестове. Това е практика и у нас.

Трябва да се има също предвид, че при тестовете за вирусен товар е възможна трикратна грешка (в посока нагоре или надолу). Това означава, че резултат от 900 копия може да означава реално някъде

между 300 и 2700 копия. Резултат от 90 000 копия може да бъде някъде между 30 000 и 270 000 копия.

Понижаването на вирусния товар под 50 копия е също толкова важно и при втората и третата линия терапия, защото така тези комбинации ще действат за по-дълъг период от време.

Кога трябва да сменя лечението?

Ако вирусният ти товар продължава да се покачва и имаш възможност да използваш медикаменти, които не си приемал до момента, то колкото по-рано смениш терапията си, толкова по-вероятно ще бъде твоята следваща комбинация да понижи вирусния ти товар отново до неоткриваем.

Колкото по-рано установиш, че вирусният ти товар е започнал да се покачва, толкова по-рано ще имаш възможност да предприемеш нещо.

Тенденцията в резултатите от вирусния ти товар във времето също е важна, обаче колкото по-дълго чакаш да потвърдиш, че има тенденция на повишаване, толкова по-голям е рискът от развиване на резистентност.

Ако покачването на вирусния ти товар се потвърди, то тогава действията ти зависят от следните фактори:

1. Лекарствата, които вече си използвал.
2. Сегашният брой на CD4-клетките ти и най-ниския такъв в миналото.
3. Общото ти здравословно състояние.

Много хора, при условие, че все още има възможност да се състави достатъчно силна комбинация за тях (виж стр. 12), сменят лечението си веднага щом се потвърдят стойности на вирусния им товар над 50 копия.

При ниски нива на вирусния товар между 50 и 500 копия, можеш, в някои случаи, да

подсилиш действието на терапията си (виж стр.19).

Друга възможност е да изчакаш, докато вирусният ти товар достигне 1000 копия или повече. Това ще ти позволи да си направиш тест за резистентност. Но на този етап, ще трябва да направиш много повече от това просто да добавиш едно ново лекарство към сегашния си режим. Колкото по-рано смениш лечение, което претърпява неуспех, толкова по-големи са шансовете следващата комбинация да подейства.

В действителност, обаче, много хора сменят лечението си при много по-високи стойности на вирусния товар. Това често се дължи на забавяне в провеждането и получаването на резултатите от потвърдителните тестове.

Ако се изследваш по-рядко или не си

получаваш резултатите навреме (до 2 седмици; погледни бележка под линия ¹ на стр. 6), това може да се случи и на теб.

Ако не разполагаш с достатъчно нови медикаменти, които да включиш в следващата си комбинация, можеш да продължиш да приемаш сегашната си терапия, дори и при по-високи стойности на вирусния товар от горепосочените и да останеш в добро здравословно състояние, понякога и за няколко години.

Да изчакаш докато се появят нови медикаменти, така че когато смениш терапията си, тя да е с по-силно действие, е важна стратегия. Така ти няма да използваш веднага всеки нов медикамент, който се появява като част от по-слабо действаща комбинация, която е малко вероятно да е ефикасна за дълъг период от време.

Как да избира най-ефикасната комбинация?

Ако сегашната ти комбинация е втората или третата, която използваш и трябва да смениш медикаментите, избери възможно най-силната комбинация за своя следваща линия терапия. Съчетай колкото е възможно повече нови медикаменти, които не са кръстосано резистентни с предишните, използвани от теб.

Попитай за резултати от клинични изследвания провеждани с хора в твоето положение. Хора, които започват втора или трета линия терапия обикновено не се повлияват толкова добре, колкото тези, които не са приемали до момента медикаменти.

Въпреки, че всички медикаменти са изследвани самостоятелно и в различни комбинации, не винаги ще има проведени клинични изследвания, които най-точно да отговарят на твоето положение.

Провери дали са възможни лекарствени взаимодействия при по-необичайните комбинации от медикаменти.

Един от начините да се измери силата на действие на даден медикамент е да се види какво понижаване на вирусния товар предизвиква. Това обикновено се измерва в "log". Един log е кратен на 10. Ако

вирусният ти товар се понижи от 100 000 до 100, това означава, че се е понижил с 3 log. Колкото по-голямо е понижаването на вирусния товар в log в едно клинично изследване, толкова по-силно е действието на комбинацията.

Друг начин да се измери силата на действие на медикамента е да се погледне процента на хората в клиничното изследване, чийто вирусен товар е достигнал до неоткриваем (под 50 копия). Колкото този процент е по-близък до 100, толкова по-силно е действието на медикамента и толкова по-вероятно е той да подейства.

Не би следвало, обаче, просто да се сравняват публикуваните статистически данни от различни клинични изследвания. Трябва да вземеш под внимание здравословното състояние на хората в

изследването и дали са започнали от едно и също изходно положение. Ако всички те за започнали с много ниски нива на вирусния товар и висок брой на CD4-клетките, тогава би било по-лесно да се получат впечатляващи резултати.

Погледни колко време е траело изследването и колко време са били

проследявани участниците. Ако този период е бил година или две, то това ще ти даде по-голяма увереност в дългосрочен план.

Впечатляващи краткосрочни резултати могат просто да означават, че това е лекарствен режим, който лесно се спазва и понася.

