

Последние достижения АРВТ

Ю. К. Плотникова

Главный врач ГБУЗ «ИОЦ СПИД»

В. Я. Розенберг

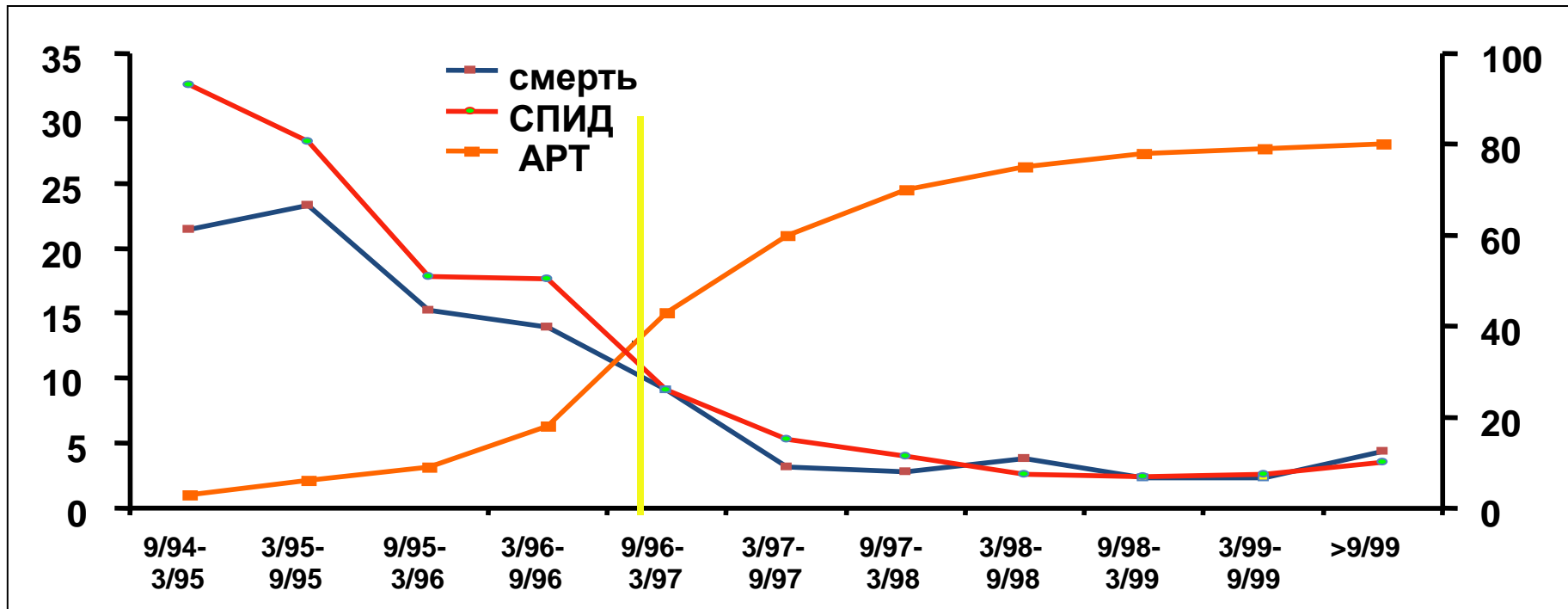
Зам. главного врача ГБУЗ «ИОЦ СПИД»

22 апреля 2015 г., Иркутск

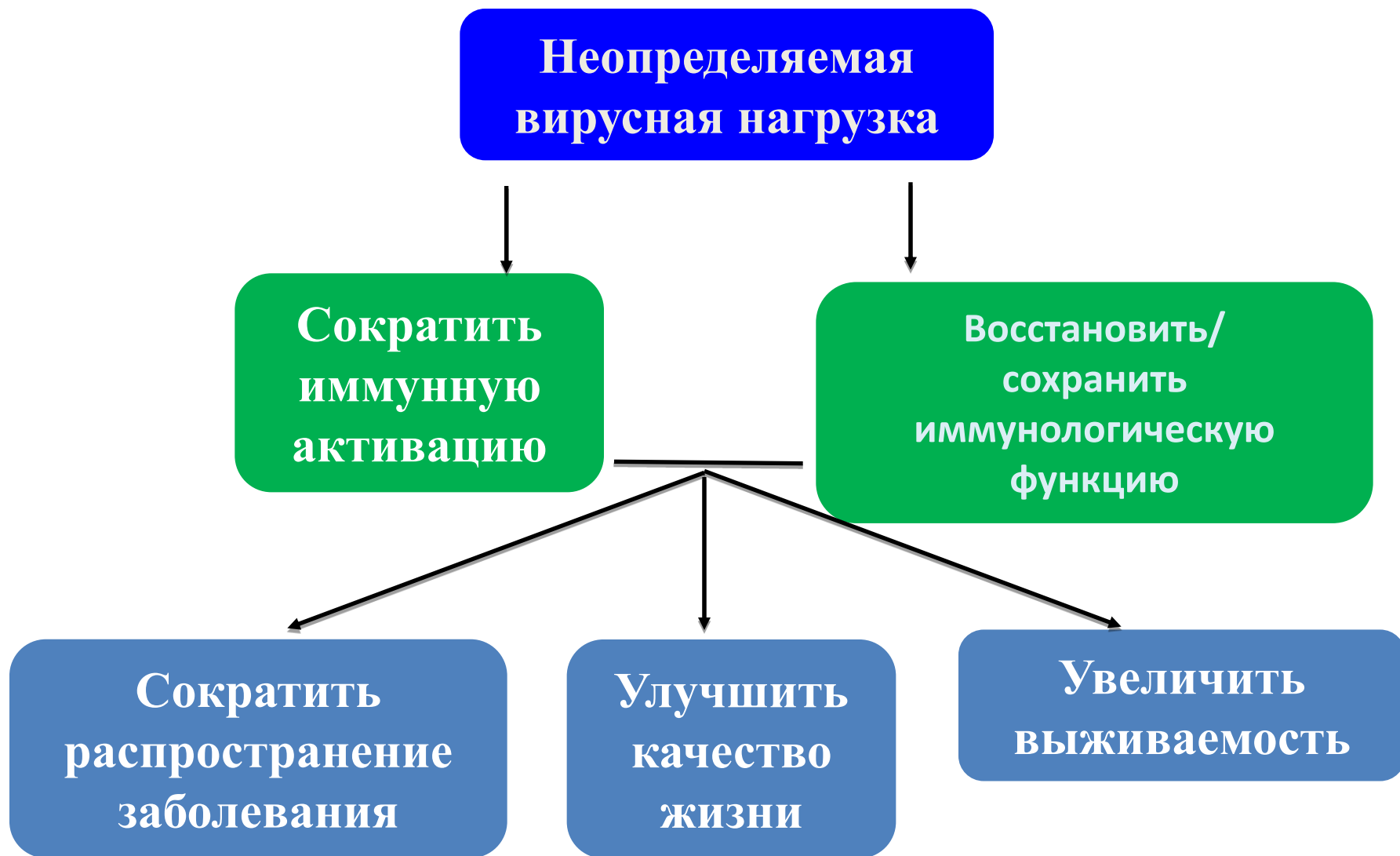
Преимущества приема АРВ-препаратов (АРВТ)

- **Лечение этими препаратами продлит жизнь пациенту и улучшит ее качество.**
- **Лечение этими препаратами улучшит состояние здоровья пациента.**
- **Если нет симптомов ухудшения здоровья пациента, АРВ-препараты предотвратят их появление.**
- **Если у больного есть такие симптомы, АРВ-препараты помогут от них избавиться либо облегчить их.**

Клинические эффекты АРВТ



Цели антиретровирусной терапии



АРВТ – на что обращаем внимание

- **Вирусологический ответ!!!**
- **Иммунологический ответ**
- **Синдром восстановления иммунной системы (СВИС)**
- **Резистентность вируса к препаратам**
- **Нежелательные явления– быстрые и отсроченные**

Ожидаемый эффект АРВТ

Вирусная нагрузка (РНК ВИЧ)

- К 4-8 неделе снижение в 10 раз (на 1 десятичный логарифм), к 12-16 неделе <400 копий/мл, а к 24 неделе <50 копий/мл;
- В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны разовые подъемы, не превышающие 1000 копий/мл;

NB: Более 10% пациентов не достигают уровня < 50 копий/мл к 24 неделе

Ожидаемый эффект АРВТ

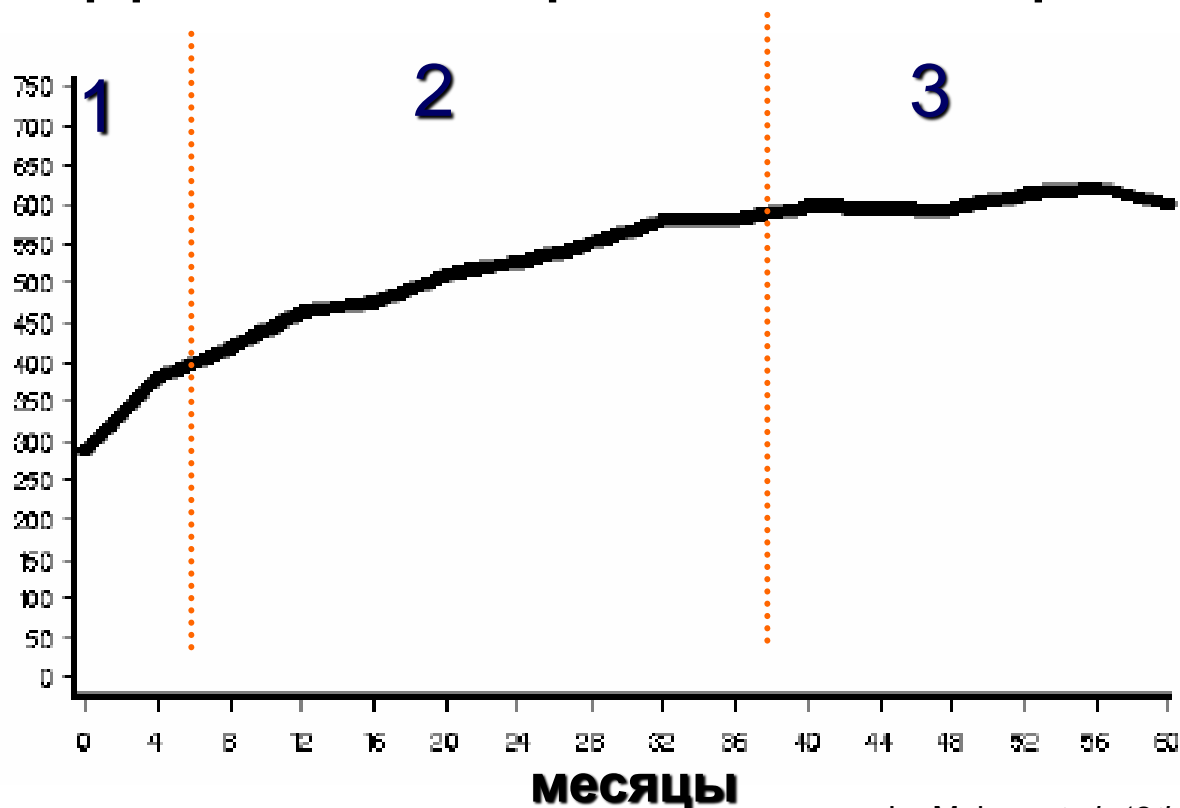
количество CD4+ лимфоцитов

- Ожидается повышение количества CD4+ лимфоцитов в среднем на 10/мкл за 4 недели и на 25-50/мкл через 48 недель лечения
- По мере повышения уровня CD4-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).
- Через несколько недель возможно обострение вторичных заболеваний (**синдром восстановления иммунной системы, СВИС**).

