



Рабочее совещание
«Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и разработка комплексных подходов к
профилактическим мероприятиям»

Суздаль 6-8 декабря 2016г.

Антиретровирусная терапия в современных условиях

Сизова Наталья Владимировна

Холина Нина Алексеевна

Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ

Санкт-Петербург

Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции сегодня:

- Увеличивается кумулятивное количество больных ВИЧ-инфекцией
- Употребление инъекционных наркотиков остаются преобладающим путем передачи ВИЧ в РФ
- Увеличивается доля женщин
- Увеличивается возраст ВИЧ-инфицированных пациентов
- Позднее выявление ВИЧ-инфекции у пациентов и позднее начало АРВТ

Увеличение охвата ВИЧ-инфицированных лечением АРВП с использованием всех механизмов, направленных на снижение стоимости лечения



Цели терапии больных ВИЧ - инфекцией в Российских Национальных рекомендациях

Основной целью является

**увеличение продолжительности и сохранения качества жизни
пациентов**

Дополнительными целями являются:

- Снижение контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции (при половых контактах, от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде, от ВИЧ – инфицированного пациента медицинским работнику при возникновении аварийной ситуации во время оказания пациенту медицинской помощи)
- Уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациентов
- Снижение демографических потерь, связанных со снижением репродуктивной способности и сокращением репродуктивного периода жизни

Изменения рекомендаций ВОЗ с 2002 по 2015 гг.

тема	2002	2003	2006	2010	2013	2015
Когда начинать?	CD4 < 200	CD4 < 200	CD4 < 200 Возможно 350 CD4 < 350 при tbc	CD4 < 350 Независимо tbc и HBV	CD4 < 500 Независимо tbc и HBV	Лечить всех
Раннее начало						
1-ая линия АРВТ	8 вариантов AZT - предпочтительно	4 варианта AZT - предпочтительно	8 вариантов AZT или TDF предпочтительно d4T снизить дозу	6 вариантов FDC AZT или TDF предпочтительно d4T использовать кратковременно	1 вариант FDC TDF и EFV предпочтительно d4T не использовать	Продолжать FDC И соответственно возрасту
Упрощение режима						
2-ая линия АРВТ	ИП небустированные и бустированные	ИП бустированные IDV/r, LPV/r, SQV/r	ИП бустированные ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r,	ИП бустированные ATV/r, LPV/r	ИП бустированные ATV/r, LPV/r	Большее число вариантов
Меньше токсичности, больше надежных режимов						
3-ая линия АРВТ	нет	нет	нет	DRV/r, RAL, ETV	DRV/r, RAL, ETV	



Раннее начало АРВТ позволяет:

Достичь качественно иного уровня восстановления иммунитета

Снизить объемы скрытых резервуаров ВИЧ-инфекции

Фактически предотвращает возможность передачи ВИЧ инфекции в период, когда вирусная нагрузка особенно высока и риски инфицирования партнеров весьма существенные



Подавлять репликацию следует немедленно

Остановка репликации ведет к снижению системного воспалительного процесса

Современная АРТ стала более эффективной и менее токсичной

Ни одно исследование не продемонстрировало вред от начала терапии и при более высоком уровне иммунного статуса

Лечение это еще и профилактика новых случаев заражения

Предпочтительные и альтернативные схемы первого ряда схемы АРВТ первого ряда

	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные препараты	TDF или ABC + FTC или 3ТС	ННИОТ – EFV или RPV ¹ ИП - ATV/r ¹ или DRV/r ¹ или LPV/r ¹ ИИ – DTG ¹ , RAL ¹
Альтернативные препараты	ФА3Т или ZDV + FTC или 3ТС	ATV или FPV/r или FPV или SQV/r
Приемлемые препараты	d4Т или ddi + FTC или 3ТС	IDV/r или IDV

1 - для особых групп пациентов

«особые группы пациентов»

- Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией.
- **Женщины детородного возраста, не исключающие рождения ребенка на фоне АРВТ.**
- **Беременные.**
- **Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем CD4+-лимфоцитов.**

- Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного или углеводного обмена.

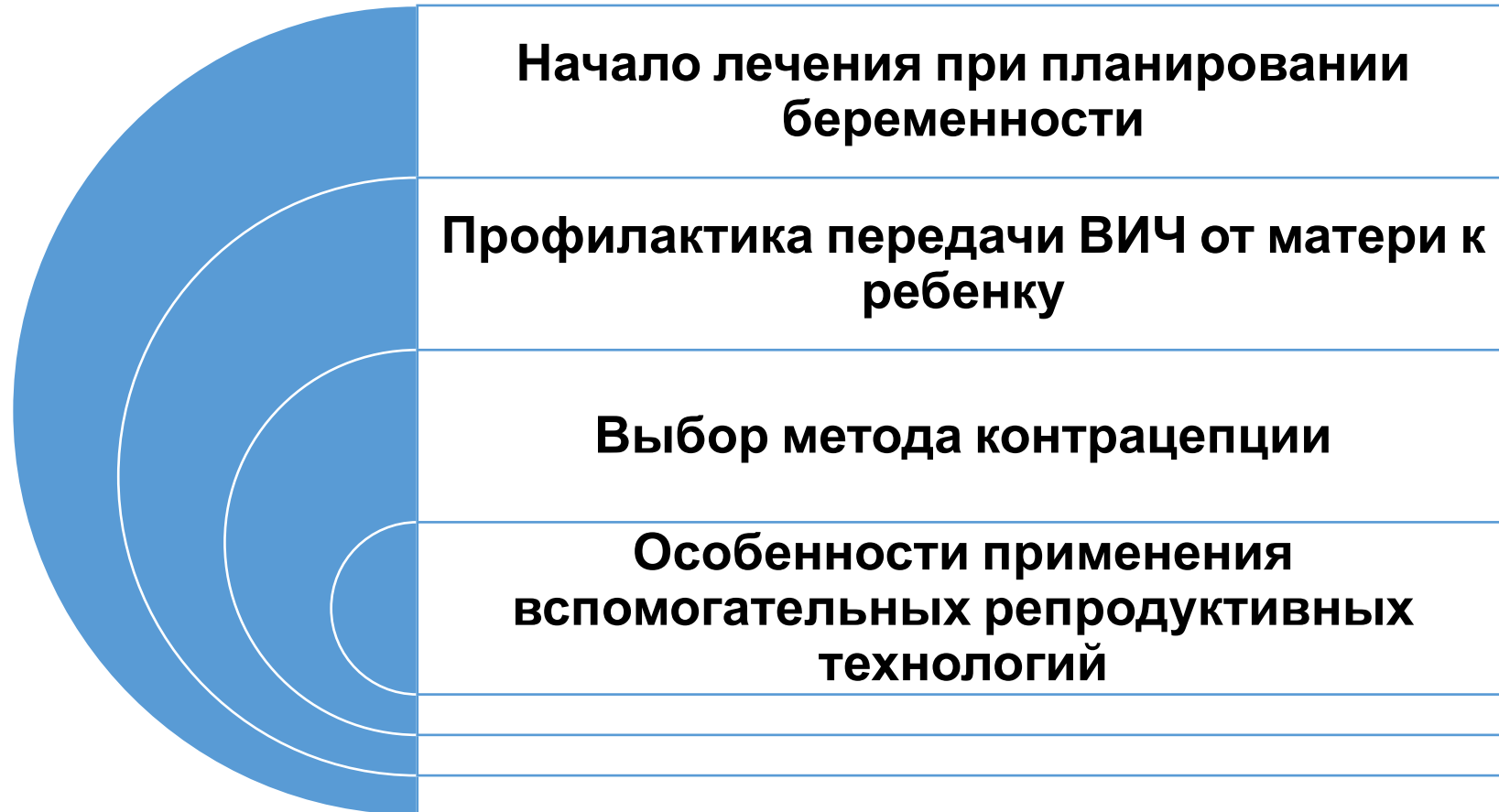
- Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами.
- Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз.
- Пациенты, получающие лечение ХГС.
- Пациенты с ХГВ.
- Пациенты с туберкулезом.
- **Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.**
- Пациенты, инфицированные ВИЧ-2.