Проследявай новото си лечение много внимателно. Изисквай тест за вирусен товар на 2-4 седмица след смяната на терапията, след което редовно проследявай вирусния си товар на всеки 1-2 месеца (погледни бележка под линия ² на стр. 6).

Ако имаш проблеми с придържане към лекарствения режим или страничните ефекти от лечението, обязательно ги обсъди с твоя лекар.

Развива ли се резистентност към някои медикаменти по-бързо?

(Погледни също и текста за резистентност на стр. 8)

При някои лекарства само една мутация на вируса е достатъчна за изграждане на пълна резистентност. Такъв е случаят с медикаментите lamivudine, efavirenz и nevirapine. Това са лекарства със силно действие, но при тях е по-вероятен ранен неуспех на лечението, ако се използват в комбинации, които не успяват да понижат вирусния товар под 50 копия.

Към някои лекарства като stavudine и didanosine, се развива резистентност по начин, който не е добре изучен. Не винаги е

възможно да се свържат определени мутации с резистентност към тези медикаменти.

В крайна сметка, медикаментите от класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза могат да имат кръстосана резистентност едни към други по начин, подобен на този, по който могат да имат и медикаментите от класа на не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза и на протеазните инхибитори.

Защо дадена комбинация спира да действа

Помисли и разбери кои са причините сегашната ти комбинация да спре да действа. Дали това е свързано с предшестваща резистентност, проблеми в придържането към лекарствения режим, в усвояването на лекарствата от организма ти или комбинация от всички тези причини? Върху това трябва да се замислят също и тези, чиято първа комбинация никога не е успяла да понижи вирусния им товар до неоткриваем (например след 3 до 6 месеца от започване на лечението).

В тези случаи е много важно да се направи тест за резистентност и това е включено в препоръките за лечение у нас.

Всяко решение да се смени дадена терапия трябва да бъде вземано след изясняване на причините за неуспеха на предходната. Това може да е една или няколко причини от изброените по-долу.

Убеди се, че ти и твоят лекар разбирате важноста на тези причини при избора на следващата комбинация. Ти не би искал да повториш същата грешка.

Причина дадена комбинация да спре да действа		Какво да предприема
1. Предишната комбинация не е била достатъчно ефикасна.	Може би си използвал по-малко от три активни медикамента или три по-слабо действащи.	Използвай комбинацията с възможно най-силното действие. Открий всички възможности, които имаш и коя от тях е най-вероятно да подейства.
2. Взимал си всички лекарства на време, но те не са се усвоявали правилно от организма ти.	Различните хора могат да приемат една и съща доза от даден медикамент, но организмът им да усвоява различни количества от него. Дозировката може да бъде свързана с телесното тегло - ако си по-слаб или по-пълн от приетата средна норма, може да се наложи дозите да бъдат променени при теб.	Възможно е нивата на медикаментите в кръвта ти да бъдат проследени посредством тест, наречен ТЛМ (терапевтично лекарствено мониториране). Този тест към момента не се провежда у нас. Различията в усвояването на медикаментите при различните хора могат да бъдат значителни. ТЛМ се провежда за медикаментите от класовете на протезните инхибитори, не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза и вероятно за Т-20.
3. Вече си бил резистентен към някои от медикаментите преди да започнеш лечение.	Ако си прибавил нови медикаменти към останалите, които към момента си използвал, това би могло да увеличи риска от появата на резистентност. Друга причина би могла да бъде, ако си бил инфектиран с щам на вируса, резистентен към даден медикамент, например zidovudine. Така, ако си използвал zidovudine, това лекарство не е подействало и в комбинацията са останали само 1 или 2 активни медикамента.	Направи си тест за резистентност, за да откриеш кои лекарства все още можеш да използваш. Смени колкото е възможно повече медикаменти в следващата си комбинация. Избягвай лекарства, които имат кръстосана резистентност с медикаменти, използвани в последната ти комбинация.
4. Не си приемал всяка доза в точното време.	Придържането към лекарствения режим е от първостепенно значение и стриктното му спазване е също толкова важно, колкото е важен и един нов медикамент. Ако редовно си пропускал дози на някое или всички лекарства от предишната си комбинация или не си могъл да спазваш хранителните изисквания, трябва да намериш начин да не повтаряш същата грешка с новата си комбинация. Потърси помощ, за да се справиш по-лесно с този проблем.	Поговори с твоя лекар за проблема с придържането към лекарствения режим. Обърни се към фондация "Плюс и Минус" за допълнителни материали и подкрепа. Без значение колко добра е твоята комбинация на хартия, ако ти не можеш да се придържаш към режима или имаш непреодолими странични ефекти, трябва да намериш комбинация, която можеш да спазваш и да понасяш. Направи си тест за резистентност, за да разбереш кои лекарства все още можеш да използваш.

Важни тестове за проследяване на ефекта от лечението

Тест за вирусен товар

Тестът за вирусен товар е най-чувствителния тест, който показва дали дадено лечение все още работи добре. Тестовите, които би следвало да се прилагат, са с долен праг на чувствителност 50 копия. Такива тестове се използват и у нас.

Когато си на лечение, твоят вирусен товар трябва да се проследява поне веднъж на 3 месеца.¹

Тестове за резистентност

Тестовите за резистентност показват към кои лекарства си развил резистентност и кои лекарства е малко вероятно да действат.