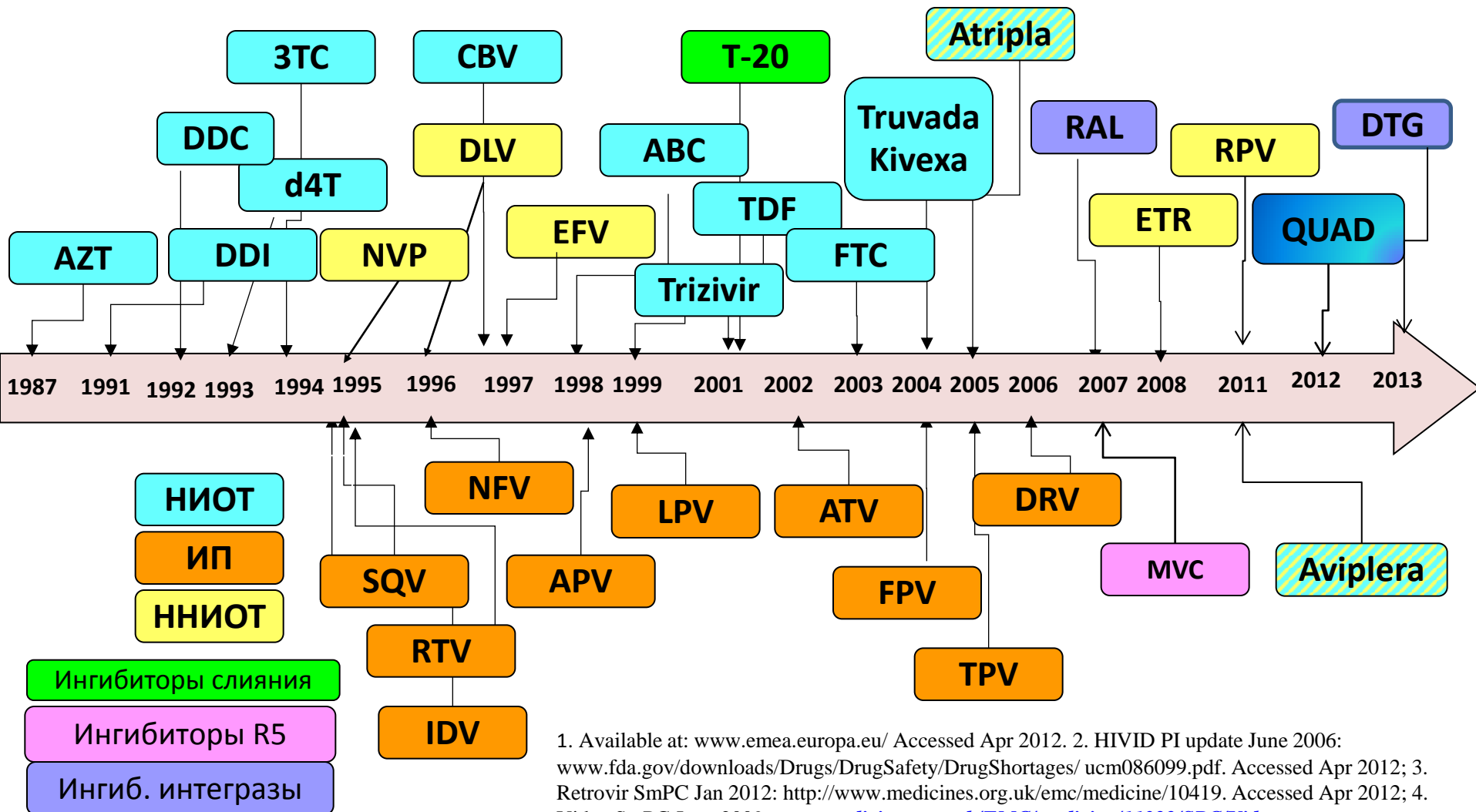
Как происходит прирост CD4+ клеток?

Восстановление иммунитета происходит в 3 этапа:

- Быстрый рост CD4+ клеток до 4 месяца АРВ терапии
- Медленный рост – с 4 по 36 месяцев АРВ терапии
- Эффект «плато» через 36 месяцев терапии



Эволюция АРВТ



1. Available at: www.emea.europa.eu/ Accessed Apr 2012. 2. HIVID PI update June 2006: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm086099.pdf. Accessed Apr 2012; 3. Retrovir SmPC Jan 2012: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10419>. Accessed Apr 2012; 4. Videx SmPC June 2009: www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11322/SPC/Videx++25mg+Chewable+or+Dispersible+Tablet/. Accessed Aug. 2013

28 лет антиретровирусной терапии

19 лет ВААРТ

1987

2015

Требования к новым АРВ-препаратам

- Эффек-
ТИВНОСТЬ

- Эффективность

- Приемлемая
переносимость

- Эффективность

- Хорошая
переносимость

- Удобство
приема

- Эффективность

- Хорошая
долгосрочная
переносимость

- Удобство приема

- Высокий барьер к
резистентности

Антиретровирусные препараты

НИОТ

• Abacavir	ABC
• Didanosine	DDI
• Emtricitabine	FTC
• Lamivudine	3TC
• Stavudine	D4T
• Zidovudine	ZDV
• Tenofovir	TDF

ННИОТ

• Delavirdine*	DLV
• Efavirenz	EFV
• Nevirapine	NVP
• Etravirine	ETR
• Rilpivirine	RLV

Ингибиторы интегразы

• Raltegravir	RAL
• Elvitegravir*	EVG
• Dolutegravir	DTG

Ингибиторы протеазы

• Amprenavir	APV
• Atazanavir	ATV
• Darunavir	DRV
• Fosamprenavir	FPV
• Indinavir	IDV
• Lopinavir	LPV
• Nelfinavir	NFV
• Ritonavir	RTV
• Saquinavir	SQV
• Tipranavir	TPV

Ингибиторы присоединения

• Enfuvirtide	ENF, T-20
• Maraviroc	MVC

*- на территории РФ не зарегистрированы

Антиретровирусные препараты нуклеоз(т)идные ингибиторы ОТ (НИОТ)

- Зидовудин (Ретровир, Тимазид, Виро-зет, **ZDV**)
- Ставудин (Зерит, Стаг, **d4T**)
 - Ламивудин (Эпивир, Амивирен, **3TC, LMV**)
 - Диданозин (Видекс, **ddI**)
 - Абакавир (Зиаген, Олитид, **ABC**)
 - Фосфазид (Никавир, **pAZT**)
 - Тенофовир (Виреад, **TDF**)

Антиретровирусные препараты ненуклеозидные ингибиторы ОТ (ННИОТ)

- Невирапин (Вирамун, **NVP**)
- Эфавиренз (Стокрин, Регаст, **EFV**)
- Этравирин (Интеленс, **ETR**)
- Рилпивирин (Эдурант, **RPV**)

Антиретровирусные препараты ингибиторы протеазы (ИП)

- Лопинавир / Ритонавир (*Калетра*, **LPV/r**)
- Саквинавир (Инвираза, **SQV**)
- Атазанавир (Реатаз, **ATV**)
- Фосампренавир (Телзир, **FPV**)
- Дарунавир (Презиста, **DRV**)
- Типранавир (Аптивус, **TPV**)
- Ритонавир (Ринвир, Норвир, **RTV**)

Антиретровирусные препараты ингибиторы интегразы (ИИ)

- Ралтегравир (Исентресс, **RAL**)
- Долутегравир (Тивикай, **DTG**)
- Элвитегравир (Витекта, **EVG**)

Схемы антиретровирусной терапии (ВААРТ)

- **Схемы первого ряда** – применяются у пациентов, ранее не получавших АРТ.
- **Схемы второго ряда** – при неэффективности схем первого ряда.
- **Резервные схемы** («схемы спасения», «схемы отчаянья»).

Схемы противоретровирусной терапии

- **Предпочтительные** – схемы, оптимальные по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов, удобство приема, экономичность).
- **Альтернативные** – схемы, уступающие предпочтительным по какому-либо параметру (чаще по удобству приема и экономичности). Однако, для отдельных (особых) групп пациентов они имеют преимущество перед предпочтительными схемами по параметрам безопасности и эффективности.
- **Приемлемые** – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

Эволюция стандартного лечения¹

1985–1995

- Инфекционное заболевание
- Паллиативное лечение
- Антибактериальная терапия
- Содействие дестигматизации пациента
- Ориентация на выживаемость
- Достижение вирусной нагрузки <10000 копий/мл²

1995–2005

- Вирусологические исследования (резистентность ВИЧ)
- Приверженность ВААРВТ
- Разработка АРВП
- Жизнь с ВИЧ
- Проблемы краткосрочной безопасности и переносимости
- Достижение вирусной нагрузки 400–500 копий/мл²

2005–2015

- Терапевтическое заболевание
- Сопутствующие заболевания и полипрагмазия
- Проблемы возрастания количества пожилых людей, живущих с ВИЧ
- Превентивное лечение
- Проблемы долгосрочной безопасности и переносимости
- Достижение вирусной нагрузки <50 копий/мл²

**Определяемая ВН (уровень РНК ВИЧ-1 >50 копий/мл)
более не является приемлемой³**

Adapted from: 1. Kallings L and McClure C. 20 Years of the International AIDS Society: HIV Professionals Working Together to Fight AIDS. Available from: http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/IAS_20yearsIAS_book.pdf (Accessed Sep 2013); 2. i-base treatment training manual available at: <http://i-base.info/ttfa/section-2/29-history-of-viral-load-tests/> (Accessed Sep 2013); 3. DHHS Guidelines 2013; Available at: www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf (Accessed Sep 2013).

