

Рабочее совещание

пидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и разработка комплексных подходов к профилактическим мероприятиям»

Антиретровирусная терапия в современных условиях

Сизова Наталия 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 APBT

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 работника 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
		Р	аннее 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
		Упр	ощение режим	ia		
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 APBT первого ряда

	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные препараты	TDF или ABC + FTC или 3TC	$HHИОТ - EFV$ или RPV^1 ИП - ATV/r^1 или DRV/r^1 или LPV/r^1 ИЛ – DTG^1 , RAL^1
Альтернативные препараты	ФАЗТ или ZDV + FTC или 3TC	ATV или FPV/r или FPV или SQV/r
Приемлемые препараты	d4T или ddI + FTC или 3TC	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 СD4+-лимфоцитов.</p>
- □ 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 исключающие рождение ребенка на фоне APT

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

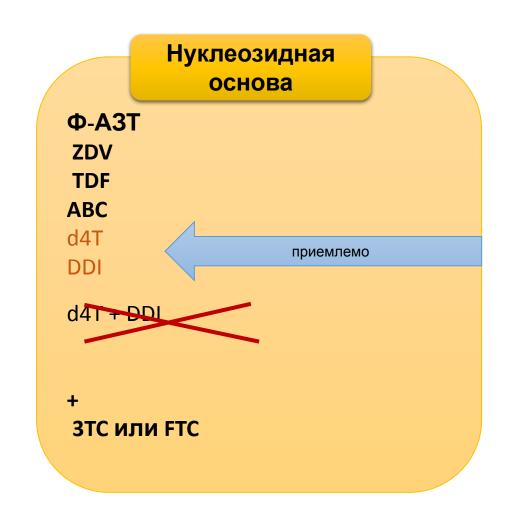
Среди женщин, вставших на учет в 2013-2014г.г.

- 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

Женщины детородного возраста, не исключающие рождения ребенка на фоне APBT и беременным





АРВ препараты и оральные контрацептивы: **ФК** взаимодействие

АРВ препарат	Эффект на AUC ЭЭ*	Комментарий из инструкции по куменснию вы
EFV		Должны всегда использоваться барьерные метор 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
	7	

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

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

^{*}ЭЭ = этинилэстрадиол, эстрагеновый компонент оральных контрацептивов, AUC – площадь под кривой концентрация-время

ПРИКАЗ от 30 августа 2012 г. N 107н

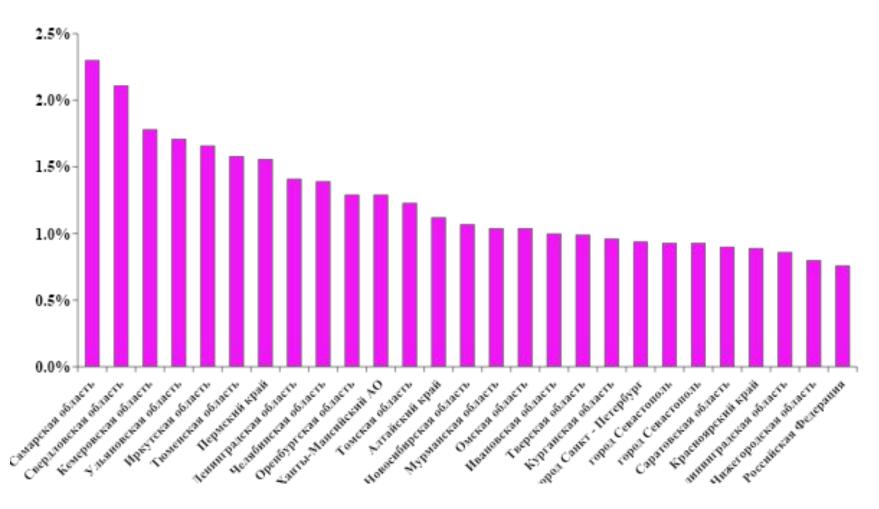
О ПОРЯДКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ОГРАНИЧЕНИЯХ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

