

Подходы к проведению антиретровирусной терапии (АРТ). Мониторинг АРТ

Минск, 28 ноября 2011

Шесть классов антиретровирусных препаратов

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
(NRTIs)

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors
(NNRTIs)

Protease inhibitors (PIs)

Integrase inhibitors (IIs)- Raltegravir
(Isentress)

Fusion inhibitors (FIs)

Chemokine receptor antagonists (CRAs)
-Maraviroc (Selzentry)

non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (*n*NRTIs)

Intelence (**etravirine**)
Rescriptor (delavirdine)
Sustiva (efavirenz)
Viramune (nevirapine)

Fixed-dose Combinations

- **Atripla** (efavirenz + emtricitabine + tenofovir)
- **Truvada** (tenofovir + emtricitabine)
- **Combivir** (zidovudine + lamivudine)
- **Trizivir** (abacavir + zidovudine + lamivudine)

Protease Inhibitors (PIs)

Note: **Most PIs are now used in combination with low-dose**

ritonavir (Norvir)

- **Agenerase** (amprenavir)
- **Aptivus** (tipranavir)
- **Crixivan** (indinavir)
- **Invirase** (saquinavir)
- **Kaletra** (lopinavir/ritonavir)
- **Lexiva** (fosamprenavir)
- **Norvir** (ritonavir)
- **Prezista** (darunavir)
- **Reyataz** (atazanavir)
- **Viracept** (nelfinavir)

Integrase Inhibitors

- **Isentress** (raltegravir)
- - высокая эффективность
- - хорошая переносимость
- - ВН быстрее снижается
80% < копий/мл в течение 8 нед
против 40% EFV

Experimental Treatments for HIV/AIDS

NRTIs

- [Amdoxovir \(AMDX, or DAPD\)](#)
- [Apricitabine \(SPD754 / SPD756\)](#)
- [Elvucitabine \(ACH-126,443, or Beta-L-Fd4C\)](#)
- [Racivir](#)

CCR5 Receptor Antagonists

- [PRO 140, PRO 542, PRO 2000](#)
- [Vicriviroc](#)
- [SCH 532706](#)

Maturation Inhibitors

- [Bevirimat \(PA-457\)](#)

nNRTIs

- [TMC-278 \(rilpivirine\)](#)
- [Calanolide A](#)

Integrase Inhibitors

- [Elvitegravir \(GS-9137\)](#)

PIs

- [GS-8374](#)
- [GSK-364735](#)

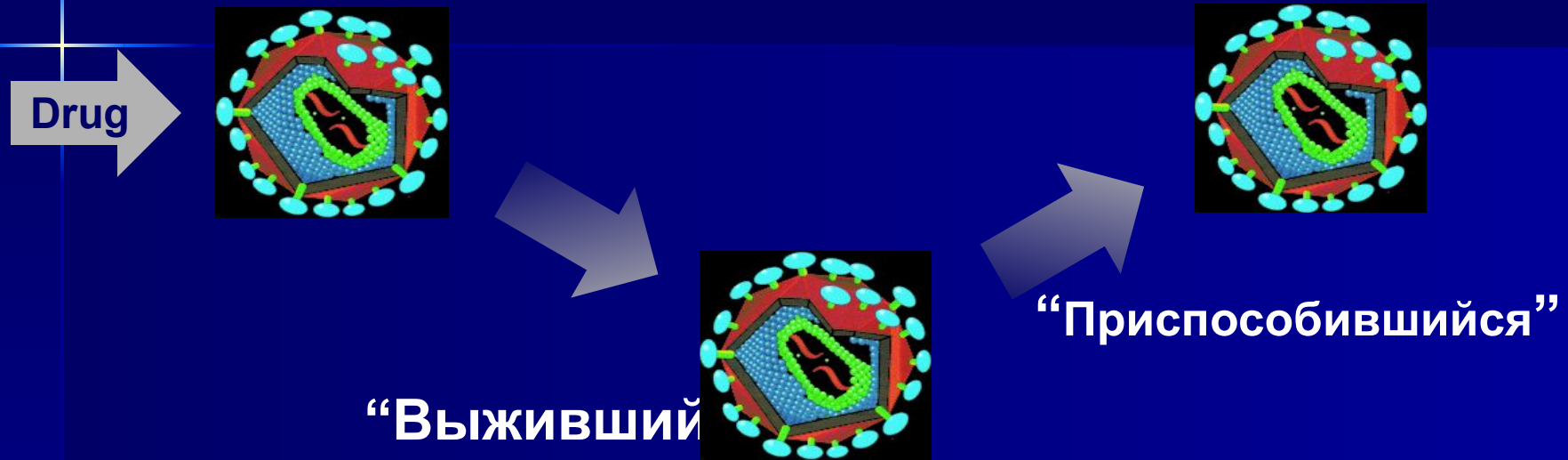
[HOME](#)