Ръководствата за лечение във Великобритания препоръчват да се направи тест за резистентност на всеки, който трябва да си смени лечението, но те също препоръчват и смяна на терапията възможно най-рано, когато стойностите на вирусния товар са все още много ниски и не позволяват провеждането на такъв тест.²

Въпреки, че по-чувствителни тестове за резистентност се разработват, обикновено трябва да имаш вирусен товар над 1000 копия, за да се получи надежден резултат. Също, кръвта за теста трябва да бъде взета още докато приемаш търпящата неуспех терапия.

¹ Това се отнася за Великобритания. В препоръките за лечение у нас е посочена следната схема: при започване и смяна на терапия вирусният товар се проследява на 1, 3, 6 и 9 месец. След това при достигане на стойности под 50 копия на 4 месеца.

² В препоръките за лечение у нас е посочено, че тест за резистентност се прилага при: смяна на терапия, субоптимално подтискане на вирусния товар след започване на терапия, остра ХИВ-инфекция. Тестът не се препоръчва след прекъсване на терапия и при вирусен товар под 1000 копия. От тази година тест за резистентност ще се прилага и на медикаментозно наивните пациенти преди започване на лечение.

Има два типа тестове за резистентност: генотипен и фенотипен

Генотипният тест за резистентност разглежда структурата на твоя вирус и как тя се е променила в сравнение с тази на "дивия" вирус. Различните промени са свързани с резистентност към различни медикаменти.

Сравнявайки промените в структурата на твоя вирус с известните мутации, се добива добра представа за това кои медикаменти е вероятно да действат при теб.

Въпреки, че този тест не регистрира много ниски нива на резистентност, той все пак може да е от жизненоважно значение при определяне на медикаментите за твоята следваща комбинация.

Независимо от това, че тестът в скъп, той струва много по-малко от неефективните лекарства, които евентуално би започнал в противен случай. Получаването на резултатите би следвало да отнема около седмица.³

Въпреки, че генотипният тест за резистентност не може да предвиди кои медикаменти ще действат, той може да предвиди кои няма и при пациенти с мултирезистентност това е изключително важно.

Генотипният тест за резистентност е наличен и се прилага у нас.

При фенотипния тест за резистентност в отделен съд към твоя ХИВ се прибавя количество от всеки медикамент. Това показва колко чувствителен или резистентен е вирусът и колко добре действа всяко лекарство. Резултатите се дават по отношение на това, колко по-резистентен е твоят вирус в сравнение с напълно чувствителен вирус.

³ Това се отнася за Великобритания. У нас отнема по-дълго време.

Например 10-кратна резистентност към даден медикамент означава, че трябва да използваш 10 пъти по-висока доза от медикамента, за да получиш същия анти-ХИВ ефект.

Тълкуването на фенотипния тест за резистентност е много сложно. Например в ръководствата за лечение във Великобритания, фенотипният тест се препоръчва, когато генотипният сам не може да предостави ясни резултати.

Съществува виртуален фенотипен тест за резистентност (Virtual Phenotype) разработен от Virco, който използва резултатите от проведен генотипен тест за резистентност и ги сравнява с широка база данни сходни резултати от фенотипен тест.

Фенотипният тест за резистентност е по-скъп от генотипния, извършва се в ограничен брой лаборатории и не се прилага у нас.

Видове тестове за резистентност

1. Генотипен - проверява как се е променила структурата на вируса



2. Фенотипен - проверява дали ХИВ-медикиментите все още успяват да контролират вируса



ТЛМ - терапевтично лекарствено мониториране

Този тест измерва нивата на медикаментите в кръвта ти. Прилага се за протеазните инхибитори и не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Последните изследвания показват, че нивата на Т-20 в кръвта имат отношение към това как се повлияваш от лечението и че ТЛМ може да има приложение и при хора, приемащи Т-20.

Дозите на ХИВ-медикиментите се определят за усреднено телесно тегло. В действителност, обаче, различията в усвояването на медикаментите при отделните хора могат да бъдат значителни.

ТЛМ има директно практическо приложение при определяне на дозите на медикаментите в много случаи, а именно:

- Когато се използват комбинации, които не са добре изучени, като съчетаване на два протеазни инхибитора или комбиниране на

протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, когато едното лекарство може да повлияе върху нивата на другото. Това е особено важно при приложението на нови медикаменти.

- Да се определят индивидуални дози при комбиниране на два протеазни инхибитора. Когато няма препоръчителни дози в тези случаи, ТЛМ помага да се уточни най-подходящата доза за конкретния пациент.
- Когато имаш нарушена чернодробна или бъбречна функция, ако си хемофилик, или има друго медицинско състояние, което изисква внимателно проследяване.

Например, дълго време след като вече са били използвани, изследвания

установяват, че нивата на amprenavir¹ и abacavir в кръвта са твърде високи при хора с нарушена чернодробна функция. Намаляването на дозите при тази група пациенти е препоръчително с оглед на безопасното приложение на медикаментите.

Това е в сила и за други протеазни инхибитори. Т.к. черният дроб не функционира правилно, е нужно повече време на медикаментите да напуснат организма, защото се преработват по-бавно. За пациенти с такъв проблем е много по-лесно и сигурно да се определят индивидуални дози.