- 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 (2A, 2Б, 2В) рекомендуется отсрочить использование ВРТ до перехода заболевания в субклиническую стадию (стадия 3). Женщинам в стадии вторичных заболеваний (4A, 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 окончанию I триместра беременности
- При BH > 100000 и/или стадии первичных проявления ВИЧ начать APBT вне зависимости от срока гестации
- При сроке гестации 13-28 недель начать APBT как можно раньше после получения результатов обследования ОАК, ВН, СД4
- При сроке гестации больше 28 недель начать APBT как можно скорее не дожидаясь результатов определения BH и CD4

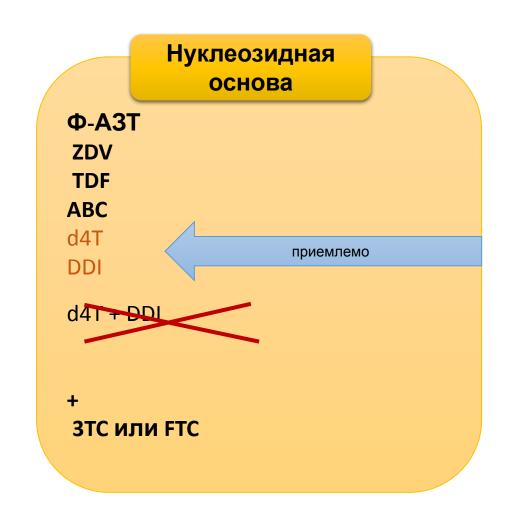
Беременность наступила у женщины не получающей АРВТ и нуждающейся в лечении

• Начать APBT сразу после выявления показаний к лечению, независимо от сроков гестации

Беременность наступила у женщины, получающей АРВТ

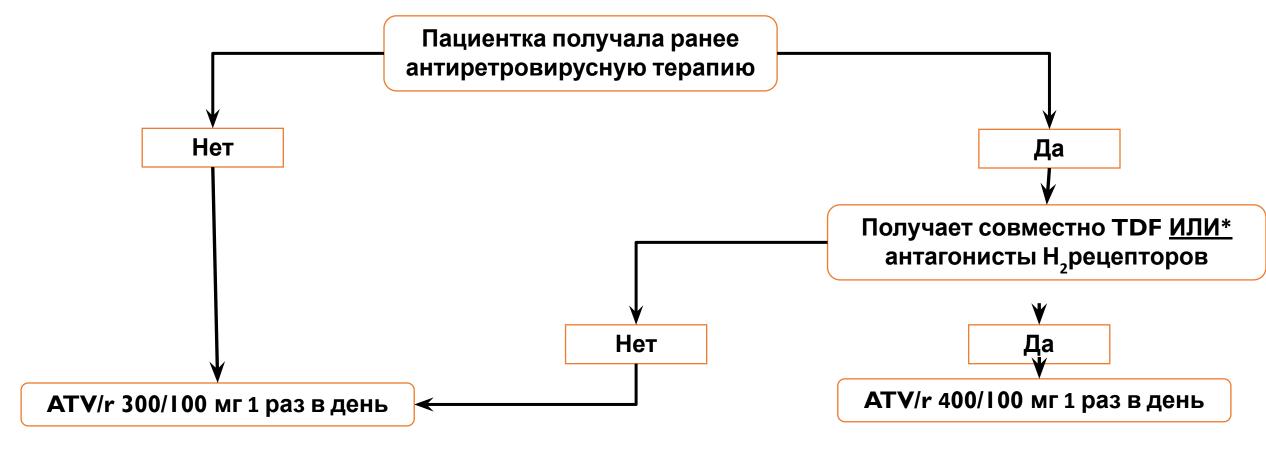
- Продолжить текущую схему APBT, если она эффективна, безопасна и хорошо переносится
- Не отменять АРТ в 1 триместре
- Если в схему входят препараты не рекомендованные, недостаточно изученные, вопрос о замене решается индивидуально
- При выявлении вирусологической неэффективности выполнить тест на резистентность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

