г. Иркутск, 14.04.2017г.

Отелзир
фосампренавир
таблетки 700 мг

Сохранение и улучшение качества жизни - современное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов

Рещикова Елена Владимировна,
Региональный медицинский советник,
ViiV Healthcare Россия

Пятая международная Конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии,

г. Москва, 23-25 марта 2016 г.

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, ПОСЕЩАЮЩИХ ЦЕНТРЫ СПИД

Покровская А.В.

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом
г. Москва

Открытое многоцентровое исследование с включением ретроспективной модели «Портрет пациента»

- **7 000 пациентов старше 18 лет.**
- **27 регионов:** Архангельская, Брянская, Владимирская, Волгоградская, Вологодская, Иркутская, Калининградская, Курганская, Ленинградская, Омская, Псковская, Ростовская, Рязанская, Самарская, Свердловская, Тамбовская, Ульяновская, Челябинская области, Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Пермский края, Республики Башкортостан, Бурятия, Удмуртия, Ямало-ненецкий АО, г. Москва (ФНМЦ ПБ СПИД).
- **Набор пациентов: Апрель – Июль 2014 г.**
- **Ретроспективные и проспективные данные амбулаторных карт и анкет-опросников, заполненных пациентами**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Люди, живущие с ВИЧ, посещающие Центры СПИД, по основным социальным и демографическим показателям не отличаются от не инфицированных ВИЧ граждан РФ того же возраста.
- Находятся в трудоспособном возрасте, имеют трудовую активность и сохраняют свою социальную функцию.

Покровская А.В. и соавт. Социально-демографические характеристики людей, живущих с ВИЧ, посещающих центры СПИД. Сборник тезисов Пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. 2016; 224-225

Battersea power marketing

«Типология пациентов по мнению практикующих врачей-инфекционистов, ведущих амбулаторный прием в СПИД Центрах Российской Федерации»

Результаты маркетингового исследования

1 2 3 **Портрет пациента по социально-демографическим и психологическим факторам**

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

НАЛИЧИЕ РАБОТЫ И ЕЕ УСЛОВИЯ	Доля пациентов в настоящее время		Доля пациентов 3 года назад		Ожидаемая доля пациентов через 3 года		
Работа вне дома, в коллективе (на виду)	49,6%	30%*	46,4%	50%	51,0% +1,4*		35%

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

НАЛИЧИЕ СЕМЬИ	Доля пациентов в настоящее время		Доля пациентов 3 года назад		Ожидаемая доля пациентов через 3 года		
Есть семья	55,9%	50%*	50,1%	50%	60,7% +4,8*		70%

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТИРОВАННОСТЬ	Доля пациентов в настоящее время		Доля пациентов 3 года назад		Ожидаемая доля пациентов через 3 года		
Социально адаптированные пациенты	53,1%	70%*	47,2%	40%	56,8% +3,7		70%

Качество жизни (КЖ) пациентов с ВИЧ-инфекцией

- На фоне увеличения общей продолжительности качество жизни пациентов стало одним из ключевых вопросов для ЛЖВ
- КЖ снижается по мере прогрессирования заболевания, особенно с точки зрения физического благополучия и при наличии сопутствующих заболеваний[1]
- Важнейшее влияние на КЖ оказывает выбор режима АРТ[2]

1. Liu C et al. Qual Life Res. 2006;15:941-9;
2. Airoldi M et al. Patient Prefer Adherence. 2010;4:115–25;

Качество жизни. Определение

- это восприятие индивидуумами своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей той среды, в которой они живут, в неразрывной связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами

- это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии

» ВОЗ, 1996

Качество жизни при ВИЧ: 4 области влияния

K. H. Basavaraj et al. Quality of life in HIV/AIDS. Indian J Sex Transm Dis. 2010; 31(2):75-80

Качество жизни при ВИЧ: факторы, ассоциированные с улучшением

Факторы, ассоциированные с повышением КЖ

Факторы со стороны пациента:

- Мужской пол
- Молодой возраст
- Высокий социально-экономический статус
- Трудоустройство

Факторы со стороны заболевания:

- Низкая ВН
- Высокий уровень CD4+ лимфоцитов
- Малое число симптомов ВИЧ
- Высокий уровень гемоглобина

Факторы со стороны АРТ:

- Режимы с низкой нагрузкой таблетками
- Высокий уровень приверженности
- Малое число побочных эффектов

K. H. Basavaraj et al. Quality of life in HIV/AIDS. Indian J Sex Transm Dis. 2010; 31(2):75-80

Качество жизни при ВИЧ: анализ когортных исследований

Проанализированы базы данных PubMed и EMBASE для поиска когортных исследований изменения КЖ ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших кАРТ

Найдено 8 исследований:
Период: 2001-2012
Общее N пациентов =3337
Продолжительность АРТ: в 6 – 1 год; в 2 - ≤6 мес

Улучшение КЖ

7 исследований:
в 5 – пациенты наблюдались ≥ 1 года; в 2 - <1 года.