**Женщины детородного возраста,
не исключаящие рождение
ребенка на фоне АРТ**

Специфика АРТ у женщин



Женщины и ВИЧ: статистические данные

На конец 2015г. в РФ зарегистрировано **372 000** женщин с ВИЧ*

Исследование «ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА» выявило КОНТИНГЕНТ

женщин, активно посещающих центры СПИД

Среди женщин, вставших на учет в 2013-2014г.г.

- **93%** в возрасте от 18 до 49л
- Только **19,6%** инфицировались при употреблении психотропных препаратов

И

- Лишь **4,6%** женщин были активными потребительницами в/в ПАВ

Исследование проведено при поддержке компании Bristol-Майерс Сквибб.
Покровская А.В., Козырич Н.В., Судина С.И., Суворова З.К., Юрич С.Д., Покровский Д.В., Рабочая группа «Профиль пациента»
Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» 30-13/05/2016 СПб.
* По данным Роспотребнадзора 2016г.

• У **42,5%** женщин **CD4 лимфоциты ≤ 350 кл/мкл**

Женщины детородного возраста, не исключаящие рождения ребенка на фоне АРВТ и беременным

Нуклеозидная основа

Ф-АЗТ

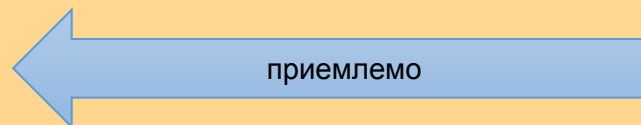
ZDV

TDF

ABC

d4T

DDI



~~d4T + DDI~~

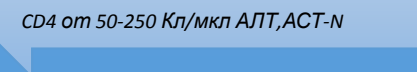
+

ЗТС или FTC

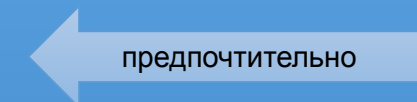
Третий препарат

Не назначать EFV

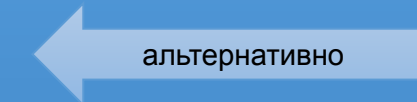
NVP



ATV/r LPV/r



DRV/r SQV/r



АРВ ПРЕПАРАТЫ И ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: ФК ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Оральные контрацептивы используют только 2% женщин с ВИЧ

АРВ препарат	Эффект на АUC ЭЭ*	Комментарий из инструкции по применению
EFV		Должны всегда использоваться барьерные методы контрацепции в комбинации с другими методами (категория D по классификации использования препаратов во время беременности FDA)
NVP, LPV/r, SQV/r, DRV/r, NFV	↔	Используйте альтернативный или дополнительный метод контрацепции
ATV/r	↓	ОК должен содержать как минимум 30 мкг# ЭЭ
ATV	↓	ОК должен содержать не более 30 мкг ЭЭ, или использовать альтернативный метод контрацепции
MVC	↑	Можно использовать совместно с ОК
RAL	↔	Не требуется изменение дозы

согласно локальной инструкции по применению ATV/r может применяться с ОК, содержащим как минимум 30 мкг ЭЭ

*ЭЭ = этинилэстрадиол, эстрагеновый компонент оральных контрацептивов, АUC – площадь под кривой концентрация-время

Adapted from Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (DHHS 2011-01) available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

ПРИКАЗ

от 30 августа 2012 г. N 107н

О ПОРЯДКЕ

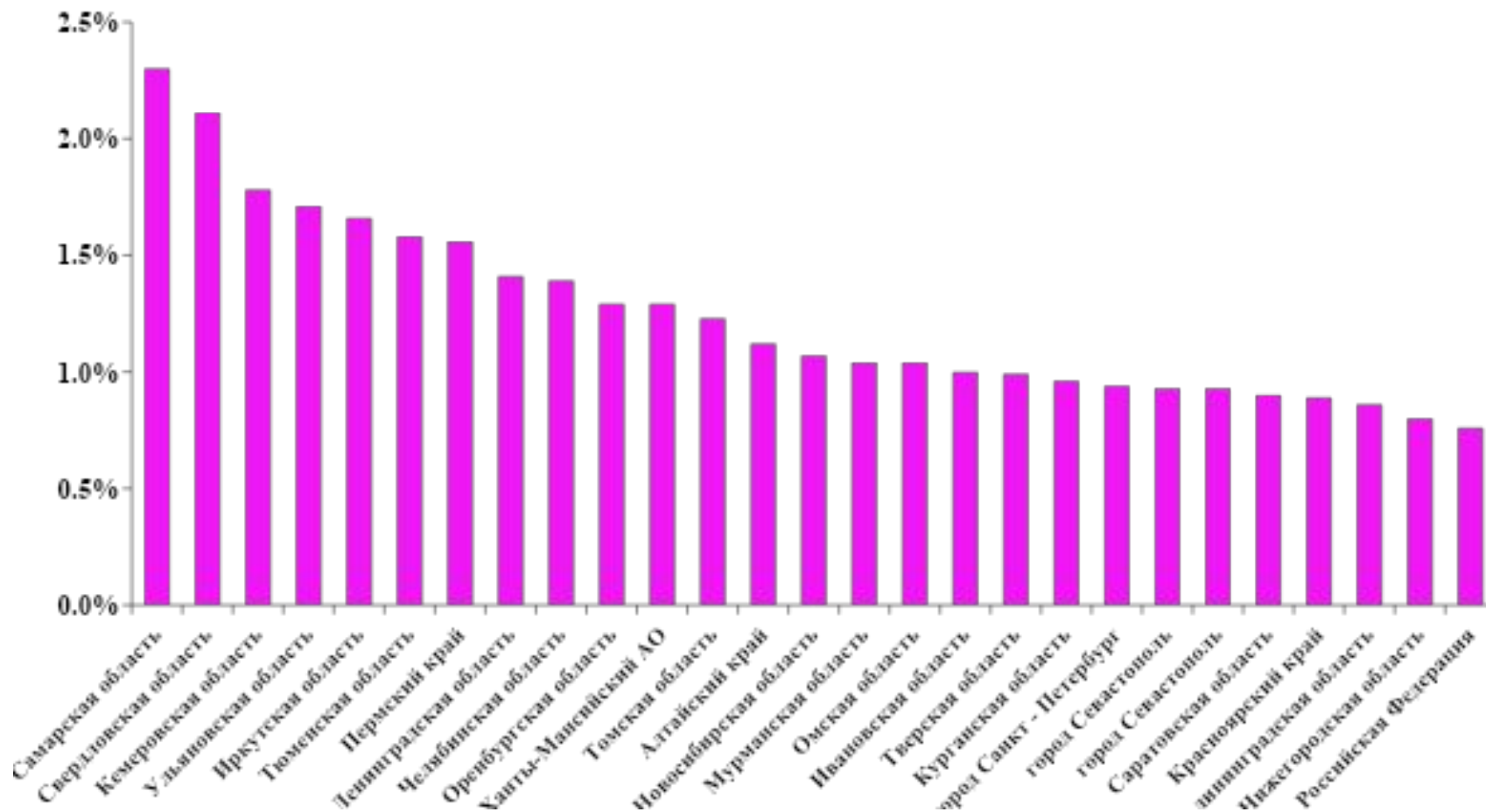
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ОГРАНИЧЕНИЯХ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