Показания для назначения антиретровирусной терапии



Эволюция взглядов на время начала АРВТ^{1,2,3,4}

Количество CD4+	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
>500 клеток/мм ³																		
Рекомендации США																		
Европейские рекомендации																		
Рекомендации ВОЗ																		
350–500 клеток/мм ³																		
Рекомендации США																		
Европейские рекомендации																		
Рекомендации ВОЗ																		
200–349 клеток/мм ³																		
Рекомендации США																		
Европейские рекомендации																		
Рекомендации ВОЗ																		
<200 клеток/мм ³																		
Рекомендации США																		
Европейские рекомендации																		
Рекомендации ВОЗ																		

■ Рекомендуется
■ Можно рассматривать
■ Не рекомендуется

С 2007 года в клинических рекомендациях наметилась тенденция к более раннему началу АРВТ с учетом уровня CD4¹. Согласно современным клиническим рекомендациям США, лечение следует начинать независимо от уровня CD4²

Критерии применения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения и социального обеспечения (DHHS) США, Европейского клинического общества по изучению СПИДа (EACS), а также рекомендациям по антиретровирусной терапии у взрослых и подростков Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Основано на материалах Марко Витория (д-р мед., представитель ВОЗ)

Adapted from 1. De Cock KM and El-Sadr WM. NEJM 2013;368:886–9; 2. DHHS Guidelines 2013; Available at www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf (Accessed Sep 2013); 3. WHO ARV guidelines; Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf (Accessed Sep 2013); 4. EACS Guidelines 2013; Available at: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf (Accessed Oct 2013).

Резюме основных РКИ, в которых представлены АРВП, включенные в международные рекомендации для наивных пациентов (первичная конечная точка = эффективность)

EFV	ATV/r	LPV/r	EVG РФД	RPV	DRV/r	RAL
По сравнению с RPV ECHO ¹	По сравнению с EFV ACTG 5202 ²	По сравнению с EFV ACTG 5142 ³	По сравнению с EFV Исследование 102 ⁴	По сравнению с EFV ECHO ¹	По сравнению с LPV/r ARTEMIS ⁵	По сравнению с EFV STARTMRK ⁶
По сравнению с RPV THRIVE ⁷	По сравнению с LPV/r CASTLE ⁸	По сравнению с ATV/r CASTLE ⁸	По сравнению с ATV/r Исследование 103 ⁹	По сравнению с EFV THRIVE ⁷	По сравнению с RAL ACTG 5227	По сравнению с DRV/r ACTG 5227
По сравнению с LPV/r ACTG 5142 ³	По сравнению с EVG Исследование 103 ⁹	По сравнению с DRV/r ARTEMIS ⁵			По сравнению с ATV/r ACTG 5227	По сравнению с ATV/r ACTG 5227
По сравнению с ATV/r ACTG 5202 ²	По сравнению с RAL ACTG 5227					
По сравнению с RAL STARTMRK ⁶	По сравнению с DRV/r ACTG 5227					
По сравнению с EVG Исследование 102 ⁴						

EFV/FTC/TDF не разрешен к использованию у АРВТ-наивных пациентов в Европе¹;

RPV одобрен в Европе для лечения ВИЧ-1-инфекции у наивных взрослых пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ-1 ≤ 100000 копий/мл²

1. Molina J-M, et al. Lancet 2011;478: 238–46; 2. Daar E, et al. Ann Intern Med 2011;154:445–56; 3. Riddler SA, et al. N Engl J Med 2008;358:2095–106; 4. Sax P, et al. Lancet 2012;379:2439–48; 5. Ortiz R, et al. AIDS 2008;22:1389–97; 6. Lennox JL, et al. Lancet 2009;374:796–806; 7. Cohen CJ, et al. Lancet 2011;378:229–37; 8. Molina J-M, et al. Lancet 2008;372:646–55; 9. DeJesus E, et al. Lancet 2012;379:2429–38; 10. Atripla SmPC www.ema.europa.eu (accessed Sep 2013); 11. Edurant SmPC www.ema.europa.eu (accessed Sep 2013).

Показания для назначения антиретровирусной терапии ФНМЦ СПИД, 2014

Клинические стадии ВИЧ-инфекции: Стадии 2В, 4 и 5	Число CD4+ клеток, 10 ⁹ /л (1/мкл)	Уровень РНК ВИЧ (ПЦР), копий/мл	Рекомендации
Есть	Любое	Любой	Лечение
Нет	< 0,35 (350)	Любой	Лечение
Нет	> 0,35 (350) < 0,5 (500)	> 100 000	Лечение
		< 100 000	Лечение для отдельных категорий пациентов ^А
Нет	> 0,5 (500)	Любой	Лечение для отдельных категорий пациентов ^В

А - пациенты старше 50 лет; больные ХГС; больные с хроническим заболеванием почек;

В – больные ХГВ, если показано его лечение; больные туберкулезом, пациенты с выраженной анемией или тромбоцитопенией, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции; пациенты с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики); беременные

Хроническая ВИЧ-инфекция:

- Стадия 4, 5 (с проявлениями вторичных заболеваний) независимо от CD4 и РНК ВИЧ
- $CD4 < 350$ в мкл независимо от стадии и фазы болезни.
- $CD4$ от 350 до 500 в мкл:
 - при РНК ВИЧ > 100000 копий в мл
 - в возрасте более 50 лет
 - Наличие ХГС
 - Хронические заболевания почек
 - Анемия, тромбоцитопения

Острая ВИЧ-инфекция:

- Стадия 2А или 2Б при $CD4 < 350$ в мкл.
- Стадия 2В – независимо от количества $CD4$ и РНК ВИЧ

Независимо от стадии ВИЧ-инфекции, CD4 и РНК ВИЧ :

- **Беременные**
- **Больные ХГВ**
- **Больные туберкулезом**
- **Больные с хроническими заболеваниями почек**
- **Больные с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)**
- **Анемия, тромбоцитопения (расцененные как проявления ВИЧ-инфекции)**
- **Заболевания, требующие длительного применения иммуносупрессивной терапии**

Пациенты,
ранее не
получавшие
АРТ



Первая
линия
терапии



Получающие
эффективную АРТ,
но нуждаются в
переключении из-
за НЯ

Нуждаются в
упрощении схемы
АРТ



Особые группы
пациентов:
коинфекция HCV,
беременность, риск
ССЗ, возраст, ТБС

Что необходимо, чтобы обеспечить высокую продолжительность лечения на первой линии АРТ?

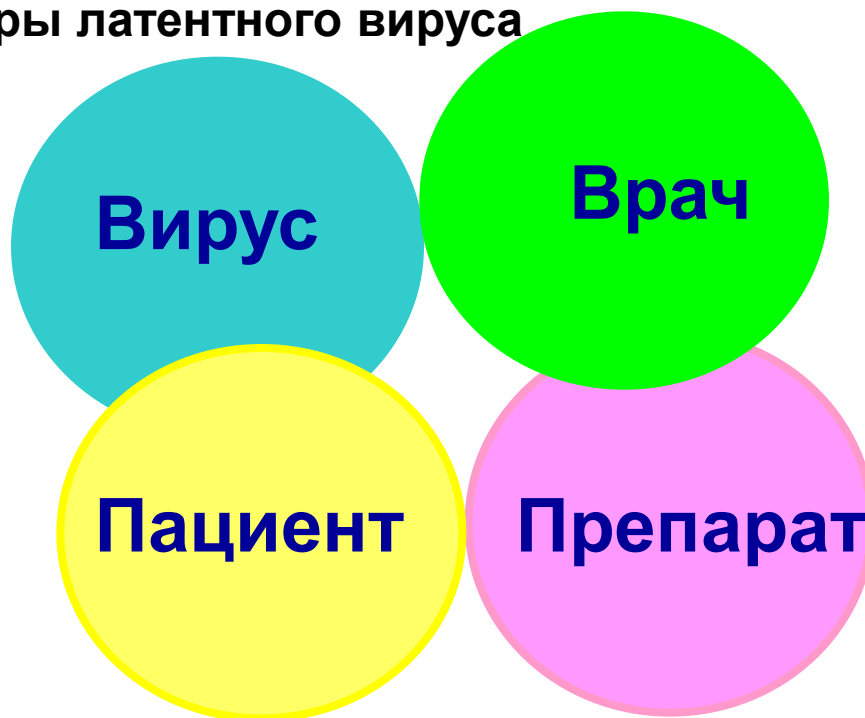
- **Препарат, обеспечивающий длительную эффективность**
- **Низкая частота нежелательных явлений как в краткосрочном периоде, так и в отдаленном периоде**
- **Высокий генетический барьер и небольшое количество мутаций, связанных с резистентностью к этому препарату**
- **Сохраняет высокую эффективность при субоптимальной приверженности**
- **Удобство приема**

Рекомендации по выбору препаратов в схеме АРВТ у взрослых и подростков с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВП (Резюме)

Руководство	Предпочтительный режим		Альтернативный режим	
	2 НИОТ	3-й компонент	2 НИОТ	3-й компонент
EACS 2013 (Европ. клинич. общество по СПИДу)	ABC/3TC TDF/FTC	EFV, RPV или ИП/р: ATV/r, DRV/r (1 п/д) или RAL	ZDV/3TC ddI+3TC или FTC TDF+3TC	FVP/r (1 и 2 п/д), LPV/r (1 и 2 п/д), SQV/r (2 п/д), MVC, EVG/COBI (+TDF/FTC)
IAS-USA 2012 (Межд. общ-во по СПИДу для США)	TDF/FTC ABC/3TC	EFV или ATV/r	ABC/3TC	FVP/r, LPV/r, MVC
	TDF/FTC	DRV/r или RAL		
DHHS 2015 (Департамент по здравоохран. и соц. развитию США)	TDF/FTC ABC/3TC	DRV/r 1 п/д, RAL, DTG, EVG/cobi	ABC/3TC TDF/FTC	EFV, RPV, ATV, ATV/r, ATV/cobi 1 п/д, DRV/r DRV/cobi,
			ABC/3TC	EFV, ATV/r
ВОЗ, 2013	ZDV/3TC TDF/FTC или 3TC	EFV	ZDV/3TC	EFV
			TDF/FTC или 3TC	NVP
Россия, 2014	(Ф-АЗТ или ABC или TDF или ZDV) + 3TC, или TDF/FTC	EFV	d4Т или ddI + 3TC	NVP, RPV или ИП: ATV; ATV/r; DRV/r; FPV/r; LPV/r; SQV/r или RAL или MVC

Слагаемые успешной АРВТ

- Высокая скорость репликации
- Высокая частота мутаций–резистентность
- Резервуары латентного вируса



- Приверженность <100%
- Доступность медицинской помощи и лекарств
- Стадия болезни

Клинический опыт
Коммуникативные навыки
Неудача терапии - вина
врача?

- Токсичность
- Недостаточная активность
- Субоптимальная фармакокинетика
- Плохая переносимость
- Неудобство приема
- Лекарственная устойчивость

Резистентность
(элемент
безопасности)

Принципы формирования схем ВААРТ

- 2 НИОТ + 1 **ННИОТ**
или
- 2 НИОТ + 1 **ИП** (\pm ритонавир)
или
- 2 НИОТ + 1 **ИИ**
- Редко – 3 **НИОТ**

Что не рекомендуется

- **Монотерапия**
- **Битерапия (в первых схемах)**
- **Три НИОТ, кроме РНК<100000 и др.**
- **Совместный прием зидовудина, ставудина, никавира**
- **Диданозин + ставудин**
- **Диданозин у беременных**
- **Эфавиренз + невирапин или этравирин**
- **Эфавиренз в 1 триместре беременности**
- **Невирапин у женщин CD4>250, мужчин CD4>400**

Предпочтительная схема антиретровирусной терапии

ZDV или TDF + 3TC + EFV

комбивир+эфавиренз,
тенофовир+ламивудин+эфавиренз

Режимы, включающие эфавиренз (стокрин, регаст)

Достоинства

- Большой опыт применения; большой объем накопленных данных
- Текущий «золотой стандарт» ВААРТ
- 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.

