

Новые данные по диагностике, клинике ВИЧ-инфекции и нежелательным явлениям АРВТ

**В. Я. Розенберг
зам. главного врача по медицинской части
ГБУЗ ИОЦ СПИД**

22 апреля 2015 г., Иркутск

ВИЧ-инфекция – «управляемое» заболевание

- **СРОК ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВААРТ, МОЖЕТ УДЛИНЯТЬСЯ ДО 30-40 ЛЕТ;**
- **ВААРТ исключает или резко снижает риск развития вторичных заболеваний;**
- **ВААРТ снижает риск половой передачи ВИЧ на 92%;**
- **Профилактика перинатальной передачи ВИЧ с применением антиретровирусных препаратов может снижать риск заражения ребенка до 0,5-2%**

Важно!

**Каждого пациента необходимо
сразу информировать о
необходимости в будущем
получать ВААРТ!**



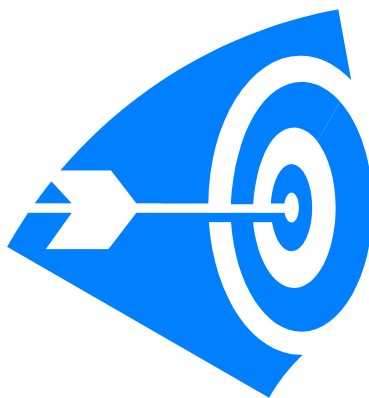
Пациенты с ВИЧ – что мы видим?

5 образов эпидемии

1. «Первичный» пациент
2. «Обычный» пациент
3. «Поздний» пациент
4. Пациент на ВААРТ
5. «Паллиативный» пациент

«Первичный» пациент

**ОБРАЗ:
«Новая жертва»**



«Первичный» пациент – только что взятый на Д-учет

- **Заполнение документации**
- **Установление диагноза**
- **Полноценное обследование**
- **Необходимость психо-социальной адаптации к диагнозу**
- **Налаживание доверительного контакта**

Необходимо проконтролировать



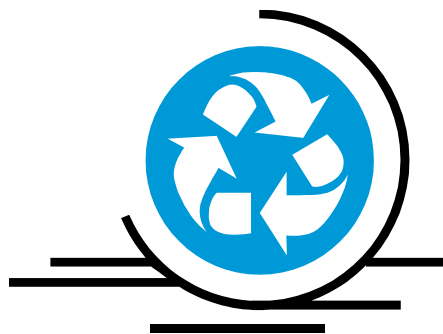
- **Заполнение эпидкарты, согласия на персональную обработку данных, извещения об установлении диагноза ВИЧ-инфекция**
- **Запись в карте о доверенном лице, которое может получать информацию и лекарства для пациента**
- **Отправку экстренного извещения ф. 058/у в Роспотребнадзор**
- **Запись в форме 060/у**
- **Формирование карты диспансерного наблюдения**
- **Отправку документации в ИОЦ СПИД**
- **Обследование по стандарту**

При беседе с пациентом

- **Акцентировать вопросы важности наблюдения на территории проживания / регистрации**
- **Дать уверенность в том, что при необходимости можно дистанционно проконсультироваться со специалистами (в т.ч. ГБУЗ ИОЦ СПИД)**
- **Все «движения» пациента должны быть согласованы с наблюдающим его специалистом**

«Обычный» пациент

**ОБРАЗ:
«от простого к сложному»**



«Обычный» пациент без прогрессии заболевания

- Явка и обследование – в плановом порядке (обычно 2 раза в год)
- Внимание - к деталям (вес, память, общение...)

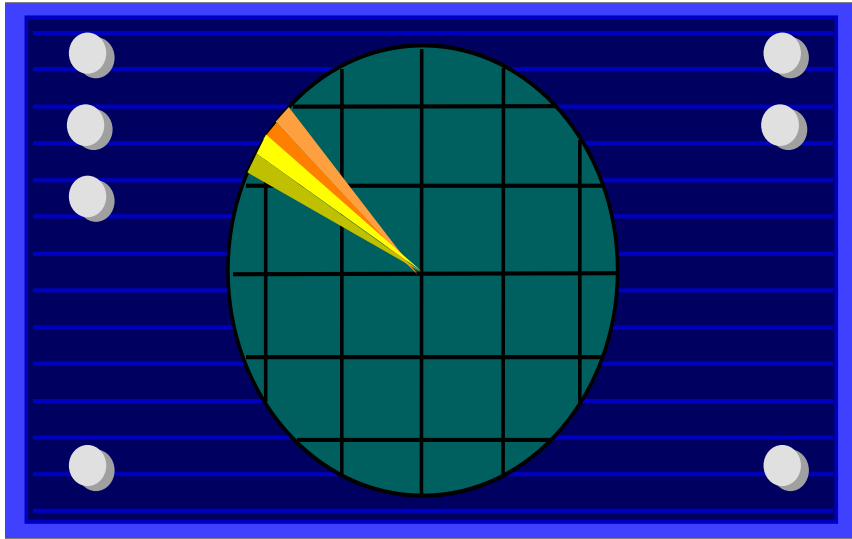
Главное – не пропустить
прогрессирование!

Не забыть!

