

HIV-infektsiooni ravi arengust Eesti esimese patsiendi näitel

Marika Raukas¹, Kai Zilmer¹

Artikli eesmärk on näidata, et hea tahtmise, järjekindluse ja koostööga ning tänu meditsiini arengule on enneaegsele surmale määratud patsientidel võimalusi rohkem, kui oskasime loota.

1981. aastal ilmus esimest korda teave uue ebatavalise haiguse kohta Ameerika Ühendriikide ja Lääne-Euroopa homoseksuaalsetel meestel. Haigus avaldus Kaposi sarkoomi ja *Pneumocystis jirovecii* (tolleaegse nimega *Pneumocystis carinii*) tekkese pneumooniana. Kuigi algselt Nõukogude Liidus seda teemat välditi, hakati ka seal esimesi haigusjuhte avastama juba 1986.–1987. aastal. Eestis diagnoositi esimene inimese immuunpuudulikkuse viirust (HIV) kandev patsient 1988. aasta detsembris.

Aastad 1988–1997

Patsient oli haiguse avastamise ajal 31 aasta vanune. Ta nakatus sugulisel teel umbes aasta varem endise Nõukogude Liidu territooriumil. Eestis tehti tol ajal vaid HIV anti-kehade sõeltestimist, esimesed patsiendid saadeti Moskvasse diagnoosi kinnitamiseks ja täiendavateks immunoloogilisteks uuringuteks. Teiseks Moskvas viibimise põhjuseks oli, et 1987. aastal võeti kasutusele sidovudiini (ZDV) ehk Venemaal asidotümidini (AZT) nime all tuntud ravim, mida oli võimalik saada ainult Moskva nakkushaiglas ning mis patsiendile sealt kaasa anti. Ravi toimus 1–3kuuliste tsüklitena. Nii alustatigi 20.04.1993. aastal patsiendi AZT-ravi ning ta talus seda, samas kui mõnegi patsiendi ravi tuli kõrvaltoimete tõttu lõpetada.

HIV-infektsiooni varasele staadiumile iseloomulikke terviseprobleeme patsiendil polnud. 1992. aasta augustis murdis ta trauma tagajärjel alalõualuu. 1993. aasta aprillis hakkas suurenema vasakul lõua all lümfisõlm. Diagnoositi aktinomükoosi, lümfisõlm eemaldati ning antibakteriaalse ravi järel patsient paranes.

1993. maikuu haigestus patsient ägedalt esmasesse tsütomegaloviirusinfektsiooni.

CD4-positiivsete T-lümfotsüütide (edaspidi CD4-rakud) arv ei olnud patsiendil sel ajal oluliselt vähenenud, aastatel 1992–1993 kõikus see 319–655 rakuni mm³ kohta (CD4-rakkude normväärtus on 400–1800 rakku mm³ kohta). 1993. aasta oktoobrist osales patsient Soluteini kliinilises uuringus, mis kestis kuni 1994. aasta maini. Tegemist oli süstitava preparaadiga, mis põhines 3 maomürgi valkudel ning kujutas endast immunomodulaatorit. Uuringu üheks tingimuseks oli sidovudiinravi katkestamine. Patsiendil tekkis ravimile väga intensiivne lokaalne reaktsioon süsteemsetel kogu uuringu vältel ning mõõdukas tahhükardia. Lümfisõlmedes mingit erinevust võrreldes uuringu algusega ei olnud. Kehakaal püsis stabiilsena, CD4-rakkude arv aga vähenes pärast esialgset ühekordset suurenemist 186 rakuni mm³ kohta. Soluteini uuringu lõppedes jätkati uuesti ravi sidovudiiniga. 1994. aasta lõpust algas immunoloogiliste näitajate järsk halvenemine, CD4-rakkude väärtus järgmise 20 aasta jooksul enam kuigi palju üle 200 raku mm³ kohta ei tõusnud.