Женщины детородного возраста, не исключающие рождения ребенка на фоне APBT и беременным





Дозирование у беременных женщин



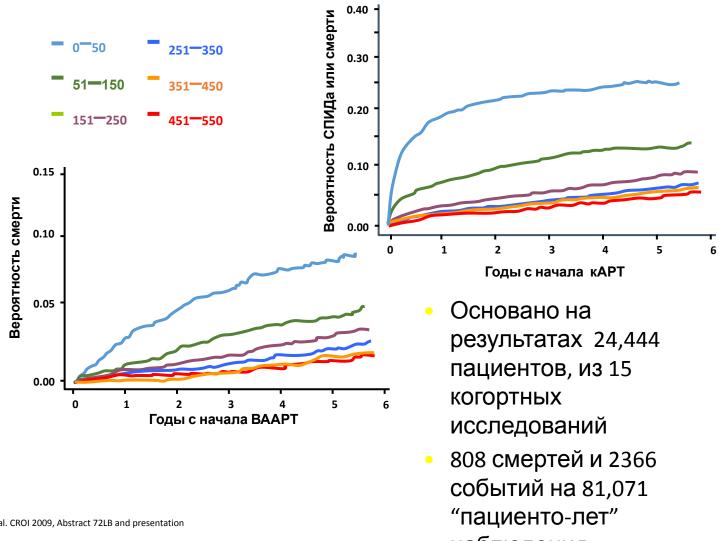
Реатаз® должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода

Данных по одновременному приему Реатаза, TDF и антагонистов H_2 рецепторов у беременных женщин, ранее получавших терапию недостаточно

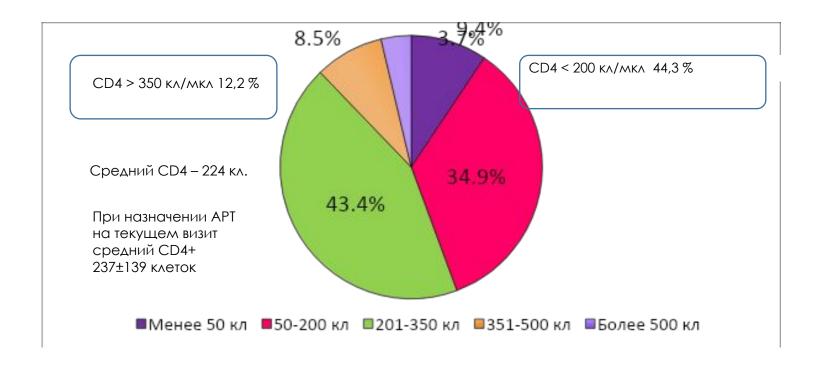


Пациенты с низким уровнем CD4 - лимфоцитов (< 50 клеток/мкл)

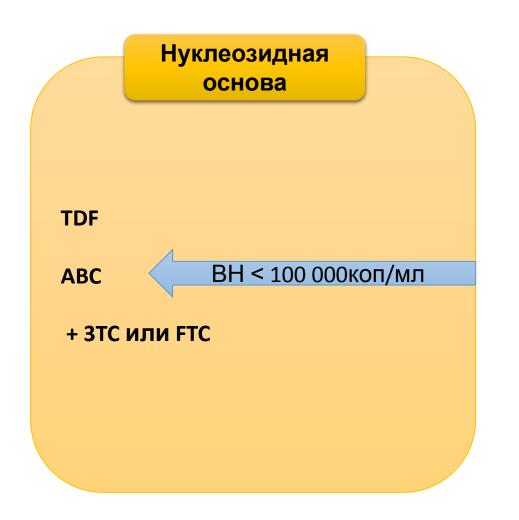
Прогноз у пациентов с поздно установленным диагнозом