- За всички деца на лечение. Различният темп на растеж и начина, по които децата преработват медикаментите през различните възрастови етапи не винаги се взимат под внимание. Дори, когато дозите

при тях се изчисляват на база тегло или телесна повърхност, те често имат нужда от промяна след провеждането на ТЛМ.

- ТЛМ също трябва да се обмисли и в други случаи, когато е възможно медикаментите да не се усвояват правилно, като например при тежка форма на диария.

ТЛМ е включен в препоръките за лечение във Великобритания.² Ако приемаш всички медикаменти правилно, но терапията ти не действа добре, причина за това би могло да бъде недостатъчното усвояване на медикаментите от организма ти.

Съвместното използване на теста за резистентност и ТЛМ дава по-добри резултати, отколкото всеки тест прилаган поотделно.

Избор на следваща комбинация

С каква комбинация да сменя?

Изборът на следващата ти комбинация ще зависи от историята на предишното ти лечение, причините сегашното лечение да спре да действа и от резултатите от последните тестове.

Втора линия терапия

(ако предишната ти комбинация е била твоята първа терапия)

Всички протеазни инхибитори имат известна кръстосана резистентност помежду си, както и всички нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Затова би било по-сигурно да смениш тази част от комбинацията си, дори и тестът за резистентност да не показва резистентност към тези медикаменти.

- Ако предишната ти комбинация е била тройна с участието на нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, сега можеш да

използваш три или четири нови лекарства, включващи един или два протеазни инхибитора.

- Ако предишната ти комбинация е включвала протеазен инхибитор, сега можеш да използваш три нови лекарства, включващи нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Препоръката към тези, чиято първа комбинация претърпява неуспех, е да преминат на поне три напълно нови медикамента.

¹ Протеазният инхибитор amprenavir (Agenerase®) не е наличен у нас. Предвижда се спиране на производството му.

² У нас терапевтичното лекарствено мониториране не е включено в препоръките за лечение и не се прилага.

Протеазен инхибитор след протеазен инхибитор

Ако смениш достатъчно рано комбинация съдържаща един протеазен инхибитор, то можеш да използваш друг протеазен инхибитор, подсилен с ritonavir, в нова комбинация от четири медикамента. Можеш също да преминеш и към по-новите протеазни инхибитори, за които се очаква да са по-малко кръстосано резистентни.

- Колкото по-рано смениш първата си комбинация, толкова по-голям шанс имановата терапия да е успешна.
- Комбинациите с подсилени протеазни инхибитори имат по-силно действие.
- Шансовете за успех на новата терапия са свързани с възможността да се сменят едновременно и останалите медикаменти от комбинацията.

Използването на два нови нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (d4Т, AZT, ЗТС, FTC¹, ddl, abacavir, tenofovir² без, обаче, да се комбинират d4Т и AZT и tenofovir и ddl) ще даде най-добри резултати.

Кръстосаната резистентност между нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза е много сложна и е обект на допълнителни изследвания. Ако си развил резистентност към AZT и ЗТС, то тогава е възможно abacavir или tenofovir да имат действие, но е възможно и да не действат напълно в зависимост от мутациите, които са се появили. Ако си развил резистентност към abacavir, тогава ЗТС и FTC няма да действат. Значението на кръстосаната резистентност между AZT и d4Т все още не е добре изучено.

¹ Медикаментът emtricitabine, FTC (Emtriva™) не е регистриран и не е наличен у нас.

² Медикаментът tenofovir (Viread®) не е регистриран и не е наличен у нас.

Как да избира лекарствата в новата си комбинация?

Резултатите от клиничните изследвания, дори за новите медикаменти, не винаги успяват да предвидят колко добре ще действа даден медикамент при хора с различни мутации.

Въпреки това, обаче, има някои общи принципи, които ще увеличат шанса за успех на твоята следващата комбинация:

- Ако можеш да използваш медикамент от нов клас.
- Ако можеш да използваш медикаменти от класове, които си използвал преди, но към които не си развил резистентност (сменил си медикаментите, докато вирусният ти товар е бил все още много нисък).
- Ако можеш да използваш повече медикаменти едновременно, от чието комбиниране можеш да извлечеш сумарна полза.

Изчерпване на възможностите

“Изчерпването на възможностите” е често даваната причина да продължиш да приемаш определени лекарства. Това означава, обаче, че режимът, който използваш няма да е толкова ефикасен, колкото би могъл да бъде. Дори и да използваш последното неизползвано от теб лекарство, то би могло да осигури допълнителното действие, точно от което имаш нужда. Има, обаче, няколко причини да отложиш използването на даден нов медикамент, ако наистина се нуждаеш от лечение в момента. Ако знаеш със сигурност, че скоро се очаква да се появи и друг нов медикамент, би било по-добре да изчакаш и него преди да смениш терапията. Това е особено в сила, ако вирусният ти товар е стабилен (независимо на какво ниво). Започването на всички нови медикаменти едновременно ще даде много по-добър резултат, отколкото

Програмите за разширен достъп позволяват използването на новите медикаменти, преди да са лицензирани. Такива програми се откриват, след като изследванията са доказали, че

медикаментите са ефикасни, но преди да са официално одобрени. Повечето нови лекарства се осигуряват по този начин. У нас до момента програми за разширен достъп не са провеждани.