- **Нормальное самочувствие ничего не гарантирует**
- **Пациент не должен теряться!**
- **Отказ – не повод для снятия с Д-учета!**



Синдром радара



- ☐ **появление пациента**
- ☐ **лечение пациента**
«обнаружить и
устранить»
- ☐ **выписки пациента**
- ☐ **... а затем пациент**
исчезает с
радиолокационного
экрана

«Поздний» пациент

ОБРАЗ: «спасение утопающего»



«Поздний» пациент

только выявлен или явился на прием после долгого перерыва с тяжелым прогрессированием ВИЧ-инфекции (в поздних стадиях), в том числе с содержанием CD4+ менее 350/мкл

- **Подробное обследование, дифдиагностика**
- **Подготовка к АРВТ**
- **Химиопрофилактика туберкулеза (ХП ПТП)**
- **Химиопрофилактика оппортунистических инфекций (ХП ОИ) – при CD4+ менее 200/мкл**

Что такое подготовка к ВААРТ?

- Уточнение наличия регистрации на территории Иркутской области
- Уточнение и повышение приверженности к наблюдению (лечению)
- Дообследование по стандарту с участием всех необходимых специалистов
- Консультация фтизиатра и назначение ПТП для профилактики туберкулеза
- Приглашение доверенного лица и заполнение доверенности на получение препаратов при невозможности пациента приехать за ними

На что обратить внимание!

- Пациент не должен решать проблемы взаимодействия служб!
- При неясной ситуации лучше вначале позвонить, а не отправлять пациента в Иркутск!
- Любую консультацию в ГБУЗ ИОЦ СПИД необходимо согласовывать!
- В ИОЦ СПИД нет стационара!



Пациент на АРВТ

ОБРАЗ: «Бегущий по волнам»



Пациент на АРВТ

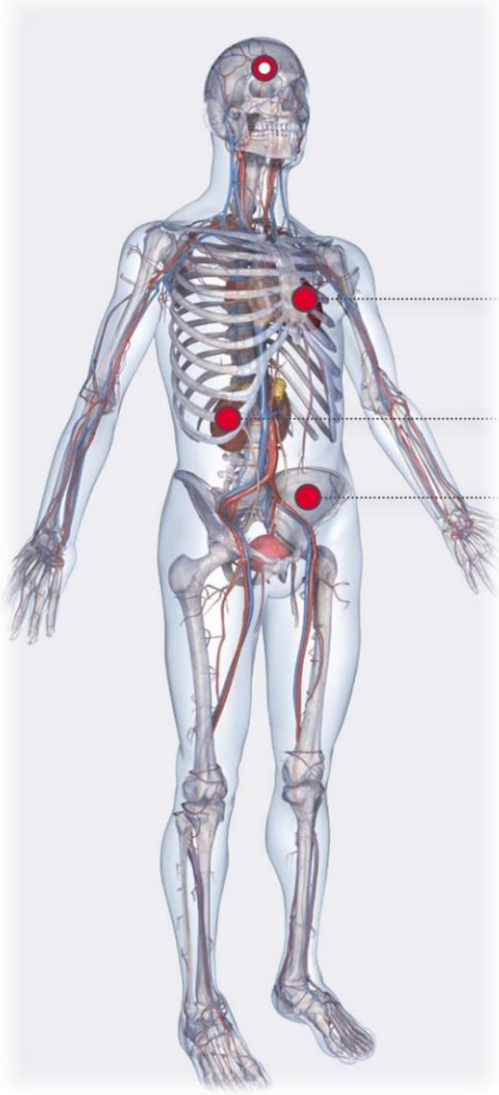
**требует регулярного обследования
для контроля эффективности ВААРТ и
отслеживания побочных эффектов
терапии**

- **Регулярное обследование по стандарту**
- **Контроль эффективности**
- **Внимание к проявлениям возможных
нежелательных явлений АРВТ**

Обратите внимание!

Если пациент более 1 года вовремя и успешно получает АРВТ (РНК ВИЧ < 50 копий/мл), нет клинического прогрессирования и CD4+ стойко выше 200 клеток/мкл, возможно сократить плановое обследование на иммунограмму и вирусную нагрузку ВИЧ до 2 раз в год!

ВИЧ – независимый фактор риска



-ВИЧ – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний^{1,2}

- ВИЧ - независимый фактор риска почечной дисфункции^{3,4}

Функция почечных клубочков нарушена у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов

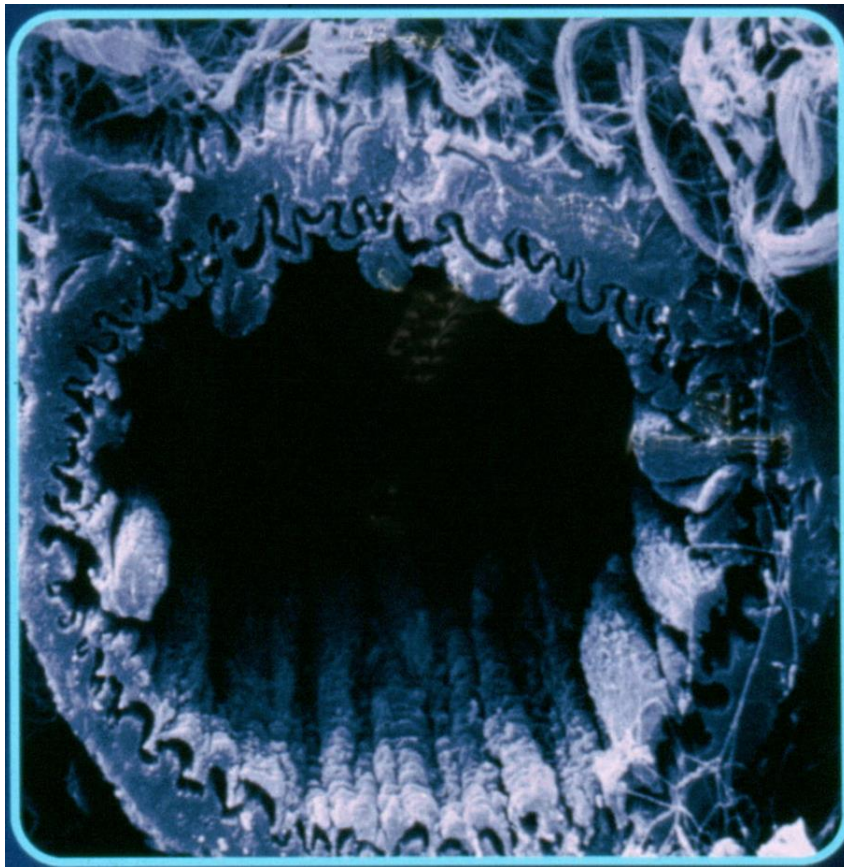
ВИЧ нарушает состояние костной ткани^{5,6}