Количество CD4-лимфоцитов при начале APBT

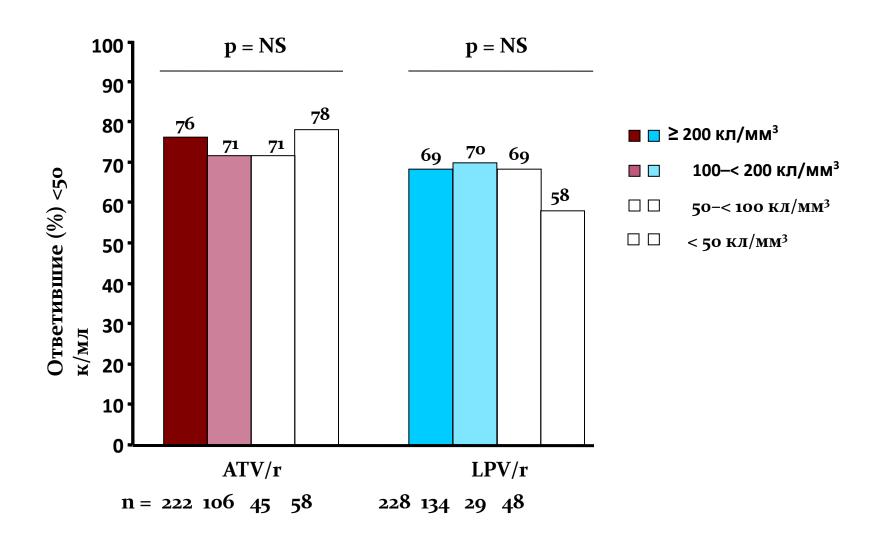


Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем CD4+-лимфоцитов.





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	

• Абсорбция ATV зависит от рН

- Растворимость ATV зависит от рH, и его абсорбция □ при более высоких значениях рH
- ИПП (напр. омепразол) подавляет секрецию кислоты и □ рН в желудке
- Омепразол \square 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 иследование 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

w.hiv-druginteract I.Agarwala S, et al. CROI, 2005 (Реферат 658); 2. Luber A, et al. 7th IWCPHT, 2006 (Реферат 56), В Уна на Веристика препарата; 4. Eley T, et al. 8th IWCPHT, 2007 (Реферат 66)

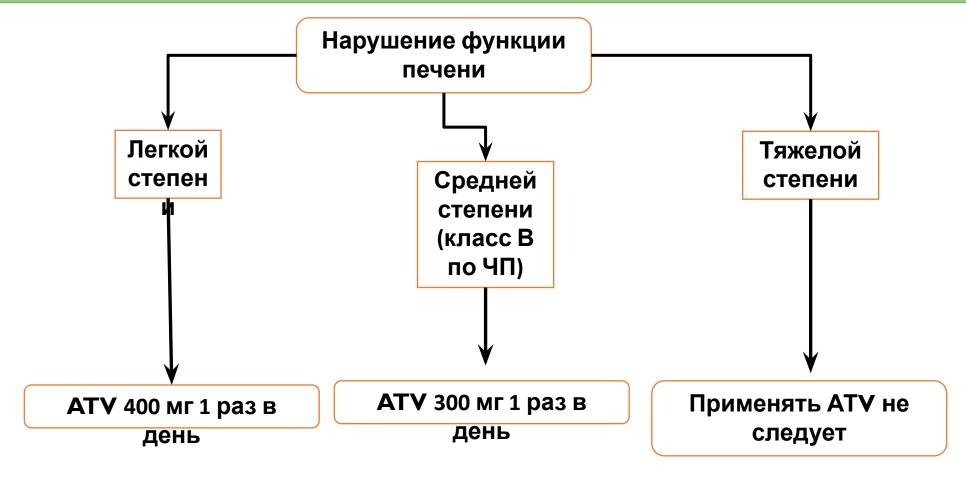
ATV и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