Зачем знать «продвинутый» уровень АРВ

- Более эффективная помощь людям на терапии
- Профилактика отказов от терапии
- Профессиональные советы при составлении закупок препаратов государством
- Отстаивание интересов людей, при назначении терапии (правильные препараты)
- Умение объяснить «понятным» языком вопросы резистентности и эффективности лечения

Резистентность

Развитие вирусной резистентности



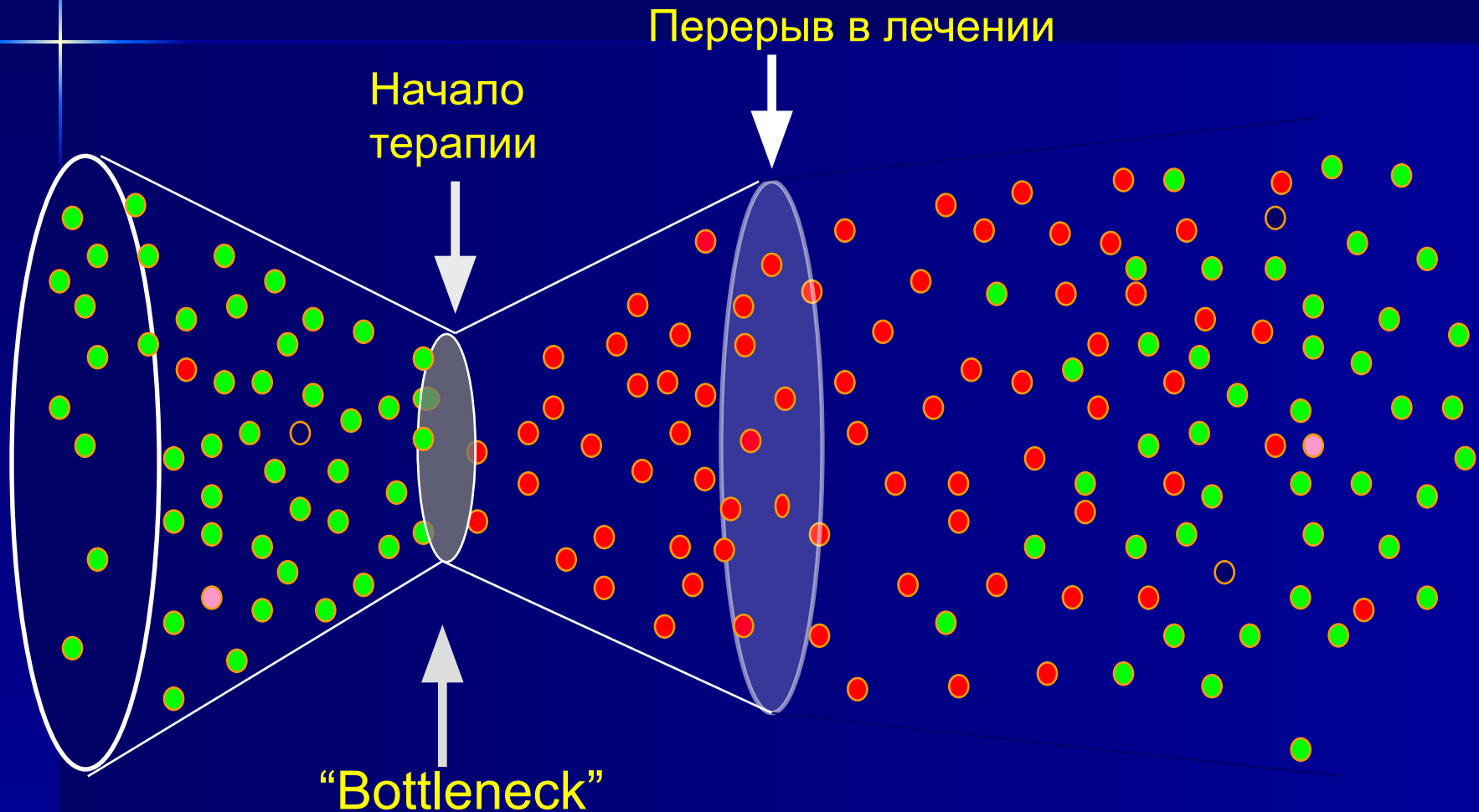
Препараты
действуют
на вирус

Препараты
действуют, но
есть вирусы с
первичной
мутацией

Препараты
вызывают
вторичные
мутации

Вирус и развитие резистентности

- Чувствительный вирус (дикий тип)
- Резистентный вирус (мутант)



Причины развития резистентности (D.Pilay, Health Protection Agency, UK, 2008)

Мониторинг ВН и определение резистентности вероятнее всего не являются определяющими. Смена терапии чаще идет на основании клиники, чем с учетом ВН и CD4.



Повышение использования МТСТ, будет приводить к развитию резистентности до применения ВААРТ



Ограничение препаратов в первой и второй линии ведет к развитию резистентности

Причины развития резистентности (продолжение)

- Быстрый «оборот» вируса (полужизнь < 2 часов)
- Высокий уровень «ошибок»обратной транскриптазы
- Недостаточное подавление вируса в условиях терапии




Основные виды резистентности

- *Генотипическая* – означает изменение в генной структуре самого вируса, которая ведет к изменению чувствительности к некоторым препаратам
- *Фенотипическая* – означает способность вируса развиваться при концентрации препарата, при которой «дикий» вирус не размножается.