-Распространенность остеопороза у ВИЧ-инфицированных пациентов в три раза выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции

- Случаи переломов у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин встречаются чаще, чем в ВИЧ-негативной популяции

ВИЧ- независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии

Прямое влияние ВИЧ на сосудистую стенку



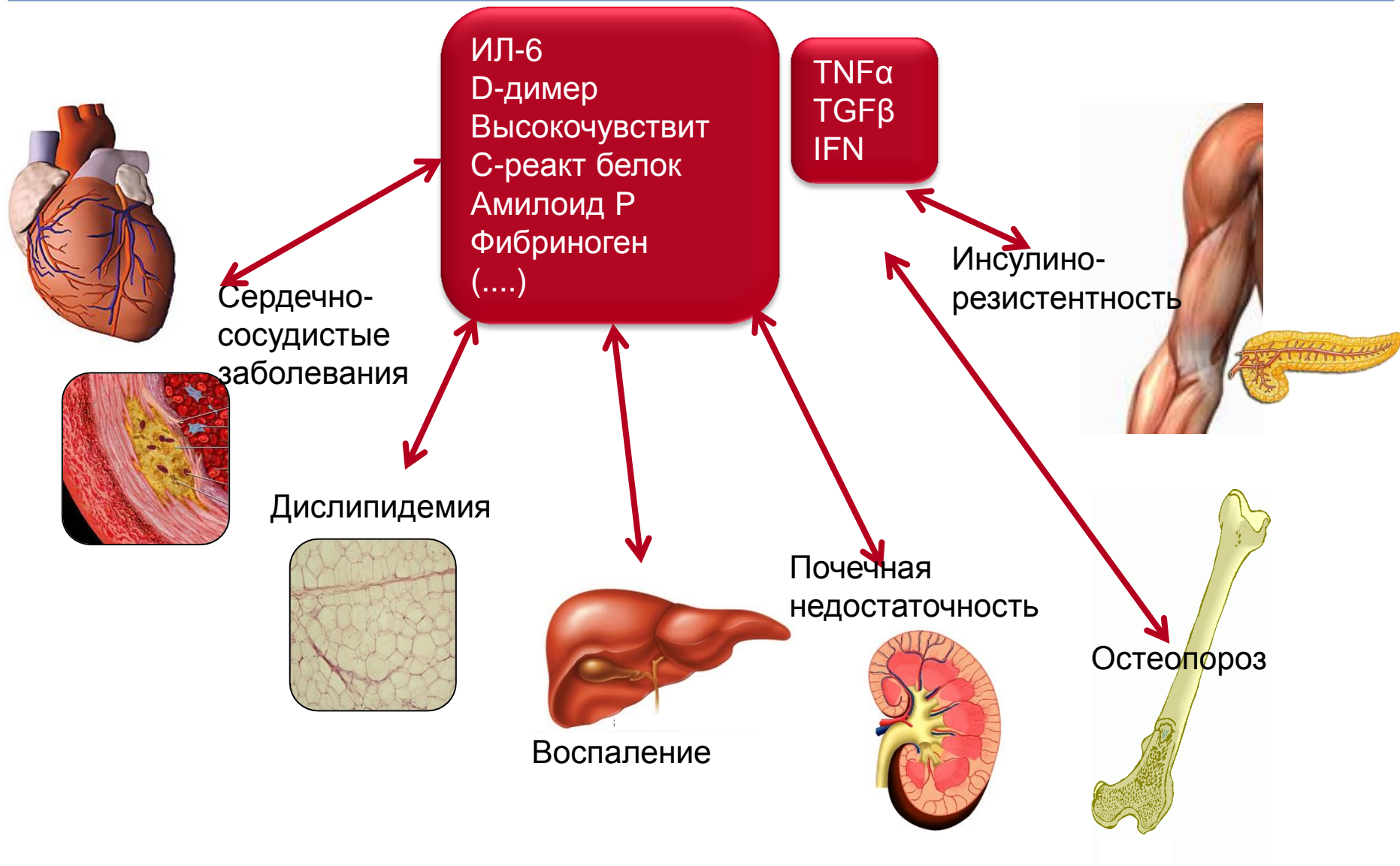
1. Эндотелиальная дисфункция
2. Провоспалительные факторы (СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-6)
3. Изменение коагуляционной активности