Бустированный атазанавир (реатаз)

Достоинства

- Эффективность сравнима с EFV 96 недель¹
- Благоприятный липидный профиль^{2,3}
- Низкий риск ССЗ¹⁻³
- Небольшая нагрузка таблетками (2 таб. в день)
- Суточная доза RTV составляет 100 мг/день

Недостатки

- Абсорбция нарушается при приеме препаратов, снижающих выработку кислоты в желудке⁴
- Прием связан с повышением билирубина в крови и желтухой у 4% - 9% пациентов⁴
- Принимается с пищей⁴
- Пока нет препаратов с фиксированной комбинацией доз

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

2. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655.

3.

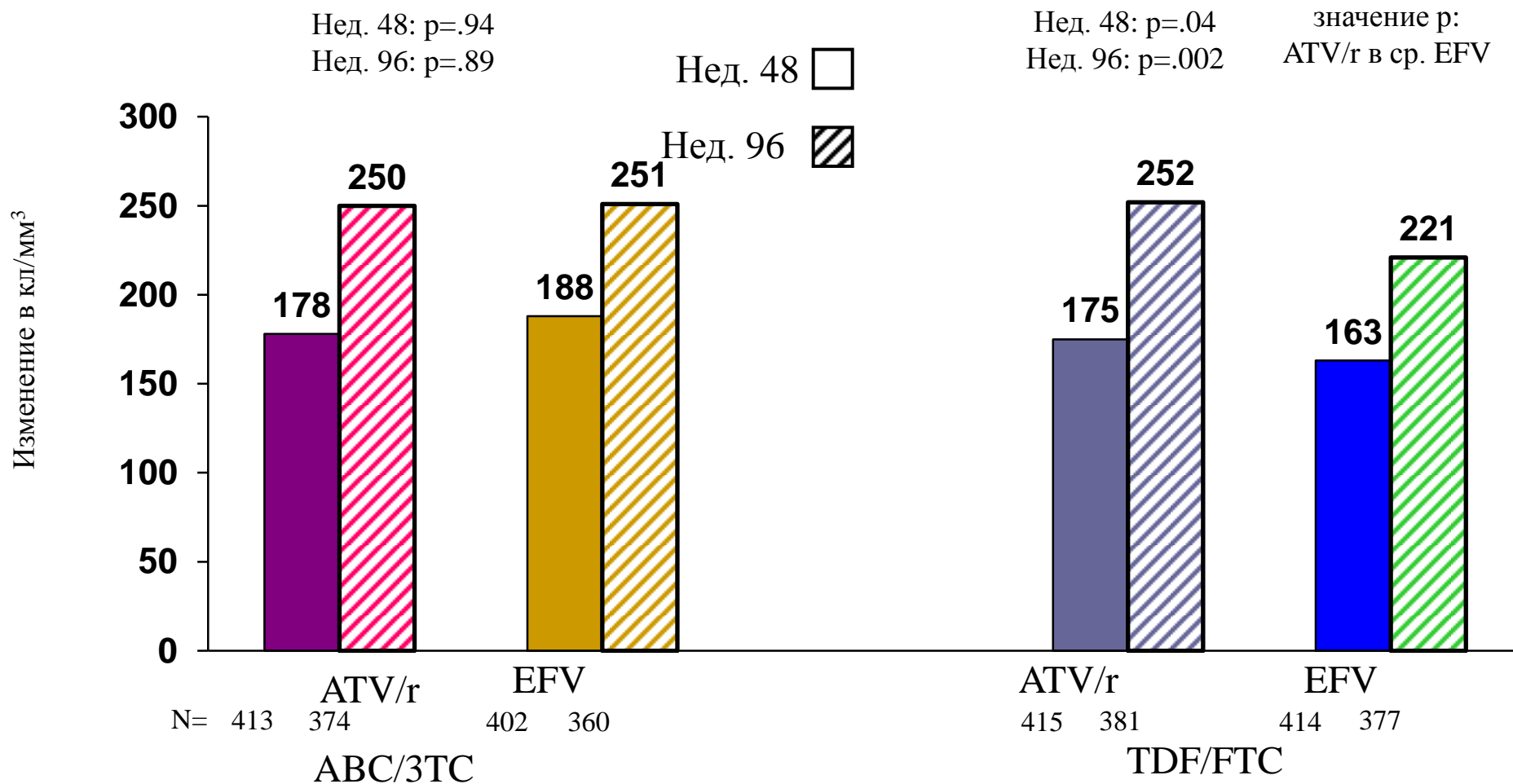
Molina JM, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;53:323-332.

4.

Инструкция по медицинскому применению препарата Атазановир.

ATV/r в сравнении с EFV (Общая ITT)

Медиана изменений в кол-ве CD4 (кл/мм³)



Бустированный лопинавир (калетра)

Достоинства

- Пока единственная фиксированная комбинация доз бустера и ИП¹
- Дешевле других ИП
- Длительный опыт применения²
- Принимается без связи с приемом пищи¹
- Предпочтителен у беременных³

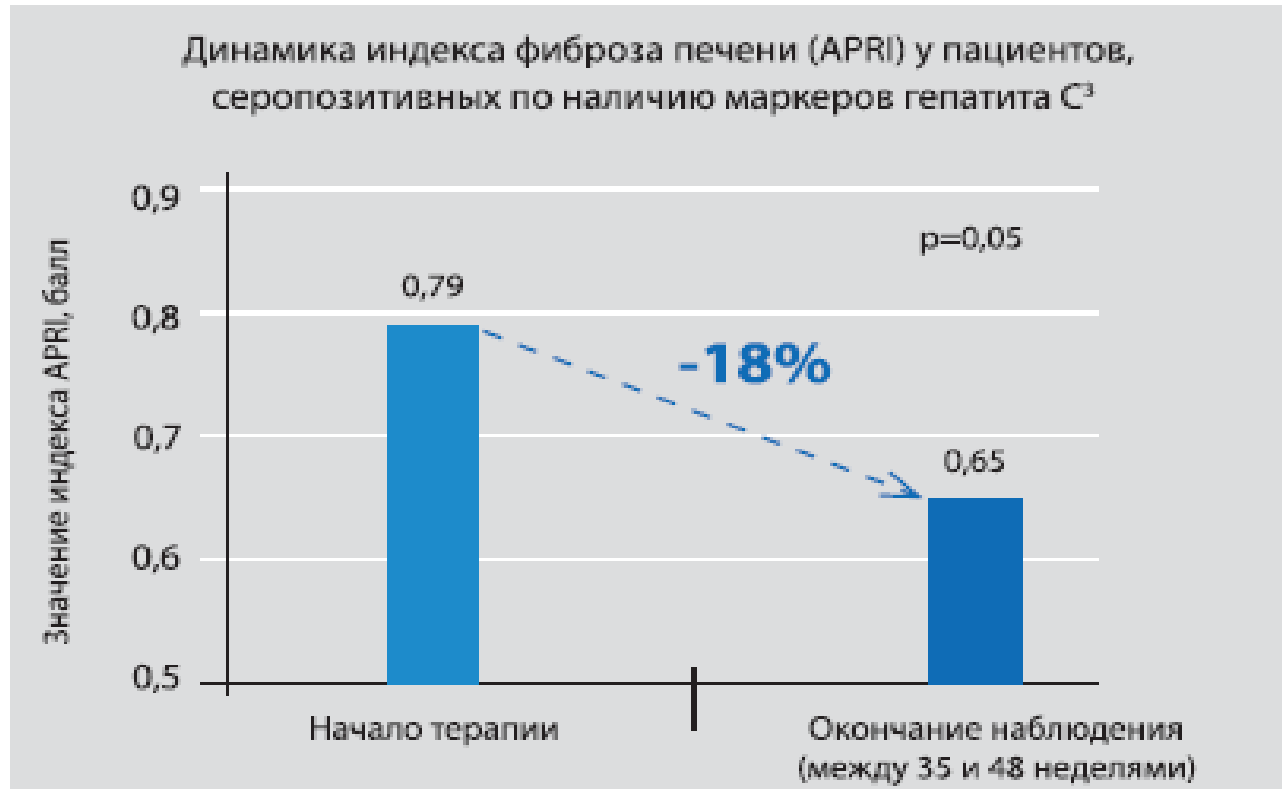
Недостатки

- Суточная доза требует **RTV** в дозе **200 мг/день**¹
- Относительно большая нагрузка таблетками (**4 таблетки в день**)¹
- Чаще отмечаются нарушения со стороны ЖКТ, повышение ТГ и ОХ по сравнению с другими ИП, усиленными 100 мг **RTV**^{4,5}
- В когортном исследовании **D:A:D** продемонстрирован повышенный риск развития ИМ⁶
- Отмечена связь с развитием хронического заболевания почек, особенно если используется с **TDF/FTC**^{7,10}
- Нет фиксированных комбинаций доз с другими препаратами

Исключен из предпочтительных в США и ЕС

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калетра. 2. Murphy RL, et al. HIV Clin Trials 2008;9:1-10, 3. DHHS Perinatal Guidelines, September 2011, 4. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397, 5. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655, 6. Worm SW, et al. J Infect Dis. 2010;201:318-330, 7. Gallant JE, et al. AIDS. 2009;23:1971-1975, 8. Mocroft A, et al. AIDS. 2010;24:1667-1678, 9. Morlat P, et al. IAS 2011. Abstract WEPDB0104, 10. Nelson M, et al. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2008. Abstract P127.

Снижение индекса фиброза на фоне приема Телзира



Формула расчета: $APRI = AST \times 100 / \text{ВГН } AST / \text{PLT} (10^9/\text{л})$

- ✓ Ни у одного пациента с APRI индексом $\geq 1,5$ не было обнаружено повышение показателей АЛТ больше 3 степени
- ✓ Частота повышения АЛТ/АСТ до 3-4 степени составила 1%

Бустированный дарунавир (презиста)

Достоинства

- Высокий генетический барьер и низкий риск устойчивости ВИЧ при неудаче^{1,2}
- Высокая эффективность независимо от исходной ВН и количества CD⁺⁴
- Благоприятный липидный профиль^{1,2}
- Небольшая нагрузка таблетками
- Суточная доза **RTV 100** мг/день
- Возможности применения при резистентности к другим ИП

Недостатки

- Сыпь у ~ **6%** пациентов³
- Пока нет фиксированных комбинаций доз (в плане создание таких комбинаций)
- Нет прямых сравнений с другими препаратами, кроме **LPV/r**
- Высокая цена

1. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397. 2. Mills AM, et al. AIDS. 2009;23:1679-1688.