Большинство улучшений КЖ - в первые 3 мес после начала АРТ и сохранялись в течение периода наблюдения (в 3 исследованиях)

КЖ не менялось

1 исследование:
участники - пациенты с тяжелым иммунодефицитом (3-4 ст. по ВОЗ)

Yantao Jin et al. International Journal of STD & AIDS 2014, Vol. 25(11) 771-77

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ

- Перекрестное исследование, с 1 августа по 31 октября 2014 года включены 403 ВИЧ-инфицированных пациента >18 лет
- Цель: анализ факторов, влияющих на КЖ ВИЧ-инфицированных пациентов
- КЖ оценивали по короткой версии опросника ВОЗ (WHOQOL-bref, World Health Organization Quality of Life)

Liping M et al. PLoS ONE 2015;10(8):e0135705

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ

» Сравнение средних баллов по качеству жизни в соответствии с социально-демографическими, клиническими и связанными с болезнью

Критерии		Физическое функционирование	Психологическое функционирование	Социальное функционирование	Факторы окружения	Общая оценка КЖ
Получают АРТ	**Да** (n = 286)	15,76±1,71	14,88±1,68	13,78±2,23	13,79±1,70	14,55±1,52
	Нет (n=117)	14,68±2,37	14,00±2,23	13,00±2,41	13,12±2,08	13,70±2,00
p		***0,000***	***0,000***	***0,003***	***0,002****	***0,000***
Приверженность к АРТ (n = 286)	**Есть пропуски приема**	14,52±2,35	13,87±2,19	12,84±2,35	12,98±2,06	15,65±1,91
	Нет пропусков приема	16,12±2.12	15,13±2,31	14,39±2,50	14,34±1,88	15,92±2,22
p		***0,001***	***0,004***	***0,001***	***0,001***	**0,469**

Liping M et al. PLoS ONE 2015;10(8):e0135705

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ

» **Результаты многофакторного регрессионного анализа, определяющего факторы оказывающие значимое влияние на показатели КЖ**

Зависимая переменная	Независимая переменная	p
Физическое функционирование	Возраст	*0,000*
	Уровень CD4	*0,001*
	Приверженность к АРТ	*0,006*
Психологическое функционирование	Уровень CD4	*0,003*
	Стадия заболевания по ВОЗ	*0,02*
Социальное функционирование	Стадия заболевания по ВОЗ	*0,001*
	Приверженность к АРТ	*0,012*
Факторы окружения	Стадия заболевания по ВОЗ	*0,002*
	Образование	*0,000*
	Приверженность к АРТ	*0,007*

Liping M et al. PLoS ONE 2015;10(8):e0135705

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ (2)

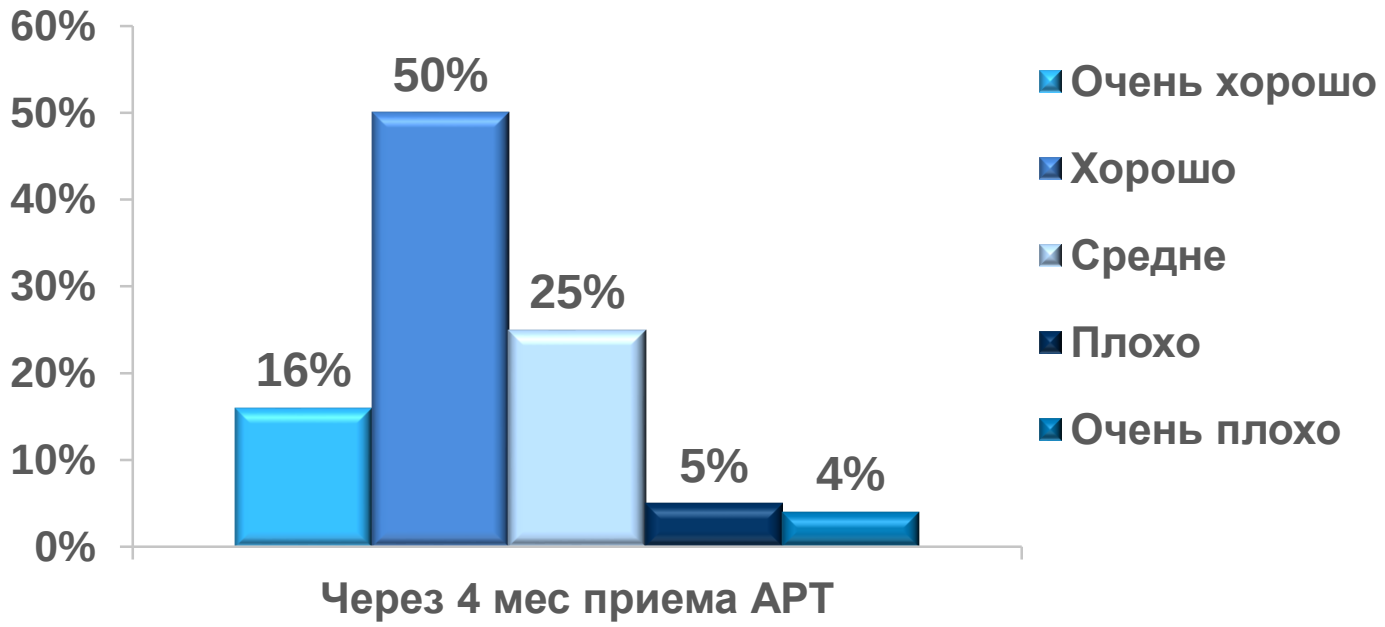
Оценка качества жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне начала приема АРТ