- ВИЧ-инфекция не является противопоказанием
- По эпидемиологическим показаниям ВРТ проводится в дискордантных парах с целью снижения риска инфицирования партнера при попытке зачатия.
- Пациентам с ВИЧ-инфекцией в стадии инкубации (стадия 1) и острой стадии (2А, 2Б, 2В) рекомендуется отсрочить использование ВРТ до перехода заболевания в субклиническую стадию (стадия 3). Женщинам в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) в фазе прогрессирования также рекомендуется отсрочить проведение ВРТ до перехода заболевания в фазу ремиссии, продолжительность ремиссии - не менее 6 месяцев.
- ВРТ рекомендуется проводить при достижении **неопределяемого уровня РНК ВИЧ в крови в двух последовательных исследованиях, сделанных с интервалом не менее 3 месяцев.** В случае отсутствия полного подавления РНК ВИЧ в ходе антиретровирусной терапии вопрос о проведении ВРТ решается консилиумом врачей



Беременные

Пораженность среди беременных в 2014 г.



*Форма мониторинга Роспотребнадзора 2015г.

АРВТ во время беременности в рекомендациях 2015 г

Беременность наступила у женщины не получающей АРВТ и не нуждающейся в лечении

- Если срок гестации < 13 недель начать сразу по окончании I триместра беременности
- При ВН > 100000 и/или стадии первичных проявления ВИЧ начать АРВТ вне зависимости от срока гестации
- При сроке гестации 13-28 недель начать АРВТ как можно раньше после получения результатов обследования ОАК, ВН, CD4
- При сроке гестации больше 28 недель начать АРВТ как можно скорее не дожидаясь результатов определения ВН и CD4

Беременность наступила у женщины не получающей АРВТ и нуждающейся в лечении

- Начать АРВТ сразу после выявления показаний к лечению, независимо от сроков гестации

Беременность наступила у женщины, получающей АРВТ

- Продолжить текущую схему АРВТ, если она эффективна, безопасна и хорошо переносится
- Не отменять АРТ в 1 триместре
- Если в схему входят препараты не рекомендованные, недостаточно изученные, вопрос о замене решается индивидуально
- При выявлении вирусологической неэффективности выполнить тест на резистентность
- Не отменять эфавиренз если беременность более 8/9 недель
- Заменить диданозин и/или ставудин на другие НИОТ

Женщины детородного возраста, не исключаящие рождения ребенка на фоне АРВТ и беременным