1995. aastal saabus Eestisse välisabi korras uus ravim didanosiin. Samal ajal avaldati ka esimesed uuringud kahe ravimiga ravi eeliste kohta monoterapia ees. Eestis kahjuks peale sidovudiini teisi ravimeid sel ajal patsiendile haigekassa ei kompenseerinud. Ravimeid saime peamiselt välisabina. Paraku tähendas see aeg-ajalt ühe või teise ravi lõppemist, asendamist ja siis jälle ravi taasalustamist.

Kirjeldatavale patsiendile didanosiin ravimina ei sobinud. Tegemist oli umbes 1,5 cm läbimõõduga tablettidega. Juhiste järgi oli vaja 2 tabletti 2 korda päevas klaasis vees lahustada. Seejuures aga lisaained vees

Eesti Arst 2018;
97(10):557–560

Saabunud toimetusse:
15.10.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
25.10.2018
Avaldatud internetis:
28.11.2018

¹ Lääne-Tallinna Keskhaigla nakkuskliinik

Kirjavahetajaautor:
Marika Raukas
marika.raukas@
keskhaigla.ee

Võtmesõnad:
HIV, AIDS, ravi

ei lahustunud, jättes teeklaasi põhja umbes 4–5 cm paksuse kriiditaolise massi, mille ärajoomine lõppes patsiendil oksendamise ja kõhuvaluga. Ka tablettide katkinärimine ning veega joomine patsiendil ei õnnestunud. Aastaid hiljem sai ta sama ravimit kapsli kujul vabalt võtta, seega polnud probleem mitte toimeaines, vaid ravimvormis.

1995. aastal ilmus maailmas ravimituule uue ravimrühma esindajana esimene proteaasi inhibiitor sakvinaaviir, tuues sellega pöörde kogu HIV-infektsiooni ravisse. Kolme toimeainega kombineeritud ravi hakati nimetama HAART-raviks (*highly active anti-retroviral treatment*). 1997. aasta maikuust hakkas meie patsient saama kahekomponentset ravi sidovudiini ja sakvinaaviiriga, kuna selleks ajaks oli saadud nõusolek, et riik rahastab 2 toimeaine kombinatsioonravi, kuid ainult patsientidel, kelle CD4 hulk oli alla 200 raku mm^3 kohta. Patsiendi CD4-rakkude arv hakkas aegamööda suurenema ja jõudis 1997. aastaks 243 rakuni mm^3 kohta. Tegemist oli aga ainult ajutise paranemisega. Patsiendi terviseprobleemid hakkasid sagenema, aasta jooksul kordusid bronhiidid, mädapõletikud, ilmnesid liigesevalud, mälu halvenemine ja ärrituvus.

1998–2007

1998. aastal saabusid välisabi korras Eestisse kolm uut ravimit: stavudiin, indinaviir ja lamivudiin. Samast aastast sai esimest korda võimalikuks meil ka HIV RNA kvantitatiivne määramine polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil.

01.06.1998. aastal patsiendilt võetud analüüsis oli HIV RNA hulk 148 000 koopiat/ml, mis suuresti selgitas tema eelnenud seisundi halvenemist ja seda, et ravimi saamises oli olnud vahe. 1998. aasta oktoobrist lisandusid peavalud, nõrkus, vasakpoolne hemiparees, 2 kuu jooksul esinesid 4 korda epileptilised hood. CD4-rakkude arv oli vähenenud 70-ni mm^3 kohta. 02.11.1998 tehtud magnetresonantstomograafilise uuringu leid kinnitas aju toksoplasmoosi diagnoosi. Patsient sai AIDSi diagnoosi, kuna peaaju toksoplasmoos on Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskuse (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) 1993. aasta klassifikatsiooni järgi AIDSi defineeriv haigus. Fansidar-raviga seisund kiiresti paranes ning kõik nähud kadusid. Antiretroviirusravi uuesti alustamine piirdus stavudiini ja lamivudiiniga (sakvinaaviiri Eestis enam ei olnud). Tolleks ajaks

kättesaadavaks muutunud uus proteaasi inhibiitor indinaviir kahjuks patsiendile ei sobinud, kuna põhjustas tugeva kõhu-lahtisuse.

1999. aasta septembriks HIV RNA vähenes alla 400 koopiat/ml, mis oli tol ajal laboratoorse määramise piiriks. Mõnda aega oli patsiendi tervis hea.