3. Инструкция по медицинскому применению препарату дарунавир

Влияние классов и отдельных АРВП на метаболические процессы

Влияние на метаболические процессы

Меньше

Больше

процессы			
	ННИОТ	НИОТ	ИП
	NVP (вирамуни)	3ТС / FTC TDF	ATV (реатаз) FPV (телзир)
	EFV (стокрин)	ABC (зиаген) ZDV (зидовудин)	ATV/r (реатаз) SQV/r (инвираза)
		ddI (видекс)	LPV/r (калетра) FPV/r (телзир) DRV/r (презиста)
Больше		d4T (ставудин)	IDV/r TPV/r RTV (полная доза)

Почему приходится менять схему АРВТ?

- Острые нежелательные явления (НЯ)
- Отдаленные нежелательные явления или риск отдаленных НЯ
- Вирусологическая неудача

EuroSIDA : «из почти 1200 пациентов, начавших АРТ после 1999 г., через год от начала лечения только 70% пациентов продолжали принимать первоначальную схему терапии».

Mocroft, 2005

Swiss cohort: «Было обнаружено, что у 42% из 1318 пациентов, начавших получать АРТ в промежутке между 2005 и 2008 гг., через год от начала лечения схема АРТ была изменена»

Elzi, 2010.

Что следует принять во внимание перед сменой схемы АРВТ?

- **Как быстро формируется резистентность вируса к АРВ препаратам?**
- **Какова вирусная нагрузка?**
- **Действительно ли это вирусологическая неудача, а не транзиторный подъем уровня РНК ВИЧ?**
- **Соблюдает ли пациент режим лечения?**
- **Какие ещё лекарства принимает пациент?**
- **Готов ли пациент принимать новую схему лечения?**
- **Есть ли свежие тесты на резистентность?**
- **Сопутствующие заболевания?**
- **Удобство назначенной схемы?**

Новые современные препараты для 2-3 линии АРВТ

- Дарунавир (Презиста)
- Фосампренавир (Телзир)
- Этравирин (Интеленс)
- Рилпивириин (Эдурант)
- Ралтегравир (Исентресс)
- Элвитегравир (Витекта)
- Долутегравир (Тивикай)

Сравнение эффективности различных ИП по результатам клинических исследований на 48й неделе¹

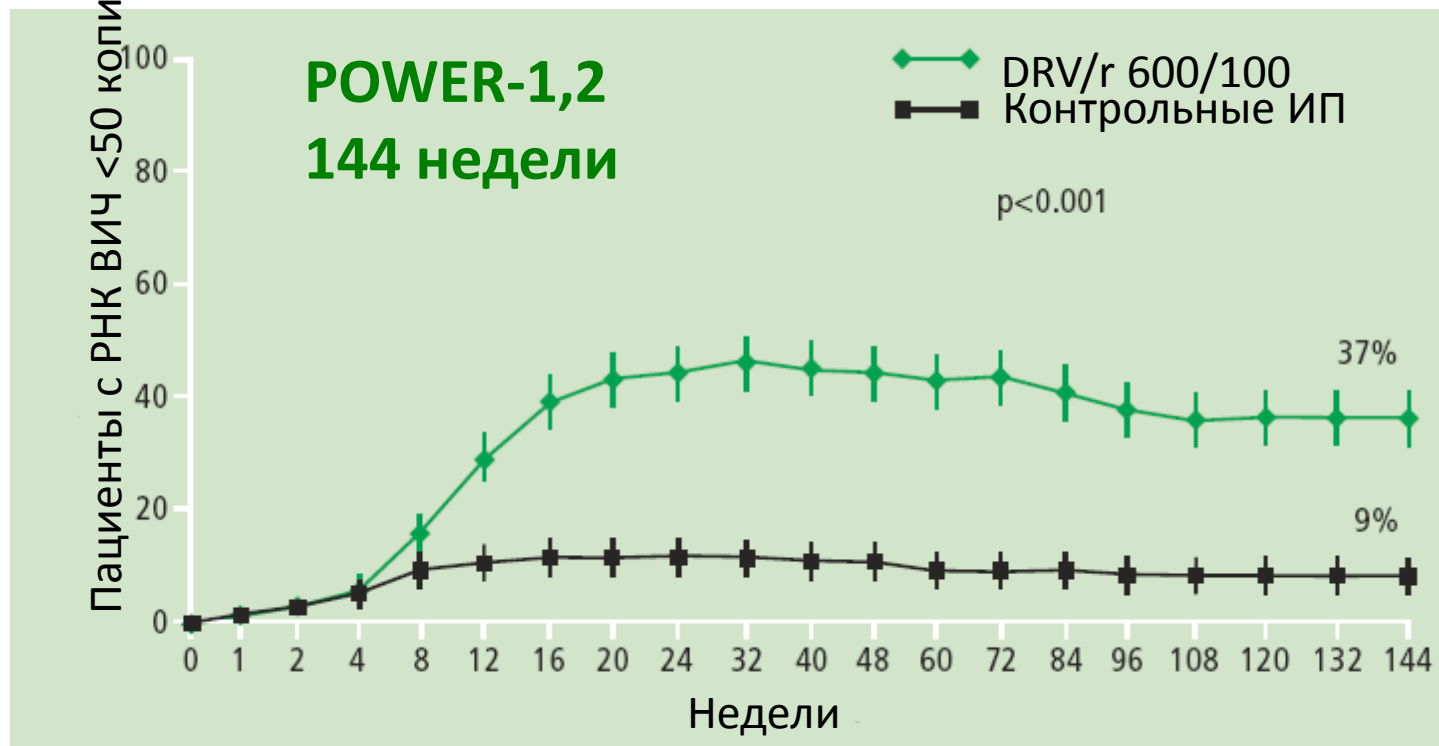
Исследование	N	Исходный уровень РНК ВИЧ (log10 копий/мл)	РНК ВИЧ < 50 на 48-й неделе
ABT 418 LPV/r TDF/FTC	75	4.8	64%
ABT 418 LPV/r ^a TDF/FTC	115	4.6	70%
ABT 730 LPV/r ^a TDF/FTC	333	4.9	77%
ABT 730 LPV/r TDF/FTC	331	5.1	76%
ABT 863 LPV/r d4T/3TC	326	5.0	67%
ALERT ATV/r TDF/3TC	53	4.9	83%
ALERT FPV/r ^b TDF/3TC	53	4.9	75%
ARTEMIS DRV/r TDF/FTC	343	4.9	84%
ARTEMIS LPV/r TDF/FTC	346	4.8	78%
BMS-089 ATV/r d4T/3TC	95	4.8	75%
CASTLE ATV/r TDF/FTC	440	5.0	78%
CASTLE LPV/r TDF/FTC	443	5.0	76%
GEMINI SQV/r TDF/FTC	166	5.2	65%
GEMINI LPV/r TDF/FTC	171	5.2	64%
HEAT LPV/r TDF/FTC	286	4.8	67%
HEAT LPV/r ABC/3TC	278	4.9	68%
KLEAN FPV/r ABC/3TC	434	5.1	66%
KLEAN LPV/r ABC/3TC	444	5.1	65%
REDUCE FPV/r ABC/3TC	57	4.9	63%
REDUCE FPV/r ^b ABC/3TC	58	4.7	67%
SHARE ATV/r ABC/3TC	111	5.1	77%
SOLO FPV/r ABC/3TC	322	4.8	69%

**Презиста® – самая высокая
Эффективность в классе
ИП по результатам
клинических исследований**



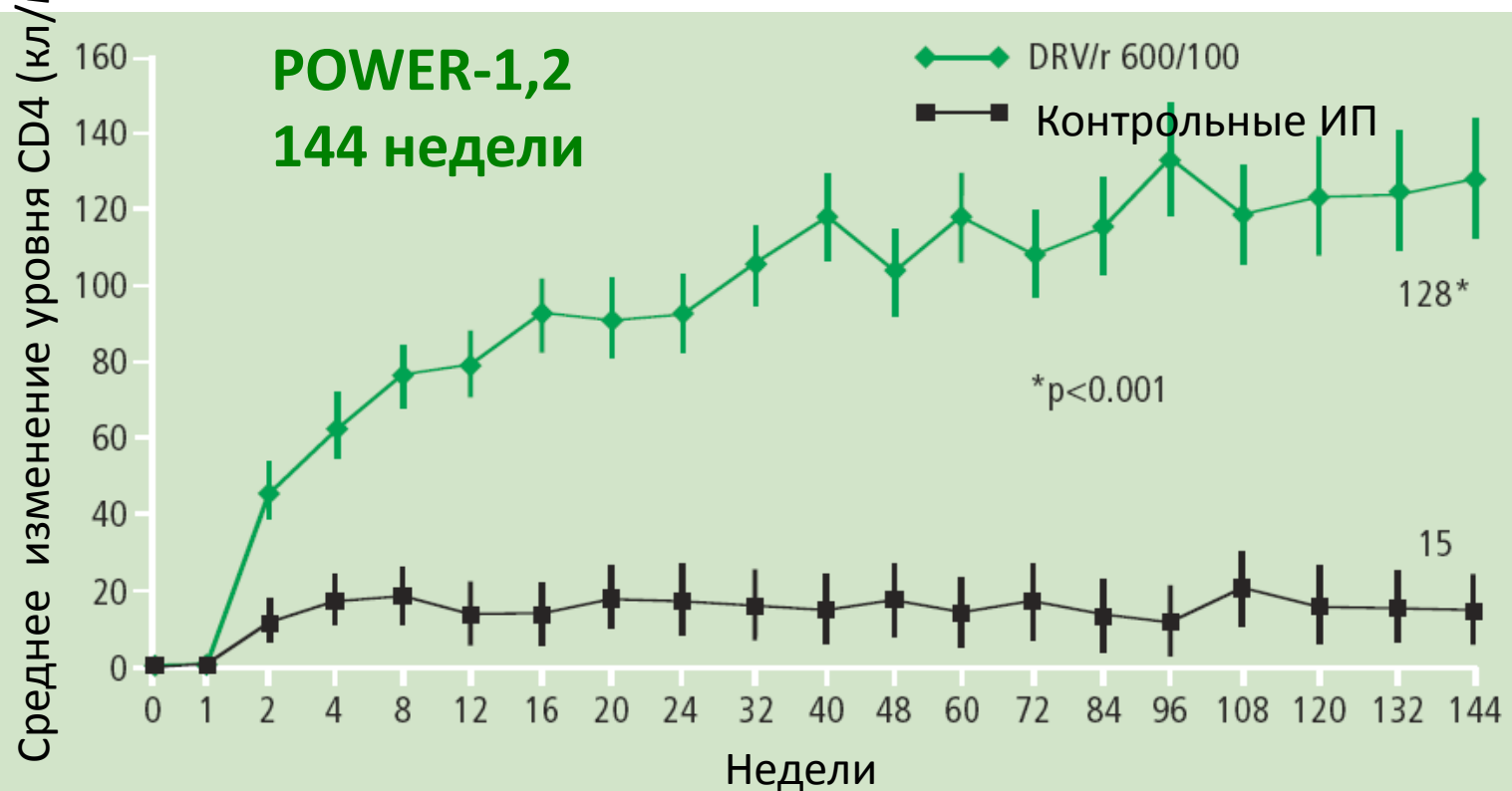
Эффективность DRV/r доказана в самом продолжительном исследовании в классе ИП (продолжительность исследования ARTEMIS 192 недели)