- Цель: выявить факторы, связанные с повышением уровня качества жизни среди ВИЧ-инфицированных пациентов после четырех месяцев приема АРТ
- Принимали участие 262 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые на протяжении 4 месяцев принимали АРТ (медиана времени приема – 122 дня)
- КЖ оценивали по короткой версии опросника ВОЗ (WHOQOL-bref, World Health Organization Quality of Life)

Campos LN, et al. Clinics. 2009;64(9):867-75

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ (2)

» Оценка качества жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне начала приема АРТ

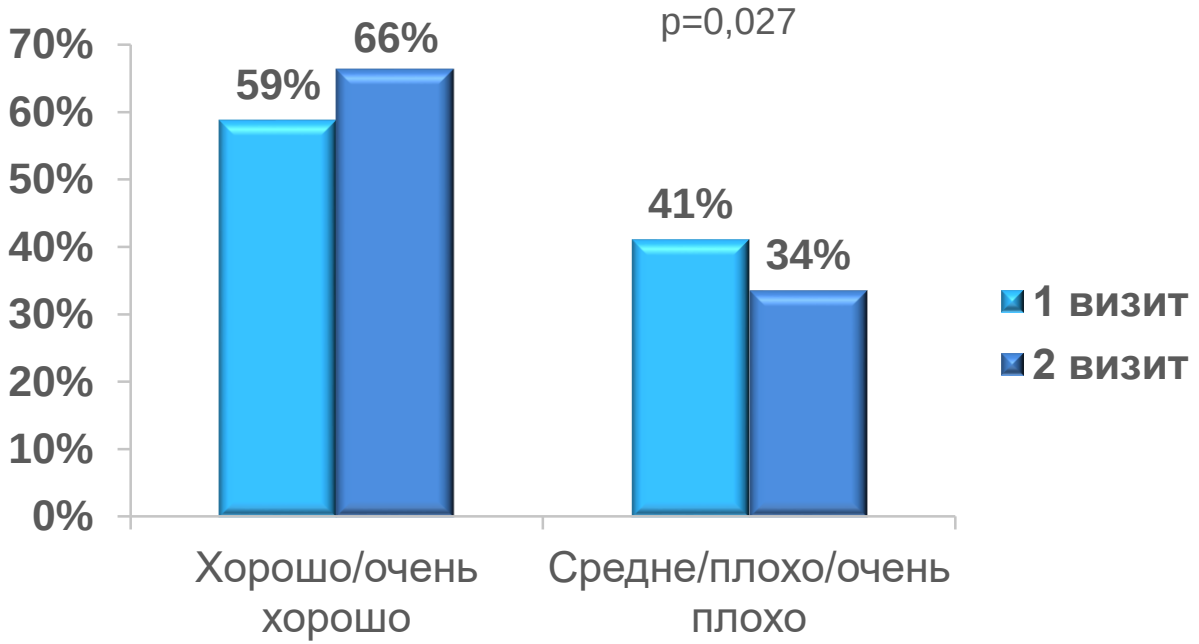


66% пациентов оценивали КЖ как хорошее/очень хорошее через 4 месяца приема АРТ

Campos LN, et al. Clinics. 2009;64(9):867-75

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ (2)

» Оценка качества жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне начала приема АРТ



Через 4 месяца приема АРТ улучшились показатели КЖ по сравнению с исходными

Campos LN, et al. Clinics. 2009;64(9):867-75

Качество жизни при ВИЧ: влияние АРТ (2)

» **Многофакторный анализа факторов, ассоциированных с оценкой качество жизни «хорошо / очень хорошо» через 4 месяца приема АРТ**

Характеристика	Оценка КЖ, как хорошо/очень хорошо через 4 месяца приема АР	
	ОР (95% ДИ)	p
Образование >8 лет	2,05 (1,07-3,92)	*0,029*
Отсутствие тревоги/легкая степень	4,31 (1,84-10,12)	*<0,001*
Отсутствие депрессии/легкая степень	4,91 (1,85-12,98)	*0,001*
Прием одного режима АРТ без переключений	2,08 (1,00-4,34)	*0,050*
<2 побочных эффектов, связанных с приемом АРТ	**3,52 (1,30-9,50)**	***0,013***
Исходная оценка КЖ: хорошо/очень хорошо	3,40 (1,79-6,44)	*<0,001*

Campos LN, et al. Clinics. 2009;64(9):867-75

Современная парадигмы лечения ВИЧ-инфекции

- ВИЧ-инфекция стала управляемым хроническим заболеванием благодаря достижениям в области АРТ
- АРТ должна быть рекомендована для всех ВИЧ-инфицированных лиц, независимо от уровня CD4 клеток
- Оптимальная схема АРТ для сохранения качества жизни пациентов должна обладать следующими характеристиками:
  - Обеспечивать высокую эффективность терапии
  - Содержать минимальное количество таблеток
  - Минимизировать побочные эффекты, оказывающие влияние на качество жизни пациентов (диарея, желтуха, анемия, липодистрофия)