Ключевой механизм патогенеза ВИЧ-инфекции

Хроническое воспаление

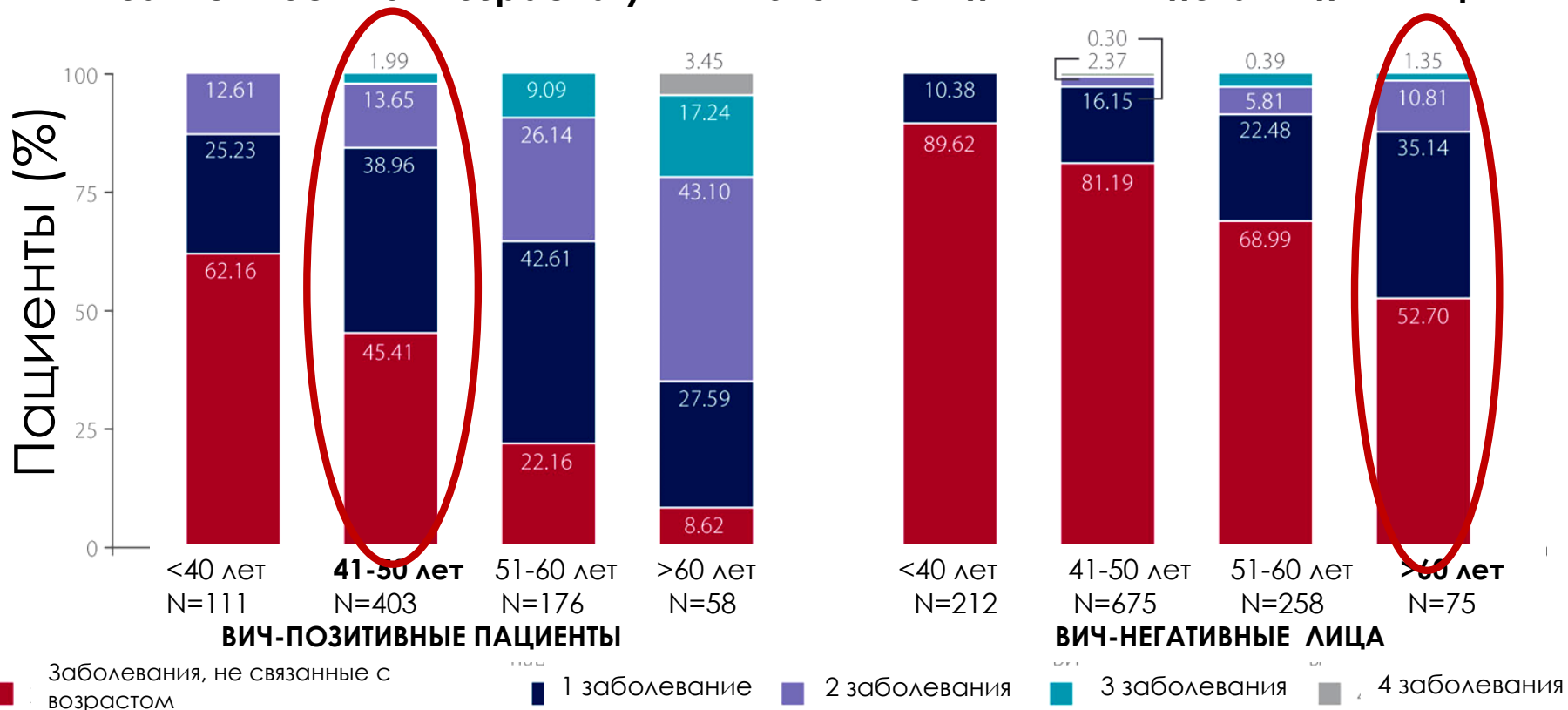


ВИЧ, патологическая активация иммунной системы и хроническое воспаление



ВИЧ-инфицированные пациенты стареют раньше

Распространенность сопутствующих заболеваний
(гипертония, диабет II типа, ССЗ, остеопороз)
в зависимости от возраста у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных лиц¹



Качество жизни

Не связанное со здоровьем

- Образование
- Экономическая безопасность
- Окружающая среда
- Физическая безопасность

Связанное со здоровьем

- Физическое благополучие
- Психологическое благополучие
- Социальное благополучие
- Духовное благополучие

Качество жизни – это комплексная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанная на его субъективном восприятии (ВОЗ, 1996)

Влияние медицинских аспектов на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов

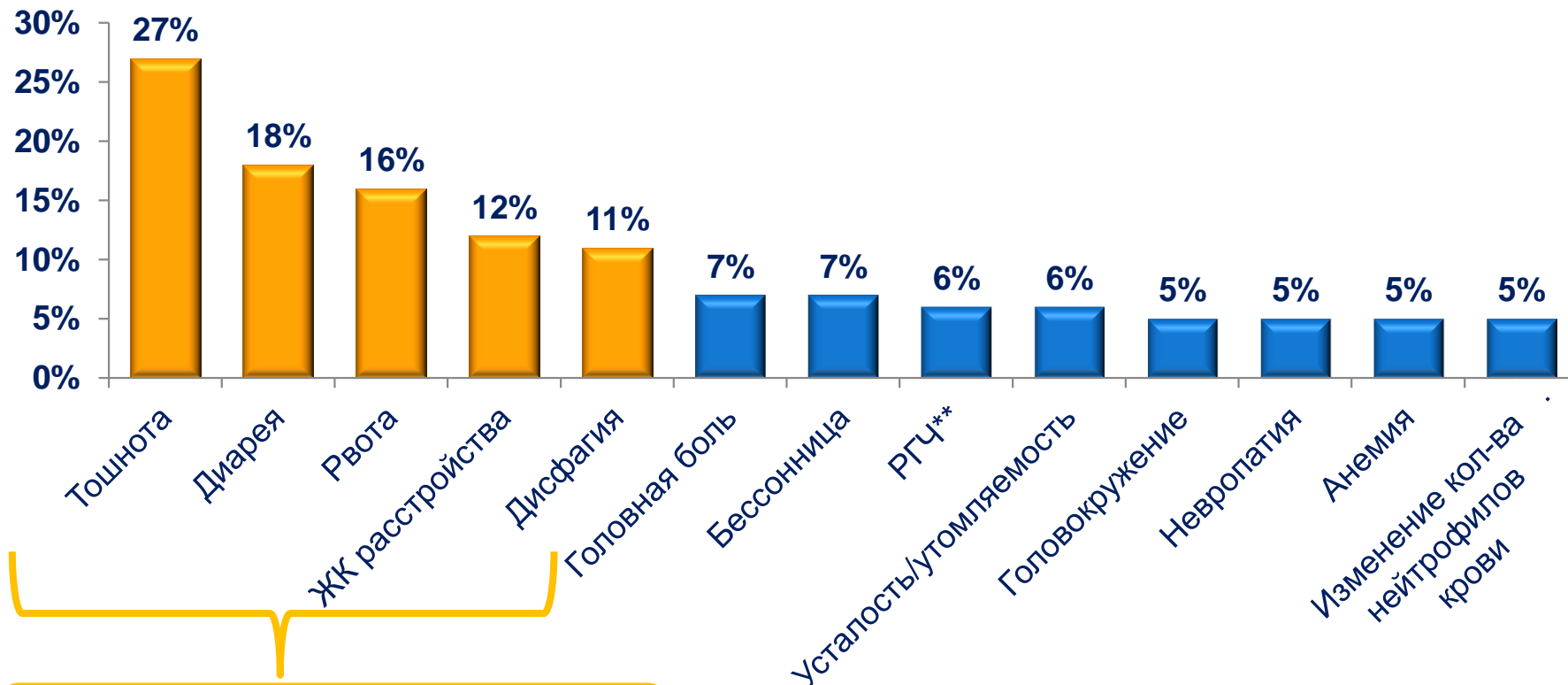
Влияние АРТ^{1,2,3,4}

- ✓ Эффективность терапии (уровень CD4 и вирусная нагрузка)^{14,15}
- ✓ Раннее развитие резистентности
- ✓ Изменение схем антиретровирусной терапии
- ✓ Количество принимаемых таблеток⁵
- ✓ Нежелательные явления антиретровирусной терапии, наиболее часто оказывающие влияние на качество жизни:
 - Со стороны ЖКТ: диарея, желтуха^{1,6-9}
 - Анемия^{10,11}
 - Липоатрофия^{1,12,13}

¹Robert W.Burgoyne, Darrell H. S. Tan. J. Antimicrob. Chemother. (2008) 61 (3): 469-473. ²Badia X, Podzamczar D, Garcia M, et al. AIDS 1999;13:1727-35. ³Burgoyne R, Rourke S, Behrens D, et al. AIDS Behav 2004;8:151-63. ⁴Carrieri P, Spire B, Duran S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:38-47. ⁵Murri R, Ammassari A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol-1997 Dec. 15;16(5):350-6. ⁶Lubeck DP, Bennett CL, Mazonson PD, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:478-84. ⁷Tramarin A, Parise N, Campostrini S, et al. Qual Life Res 2004;13:243-50. ⁸Snijders F, DeBoer JB, Steenberg B, et al. Impact of diarrhoea and faecal incontinence on the daily life of HIV-infected patients. AIDS Care 1998;10:629-37. ⁹Rachlis A, Gill CJ, Baril J, et al. HIV Clin Trials 2005;6:203-12. ¹⁰Mocroft A, Kirk O, Barton SE, et al. AIDS 1999;13:943-50. ¹¹Volberding P. J Infect Dis 2002;185(Suppl 2):S110-S114. ¹²Blanch J, Rousaud A, Martinez E, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;31:404-7. ¹³Burgoyne R, Collins E, Wagner C, et al. Qual Life Res 2005;14:981-90. ¹⁴Carrieri P, Spire B, Duran S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:38-47. ¹⁵Weinfurt KP, Willke RJ, Glick HA, et al. Med Care 2000;38:404-10

Нежелательные явления, приводившие к прерыванию антиретровирусной терапии

Большинство пациентов прерывают АРТ из-за возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (n=84)



**Нарушения со стороны
желудочно-кишечного тракта**

>1 причины сообщалось каждым пациентом

**Реакция гиперчувствительности

Нарушения, связанные с применением НИОТ

✓ Нейромышечные:

- полинейропатия ddl, d4T
- Миопатия и кардиомиопатия ZDV, ddl

✓ Печеночные:

- стеатоз, молочно-кислый ацидоз все НИОТ (ddl, d4T!)

✓ ЖКТ:

- панкреатиты ddl, d4T (3TC)

✓ Гематологические:

- анемия, нейтропения ZDV (pAZT)
- тромбоцитопения ddl

✓ Почечные:

- Тубулопатия (дисфункция проксимальных канальцев) TDF

✓ Метаболические

- липодистрофия d4T, другие НИОТ

Влияние ингибиторов протеазы ВИЧ на качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией

Достоинства:

1. Хорошо изученная группа АРВП с доказанной долгосрочной эффективностью
2. Высокий барьер резистентности
3. Низкая частота нежелательных реакций со стороны ЦНС

Недостатки:

1. Ограничения по причинам:

- Приема с пищей (**ATV, DRV, SQV**)
- Нагрузки таблетками (**SQV**)
- Кратности приема
- Совместного приема с ритонавиром

2. Лекарственные взаимодействия:

- С рецептурными средствами
- С безрецептурными средствами (влияющие на кислотность желудка – **ATV, SQV**)