Терапевтични стратегии

Освен примерите посочени при неуспех на първа линия терапия на стр. 17 и 18, има и още няколко подхода. Може да се наложи да използваш повече от един от тях, когато става въпрос за терапия при мултирезистентност.

Подсилване действието на терапията

Има изключение от основното правило винаги да се сменят колкото е възможно повече медикаменти. Това е, когато при определени обстоятелства, можеш да прибавиш допълнителен медикамент към сегашната си комбинация. Това обикновено е възможно само по време на ранния етап от неуспеха на лечението.

Понякога можеш да подсилиш действието на терапията чрез прибавяне на медикамент към комбинация, която действа добре, но не успява да понижи вирусния ти товар под 50 копия. Можеш да предприемеш следното:

- Да прибавиш медикамент, който никога не си използвал преди (например добави нов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза към първоначалната си тройна комбинация, за да получиш четворна комбинация с по-силно действие);
- Да прибавиш медикамент, който вече си използвал, но който все още действа. Например можеш да продължиш да взимаш ЗТС в случай, че медикаментът продължава да подтиска донякъде ХИВ или нов протеазен инхибитор в случай, че нямаш пълна кръстосана резистентност към протеазните инхибитори.

Можеш да подсилиш действието на терапията си чрез прибавяне на нов медикамент само, докато вирусният ти

товар все още се понижава или се е стабилизирал на определено ниво. Ако го направиш след като вирусният ти товар е започнал да се покачва, или когато е достигнал стойности по-високи от няколко хиляди копия, рискуваш да прибавиш монотерапия към режим, търпящ неуспех и бързо да развиеш резистентност към новия медикамент.

Можеш да подсилиш действието на терапията си чрез подсилване на медикаментите, които използваш в момента. Така увеличаваш силата на действие на комбинацията си чрез увеличаване на нивата на някои от медикаментите в кръвта. Това става чрез:

- Прибавяне на втори протеазен инхибитор (например концентрациите на atazanavir¹, indinavir и saquinavir в кръвта се увеличават чрез прибавяне на ritonavir).
- Увеличаване на дозата на медикамент, за който ТЛМ показва, че не се усвояват достатъчни количества при прием на стандартната доза.²

Подсилване на действието на терапията чрез подсилване на медикаментите може да се приложи, дори и когато вирусният ти товар е започвал да се покачва. Ако се

¹ Към момента медикаментът atazanavir (Reyataz®) е наличен у нас посредством дарение от компанията.

² Тази стратегия е неприложима у нас към момента, поради липсата на ТЛМ в страната.

приложи достатъчно рано, това може да понижи вирусния титър отново под 50 копия, без да предизвика резистентност към приеманите медикаменти.

Използване на T-20¹

T-20 още се нарича enfuvirtide или Fuzeon. Това е първият лицензиран инхибитор на навлизането. Той има активност при резистентен вирус.

Въпреки това, обаче, T-20 трябва да се използва в комбинация с други активни медикаменти, за да има добри резултати от лечението в дългосрочен план.

Затова ръководствата за лечение препоръчват T-20 да се използва по-рано при неуспех на лечението и преди да се изгради резистентност към всички медикаменти.

Ако вече имаш резистентност към всички медикаменти и стабилен брой на CD4-клетките над 50, би било по-добре да изчакаш появата на нови медикаменти преди да използваш T-20.

T-20 се прилага чрез подкожна инжекция два пъти на ден. Предвидено е обучение, така че да можеш да си инжектираш медикамента сам вкъщи. В САЩ и в страните на Европейския съюз вече е регистрирано устройство, което позволява прилагането на медикамента без употребата на игли, а посредством силна струя въздух.

Най-добри резултати T-20 е показал при хора, които са го прилагали съвместно с tipranavir².

С появата на нови медикаменти се очаква те да дават по-добри резултати, когато се комбинират с T-20, отколкото, когато T-20 е единственият нов медикамент в комбинацията.

¹ Към момента у нас се провежда клинично изследване с T-20 (Fuzeon®).

² Протеазният инхибитор tipranavir (Aptivus®) е лицензиран в Европейския съюз на 26.10.2005 г. Не е регистриран у нас и не е наличен.

Използване на комбинации от пет и повече медикамента

Ако не са останали достатъчно неизползвани медикаменти, които да включиш в новата си комбинация и имаш резистентност към всички налични класове медикаменти, можеш да увеличиш броя на лекарствата в следващата си терапия.

Стратегията за използването на възможно най-много медикаменти, които биха допринесли за понижаване на вирусния титър под 50 копия, показва добри резултати. Такива комбинации често включват 2-3 протеазни инхибитора.

Това, което трябва да направиш е:

- Да използваш всеки медикамент, който би действал по някакъв начин.
- Да не разчиташ на медикамент, който е вероятно да не действа.

Например:

- Ако си използвал AZT, 3TC и ddI в миналото, твърде вероятно е abacavir да не ти помогне комбинация само с още два медикамента, няма да бъде достатъчно. Но ако го използваш с пет или шест други медикамента, дори и да действа слабо, това би могло да бъде точно допълнителното действие, което ти е нужно, за да смъкне вирусния титър под 50 копия.