Преимущества и недостатки каждого метода

Фенотипирование

Преимущества


-  Прямое определение чувствительности к препаратам
-  Дает информацию о перекрестной резистентности
-  Более «удобные» результаты (полная, частичная резистентность)

Недостатки


-  Нечувствительный к малым изменениям
-  Требуется много времени и средств
-  Невозможно провести в условиях малых лабораторий
- Должен быть стандартизован

Преимущества и недостатки каждого метода Генотипирование

Преимущества

- Простота
- Доступность
- Может определить изменения.мутации до того как они станут отражены в фенотипе
-  Быстрее и дешевле

Недостатки

- Нечувствительный к малым изменениям
- Косвенное определение чувствительности к препаратам
-  Интерпретация требует специальных знаний о генетических детерминантах развития резистентности
- Должен быть клинически стандартизован и утвержден

Когда проводить тестирование

- **До начала лечения?**

Если в стране высокая распространенность резистентных форм (от 4%) и если есть основания предполагать, что трансмиссия произошла от людей, находящихся на лечении

В большинстве европейских стран – до старта терапии!

- **Во время лечения**

Люди, не достигшие уровня 50 (500) копий ВИЧ-РНК, после 5-6 месяцев терапии (особенно если ВН > 1,000 копий/мл).

- **Беременные на АРВ с ВН > 50 копий/мл.**

- **Пост-контактная профилактика**

- **Повторные неудачи в лечении.** Генотипирование и фенотипирование.

Когда начинать АРТ?

Когда начинать?

С чего начинать?

Когда менять ?