3. Нежелательные реакции:

Влияние на липидный профиль (все)

Гипербилирубинемия, желтуха (**ATV, IDV**)

Диарея (все)

Сыпь (все)

Нефролитиаз, риск развития хронических заболеваний почек (**IDV, ATV, LPV/r**)

Нарушение проводимости миокарда (**ATV, SQV, LPV/r**)

Частота развития диареи, связанной с приемом АРВТ

Класс АРВП	Частота развития диареи, % ¹
ИП <ul style="list-style-type: none">▪ LPV/RTV 2 раза в сутки▪ ATV/RTV▪ DRV/RTV▪ FPV/RTV 2 раза в сутки	7-28 2-3 9-14 12-15
ННИОТ <ul style="list-style-type: none">▪ EFV▪ NVP▪ RPV	3-14 < 1-2 < 2
НИОТ <ul style="list-style-type: none">▪ TDF▪ ABC	9-16 7

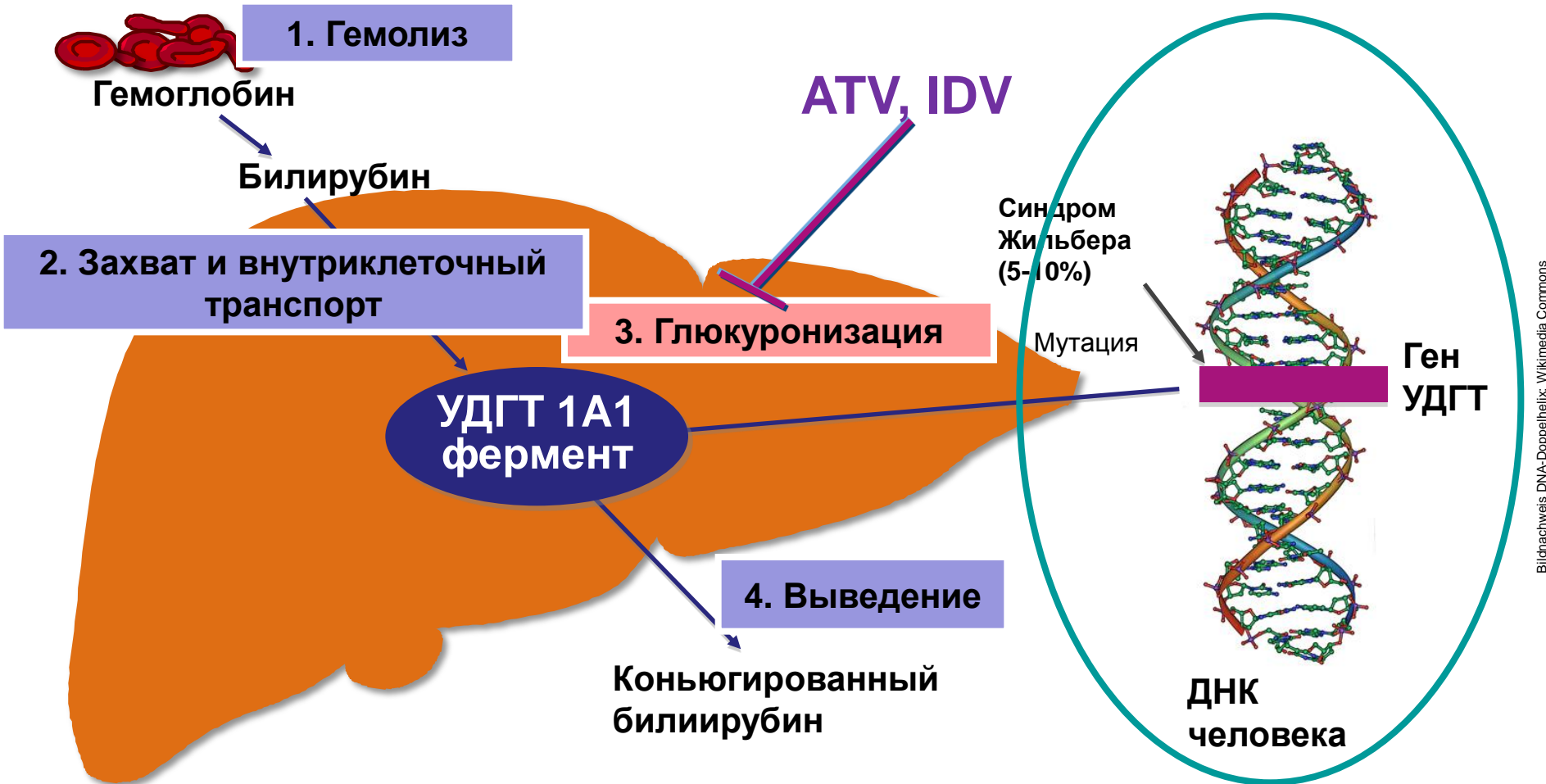
Диарея является серьезным побочным эффектом, ухудшающим качество жизни пациентов, так как она включает в себя 4-6 дополнительных случаев жидкого стула в день по сравнению с исходной частотой²

Частота развития гипербилирубинемии 3-4 ст. на фоне приема различных ИП ВИЧ: данные клинических исследований

Ингибитор протеазы	% пациентов с гипербилирубинемией 3-4 степени ($\geq 2,5$ ВГН)
Атазанавир/р 300/100 мг/сут ^{1,2,3}	39,6-49%
Атазанавир 400 мг/сут ^{4,5}	33-41%
Индинавир 2400 мг/сут ^{6,7}	6-26%
Лопинавир/р 800/200 мг/сут ¹	<1%
Фосампренавир/р 1400/100 мг/сут ³	0

1. Molina J. et al. J Acquir Immune Defic Syndr. Volume 53, Number 3, March 1, 2010. 2. Johnson M. et al. AIDS. 2005;19:685-94. 3. Smith K. et al. AIDS Research and Therapy 2008, 5:5. 4. Sanne I. et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;32:18-29. 5. Squires K. et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36:1011-9. 6. Gulick R. et al. N Engl J Med. 1997;337:734-9. 7. Hammer S. et al. N Engl J Med. 1997;337:725-33.