Ако сегашният ти режим, който претърпява неуспех, съдържа протеазен инхибитор, то е вероятно да си развил резистентност към протеазните инхибитори. Ако просто смениш с нов протеазен инхибитор като част от тройна комбинация, това може да не е достатъчно. С включването на един или два протеазни инхибитора като допълнение към тройната комбинация е много по-вероятно да постигнеш неоткриваем вирусен

Би могъл да обмислиш да използваш ЗТС при всяка спасителна терапия, дори и да имаш резистентност към този медикамент. Това е така, защото резистентният към ЗТС вирус е по-слабо активен щам на ХИВ.

Т.к. комбинации от пет и повече медикамента са трудни за приемане, най-вероятно ще имаш нужда от допълнителна помощ по отношение на придържането към режима. Трябва винаги да съобщаваш на своя лекар, ако имаш трудности с даден режим.

С колкото по-слабо действие е една спасителна терапия, толкова по-малко вероятно е да действа за дълго време. В същност, спасителната терапия е начин да се спечели време, докато се появят нови медикаменти, които ще са активни спрямо сегашните резистентни вируси.

Изследванията за прилагането на комбинации от пет или шест медикамента, при които се използва ТЛМ за определяне на оптимални индивидуални дози за протеазните инхибитори и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, показват най-добри резултати.

Прекъсване на лечението

Въпреки, че изследванията за прекъсване на лечението преди смяна на терапията дават противоречиви резултати, то освен ако няма специални причини за прекъсване на лечението, към момента се смята, че рисковете от прекъсването надвишават евентуалните ползи от него.

Предимствата от прекъсване на лечението включват:

- ХИВ може временно да се възвърне към по-малко резистентен щам и следващата терапия да е по-успешна.
- Дава възможност за почивка от страничните ефекти.
- Психологическа почивка от непрекъснатия прием на лекарства.
- По-голям шанс да постигнеш

неоткриваем вирусен товар с новото лечение.

Недостатъците включват:

- В интервала от няколко седмици вирусният ти товар ще се покачи, понякога до твърде високи стойности.
- Броят на CD4-клетките ще падне. Това може да е по-сериозно, ако техният брой вече е нисък. Може да е още по-сериозен проблем, ако техният брой в даден момент от миналото е бил много нисък. Понякога този спад в броя на Cd4-клетките трудно се компенсира, дори и новата комбинация успешно да понижава вирусния ти товар.
- По-висок риск от развиване на ХИВ-свързани заболявания се потвърди в едно проучване, но пък друго такова опроверга резултатите. Това може да е свързано с настоящия или предходен нисък брой на Cd4-клетките.

Терапията при мултирезистентност изисква индивидуален подход. Това означава, че ако прекъснеш лечение, трябва да проследяваш броя на CD4-клетките много внимателно - поне веднъж месечно¹. Използвай промяната в броя на клетките, за да прецениш кога да възобновиш лечението. Това може да означава, че ще трябва да започнеш отново лечение само след няколко седмици или ще е възможно да останеш без лечение за повече месеци.

Едно интересно изследване подсказва, че ако имаш резистентност към ЗТС и предприемаш прекъсване на лечението, то по-добре е да продължиш да приемаш ЗТС-монотерапия, вместо да спреш всички медикаменти. Не можеш да развиеш по-голяма резистентност, но мутацията, която се поддържа от ЗТС прави твоя вирус по-слабо активен, а оттам поддържа и нивото на вирусния ти товар по-ниско.

¹Подобна практика не се прилага у нас.

Подсилване на медикаменти и повторното им използване

Дори и да си изчерпал повечето от наличните лекарства, пак би могъл да съставиш комбинация, включваща медикаменти, които вече си използвал в миналото. Понякога може да не си развил резистентност към всички медикаменти, използвани в комбинации претърпели неуспех в миналото.

Резистентността към някои лекарства рядко може да бъде преодоляна чрез увеличаване на нивата на лекарствата в кръвта.

Това години наред се прави чрез подсилване на останалите протеазни инхибитори с мини дози ritonavir. Повлияването от лечението е често по-добро при тези подсилени дози.

Някои протеазни инхибитори също могат да повишат нивата на други в клетките, където е най-важно концентрацията да е висока. Например, когато atazanavir и

saquinavir в една комбинация са подсилени с малки дози ritonavir, нивата на saquinavir в клетките се задържат по-високи за по-дълго време.

Други изследвания на двойни подсилени протеазни инхибитори са също в ход.

Ddl би могло да бъде изключително полезно лекарство за повторна употреба, т.к. едно малко проучване показва, че то все още допринася за намаляване на вирусния товар дори и при резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (до 4 мутации). Дори само някои от лекарствата да са нови в състава на комбинация от 6 или 7 медикамента, те пак може да подействат. Ако си изчерпал другите възможности, тогава си струва да опиташ режими, включващи повторно използване на медикаменти.

Използване на медикаменти, които са в процес на клинични изследвания

Разбери какви нови медикаменти ще бъдат скоро налични, най-вече чрез програмите за разширен достъп. Ако имаш възможност да се включиш в такава програма, не прибързвай, особено ако си в добро здравословно състояние и тези нови медикаменти са единствените, към които нямаш резистентност.

Нови протеазни инхибитори, като ТМС-114, се очаква да действат при хора с резистентност към останалите протеазни инхибитори и да бъдат налични през 2006 г.