На что менять?

С чего начинать?

ABC/3TC

EFV*

+ or

TDF/FTC

NVP

+

ATV/r, DRV/r, LPV/r

EACS, Guidelines, 2011

Альтернативные схемы

- SQV/r, FPV/r, MVC
+
ZDV/3TC, ddI/3TC or FTC

EACS, Guidelines, 2011

Когда стартовать?

CD4 Count (cells/mm ³)	BHIVA 2010	EACS 2011	IAS 2010	DHHS 2010
Менее 350	ART рекомендуется	ART рекомендуется	ART рекомендуется	ART рекомендуется
Более 350 и Менее 500	<p>-ART может назначаться или обсуждаться: Диагноз СПИД (СК);какие-либо другие сопутствующие болезни -CD4 менее 14% -тяжелые ССЗ в прошлом или высокий риск их развития -ко-инфекции В и С</p>	<p>ART может быть предложено, если: ВН>100.000 копий CD4 снижается более чем 5—100 кл/год Возраст старше 55 Ко-инфекция РСМ</p>	<p>Назначение ART должно проводиться индивидуально, показания включают: -ВН более 100.000 копий -CD4 снижение более 100/год -высокий риск ССЗ -активный гепатит В или С -наличие ВИЧ-ассоциированной нефропатии</p>	<p>ART может быть обсуждено у пациентов с CD4 более 350 клеток/мм³.</p> <p>Оптимальное время для старта терапии у асимптомных пациентов с CD4 более 350 кл/мм³ не определено; Должны быть взяты во внимание наличие сопутствующих заболеваний и</p>

Преимущества раннего начала терапии

- Сохранение \uparrow CD4
- Предотвращение поражения иммун. системы

Преимущества
раннего начала
терапии

- ↓ риск ВИЧ-ассоц.
- ССЗ
- заболеваний почек
- заболеваний печени
- не связ. со СПИДом злокач. процессов и инфекций

- ↓ риск ВИЧ-ассоц.
- неходж. лимфомы
- СК
- периф. полинейропатии
- когнитивных нарушений

- ↓ риск передачи ВИЧ другим лицам, что имеет положит. воздействие на здоровье общества

Риски раннего начала терапии

- Связанные с лечением побочные эффекты и токсическое воздействие
- Лекарственная резистентность, которая ведет к потере вариантов лечения
- У пациентов меньше времени узнать о ВИЧ и выработать приверженность
- Увеличена общая продолжительность терапии, что связано с большей вероятностью развития «усталости от терапии»
- Преждевременное использование терапии до разработки более эффективных, менее токсичных и/или лучше изученных комбинаций АРВ препаратов
- Передача резистентного вируса у пациентов с неполной вирусологической супрессией

Протоколы ДННS.Терапия на ранних этапах

Преимущества	Риски
<ul style="list-style-type: none">■ Поддержание ↑ CD4■ Предотвращение потенциального поражения иммунной системы■ ↓ риск ВИЧ-ассоциированных<ul style="list-style-type: none">– неходжскинской лимфомы– СК– периферической полинейропатии– когнитивных нарушений■ ↓ риск ВИЧ-ассоциированных<ul style="list-style-type: none">– ССЗ– заболеваний почек– заболеваний печени– не связанных со СПИДом злокач. процессов и инфекций■ ↓ риск передачи ВИЧ другим лицам, что положительно сказывается на здоровье общества	<p>Связанные с лечением побочные действия и токсическое воздействие препаратов</p> <p>Резистентность → потеря альтернатив</p> <p>↓ времени узнать о ВИЧ и лечении и меньше времени на работу над приверженностью</p> <p>↑ времени на прием препаратов с ↑ шансом развития усталости от лечения</p> <p>Преждевременное использование терапии до разработки более эффективных, менее токсичных и/или лучше изученных комбинаций АРВ препаратов</p> <p>Передача резистентного вируса у пациентов с неполной вирусологической супрессией</p>