» **У ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих диареей, по сравнению с пациентами без диареи, более низкие показатели качества жизни в 9 из 11 сфер, согласно бальной оценке опросника качества жизни MOS-HIV*.**

	Пациенты с диареей (n=46)	Пациенты без диареи (n=117)	p
Общее здоровье	**45.3 ± 19.9**	**53.4 ± 22.7**	**0.04**
Физическое функционирование	**45.8 ± 22.3**	**73.4 ± 24.2**	**<0.001**
Ролевое функционирование	**19.6 ± 35.7**	**49.6 ± 48.5**	**<0.001**
Социальное функционирование	**39.6 ± 22.5**	**56.1 ± 28.4**	**<0.001**
Когнитивные функции	81.8 ± 20.9	78.6 ± 22.2	0.39
Боль	**47.1 ± 28.4**	**72.6 ± 27.1**	**<0.001**
Психологическое здоровье	61.8 ± 18.0	64.9 ± 23.	0 .38
Энергичность/усталость	**35.2 ± 18.0**	**53.2 ± 21.2**	**<0.001**
Стрессоустойчивость	**44.8 ± 33.6**	**70.9 ± 24.0**	**<0.001**
Качество жизни	**41.3 ± 24.3**	**65.2 ± 23.2**	**<0.001**
Изменение состояния здоровья	**48.4 ± 25.5**	**58.3 ± 23.7**	**0.02**

- ** MOS - Medical Outcomes Study*

•*Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, et al. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J Clin Gastroenterol. 2007;41(5):484-490.*

Влияние диареи на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов

- Данные клинических исследований[1,2,3]
  - У ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих диареей, по сравнению с пациентами без диареи, более низкие показатели качества жизни во всех сферах, в том числе в таких областях, как социальное функционирование и комфорт.

- Психологические последствия[3,4]
  - Ограничение повседневной активности
  - «Жизнь находится под контролем диареи»
  - Чувство стыда
  - Чувство страха, что диарея «может застать в неподходящий момент»

1. Tramarin A, et al. Qual Life Res. 2004;13:243-250. 2. Siddiqui U, et al. J Clin Gastroenterol. 2007;41:484-490.
3. Lorenz KA, et al. Ann Intern Med. 2001;134:854-860. 4. Siegel K, et al. J Pain Symptom Manage. 2010;40:353-69

Частота развития диареи, связанной с приемом АРТ

Класс АРВ препаратов	Частота развития диареи, %[2]
ИП/ритонавир	
LPV/RTV 2 раза в сутки	7-28
ATV/RTV	2-3
DRV/RTV	9-14
FPV/RTV 2 раза в сутки	12-15
FPV/RTV 1 раз в сутки[1]	**≤1**
ННИОТ	
EFV	3-14
NVP	< 1-2
RPV	< 2
НИОТ	
TDF	9-16
ABC	7

•1. Robin Wood et al. HIV Clin Trials 2013;14(5):183-91; 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03: June 14, 2010. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Исследование безопасности Телзира в течение 8 лет

» **Международное многоцентровое наблюдательное открытое исследование эффективности и безопасности Телзира в течение 8 лет у 753 ВИЧ-1 инфицированных пациентов (APV30005)**

Прерывание терапии по причине развития НЯ	6% (46/753)
липодистрофия	1%
рвота	1%
диарея	**1%**
повышение триглицеридов	1%
другие причины	2%

- ***Всего 1% пациентов, получавших Телзир на протяжении более***
- ***216 недель, прервали терапию по причине развития диареи***

•Wood R. et al. Long-Term Safety Study of Fosamprenavir-containing Regimens in HIV-1–Infected Patients. HIV Clin Trials 2013;14(5):183–19

Диарея и качество жизни. Резюме

- Побочные эффекты остаются основной причиной изменения режима АРТ
- Большинство пациентов прерывают АРТ из-за возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ, в частности диареи
- Диарея оказывает негативное влияние на показатели качества жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов
- Наиболее часто диарея развивается при приеме препаратов класса ингибиторов протеазы ВИЧ
- Телзир является достойной альтернативой среди ингибиторов протеазы ВИЧ, позволяющий сохранить качество жизни пациентов:
  - диарея менее 1% при однократном режиме приема
  - частота прерывания терапии по причине развития диареи ниже по сравнению с LPV/r
  - всего 1% пациентов, получавших Телзир на протяжении более 216 недель наблюдения, прервали терапию по причине развития диареи

Гипербилирубинемия, связанная с приемом антиретровирусных препаратов

- Связана с особенностями метаболизма атазанавира (ATV) и индинавира (IDV):[1-4]

Ингибирование изофермента 1А1 УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ1А1), необходимого для связывания (конъюгирования) билирубина

↓

Повышение концентрации общего и непрямого (свободного) билирубина в крови

↓

При уровне общего билирубина более 30 мкмоль/л – клинические проявления

- Может возникнуть в любой период после начала терапии (от нескольких дней до месяцев) [2-4]
- Сниженная активность УГТ по механизму сходна с синдромом Жильбера*[1,5]

**Синдром Жильбера – наследственное заболевание, проявляющееся эпизодами желтухи, развивающееся вследствие повышения неконъюгированного билирубина в сыворотке крови на 30-40% от нормы. В основе синдрома Жильбера лежит снижение активности фермента печени уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ).*

1. Havlir D. et al. Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1599–604. 2.McGuire S. et al. http://www.natap.org/2003/nov/111303_1.htm. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата «Реатаз». 4. http://depts.washington.edu/hivaids/arvae/case6/discussion.html. 5.Rotger M, et al. J Infect Dis. 2005;192:1381-6.