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

Фа су	амо бъе	тидин несколько 🗆 уровень ATV у здоровых ектов ¹
		иотидин 40 мг 2 р/сут: □ AUC ATV на 21% и □ Cmin на 28% фект фамотидина меньше при приеме 40 мг 1 р/сут или 20 мг 2 /Т
		□ AUC ATV на 4-12% и □ Cmin на 18-23%
		При применении других антагонистов Н2-гистаминовых
		рецепторов ожидаются аналогичные результаты
Ук	аза	ния инструкции по применению
	Па	циенты, 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.,
	Па	циенты, 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 Тенофовиром

I. Agarwala S, et al. 14th CROI, 2007: (Реферат 568); 2. Реатаз – краткая характеристика препарата; 3. McNicholl IR, et al. 8th ICDTH, 2006: (Реферат Р284) www.ons.org

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 BИЧ-инфекции 1
 - 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 С _{тах}
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	\leftrightarrow	↓23
TPV/r	750/250 2 р/д	\leftrightarrow	↓38
FPV/r	700/100 2 р/д	\leftrightarrow	↓18
FPV	1400 2 р/д	↓15	↓25

^{1.} Adapted from Tong et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3498–504.

Модификация доз антиретровирусных препаратов при нарушениях функции почек

		оСКФ() (мл/мин)					
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	Гемодиализ	
ниот							
ABC	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дози- ровки не требуется	Коррекция дози- ровки не требуется	Коррекция дози- ровки не требуется			
ddl ⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 24 ч	150 мг каждые 24 ч	> 60 KT: 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 (v)	
	< 60 кг	40 мг каждые <u>12</u> 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	
зтс		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)				Не рекомендуется.	Не рекомендуется.		
		300 мг каждые 24 ч	300 мг каждые 48 ч	(300 мг каждые 72-96 ч., если нет альтернатив)	(300 мг каждые 7 дней, если нет альтернатив)	300 мг каждые 7 дней, П/Д ^(iv)	
ZDV		300 мг каждые 12 ч	Коррекция дози- ровки не требуется		100 мг каждые 8 ч	100 мг каждые 8 ч	
ABC/3TC	î						
ZDV/3TC	i i		Использо	вать препараты по от	дельности		
ZDV/3TC/ABC	<u> </u>						
FTC/TDF		каждые 24 ч	каждые 48 ч Использовать препараты по отдельности			дельности	
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				

	oCl	Гомодиодио				
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	Гемодиализ	
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 тр	ебуется ^(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 оСКФ <70 мл/мин.	Прервать, если оСКФ <50 мл/мин.				
Маравирок: принима- емый одновременно, без ингибиторов СҮРЗА4 (Ⅷ)	300 мг каждые 12 ч	Коррекция дозировки не требуется				
Маравирок: прини- маемый одновремен-	если оСКФ <80 мл/мин: 150 мг каждые 24 часа ^(viii) , но: если назначается совместно с FPV/г, то 150 мг каждые 12 часов.					

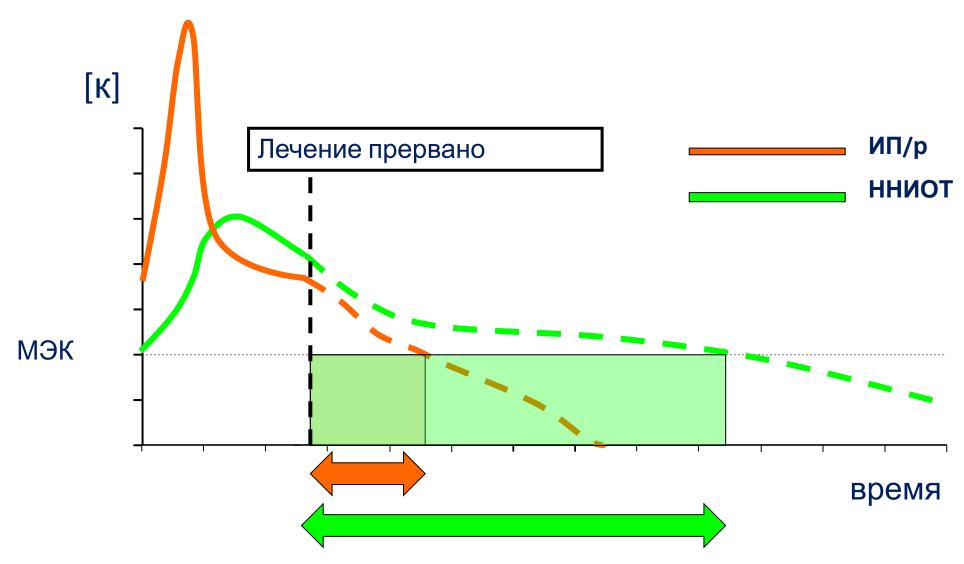
Дозирование Реатаза при нарушении функции почек