Нуклеозидная основа

Ф-АЗТ

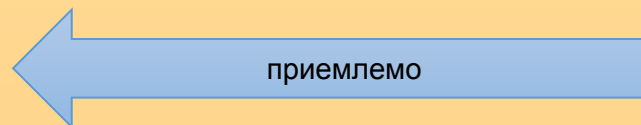
ZDV

TDF

ABC

d4T

DDI



~~d4T + DDI~~

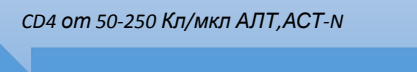
+

ЗТС или FTC

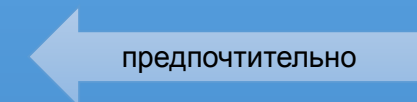
Третий препарат

Не назначать EFV

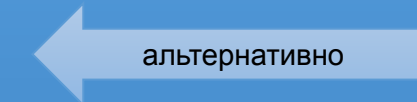
NVP



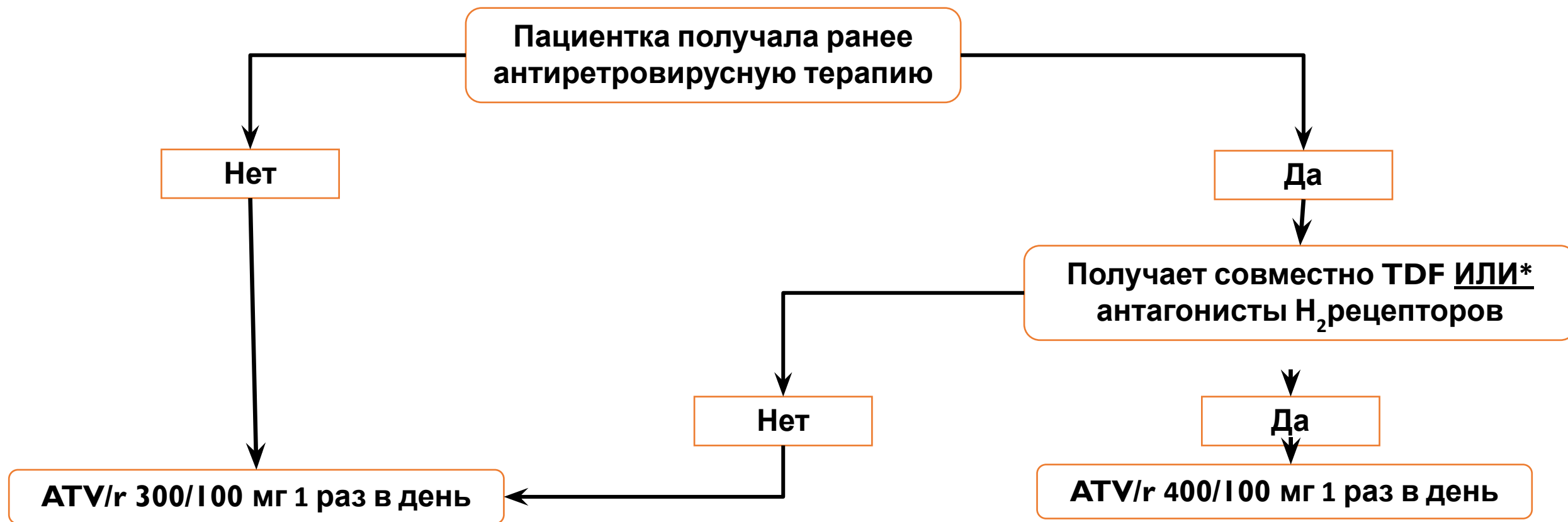
ATV/r LPV/r



DRV/r SQV/r



Дозирование у беременных женщин



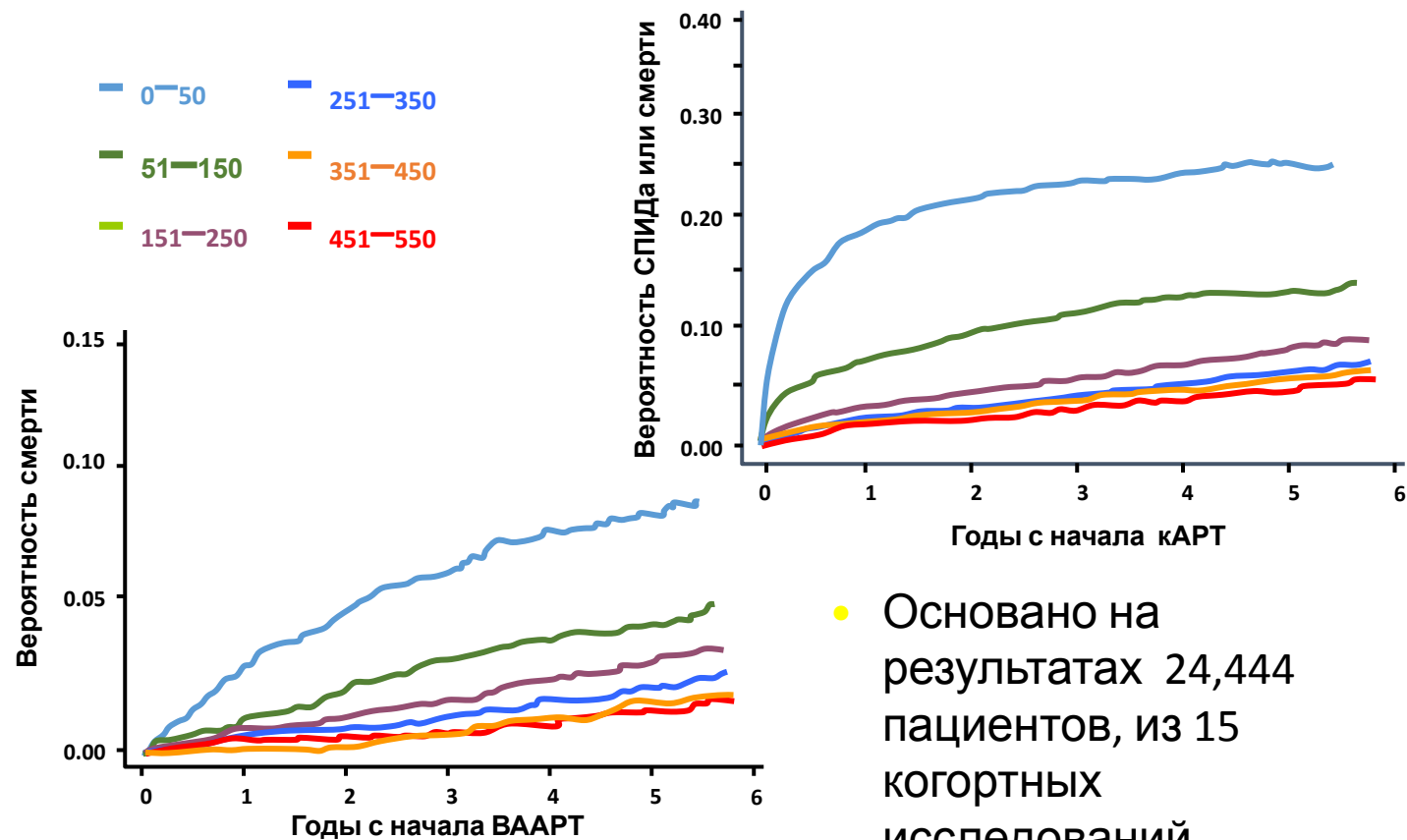
Реатаз® должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода

Данных по одновременному приему Реатаза, TDF и антагонистов H₂ рецепторов у беременных женщин, ранее получавших терапию недостаточно



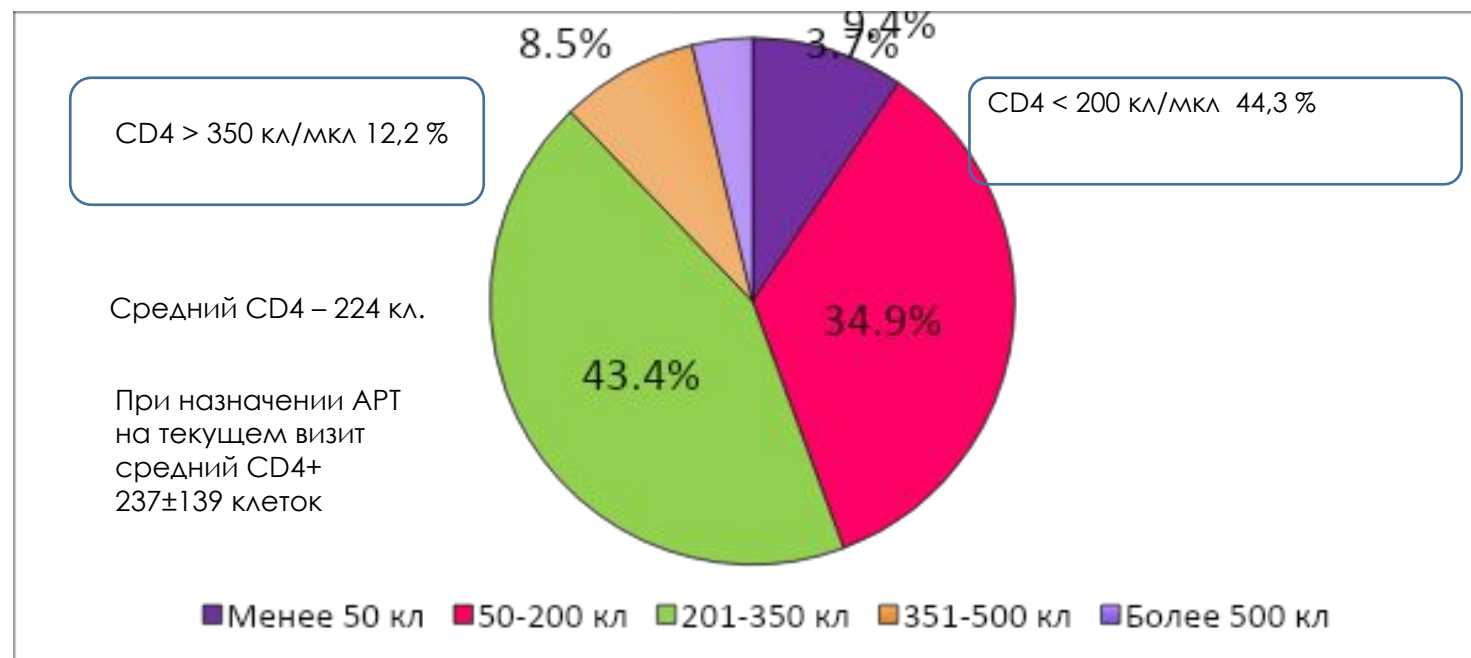
**Пациенты
с низким уровнем CD4 - лимфоцитов
(< 50 клеток/мкл)**

Прогноз у пациентов с поздно установленным диагнозом



- Основано на результатах 24,444 пациентов, из 15 когортных исследований
- 808 смертей и 2366 событий на 81,071 “пациенто-лет”

Количество CD4-лимфоцитов при начале АРВТ



Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем CD4+-лимфоцитов.