2000. aasta oktoobris ilmus uus probleem – ägenes tsütomegaloviirusinfektsioon (CMV), seekord entsefaliidina, mis oli patsiendil juba teine AIDSiga seotud oportunistlik infektsioon. Patsient kaotas kehakaalus 6 kg. HIV oli endiselt kontrolli all (HIV RNA < 40 koopiat/ml), CD4-rakkude arv 151 rakku/ mm^3 . Haiglas gantsikloviirraviga enesetunne paranes ja peavalud kadusid.

2000. aastal Eestis alanud HIV-epideemia süstivate narkomaanide seas tõi meile rahalise abi HIV-ennetamisele suunatud programmina (2003–2007), mida rahastas ülemaailmne AIDSi, Tuberkuloosi ja Malariaga Võitlemise Fond (*Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*). Seda raha saime kasutada muu hulgas ka ravimite ostuks. Võimalikuks sai kombineeritud ravi (HAART) kasutuselevõtt, kuigi ravimite varieerimise võimalused olid endiselt piiratud.

2001. ja 2002. aastal ägenes patsiendil CMV-infektsioon korduvalt, seekord seedetrakti nähtudega. HIV RNA hulk suurenes 43 400 koopiani ml-s. Patsiendil ravimite võtmises vahesid ei olnud. Kahtlus jäi ravimiresistentsuse suhtes, kuid laboris resistentsuse määramine polnud Eestis siis veel võimalik. Ravi muudeti ja patsienti hakati ravima stavudiini, efavirensi ja nelfinaviiriga. Nelja kuuga oli viirus taas kontrolli all (HIV RNA alla 25 koopiat/ml). Praeguste teadmistega me taolist skeemi väldiksime, sest teada on ravimite koos- ja kõrvaltoimed. Tol ajal puudusid praegu kasutada olevad abivahendid ravimite kõrvaltoimete ja koostoimete hindamiseks. Neil aastatel haarati igast uuest ravimist nagu uppuja õlekõrrest.

Edasi järgnes võitlus ravimite kõrvaltoimetega. 2003. aasta novembriks suurenes patsiendil kolesteroolisisaldus veres 8 mmol/l ja triglütseriidide sisaldus 11,2 mmol/l, veresuhkru väärtus oli 7,9. Olukorda halvendas kahtlemata ka see, et patsient oli (ja on praegugi) ahelsuitsetaja (2 pakki päevas). Alustati statiinravi, mis jätkub.

2006. aasta jaanuaris pöördus patsient polüdipsia, polüuuria, janutunde ja põlveliigeste valu tõttu vastuvõtule. Analüüsidest oli kolesteroolisisaldus normaalväärtuses, veresuhkur aga 24,63 mmol/l, samuti oli uriini suhkrusisaldus 56 mmol/l. Patsiendil oli välja kujunenud insuliinist sõltuv suhkurtõbi. Alustati insuliinravi. CD4-rakkude arv vähenes 101 rakuni mm³-s ja viiruskoormuse näitajad suurenesid 2006. aasta märtsiks 7540 koopiani. Taas oli vaja raviskeemi muuta. Uue skeemi abil, milleks oli lamivudiin, didanosiin ja lopinaviir-ritonaviir, saavutati kontroll viiruse üle, kuid kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus aina suurenes – 2008. aastal oli kolesteroolisisaldus juba 9,95 mmol/l ja triglütseriididel 10,41 mmol/l ning seda vaatamata statiinravile.

Kontroll viiruse üle oli saavutatud, alates 2006. aastast polnud HIV-analüüsid enam kordagi labori määramispiiri ületanud. Immunoloogilised näitajad olid stabiliseerunud või paranenud. Nüüd kerkisid esiplaanile teised probleemid: diabeet, hüpertooniatõbi, segatüüpi hüperkolesteroleemia ja südame-veresoonkonna haiguste riski suurenemine. Need haigused vajasisid vastavat ravi ja jälgimist kardioloogi ning endokrinoloogi juures.