Презиста – доказанная эффективность у пациентов с неэффективностью предыдущей схемы АРВТ



Неопределяемая вирусная нагрузка достигалась в 4 раза чаще у пациентов, принимавших DRV/r, чем в группе, получавшей контрольные ингибиторы протеазы (КИП)¹⁻³

Презиста – доказанная эффективность у пациентов с неэффективностью предыдущей схемы АРВТ

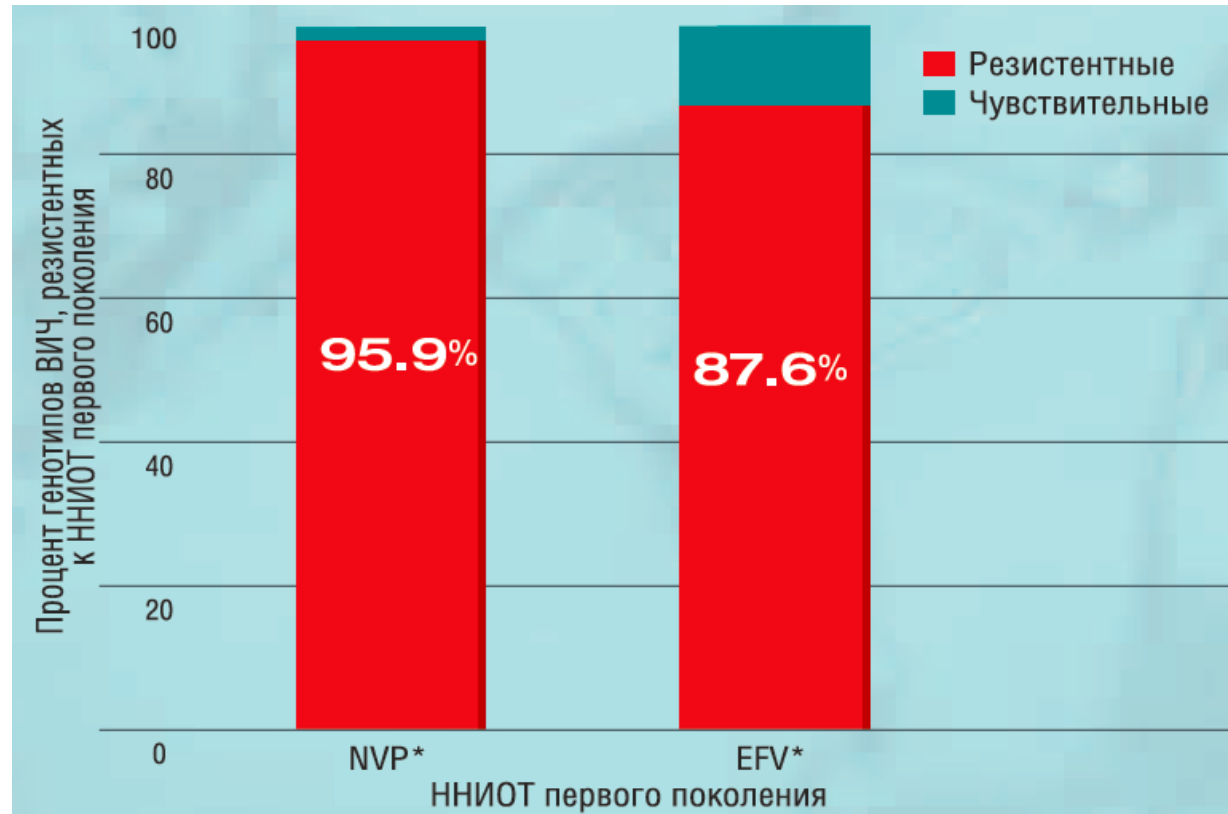


При приеме DRV/r наблюдалось быстрое и значительное восстановление иммунного статуса пациентов, ранее получавших лечение¹⁻³

Интеленс – самый высокий барьер к развитию резистентности в классе ННИОТ

➤ Для ННИОТ первого поколения характерна перекрестная резистентность: более 85% пациентов с устойчивостью к одному из препаратов из класса ННИОТ обладают резистентностью ко всем ННИОТ первого поколения¹

➤ ННИОТ первого поколения имеют низкий генетический барьер: для почти полной потери их активности достаточно одной или двух мутаций обратной транскриптазы вируса^{1,2}

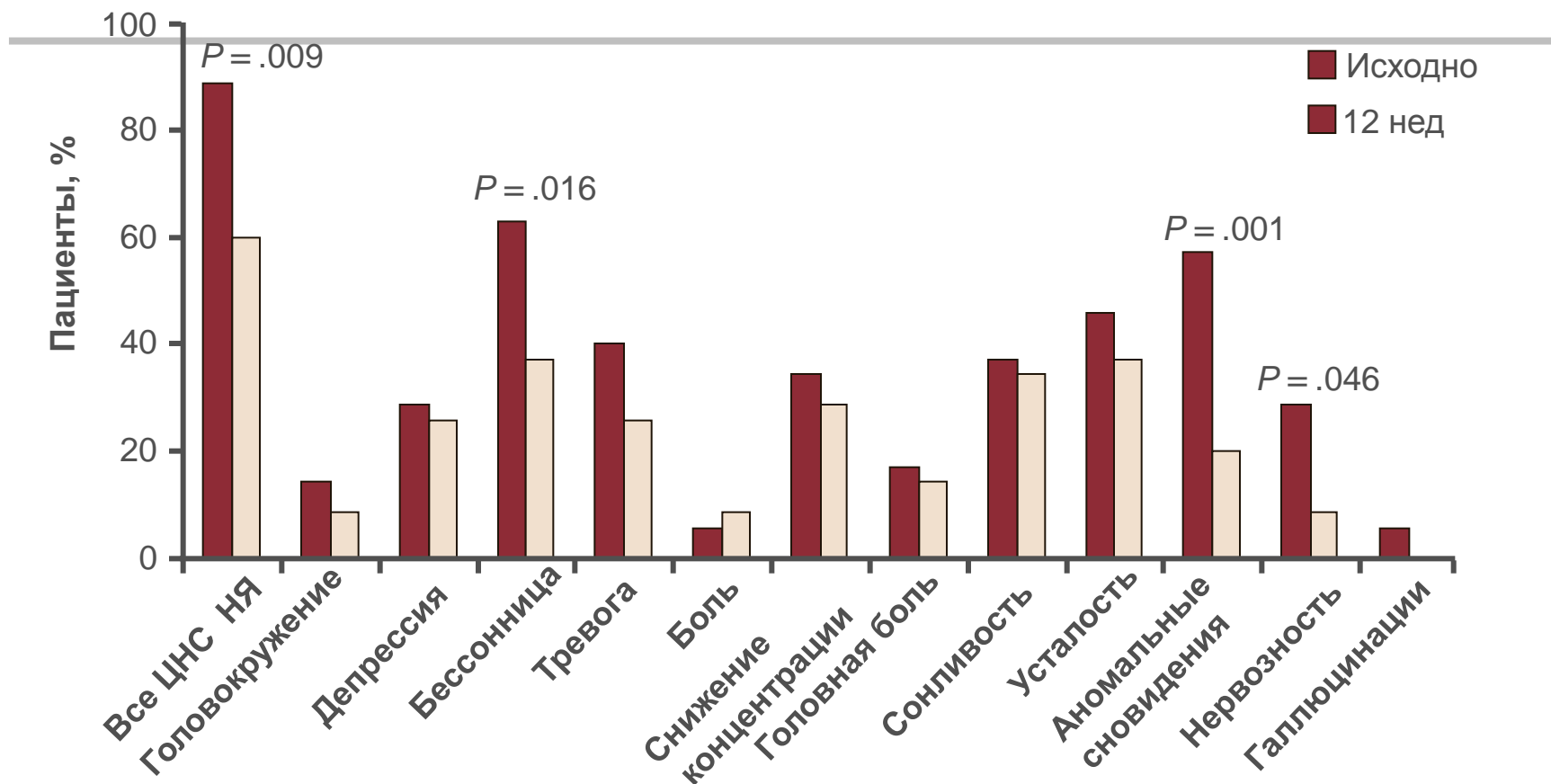


Исследовано 4 248 рекомбинантных клинических изолятов с доказанной фенотипической резистентностью по крайней мере к одному из препаратов первого поколения класса ННИОТ¹