**Нуклеозидная
основа**

TDF

ABC

+ ЗТС или FTC

← ВН < 100 000 коп/мл

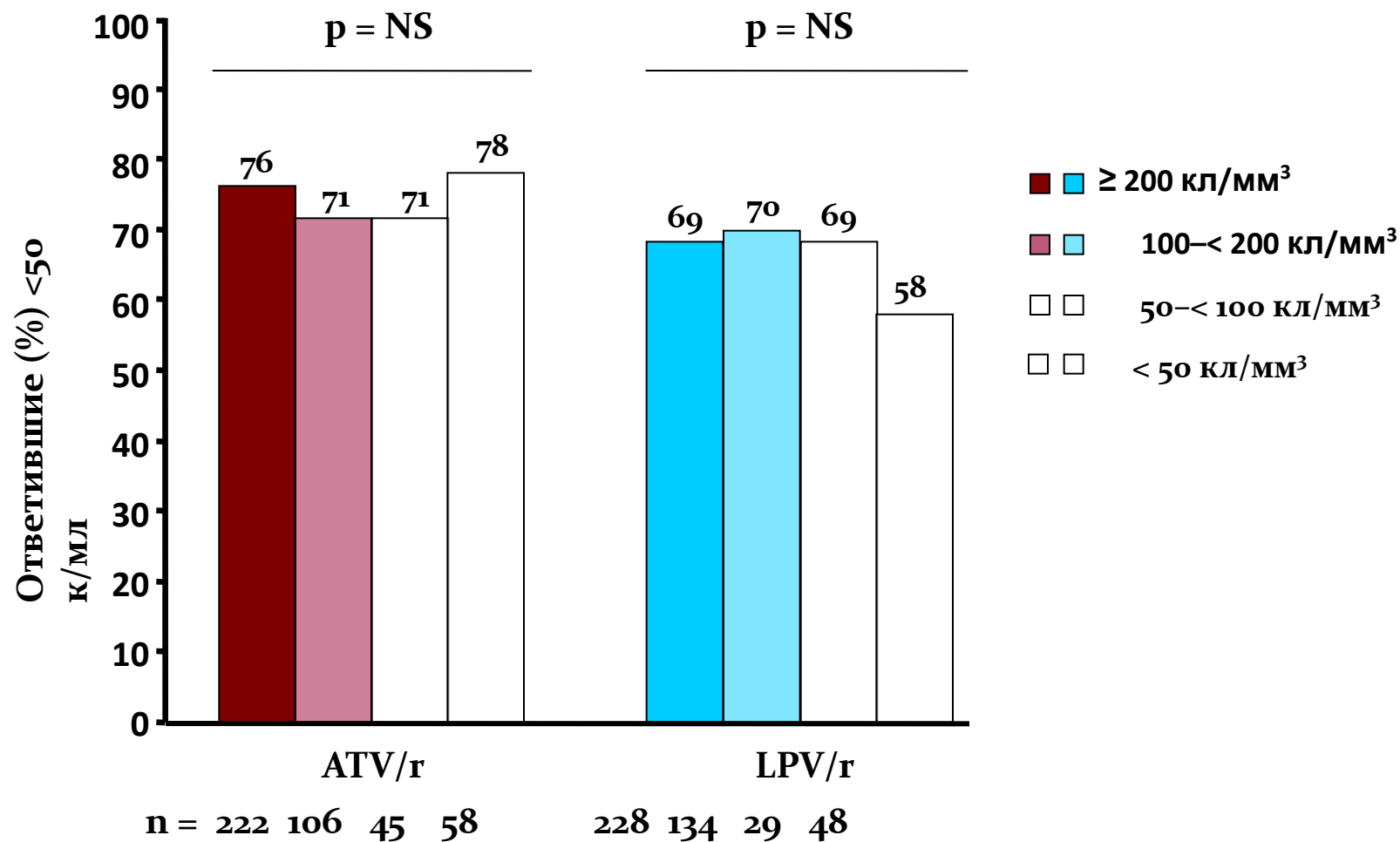
Третий препарат

ATV/r LPV/r DRV/r FPV/r
SQV/r

EFV

← *альтернативно*

Исследование CASTLE: уровень ответа к 96 неделе в зависимости от исходного уровня CD4 клеток



ATV и ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Gastrointestinal Agents	Atazanavir
Alosetron	■
Aluminium hydroxide	■
Antacids	■
Bisacodyl	◆
Cimetidine	■
Cisapride	●
Esomeprazole	●
Famotidine	■
Lactulose	◆
Lansoprazole	●
Loperamide	■
Mesalazine	◆
Omeprazole	●
Pantoprazole	●
Prucalopride	◆
Rabeprazole	●
Ranitidine	■

w.hiv-druginteract.

1. Agarwala S, et al. CROI, 2005 (Реферат 658); 2. Luber A, et al. 7th IWCPHT, 2006 (Реферат 56); 3. Reataz – краткая характеристика препарата;
4. Eley T, et al. 8th IWCPHT, 2007 (Реферат 66)

• Абсорбция ATV зависит от pH

- Растворимость ATV зависит от pH, и его абсорбция □ при более высоких значениях pH
- ИПП (напр. омепразол) подавляет секрецию кислоты и □ pH в желудке

• Омепразол □ уровень ATV (AUC , C_{min} и C_{max})

- Омепразол 20 мг 1 р/сут: □ уровень ATV ~на 20 - 40%^{1,2}

• Последние данные: влияние времени приема омепразола

- Рандомизированное открытое исследование у 48 здоровых ВИЧ-отрицательных субъектов⁴
- Омепразол в дозе 20 мг 1 р/сут □ уровень ATV ~ на 30% по сравнению с приемом только ATV/r (300/100 мг)
 - Вне зависимости от утреннего/вечернего приема

• Указания инструкции по применению

- **Пациентам с ВИЧ при отсутствии... снижения чувствительности к атазанавиру рекомендуется назначать комбинацию Реатаз 400 мг/ритонавир 100 с омепразолом в максимальной дозе 20 мг. один раз в день (или другим препаратом из группы ИПП в соответствующей дозе³**

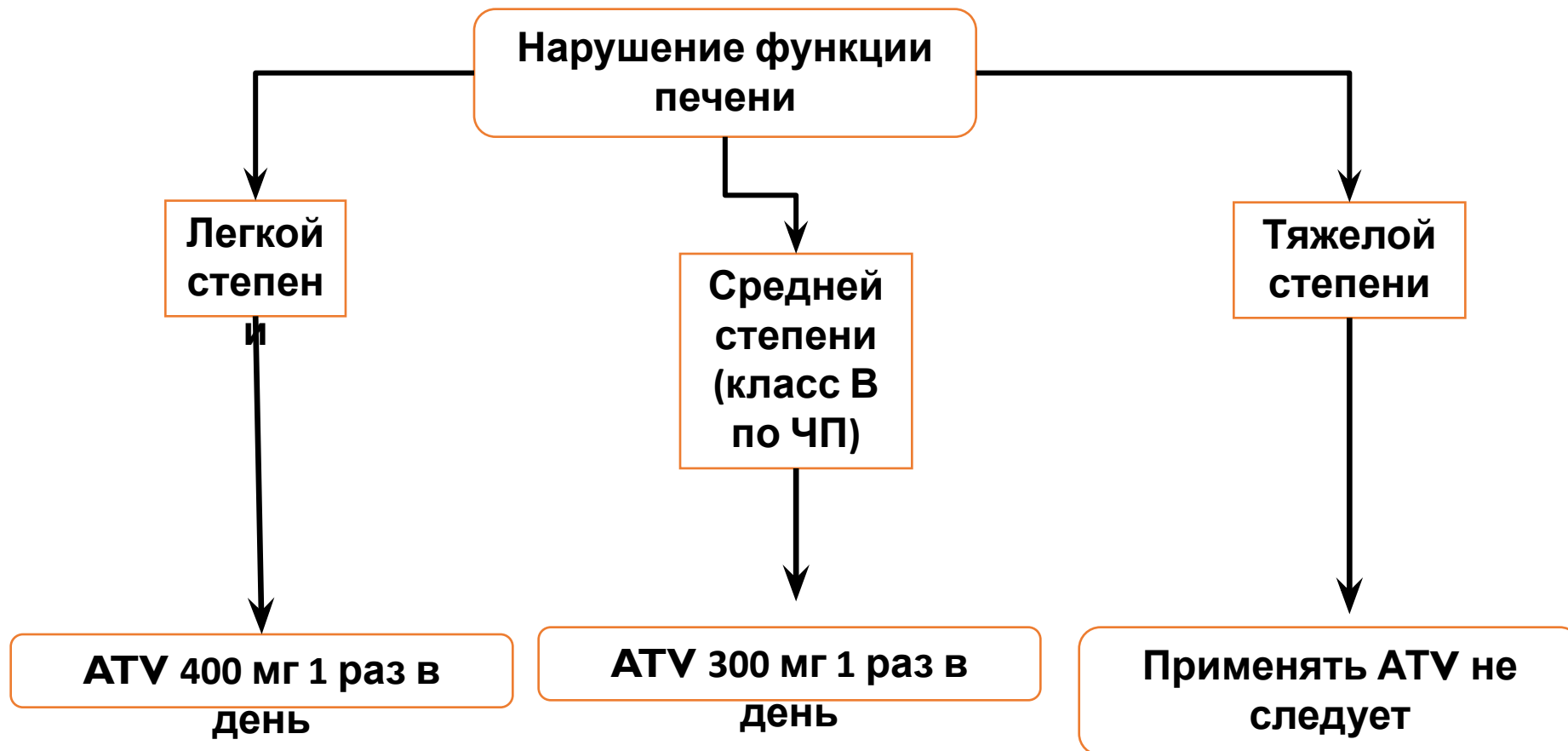
ATV и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Gastrointestinal Agents	Atazanavir
Alosetron	■
Aluminium hydroxide	■
Antacids	■
Bisacodyl	◆
Cimetidine	■
Cisapride	●
Esomeprazole	●
Famotidine	■
Lactulose	◆
Lansoprazole	●
Loperamide	■
Mesalazine	◆
Omeprazole	●
Pantoprazole	●
Prucalopride	◆
Rabeprazole	●
Ranitidine	■