ТМС-125 е не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, който е в процес на разработване и се очаква да е активен спрямо вирус, резистентен към класа на не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

В процес на разработване са и нови инхибитори на навлизането, наречени CCR5-инхибитори. Те пречат на вируса да инфектира клетката.

Изследвания се провеждат и в областта на интегразните инхибитори. Те действат на различен етап от жизнения цикъл на вируса. Вероятно, обаче, ще минат години преди да видим тези медикаменти.

На конференцията по ретровируси през февруари 2005 г. бяха изнесени резултати от пилотно изследване в областта на инхибиторите на съзряването. Тези медикаменти действат на един от последните етапи от жизнения цикъл на вируса и са причината за производство на вируси, които не са годни да инфектират нови клетки.

Опитай се да бъдеш възможно най-информиран за последните изследвания в областта на терапията при мултирезистентност, стратегиите за прекъсване на лечението и за новите медикаменти в процес на разработване.

Степен на активност на вируса

Повечето от подходите, използвани при спасителна терапия, описани в тази брошура, се прилагат от години. Наскоро изследователите започнаха да разглеждат възможността да използват по нов начин активността на вируса.

Активността на вируса обозначава способността на ХИВ да се възпроизвежда. Генетичните изменения и мутациите, които правят ХИВ резистентен към различните медикаменти, също правят вируса и по-слабо активен.

Така например много хора продължават да взимат ЗТС дори и да са развили мутация I84V. Това е, защото тази мутация поддържа нивото на вирусния товар по-ниско.

След няколко месеца обаче, вирусът започва да преодолява тази слабост. Това подтикна някои изследователи да сменят комбинациите на пациентите на всеки 4-8 седмици, с цел да поддържат различни щамове на вируса с по-слаба активност.

При този подход също би било възможно да се комбинират и по-малко на брой лекарства, с което да се намали риска от страничните ефекти при комбинациите от пет и повече медикамента.

Едно проучване в Италия показва как тази стратегия може да се приложи на практика в група от 34 души с дълга история на лечението. Терапията се сменя въз основа на резултатите от тестовете за резистентност всеки път, когато вирусният товар се покачва над 10 000 копия (използвано като индикация, че е започнал да се развива вирус с по-голяма активност). Използвани са комбинации само от 3-4 медикамента, като стратегията се прилага за период от 2 години и всяка комбинация се използва за около 6 месеца. Резултатите показват значително покачване на броя на CD4-клетките на всяко четиримесечие, което предлага алтернатива на стратегиите на използване на комбинации от пет или повече медикамента (стр. 20) и прекъсване на лечението (стр. 21).

Безпорно намаляването на вирусния товар до неоткриваем е цел номер едно, но когато това е невъзможно, стратегията на използване на активността на вируса предлага нов изчакващ подход при хора без други възможности, докато се появят нови медикаменти.

Ползата да останеш на лечение

Запомни, че дори вирусният ти товар да е над 50 копия и да изчакваш появата на нови медикаменти, много по-безопасно за теб е да продължиш лечение с протеазен инхибитор, отколкото да спреш всичките си медикаменти. Това е най-вече в сила, когато броят на CD4-клетките ти е под 100.

Определено е по-добре да продължиш лечение, отколкото да спреш всичките си медикаменти.

Да се продължи лечението е особено важно, ако имаш CD4-клетки под 200.

Терапията трябва да включва нуклеозидни

инхибитори на обратната транскриптаза и един или два протеазни инхибитора, дори да имаш резистентност към тези медикаменти.

Ако имаш висок вирусен товар, то малко вероятно е да има полза от продължаване

на лечение с efavirenz или nevirapine. Например, ако тестът за резистентност покаже, че имаш резистентност към тези медикаменти, те вероятно вече нямат действие срещу ХИВ.

Ако нямаш други медикаменти, измежду които да избираш и особено ако имаш нисък брой на CD4-клетките, което би направило прекъсването на лечението рисковано за теб, приемът на лекарства, докато ги понасяш добре, вероятно ще ти осигурява някаква полза.

Продължаване на лечението е стратегия, при която надделява стремежът за задържане на броя на CD4-клетките на сигурно ниво пред риска от развиване на резистентност. Ако следващото ново лекарство, което изчакваш е протеазен

инхибитор, то някои изследователи предлагат да се изчака на комбинация от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Това ще намали риска от понататъшно развитие на кръстосана резистентност към новия протеазен инхибитор.

Ако следващият медикамент е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, би било по-добре да се използват подсилени протеазни инхибитори в изчакващия режим.

Може да се възползваш от тази стратегия в продължение на години, докато се разработят новите медикаменти, но това няма да продължи завинаги. Ако си в това положение, състоянието ти трябва да бъдеш стриктно проследявано.

Смяна на терапия поради странични ефекти

Повечето от информацията в тази брошура е предназначена да помогне на хора, които искат да сменят терапията си, защото сегашната им комбинация претърпява неуспех.

Много хора, обаче, сменят терапията си, или за да избегнат страничните ефекти или за да получат терапия, към която е по-лесно да се придържат.

Промяната на една комбинация, с цел да се повиши поносимостта, може да бъде дори по-често срещано, отколкото смяна на терапията поради неуспех. В крайна сметка, комбинацията трябва да бъде такава, че

да можеш да се справяш с нея.