Последствия гипербилирубинемии на фоне АРТ

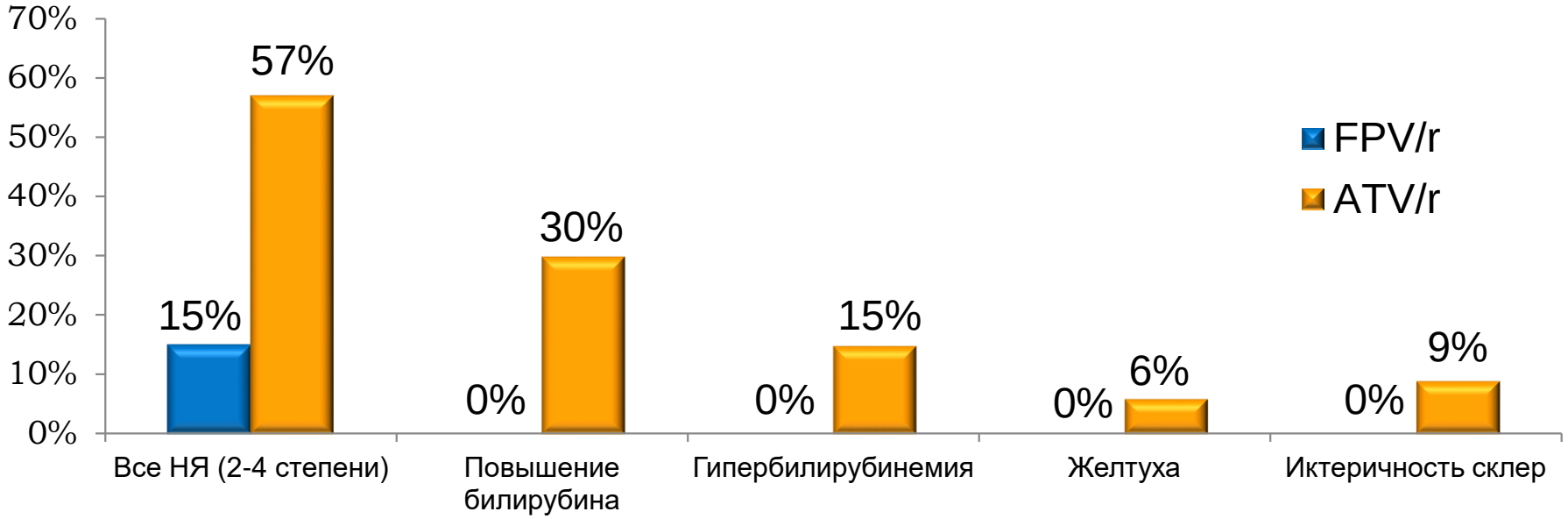
» **НЕ… рассматривается как гепатотоксический побочный эффект[1,2], ОДНАКО:**

- ✓ ***Косметический дефект → стигматизация пациентов[3]***
- ✓ ***Дополнительный консультации → смена терапии***
- ✓ ***Низкая приверженность → снижение концентрации препарата в крови → развитие лекарственной устойчивости***
- ✓ ***Длительное повышение непрямого билирубина может привести к развитию холелитиаза и нарушениям со стороны ЦНС [4-7]***

•1.http://depts.washington.edu/hivaids/arvac/case6/discussion.html. 2. McGuire S. et al. Hyperbilirubinemia and HIV Antiretroviral Treatment, http://www.natap.org/2003/nov/111303_1.htm. 3. Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park et al. J Korean Med Sci 2010; 25: 1427-1430. 4. Савченко В. «Здоровье Украины», тематический номер, 2011 (www.haelth-ua.com). 5. Шатихин А.И. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 5, Прил. 4. — С. 303–304. 6.Rakotondravelo S. et al, Complicated Atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. Clinical Infectious Diseases 2012;55(9):1270–72. 7.Tsezou A., Tzetis M. et al. Gilbert Syndrome as a Predisposing Factor for Cholelithiasis Risk in the Greek Adult Population Genetic Testing and Molecular Biomarkers. February 2009, Vol. 13, No. 1: 143-146

Исследование ALERT: частота развития гипербилирубинемии на фоне терапии Телзиром и ATV

» Сравнение режимов FPV/r 1400/100 мг 1 р/д и ATV/r 300/100 мг 1 р/д в комбинации с TDF/FTC у наивных ВИЧ-инфицированных пациентов (n=106)



- **На фоне приема препарата Телзир:**
- ✓ **Отсутствует гипербилирубинемия**
- ✓ **Меньшая частота нежелательных явлений**