Aastad 2008–2018

Meie patsiendiga sarnased probleemid olid HIV-infektsiooni raviga ilmunud ka mujal maailmas, eriti majanduslikult parema olukorraga riikides, kus ravivõimalused on olnud paremad ning inimeste eluiga pikem. Õnneks oli selleks ajaks tänu teaduse arengule osutunud võimalikuks ravimite arendamisel edusamme teha. Suund oli pöördunud võimalikult väheste kõrvaltoimetega ravimite arendamisele ja tablettide arvu vähendamisele raviskeemides eesmärgiga muuta elukestev ravi patsiendile võimalikult mugavaks ning ohutuks. Arusaamine HIV-infektsiooni olemusest oli paranenud ja suhtumine sellesse haigusse oli muutunud. Seega on HIV-infektsioonist kujunenud krooniline haigus, mis adekvaatse ravi korral ei häiri patsientide igapäevast elu, ei sunni neid tööturult eemale jääma ning võimaldab elada niisama pika elu kui keskmisel HIV-negatiivsel inimesel.

2011. aasta juulikuust hakati patsienti ravima uue skeemi alusel: abakaviir-lamivudiin ja atasanaviir-ritonaviir. Eesmärk

oli vähendada raviga kaasnevaid kõrvaltoimeid.

2013. aastal oli patsiendil esimene ajuinfarkt. Mais ja septembris 2015. aastal ja jaanuaris 2016. aastal põdes ta kuseteede põletikku, mis tüsistus reaktiivse artriidiga. 22.10.2015. aastal oli patsiendil uus peajuinfarkt ning selle jääknähuks oli düsfaagia.

Alates 2016. aasta juunist on saanud patsient raviks abakaviiri-lamivudiini ja darunaviiri-kobistsitaadi kombinatsiooni. CD4-rakkude arv oli 2018. aasta maikuu seisuga 371 rakku/mm³.

2018. aasta juunis pöördus patsient kogu parema kehapoole valuga erakorralise meditsiini osakonda. Valu põhjuseks arvati olevat täpsustamata artriit. Lisaks teistele uuringutele tehti kopsude röntgeniülevõtte ja avastati juhuleiuna parema kopsu ülasingaral ümarkolle ning leid viitas kasvaja võimalusele. Kompuutertomograafilisel uuringul kinnitati kopsu perifeerse kartsinoomi diagnoos paremal ülasingaral, positronemissioontomograafia ja kompuutertomograafia integreeritud uuringu (PET-KT) alusel oli see T2aN0M0 IB staadiumis. Kirurgilist ravi peeti tüsistuste tekke võimaluse tõttu liiga riskantseks ja patsient hakkas saama kiiritusravi.

KOKKUVÕTTEKS

Artikli ilmumise ajal on patsient 61-aastane. 30 aastat kestnud võitlusse raske haigusega on mahtunud hulganisti probleeme, ebaõnnestumisi, paranemisi ja edusamme. Kuigi patsient pole veel jõudnud Eesti keskmise mehe elueani, on ta jõudnud selle lähedale.

Praeguseks pole meil õnneks enam piiranguid tõhusate ravimite kättesaadavuses, arstidel pole vaja teha raskeid otsuseid, keda ravima hakata ja keda mitte. Pärast 2015. aasta oktoobris avaldatud rahvusvahelise uuringu START tulemusi kuuluvad antiretroviirravile kõik HIV-positiivsed isikud kohe pärast infektsiooni diagnoosimist, olenemata immuunseisundist. Viiruse kontrolli alla saamine on võimalik ka nendel patsientidel, kes on kunagi saanud ravi vaid ühe või kahe toimeainega ja kellel on resistentsus paljude viirusevastaste ravimite suhtes.

Raviskeemide lihtsus ja vähesed kõrvaltoimed ning koostoimed teiste ravimitega on nüüd kerkinud ravi otsustes esiplaanile.

¹ Infectious Diseases Clinic, West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Marika Raukas
marika.raukas@keskhaigla.ee

Keywords:
HIV, AIDS, treatment

Seoses haigete vananemisega on HIV-infektsioon muutnud üha enam multidistsiplinaarseks ning seetõttu on vajalik mitmete erialade meedikute omavaheline tihe koostöö.