Клинические протоколы EACS по ВИЧ в новой редакции

Европейские рекомендации по началу АРВ терапии

Симптомы	Без симптомов	Тестирование резистентности	Дополнительные замечания
<ul style="list-style-type: none"> ■ Стадии В и С по классификации CDC: рекомендуется лечение ■ В случае ОИ начинать как можно раньше* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD4 <200: Терапию рекомендуется начинать незамедлительно. ■ CD4 201-350: Рекомендована терапия. ■ CD4 350-500: Терапию можно предлагать, если: <ul style="list-style-type: none"> • ВН > 10⁵ к/мл и/или • CD4 снижается >50-100/мм³/в год или • возраст >55 лет или • коинфекция гепатит С. ■ CD4 >500: Терапию следует отсрочить независимо от уровня РНК ВИЧ в плазме; <p style="margin-left: 40px;">Независимо от уровня CD4 и ВИЧ в плазме терапию можно предлагать , особенно если пациент хочет и готов принимать АРТ.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рекомендуется генотипирование и определение субтипа, в идеале - во время установления диагноза ВИЧ-инфекции, или же перед назначением схемы терапии первого ряда. ■ Если генотипирование проводится не представляется возможным, в схеме первого ряда следует отдать предпочтение ИП, бустерированному ритонавиром. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Перед началом терапии следует повторно определить CD4 с подтверждением ■ Следует уделить достаточно времени на подготовку пациента с целью оптимизировать соблюдение им схемы лечения и приверженность

Противопоказания к ННИОТ - EFV:

- Беременность или планирование беременности у женщин репродуктивного возраста
- Суицидальные попытки в анамнезе, депрессивное состояние, психические заболевания
- Признаки прогрессирующего заболевания печени (рецидивирующая желтуха, *асцит*, печеночная энцефалопатия, повышение уровня АЛТ в 3 раза)
- Осторожно назначать в случае острых аллергических реакций на NVP

Противопоказания к ННИОТ - NVP:

- Предыдущие тяжелые реакции на невирапин
- Признаки прогрессирующего заболевания печени (рецидивирующая желтуха, *асцит*, печеночная энцефалопатия, повышение уровня АЛТ в 3 раза)
- Фиброз печени III или IV ст. по результатам биопсии
- Количество CD4 > 250 кл для женщин и > 400 кл для мужчин
- Наличие опухолевых заболеваний



Туберкулез

Когда начинать ART: Немедленно?