•Smith KY et al. AIDS Research and Therapy 2008, 5:5

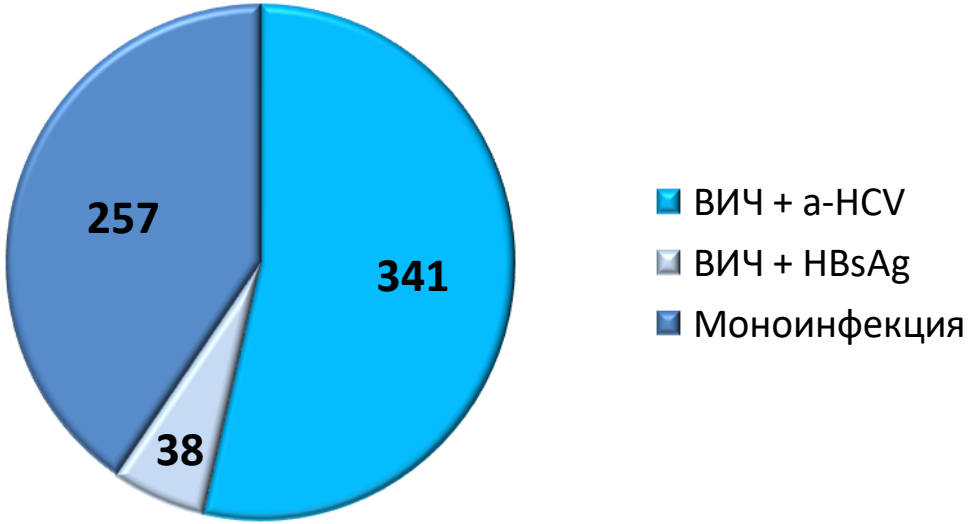
Лекарственные взаимодействия

Препараты	Ингибиторы протонной помпы	Н2-блокаторы	Антациды
ATV/r	☒	☑	⚠
DRV/r	☑	☑	☑
NFV/r	☒	☑	?
SQV/r	⚠	☑	☑
TPV/r	⚠	☑	☑
FPV/r	☑	☑	☑
LPV/r	☑	☑	☑

- ⚠ ***Потенциально значимое взаимодействие: может потребовать лабораторного контроля, корректировки доз, кратности приема и т.п.***
- ☑ ***Клинически значимых взаимодействий не выявлено***
- ☒ ***Данные препараты не следует сочетать***
- ? ***Клинические или экспериментальные данные не позволяют оценить взаимодействие***
- ***http://www.hiv-druginteractions.org***

Испанская программа расширенного доступа FPV/r 700/100 мг 2 раза в сутки + ≥2 АРВП

- Распределение пациентов в зависимости от маркеров вирусных гепатитов (n=636)