- 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

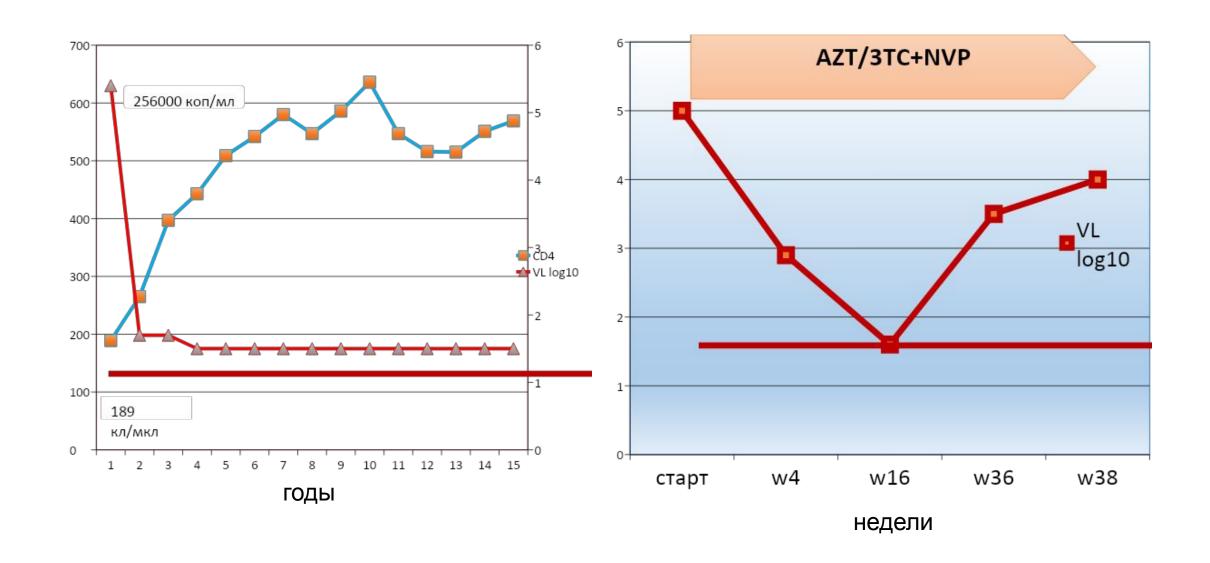


Пациенты с предполагаемой недостаточной приверженность к **APBT**

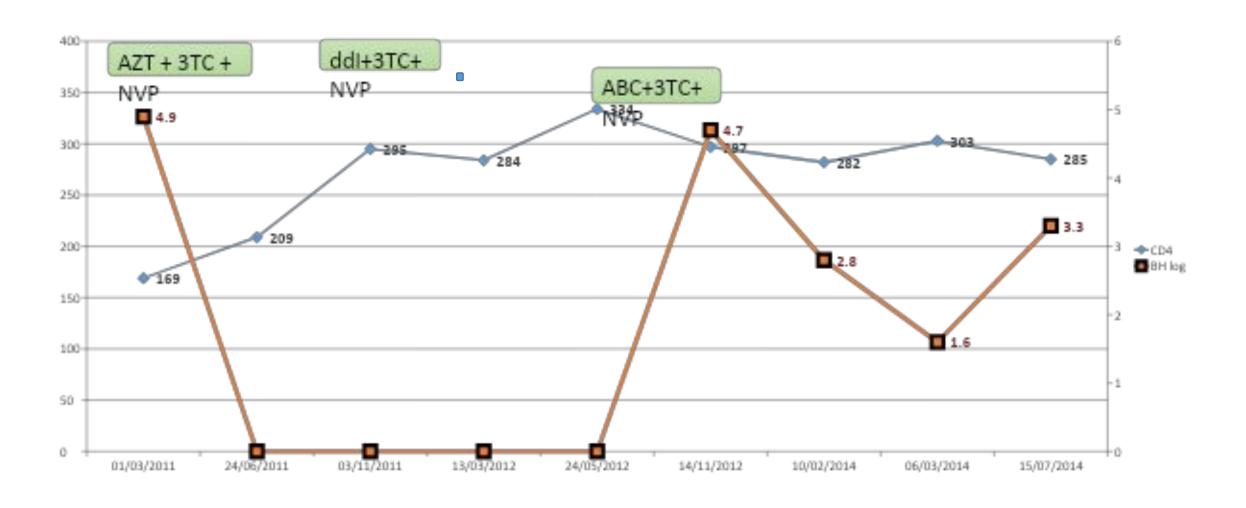
Сравнительная характеристика периодов полувыведения ИП/р и ННИОТ



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



Динамика СД4 лимфоцитов и РНК ВИЧ