С над 20 налични медикамента има богат избор.

Докато използваш лекарства със сходна сила на действие, смяната на отделни медикаменти може да бъде достатъчно безопасна. Това може да подобри качеството ти на живот, като продължи да поддържа вирусния ти товар неоткриваем.

И отново, твоята история на лечение е много важна. Ще е необходимо стриктно проследяване на вирусния товар след смяна на терапията.

Преминаване от протеазен инхибитор на не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза

Преминаването от протеазен инхибитор на не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза може да избегне образуването или да "поправи" мастните натрупвания (стомах, бюст, рамене), а също и промените в обмяната на веществата, свързани с липоидиофилията.

Може още да намали нивата на холестерола и триглицеридите. Не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза дават възможност да се съставят комбинации с по-малък брой таблетки и по-малки хранителни ограничения.

Ако си използвал повече протеазни инхибитори в миналото, тогава има по-голям риск от повишаване на вирусния титър при смяната на терапията. Това се случва при около 10% от пациентите с предходно лечение с протеазни инхибитори.

Ако си решил да сменяш терапията си, убеди се, че няма да преминеш на медикаменти с по-слабо действие. Ако се съмняваш, използвай четири или повече лекарства в новата си комбинация, вместо само три.

Замяна на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза

Повечето комбинации включват поне два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (AZT, d4T, ddI, 3TC, FTC, abacavir, tenofovir) и повечето от тях имат сходно действие срещу ХИВ. Докато нямаш резистентност (и не използваш заедно AZT и d4T), можеш често да заменяш медикаментите от този клас помежду им.

- Ако имаш симптоми на периферна невропатия (болка и изтръпване на крайниците), това може да е свързано с ddI, d4T и по-рядко с 3TC. Трябва да смениш тези медикаменти преди увреждането на нервите да стане сериозно и постоянно.
- И двата медикамента d4T и AZT

могат да предизвикат загуба на подкожни мазнини в лицевата област. Преминаването на abacavir или tenofovir, които действат по малко по-различен начин, е често срещано.

- Ако продължаваш да имаш гадене или да се чувстваш уморен от AZT (или Combivir или Trizivir, и двата медикамента съдържат AZT) можеш да преминеш на друга комбинация. Тройните комбинации, съдържащи само нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, не се препоръчват, освен ако няма особени обстоятелства.

Замяна на не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза

И двата медикамента - efavirenz и nevirapine, имат сходна сила на действие срещу ХИВ, но различни странични ефекти. Nevirapine се свързва с кожни обриви и чернодробна токсичност. Efavirenz с резки промени в настроението, нарушен сън и ярки сънища.

Ако имаш проблеми със страничните ефекти на някое от двете лекарства,

обикновено можеш да преминеш от едното на другото, без да спиращ лечението или да променяш останалите медикаменти в комбинацията си.

Когато преминаваш на nevirapine, не забравяй да започнеш с по-ниски дози от 200 мг веднъж дневно през първите две седмици.

Замяна на протеазни инхибитори

Когато сменяш протеазни инхибитори, трябва много да внимаваш да не преминеш на по-слаба комбинация. Преминаване от комбинация с един протеазен инхибитор на комбинация с два протеазни инхибитора

е безопасно, т.к. това се счита за терапия с по-силно действие. Замяната на протеазни инхибитори в терапия с два протеазни инхибитора, въпреки че не е изучавано, също изглежда безопасно.

Програми за разширен достъп и медикаменти в процес на клинични изследвания

Когато се съставя комбинация при пациенти с дълга история на лечение, често се разчита на медикаменти, които изглеждат обещаващи, но които все още не са официално лицензирани. Фармацевтичните фирми обикновено предоставят достъп до медикаментите в напреднал стадий на изследване чрез програмите за разширен достъп.

Програмите за разширен достъп са за хората, които се нуждаят незабавно от достъп до нови медикаменти и не могат да чакат тяхното официално лицензиране. Тези медикаменти могат да бъдат ключът към успешна спасителна терапия за тях. Ако участваш в програма за разширен достъп, ще бъдеш също наблюдаван много внимателно за странични ефекти и за това дали медикаментите действат.

До момента в България програми за разширен достъп не са провеждани. Всички медикаменти, които са налични у нас, са официално лицензирани. Това са:

1. Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза - efavirenz, EFV (Stocrin®) и nevirapine, NVP (Viramune®);
2. Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза - zidovudine, AZT (Retrovir®); lamivudine, 3TC (Epivir®); stavudine, d4T (Zerit®); didanosine, ddl (Videx®); abacavir, ABC (Ziagen®); Combivir® (AZT и 3TC); Trizivir® (AZT, 3TC и ABC); педиатрични формулировки на zidovudine и lamivudine;
3. Протеазни инхибитори - saquinavir, SQV (Invirase® и Fortovase®); nelfinavir, NFV (Viracept®); indinavir, IDV (Crixivan®); ritonavir, RTV (Norvir®); lopinavir/ritonavir, LPV/RTV (Kaletra®); педиатрична формулировка на nelfinavir.

Протеазният инхибитор atazanavir, ATV (Reyataz®) и педиатричните формулировки на stavudine са налични посредством дарение от компанията.

T-20 (Fuzeon®) е наличен посредством клинично изследване.