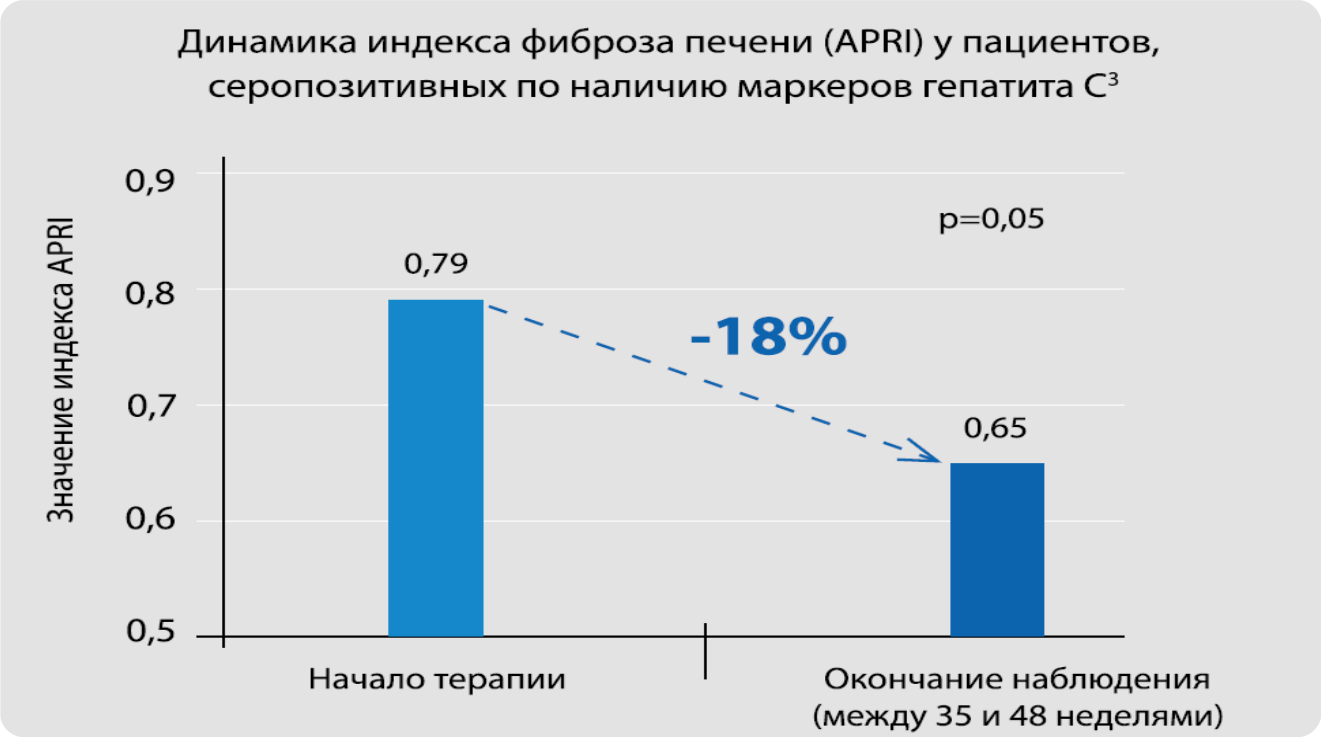


- Медиана наблюдения составила 6,91 (0,46-20,66) месяцев

- У 93 (27%) HCV+ пациентов индекс APRI (соотношение уровня АСТ и уровня тромбоцитов) был ≥ 1,5; что соответствует значительному фиброзу печени

- *Pineda J.A., et al, HIV Clin Trials. 2008 Sep-Oct;9(5):309-13*

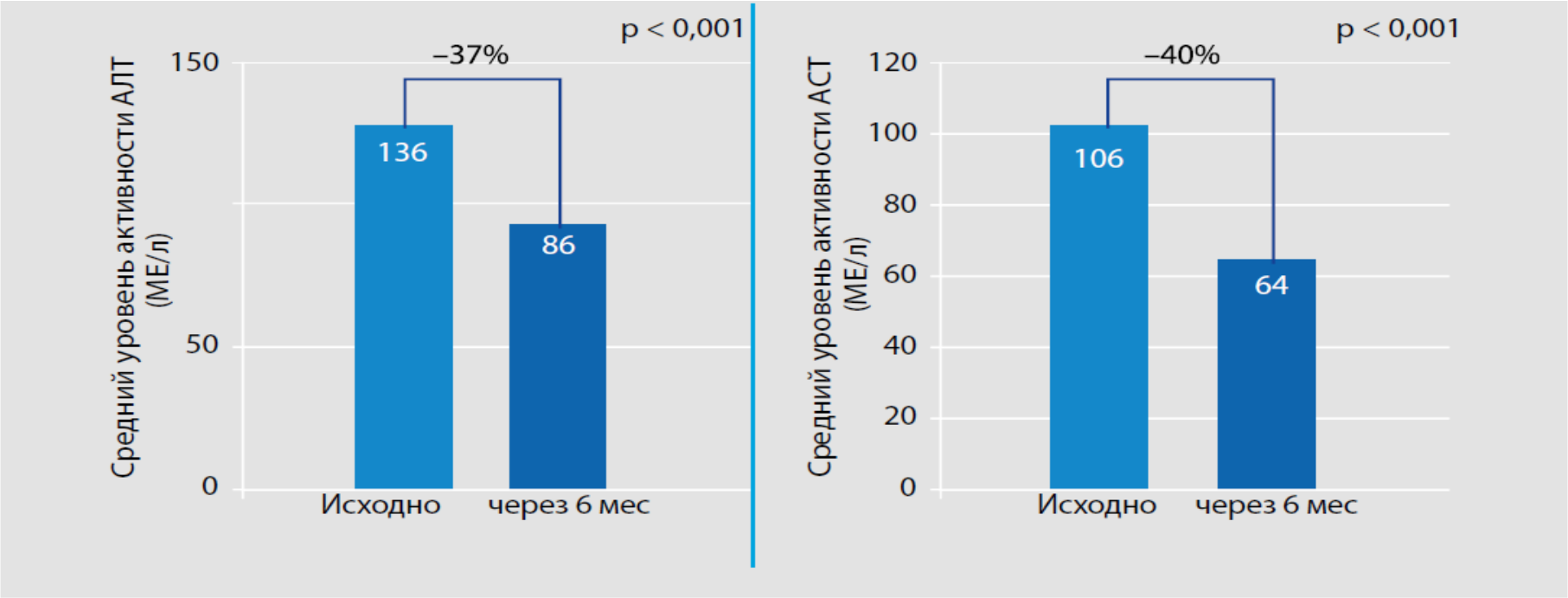
Снижение индекса фиброза печени на фоне приема Телзира



- ✓ **Ни у одного пациента с индексом APRI ≥1,5 не обнаружено повышение АЛТ больше 3 степени**
- ✓ **Частота повышения АЛТ/АСТ до 3-4 степени составила 1%**

•*Pineda J.A., et al, HIV Clin Trials. 2008 Sep-Oct;9(5):309-13*

Улучшение показателей печеночных ферментов на фоне приема Телзира



Пациенты с повышенным АЛТ/АСТ (п=70), среди которых 51 с циррозом печени. Всего в исследовании приняло участие 132 пациента со средним периодом пребывания на АРТ 9,3 года и медианой приема FPV 28 месяцев

•*Nasta P et al. Journal of the International AIDS Society 2008, 11(Suppl 1):P282*