w.hiv-druginteract

- Фамотидин несколько □ уровень ATV у здоровых субъектов¹
 - Фамотидин 40 мг 2 р/сут: □ AUC ATV на 21% и □ C_{min} на 28%
 - Эффект фамотидина меньше при приеме 40 мг 1 р/сут или 20 мг 2 р/сут
 - □ AUC ATV на 4–12% и □ C_{min} на 18–23%
 - При применении других антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов ожидаются аналогичные результаты²
- Указания инструкции по применению
 - **Пациенты, не получавшие лечения ранее.**
 - ATV 400 мг. за 2 часа до или не менее 10 часов после приема Фамотидина в дозе 20 мг., не превышать суточную дозу 40 мг.
 - ATV/r 300/100 за 2 часа до или не менее 10 часов после приема Фамотидина в однократной дозе 40 мг.,
 - **Пациенты, получавшие ранее лечение**
 - ATV/r 300/100 за 2 часа до или не менее 12 часов после приема Фамотидина в однократной суточной дозе 40 мг.
 - ATV/r 300/100 одновременно, за 2 часа до или не менее 10 часов после приема Фамотидина в дозе 20 мг. 1 или 2 раза в день
 - **ATV/r 400/100 мг. при совместном приеме с Фамотидином и Тенофовиrom**

Дозирование при нарушении функции печени



Пациенты с печеночной недостаточностью: следует соблюдать осторожность при назначении препарата Реатаз® без ритонавира пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Применение препарата Реатаз® в комбинации с ритонавиром у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому данную комбинацию не следует применять у этих пациентов.



**Пациенты,
страдающие хроническими
заболеваниями почек**

Заболевания почек у ВИЧ-положительных пациентов

- Почечная патология – это серьезное осложнение

ВИЧ-инфекции¹

- При обзорном обследовании 3439 пациентов с ВИЧ распространенность хронической болезни почек (ХБП) составила 2,4%²
- Среди госпитализаций, связанных с ВИЧ, частота острой почечной недостаточности возросла в 2003 году (6,0%) по сравнению с 1995 годом (2,9%)³
- Спектр почечной патологии при ВИЧ чаще всего включает¹
 - ВИЧ-ассоциированную нефропатию (ВИЧАН)
 - лекарственную нефропатию
 - заболевания почек, связанные с сопутствующими состояниями, такими, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, коинфекция вирусами гепатитов.

1. Gupta et al. Clinical Infectious Disease 2005;40:1559–85.

2. Campbell et al. HIV Med 2009;10:329–36.

3. Wyatt et al. AIDS 2006;20:561–5.

ИП повышают концентрацию тенофовира в плазме крови при совместном приеме, при этом возрастает нефротоксичность

- Тенофовир выводится преимущественно почками
- Хотя ИП метаболизируются в печени, они вызывают повышение концентрации TDF в плазме крови при совместном приеме¹

Данные о влиянии совместного приема ИП + TDF в дозе 300 мг 1 р/д на фармакокинетику тенофовира в плазме крови (клиническая оценка взаимодействия лекарственных препаратов)¹

ИП	Доза (мг)	% Изменения AUC	% Изменения C _{max}
ATV/r	300/100 1 р/д	↑37	↑34
LPV/r	400/100 2 р/д	↑32	↑15
DRV/r	300/100 2 р/д	↑22	↑24
SQV/r	1000/100 2 р/д	↑14	↑15
TPV/r	500/100 2 р/д	↔	↓23
TPV/r	750/250 2 р/д	↔	↓38
FPV/r	700/100 2 р/д	↔	↓18
FPV	1400 2 р/д	↓15	↓25

↔ не выявлено статистически значимых изменений, ↑ повышение или ↓ снижение концентрации TFV в плазме крови.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек

		oСКФ ⁽ⁱ⁾ (мл/мин)				Гемодиализ	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
НИОТ							
ABC	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется	Коррекция дозировки не требуется			
ddI ⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 кг	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	> 60 кг: 100 мг в сутки		
	< 60 кг	250 мг каждые 24 ч	125 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч	< 60 кг: 75 мг в сутки		
d4T	> 60 кг	30 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 12 ч	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 24 ч	15 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)	
	< 60 кг	40 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 12 ч	20 мг каждые 24 ч	20 мг каждые 24 ч	20 мг каждые 24 ч, П/Д ^(iv)	
FTC		200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч	200 мг каждые 96 ч	
3TC		300 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	100 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 мг каждые 24 ч ⁽ⁱⁱⁱ⁾ П/Д ^(iv)	
TDF ^(vii)		300 мг каждые 24 ч	300 мг каждые 48 ч	Не рекомендуется.	Не рекомендуется.	300 мг каждые 7 дней, П/Д ^(iv)	
				(300 мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	(300 мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)		
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч	
ABC/3TC	Использовать препараты по отдельности						
ZDV/3TC							
ZDV/3TC/ABC							
FTC/TDF		каждые 24 ч	каждые 48 ч	Использовать препараты по отдельности			
ННИОТ							
EFV		600 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется				
ETV		200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				
NVP		200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				

	oСКФ ^{III} (мл/мин)				Гемодиализ
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
ИП					
ATV/r	300/100 мг каждые 24 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v,vi)			
DRV/r	800/100 мг каждые 24 ч 600/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
FPV/r	700/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
LPV/r	400/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
SQV/r	1000/100 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
TPV/r	500/200 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v)			
Другие АРТ					
RAL	400 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется ^(v) (дозировка после диализа ^(iv))			
FTC/TDF/COBI/EVG	Не начинать, если oСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если oСКФ <50 мл/мин.			
Маравирик: принимаемый одновременно, без ингибиторов CYP3A4 ^(viii)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется			
Маравирик: принимаемый одновремен-	если oСКФ <80 мл/мин: 150 мг каждые 24 часа ^(viii) , но: если назначается совместно с FPV/r, то 150 мг каждые 12 часов.				