1. Stellbrink H. Core Evidence 2009;4:149–158.

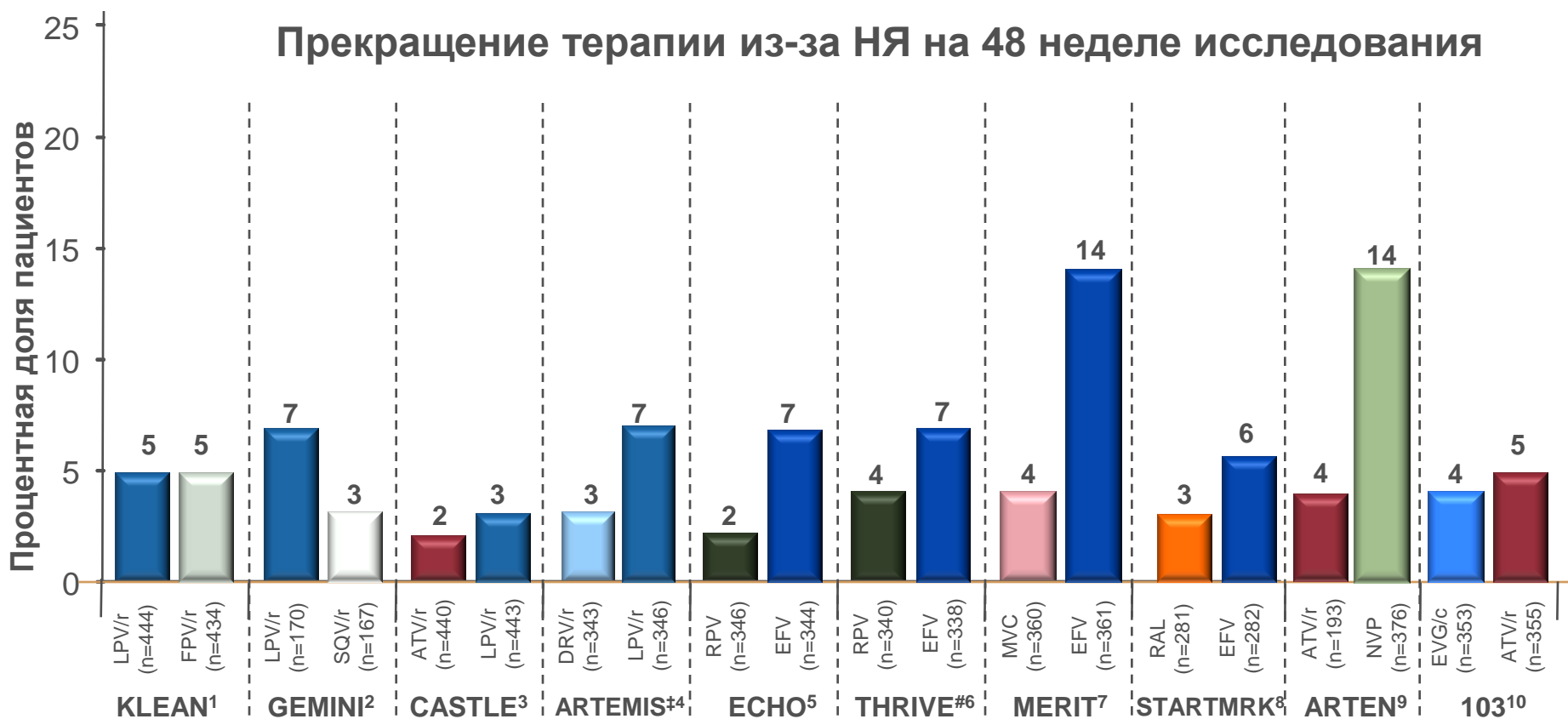
2. Tambuyzer L et al. Данные представлены на 7-м Европейском семинаре по лекарственной резистентности ВИЧ, 2009 г.; Стокгольм, Швеция. Тезисы № 114. Стендовый доклад предоставляется по запросу.

Исследование UK SWITCH: влияние замены эфавиренза на этравирин на НЯ со стороны ЦНС



Переключение пациентов с НЯ со стороны ЦНС на Интеленс® приводит к статистически значимому снижению частоты случаев бессонницы, ночных кошмаров и нервозности.

Низкая частота прекращения терапия из-за НЯ на 48 неделе современной АРВТ



НЯ = нежелательные явления; На рисунке представлены данные различных исследований, которые не могут подвергаться прямому сравнению; ‡ представлены результаты после средней экспозиции 56 недель; # к случаям прекращения терапии отнесены также случаи летального исхода

Adapted from 1. Eron J, et al. Lancet 2006; 368: 476–82; 2. Walmsley S, et al. Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(4):367-74; 3. Molina J-M, et al. Lancet 2008;372:646–55; 4. De Jesus E, et al. ICAAC 2007 Oral abstract H-718b; 5. Molina J-M, et al. Lancet 2011;378:238–46; 6. Cohen CJ, et al. Lancet 2011;378:229–37; 7. Cooper J et al. J Infec Dis 2010; 201:803–813; 8 Lennox JL, et al. Lancet 2009;374:796-806; 9. Soriano V, et al. Antivir Ther 2011;16:339–48; 10. DeJesus E, et al. Lancet 2012;379:2429-38.

Рилпивирин.

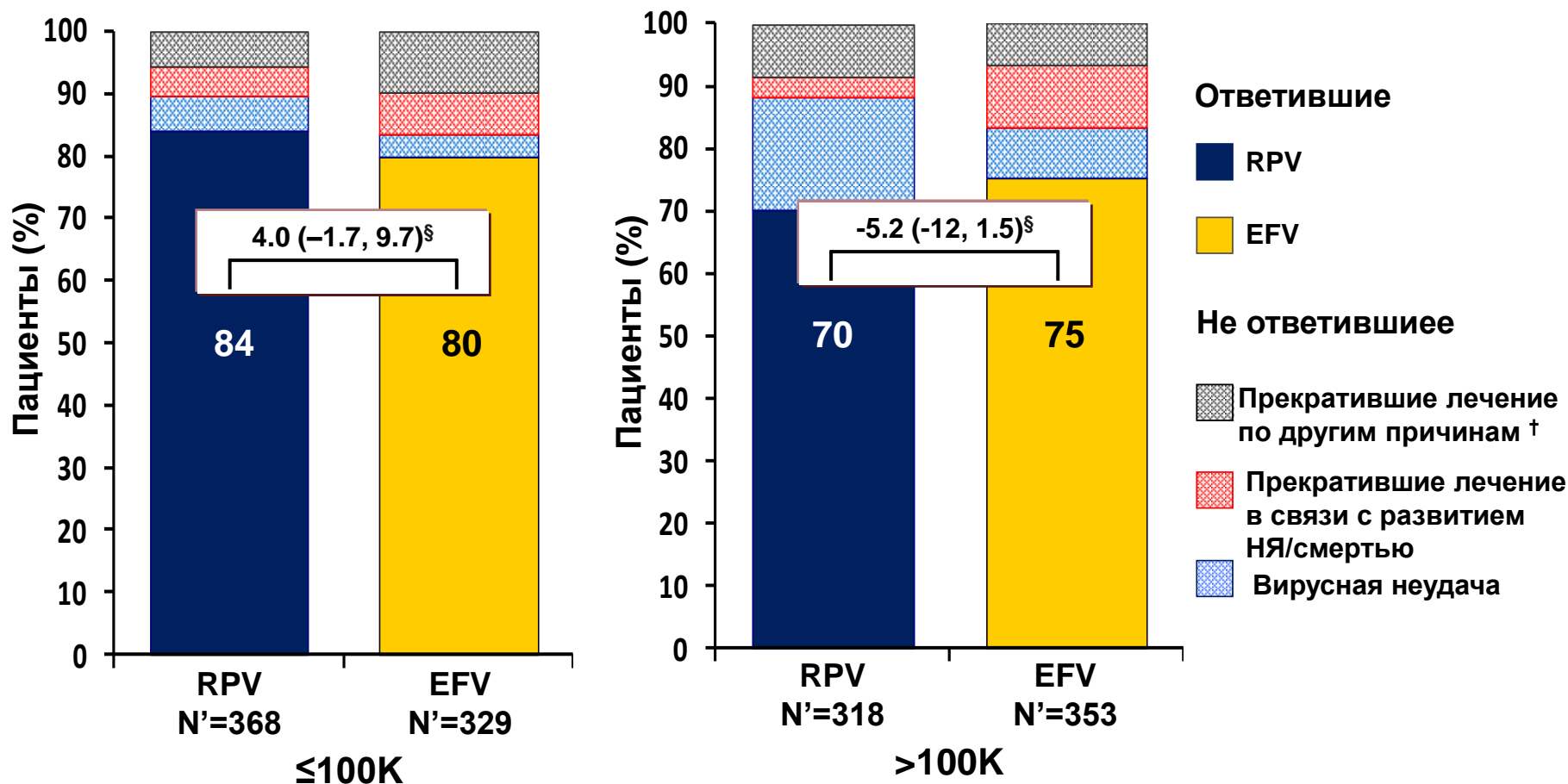
Исследования ЕСНО и THRIVE:

Анализ безопасности на 96 неделе

- **RPV продемонстрировал меньшее, чем EFV число случаев:**
 - **Общих НЯ 2–4 ст.[†]**
 - **Головокружения, психиатрических явлений, нарушений сна/ночных кошмаров и сыпи (любых степеней)[†]**
 - **Прекращения лечения в следствии развития НЯ (в основном в связи с сыпью и головокружением)**
 - **Изменений липидного профиля 2-4 ст.**
- **В период с 48 по 96 неделю лечения не было отмечено каких-либо новых явлений в отношении безопасности каждого ННИОТ**
- **RPV продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость при лечении большой разнородной группы наивных пациентов**

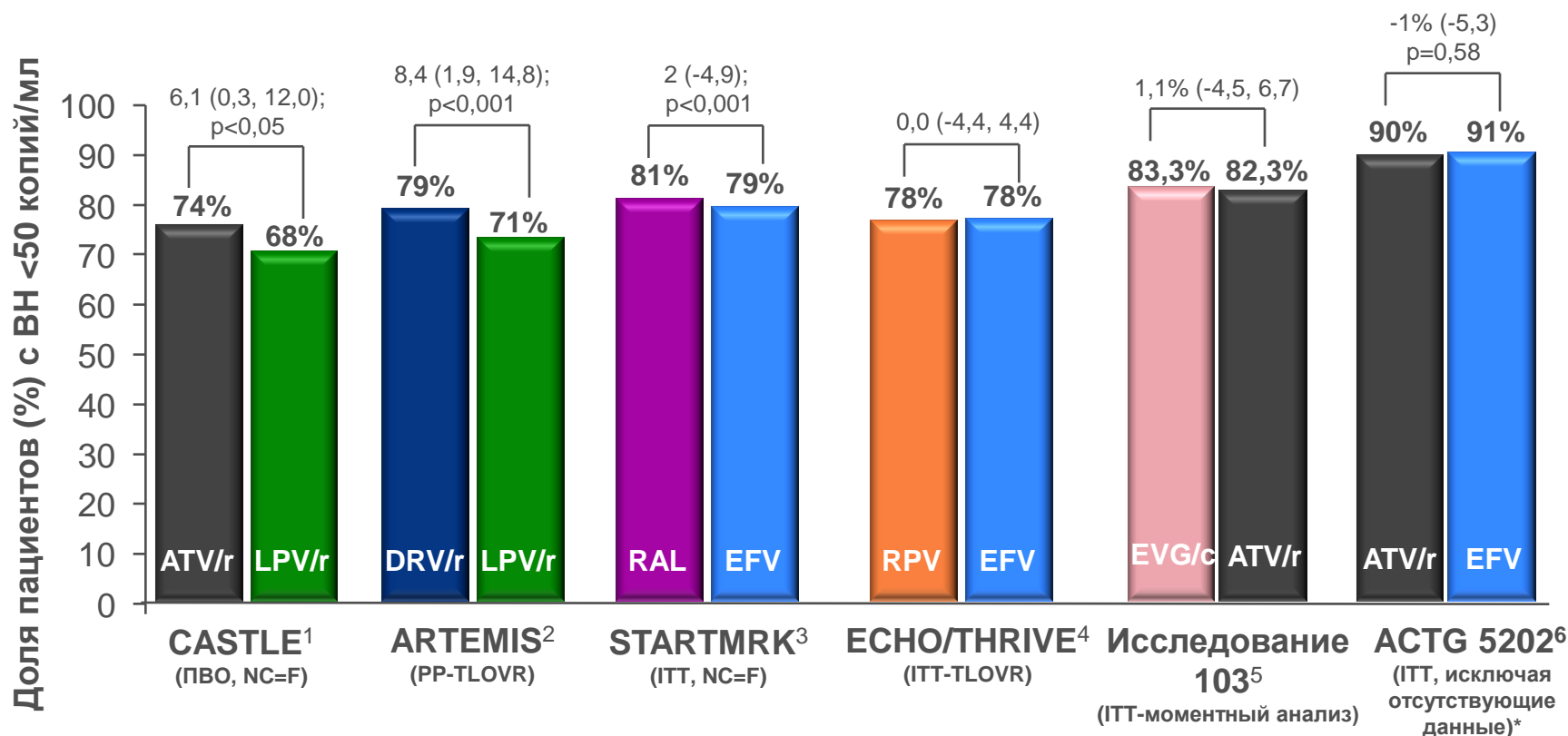
[†]Имеющие минимальную связь с лечением

Объединенный анализ ECHO и THRIVE: ITT-TLOVR исходы к 96 недели в зависимости от исходной вирусной нагрузки