TÄNU

Täname südamest patsienti, kes andis loa kirjutada tema haigusest ning 30 aastat kestnud võitlusest sellega. Samuti täname kõiki kolleege, kes on selles protsessis osalenud ning kes ei ole käega löönud keerulistes ning emotsionaalselt rasketes olukordades, kus tõrjumist või patsiendi aitamist loobumist on põhjendatud pelgalt sellega, et patsient on HIV-positiivne.

SUMMARY

Development of antiretroviral treatment in Estonia through the case history of the first HIV positive patient

Marika Raukas¹, Kai Zilmer¹

The first HIV positive patient in Estonia was diagnosed in 1988. This article focuses on the three decades of his medical history and describes what has changed in HIV treatment during this period, covering its successes and drawbacks, and outlines expectations for future care.

Kompuutertomograafilise angiograafia vähendab suremust stabiilse südame isheemiatõvega patsientidel

Patsiente, kellel on südame isheemiatõvele viitav stabiilne rindkerevalu, saab hinnata mitmete erinevate mitteinvasiivsete testide ja uuringutega, mille hulka kuuluvad elektrokardiograafia, ehkardiograafia, radionukleotiidsintigraafia ja magnetresonantstomograafia. Viimase 50 aasta jooksul on need meetodid aidanud südame isheemiatõve diagnostikas ja prognostiliste andmete saamisel. Kompuutertomograafilist angiograafiat (KTA) kasutatakse stabiilse rindkerevalu patsientidel üha rohkem, sest see uuring on südame isheemiatõve suhtes suure sensitiivsuse ja spetsiifilisusega. Siiani pole teada KTA-uuringu pikemaajalised mõjud südame isheemiatõve patsientide käsitlusele ja elukvaliteedile.

Sellel eesmärgil korraldati Šotimaal juhuslikustatud kontroll-uuring, kuhu kaasati 4146 patsienti vanuses 18 kuni 75 aastat, kes suunati stabiilse rindkerevalu tõttu kardioloogi ambulatoorsele vastuvõtule. Patsiendid juhuslikustati kahte rühma (tavapärase käsitluse rühm ning lisaks need, kellel tehti KTA, mõlemas rühmas oli 2073 inimest) ning neid jälgiti 5 aasta jooksul. Uuringu 5 aasta lõpptulemusnäitaja oli kas mitteletaalse südameelihaseinfarkti põdemine või surm südame isheemiatõve tõttu.

5 aasta möödudes oli KTA-rühma lõpptulem, et südameinfarkti teket või surmaga lõppenud südame isheemiatõbe oli vähem kui tavapärase käsitluse rühmas (2,3% vs. 3,9%, suhteline risk 0,59). Erinevus oli peamiselt tingitud sellest, et KTA-rühmas esines vähem mitteletaalseid südameelihaseinfarkti juhte.

Kuigi uuringu esimestel kuudel olid koronarograafia ja koronaarse revaskulariseerimise esinemis-

sagedused KTA-rühmas suuremad, polnud 5 aasta möödudes kahe rühma vahel olulist erinevust: koronarograafia tehti KTA-rühmas 491 patsiendile (23,6%) ja 502-le (24,2%) tavapärase käsitluse rühmas ning koronaarne revaskulariseerimine vastavalt 279-le (13,5%) ja 267 (12,9%) uuritavale. KTA-rühmas rakendati rohkem ennetavaid (19,4% vs. 14,7%) võtteid – näiteks aspiriini ja statiinraviga alustamine – ning stenokardiavastaseid meetmeid (13,2% vs. 10,7%).

Uuringust selgub, et KTA kasutamine ja sellest tulenevalt patsiendi raviskeemi muutmine toovad kaasa oluliselt väiksema kardiaalsete surmajuhtude ja mitteletaalsete südameelihaseinfarktide esinemissageduse, ilma et koronarograafia ja revaskulariseerimise hulk 5 aasta jooksul oluliselt suureneks.

REFEREERITUD

The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;379(10):924–33.

LÜHIDALT