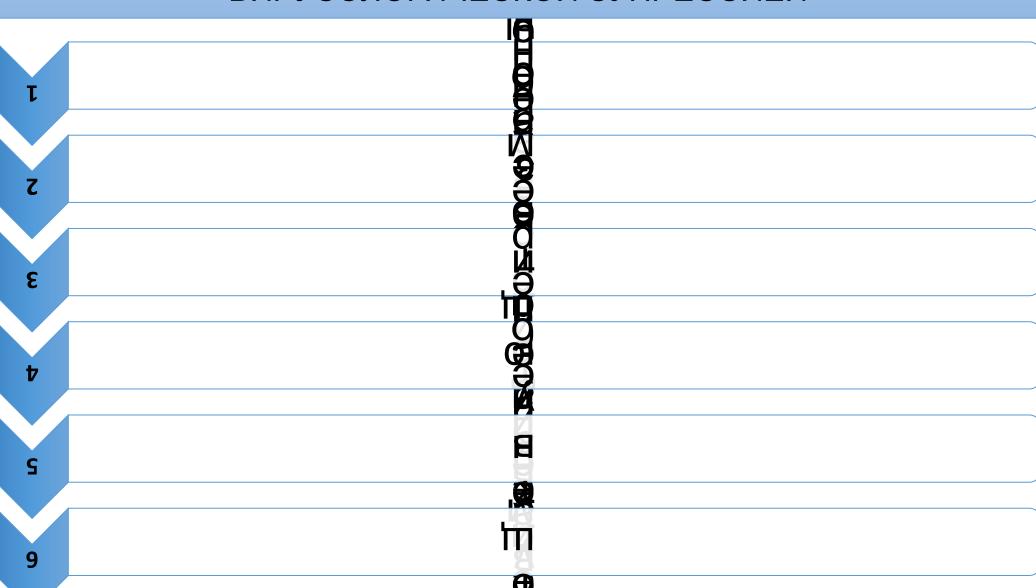


Переключение





ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ СХЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИЕЙ



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

TDF/FTC/ATV/r £5412/year

ATV/r + 3TC£2496/year



BMS ATV/r

Gilead TDF/FTC



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!