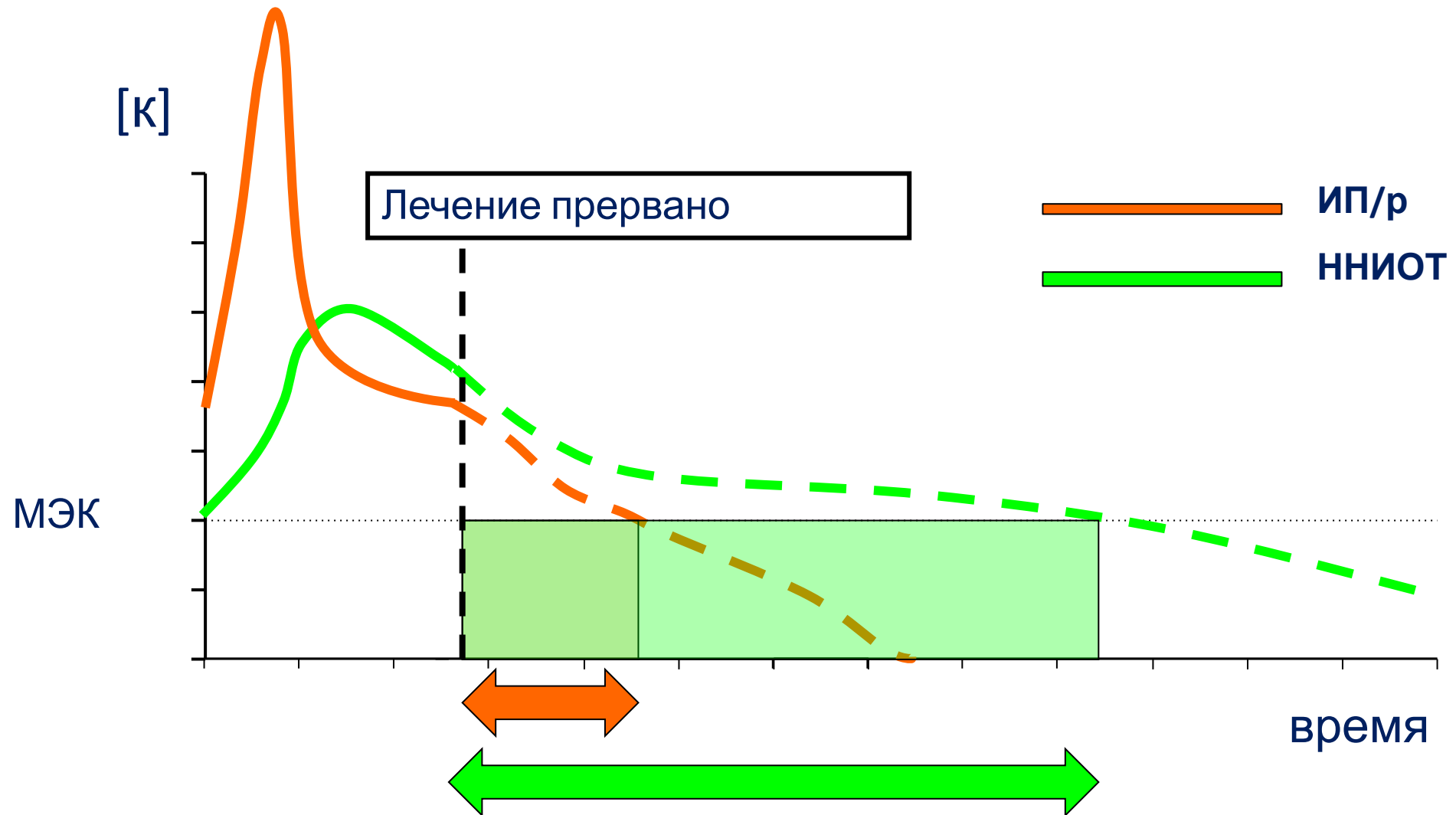
Дозирование Реатаза при нарушении функции почек

- С мочой выводится только 7% неизмененного Атазанавира
- Коррекции дозы для пациентов НЕ НАХОДЯЩИХСЯ на гемодиализе НЕ ТРЕБУЕТСЯ
- Для «наивных» пациентов на гемодиализе рекомендуется только в комбинации с ритонавиром в дозе 300/100
- Для «опытных» пациентов, получающих гемодиализ, Реатаз НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ



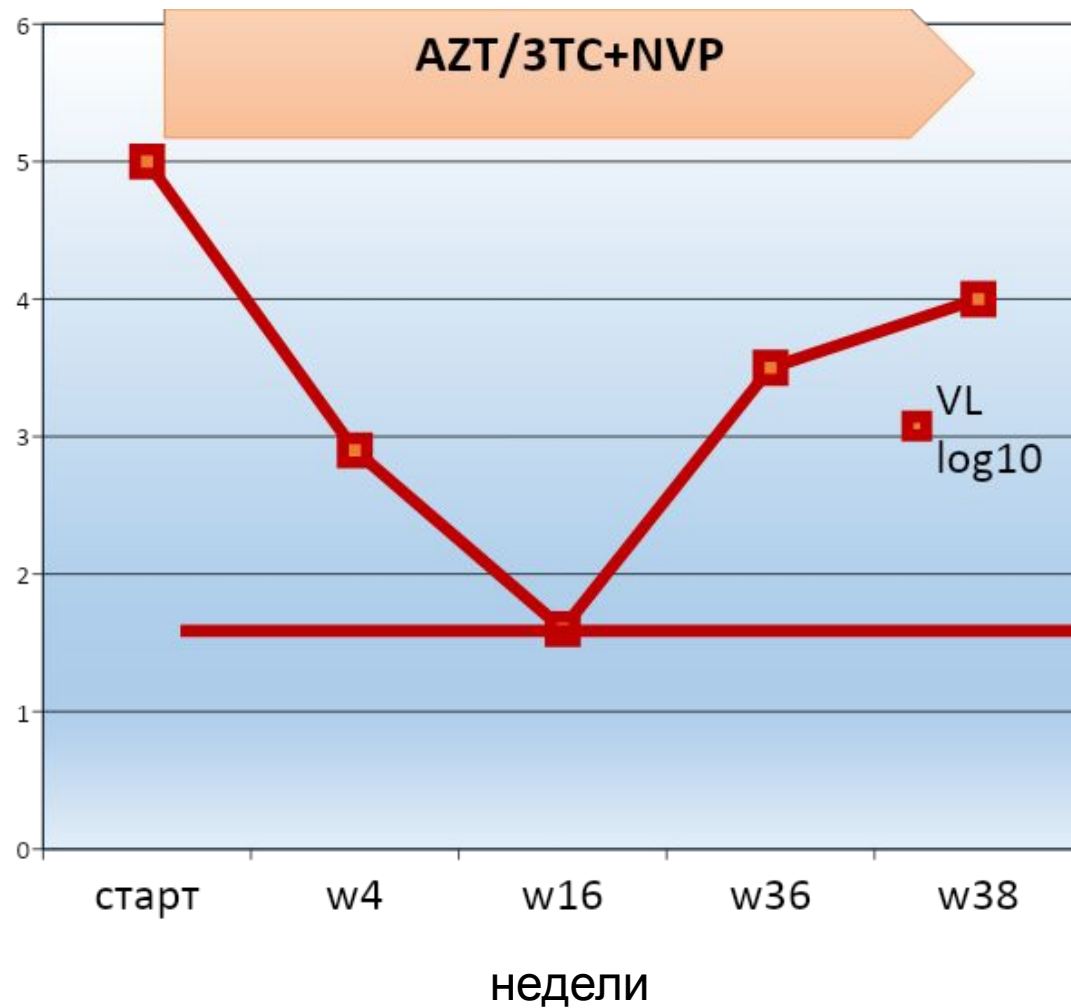
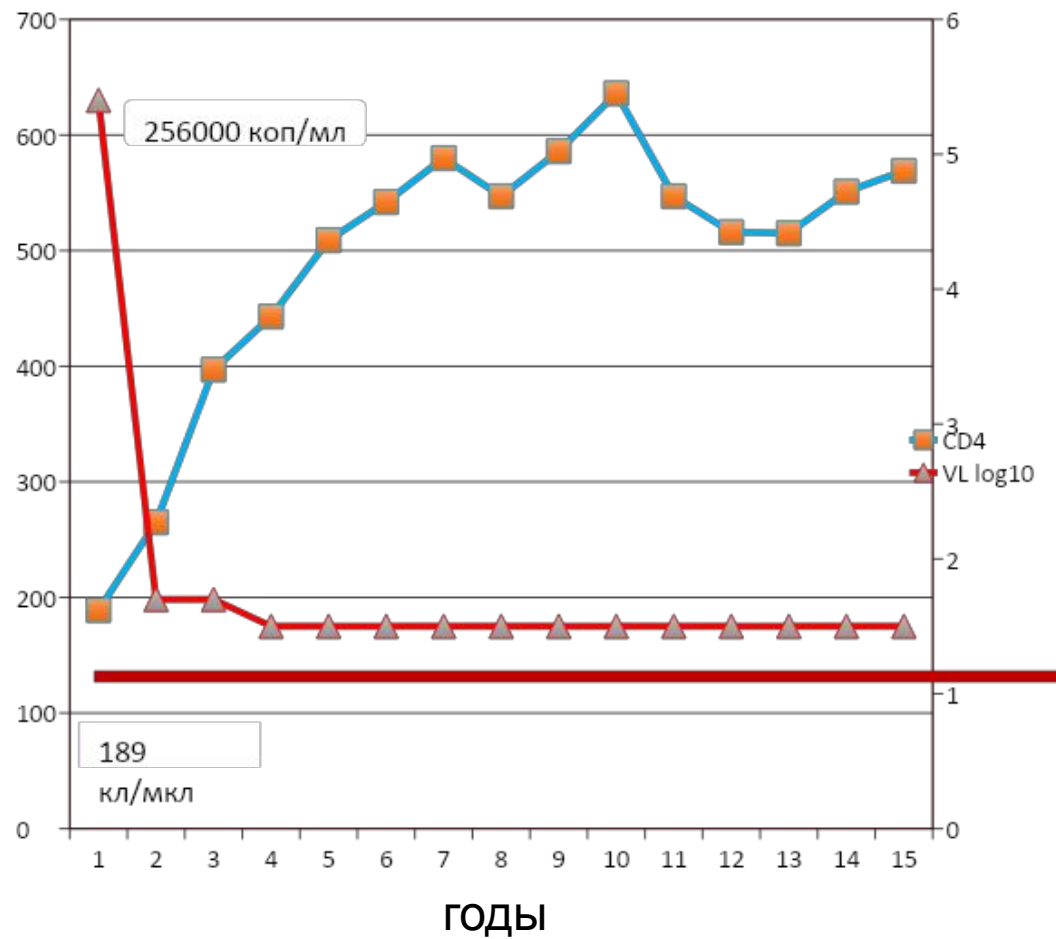
Пациенты с предполагаемой недостаточной приверженностью к АРВТ

Сравнительная характеристика периодов полувыведения ИП/р и ННИОТ

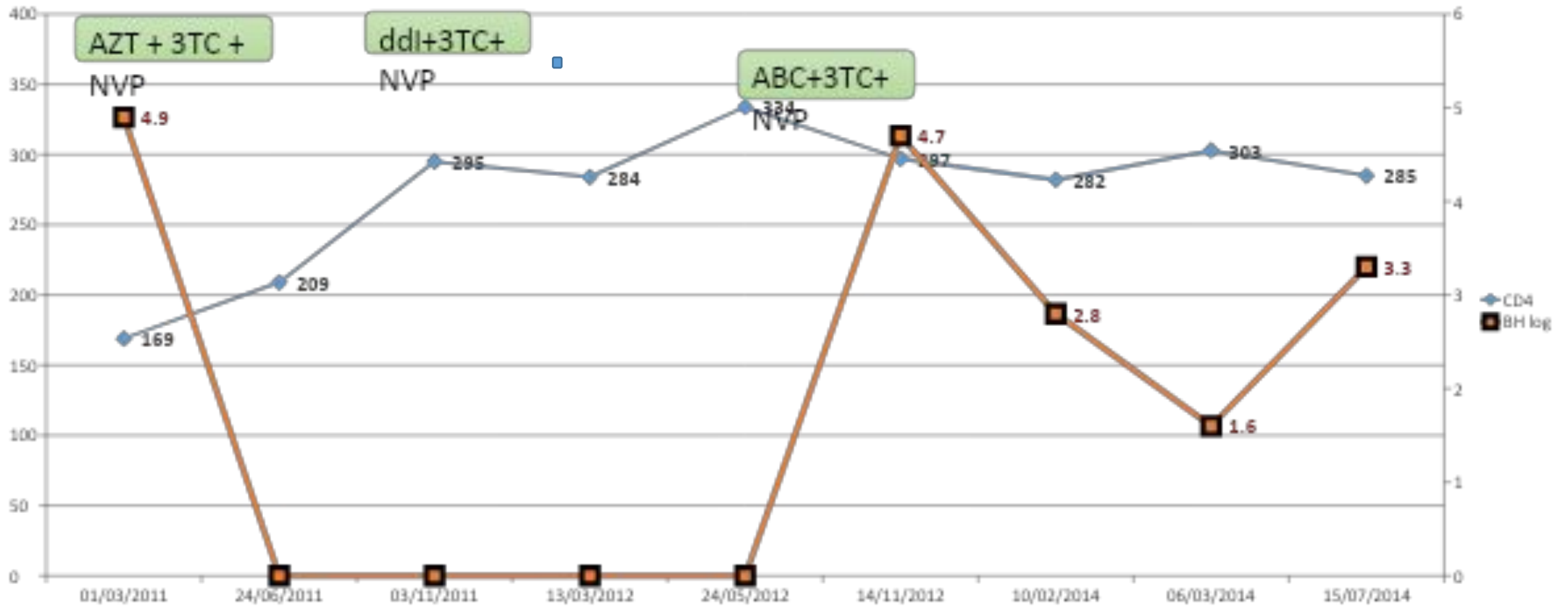


К- концентрация в плазме; МЭК – минимальная эффективная концентрация

Пациенты, получающие схему с ННИОТ, разной степени приверженные к АРВТ



Динамика CD4 лимфоцитов и РНК ВИЧ



Переключение

ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ СХЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИЕЙ

1

2

3

4

5

6

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ СУПРЕССИЯ

2015: Use of PI/r + 3TC (maintenance)

TDF/FTC/ATV/r
£5412/year



BMS ATV/r



Gilead TDF/FTC

ATV/r + 3TC
£2496/year



BMS ATV/r



Generic 3TC

Same switch for
LPV/r and DRV/r



Несмотря на все существующие сегодня трудности необходимо стремиться к индивидуализированной АРТ с учётом сопутствующих заболеваний, образа жизни и особенностей пациента для достижения долгосрочного контроля над ВИЧ и удержания пациента на терапии

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