Обмен билирубина



УДГТ, уридин дифосфат-глюкорозил трансфераза

Modified from: Soriano et al. AIDS 2008; 22(1): 1-13.

Чего боимся при приеме ННИОТ

- Гепатотоксичность
- Поражение кожи, сыпь
- Нейротоксичность (эфавиренз)
- Нарушения работы ЖКТ (эфавиренз – редко)

ASTG- критерии гепатотоксичности

	АЛТ / АСТ	Билирубин
Степень 1	1,25-2,5 x ВГН	1,1-1,5 x ВГН
Степень 2	2,6-5,0 x ВГН	1,6-3,0 x ВГН
Степень 3	5,1-10,0 x ВГН	3,1-5,0 x ВГН
Степень 4	>10 x ВГН	>5 x ВГН

} Тяжелая
степень

Режимы, включающие эфавиренз (стокрин, регаст)

Достоинства

- Большой опыт применения; большой объем накопленных данных
- Текущий «золотой стандарт» кАРТ
- Высокая эффективность, пока не превзойденная другими препаратами при прямом сравнении^{1,2}
- Длительный период полувыведения
- Подходит для применения с противотуберкулезными препаратами

Недостатки

- Низкий генетический барьер резистентности –достаточно одной мутации для развития полной устойчивости ВИЧ³
- Более высокий риск развития устойчивости к НИОТ при развитии устойчивости к EFV (в сравнении с бустированными ИП)^{2,4}
- Влияние на ЦНС⁴
- Тератогенность⁵
- Потенциальные лекарственные взаимодействия (CYP450)⁵

1. Lennox JL, et al. Lancet. 2009;374:796-806.

2. Daar ES, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445-456.

3. Johnson VA, et al. Top HIV Med. 2010;18:156-163.

4. Riddler SA, et al. N Engl J Med. 2008;358:2095-2106.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эфавиренз.

Чего боимся при приеме ингибиторов интегразы

- Диарея
- Тошнота
- Головная боль
- Рабдомиолиз (**RAL - редко**)
- Нарушения работы почек (**DTG, EVG**)

НЯ очень редки

Применение ряда антиретровирусных препаратов может привести к повышению риска развития ХБП

Острая почечная недостаточность

- Острый тубулярный некроз: Didanosine, Stavudine, Tenofovir DF
- Острый интерстициальный нефрит: Abacavir, Indinavir, Ritonavir

Обструкция

- Indinavir- Нефролитиаз; кристаллурия; пиурия; частота нефролитиаза выше в случае бустирования RTV; большинство случаев приводит к отмене терапии
- Atazanavir-случаи нефролитиаза были доложены в течение постмаркетинговых исследований ВИЧ-инфицированных пациентов(7% выводится почками в неизменном виде)

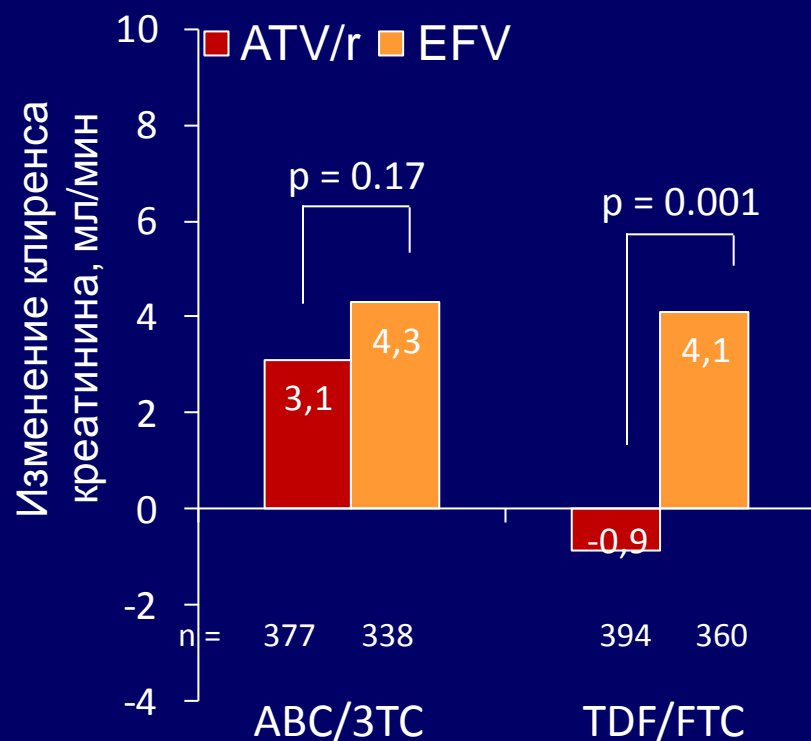
Почечная тубулярная дисфункция

- Tenofovir DF - Почечная тубулярная токсичность в проксимальных отделах; м.б. зависимость от концентрации;