- Ответы в зависимости от исходного уровня CD4 клеток были (≥ 200 кл/мм³): RPV 82% vs EFV 79%, (≥ 50 – < 200 кл/мм³): RPV 71% vs EFV 75% and (< 50 кл/мм³): RPV 56% vs EFV 69%

Процентная доля пациентов, достигших ВН <50 копий/мл на 96 неделе прямых сравнительных РКИ



ПВО: подтвержденный вирусологический ответ; NC=F: неполная эквивалентность вирусологической неудачи; PP: согласно протоколу; TLOVR: время до потери вирусологического ответа; ITT: выборка участников исследования, рандомизированных в определенную группу

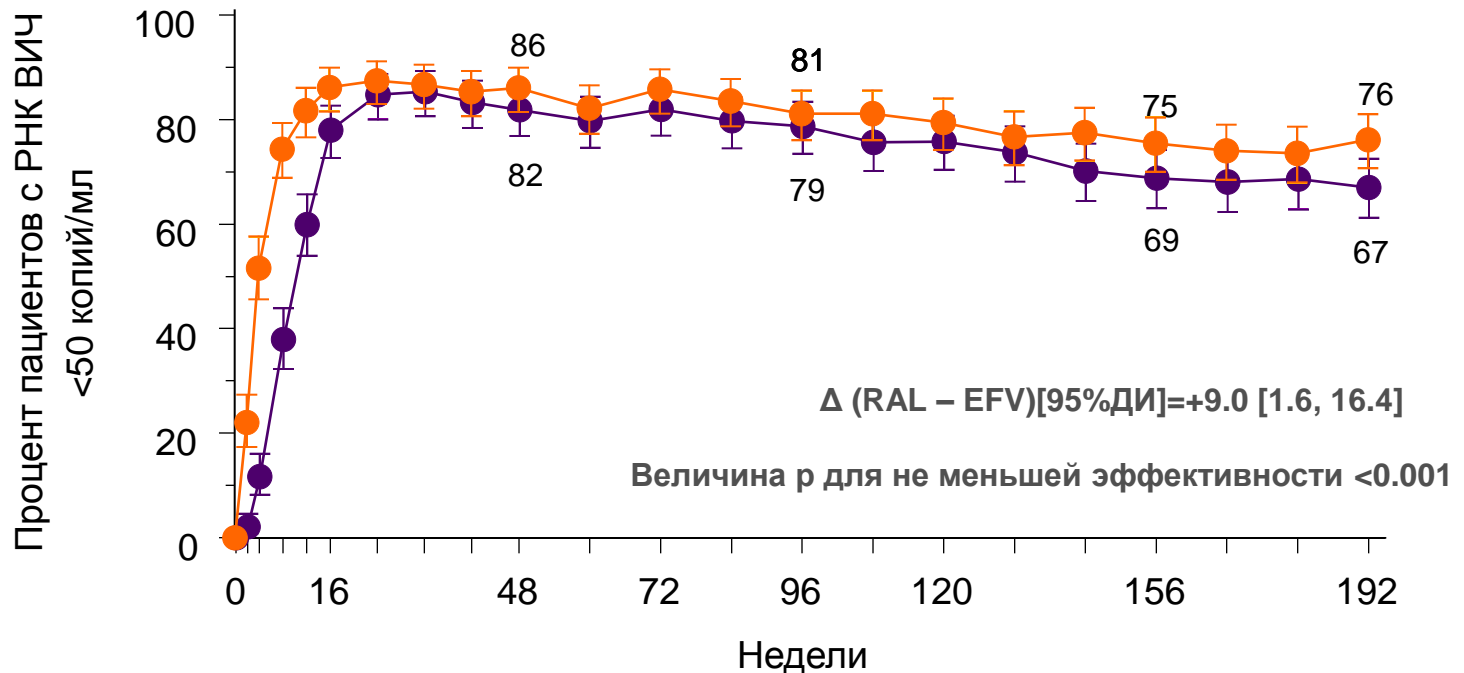
Первичная конечная точка ВН <50 копий/мл для всех исследований, кроме обозначенного (*), где снижение ВН<50 копий/мл являлось вторичной конечной точкой

Прямые сравнения результатов исследований невозможны

1. Molina J-M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:323–32; 2. Mills AM, et al. AIDS 2009;23:1679–1688; 3. Lennox JL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:39–48; 4. Cohen C, et al. AIDS 2013;27:939–50; 5. Rockstroh J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62:483–86; 6. Daar ES, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445–56.

Лучшая эффективность режима, содержащего ралтегравир, на 192 неделе

Процент пациентов (95% ДИ) с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл (NC=F)



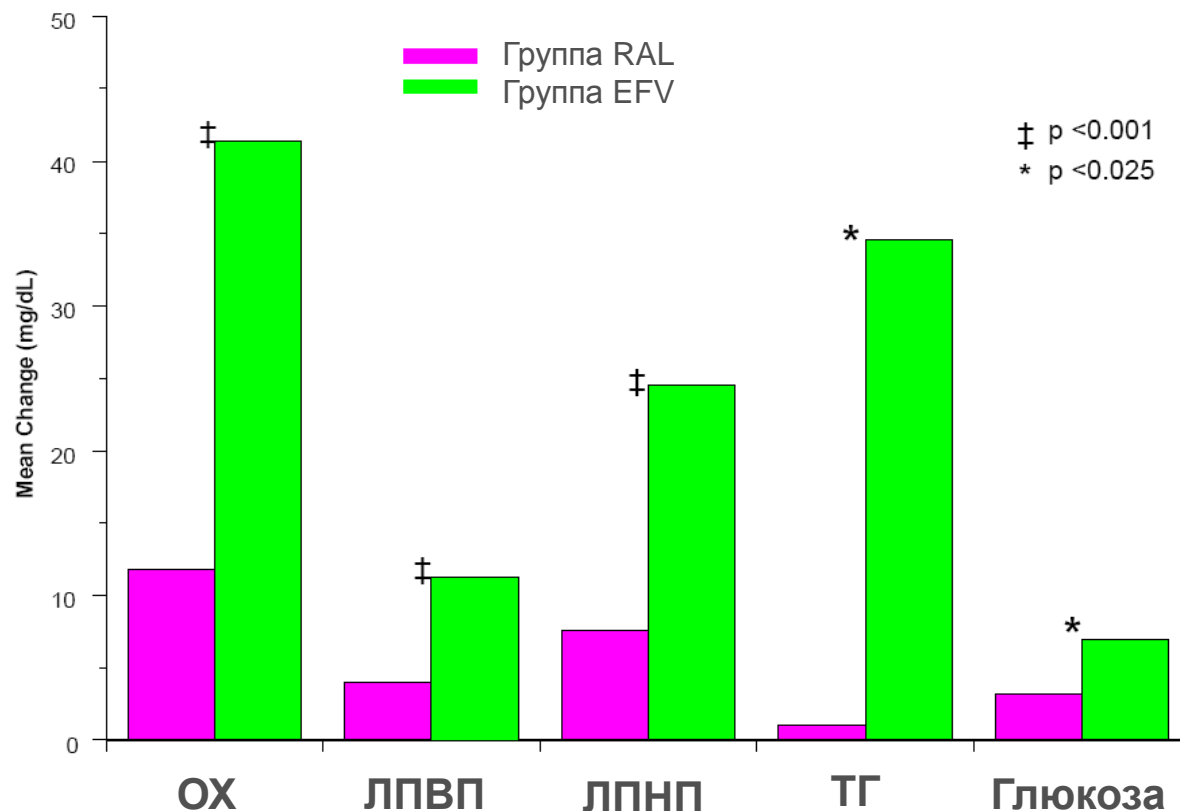
Количество пациентов, n

● Группа RAL
● Группа EFV

281	281	280	281	281	277	281	281
282	281	281	282	282	281	282	282

Минимальное влияние ралтегравира на липидный профиль

Среднее изменение[†] метаболических параметров на 192 неделе



Изменение соотношения уровней общего холестерина и ЛПВП (индекс атерогенности) от исходных показателей составило -0,17 в группе RAL и 0,02 в группе EFV ($p=0,177$).

[†] Перенос данных последнего наблюдения. Если пациенты начинали получать гиполипидемическую терапию, для анализа применялись последние показатели уровня липидов перед началом применения гиполипидемической терапии.

Альтернативные схемы АРВТ первой линии:

Назначают пациентам «особых категорий»:

- Пациентам с анемией или гранулоцитопенией.
- Женщинам детородного возраста, не исключающим рождение ребенка на фоне АРВТ
- Беременным
- Пациентам с низким уровнем CD4 клеток (менее 50 клеток/мкл).
- Пациентам старшего возраста (старше 50 лет) или имеющим нарушения липидного и углеводного обмена.
- Пациентам, страдающим хроническими вирусными гепатитами или имеющим повышенный уровень aminотрансфераз.
- Больным туберкулезом, получающим ПТП
- Пациентам с нейрокогнитивными расстройствами
- Больным с ВИЧ-2

Больные с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (<50 клеток/мкл)

- **2НИОТ + 1 бустированный ИП**
- **ABC/3ТС, TDF/FTC или TDF+3ТС (в стандартных дозировках) + ATV/r или DRV/r или LPV/r (в стандартных дозировках)**

Больные старше 50 лет; наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и/или с нарушений липидного, углеводного обмена

- **Схема 2НИОТ (TDF или ABC + 3ТС в стандартных дозировках или TDF/FTC)**
- + 1ННИОТ (EFV или NVP* в стандартных дозах)**
- **или 1ИП (ATV 0,4 г. x 1 раз/сутки или ATV/r или DRV/r или SQV/r в стандартных дозах)**
- **или 1 ИИ (RAL 0,4 г. x 2 раза в сутки) (B1).**

***- Назначать женщинам при количестве CD4+лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам - <400 клеток/мкл.**

Предпочтительные схемы АРВТ первого ряда у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом:

- **Предпочтительная схема:** ZDV (TDF или ABC) + ЗТС + или TDF/FTC + EFV (в стандартных суточных дозировках).
- При массе тела больного 60 кг и более суточную дозу EFV следует увеличить до 800 мг/сутки.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Апрель 2015 г.