Лекарственные взаимодействия

- Клинически значимые взаимодействия фосампренавира с рибавирином и
- ПЕГ-интерфероном отсутствуют

- Телзир может успешно назначаться совместно с терапией ВГС

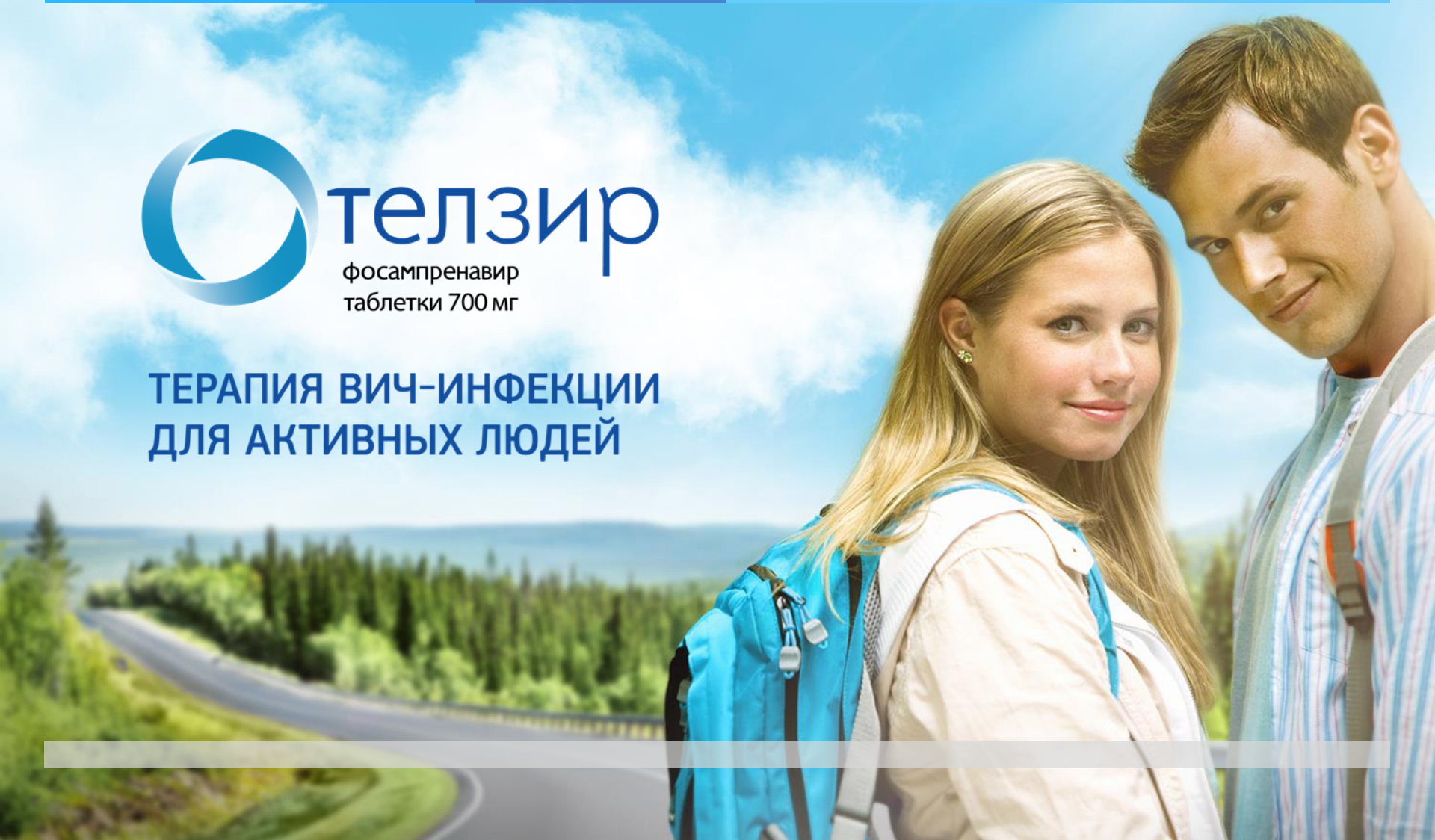
- http://www.hiv-druginteractions.org

Портрет пациента: кому может быть рекомендован Телзир, как достойная альтернатива

- **Пациенты с риском плохой переносимости рекомендованных схем первого ряда (желтуха, диарея) и, как следствие, снижением качества жизни и низкой приверженностью[1,2]**
- **Социально активные пациенты (важна внешность, не быть зависимым от частого посещения туалета)**
- **Пациенты с сопутствующими заболеваниями ЖКТ: со склонностью к диарее или принимающие антисекреторные препараты[3]**
- **Пациентам, с коинфекцией вирусным гепатитом С и/или другими заболеваниями печени[3]**

- *1. daCosta DiBonaventura M et. al. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. AIDS Care. 2012;24(6):744-55*
- *2. Siddiqui U et. al. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J Clin Gastroenterol. 2007 May-Jun;41(5):484-90*

Телзир

фосампренавир
таблетки 700 мг

ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ДЛЯ АКТИВНЫХ ЛЮДЕЙ