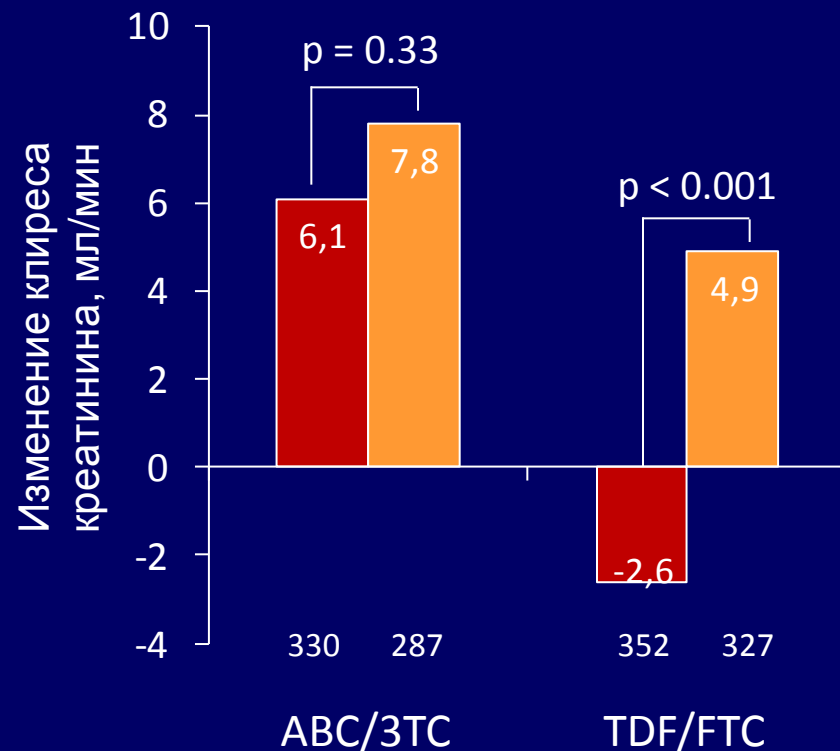
Стадии ХБП

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Поражение почек с небольшим снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)

ACTG 5202: средние показатели клиренса креатинина на фоне приема ATV/r и EFV



Неделя 48



Неделя 96

Daar et al. CROI 2010, pres. 59LB.

Daar et al. Ann Intern Med 2011; 154: 445–456.

EACS 2012

Нарушение функции почек	АРВ препарат	Рекомендовано
<u>Проксимальная тубулопатия</u> 1. протеинурия, соотношение протеин/креатинин, скрининг микроальбуминурии 2. Прогрессия изменения рСКФ 3. Фосфатурия, гипофосфатемия,	Tenofovir	<u>Оценка</u> 1. DEXA сканирование при наличии гипофосфатемии и фосфатурии 2. Оценка проксимальной тубулопатии <u>Обсуждение для прекращения терапии</u> 1. Прогрессия снижения рСКФ 2. Остеопения с подтвержденной фосфатурией
1. Кристаллурия 2. Гематурия 3. Лейкоцитурия 4. Боли в поясничной области 5. Острая почечная недостаточность	Indinavir Atazanavir	<u>Оценка</u> 1. Анализ мочи на кристаллурию 2. УЗИ, КТ почек <u>Обсуждение для прекращения терапии</u> 1. Подтверждение нефролитиаза 2. Периодические боли в пояснице/+ гематурия
<u>Интерстициальный нефрит</u> 1. Прогрессия в снижении рСКФ 2. Протеинурия/гематурия 3. Эозинофилия (ОПН)	Indinavir Atazanavir	<u>Оценка</u> УЗИ почек, консультация нефролога <u>Обсуждение для прекращения терапии</u> Прогрессия снижения рСКФ, другие тесты

Алгоритм обследования при заболеваниях почек для ВИЧ-инфицированных пациентов

Алгоритм обследования при заболеваниях, связанных с ВИЧ-инфекцией, предложенный IDSA*

Первичное посещение:
оценка рСКФ (или клиренса креатинина)
Анализ мочи для выявления
протеинурии

Все показатели в норме

При риске* развития хронического
заболевания почек

?

Ежегодно - определение СКФ и анализ
мочи

Отклонение от нормы

Протеинурия на полоске $\geq 1+$
рСКФ или клиренс креатинина < 60
мл/мин

Оценка протеинурии (соотношение
белок: креатинин)
УЗИ почек
Консультация нефролога

*Факторы риска развития хронического заболевания почек: принадлежность к черной расе, диабет, гипертензия, ко-инфекция гепатит С, уровень CD4 клеток < 200 кл/мм³, РНК ВИЧ > 4000 копий/мл

Мониторинг функции почек: наиболее часто применяемые методы

Оценка функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов должна проводиться регулярно с применением клинических методов

Вместо определения уровня креатинина сыворотки (метода, имеющего ограничения) должно проводиться определение клиренса креатинина

Мониторинг функции почек требует оценки СКФ:

- **Аккуратное применение формул**
- **Идеально применение формулы MDRD (включает креатинин сыворотки, возраст, расу и пол)**

Оценка СКФ должна служить дополнением к определению соотношения белка: креатинина в моче

- **«Точечные» измерения хорошо коррелируют с измерениями в течение 24-х часов**
- **Можно определять почечную недостаточность в группах риска**

Оценка безопасности лечения

- Осмотр – состояние кожи, проявления липодистрофии
- Оценка сердечно-сосудистых рисков – шкала SCORE, Framingham
- Оценка почечных рисков - СКФ (по формуле Cockcroft-Gault, MDRD), протеинурия
- Оценка риска перелома – денситометрия

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**
ГБУЗ ИОЦ СПИД
апрель 2015г.

www.aids38.ru