ТВ, HIV+
CD4<350
Or ?<200

ТВ лечение

1

2

6

месяцы

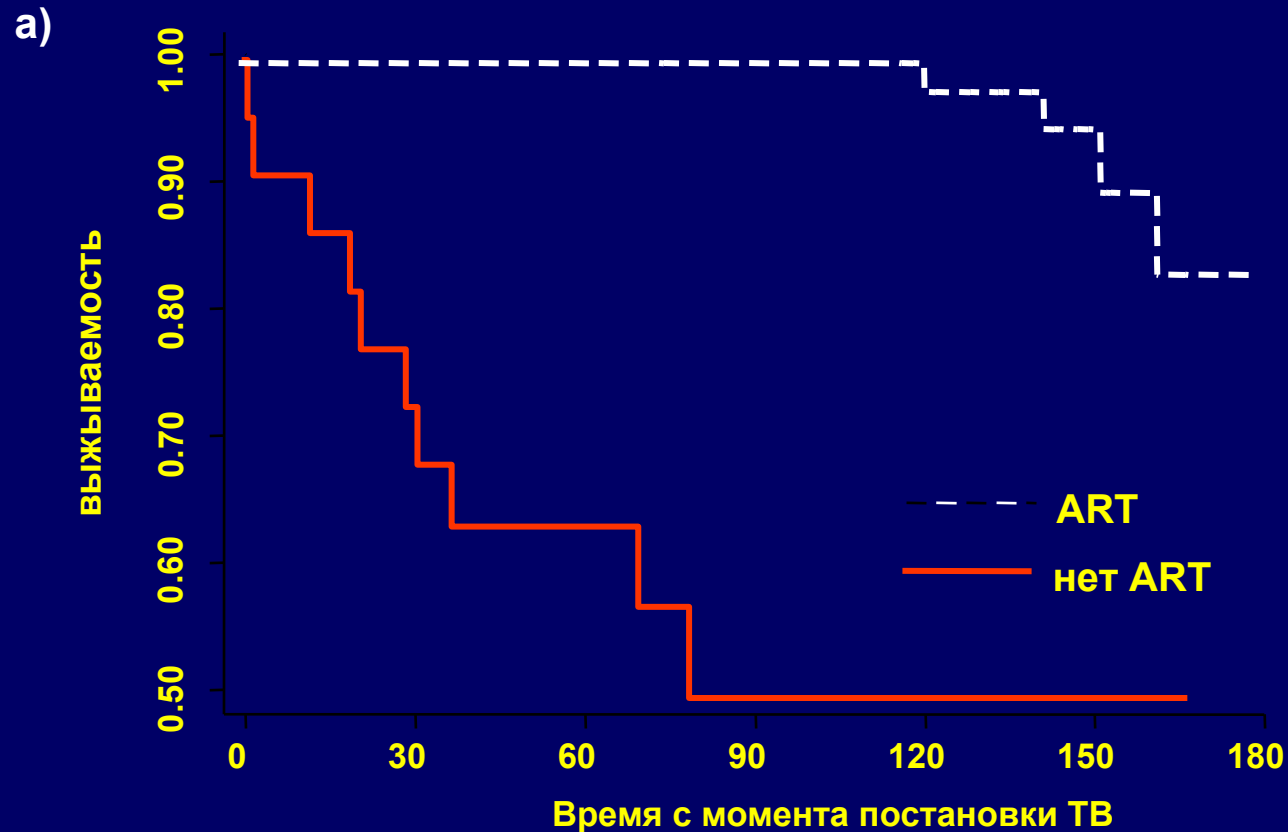
ART - когда?



ТВ и HIV:

- Лечение ТВ должно быть начато немедленно
- HAART зависит от скорости падения CD4 cell count.
- $<100 \text{ cells/mm}^3$ - **HAART**
- $100-350 \text{ cells/mm}^3$ - **HAART через 2 мес**
- $>350 \text{ cells/mm}^3$ - **HAART после окончания лечения ТВ**

Смертность среди пациентов с ТВ (n=73) начавших АРТ



No difference in CD4 count or Stage 4 disease between those starting and not starting

Исходы при HIV-ТВ

Исходы среди 1000 пациентов	Ранняя HAART n	Отсроченная HAART n	Без HAART n
Смертность (все случаи)	33	48	147
Все исходы	497	501	501
Смертность(все случаи)	33	48	147
AIDS	27	32	153
Тяжелый IRIS	17 (70%)	1	1
Токсические реакции	420 (50%)	420 (50)	200

Лекарственная
чувствительность

Мульти-
resistance

Расширенная
drug resistance

Isoniazid

~~Isoniazid~~

~~Isoniazid~~

Rifampicin

~~Rifampicin~~

~~Rifampicin~~

Pyrazinamide

Pyrazinamide

Pyrazinamide

Ethambutol

Ethambutol

Ethambutol

Aminoglycosides

Aminoglycosides

~~Aminoglycosides~~

Capreomycin

Capreomycin

~~Capreomycin~~

Quinolones

Quinolones

~~Quinolones~~

Thioamides

Thioamides

Thioamides

Cycloserine

Cycloserine

Cycloserine

PAS

PAS

PAS



Резистентность



Резистентность возможна или вероятна

TMC 207

MDR/XDR-TB

- MDR-TB = Rifampicin and Isoniazid
- XDR-TB = MDR-TB плюс резистентность:
 - a fluoroquinolone and
 - ≥ 1 of 3 injectable second-line drugs capreomycin, kanamycin, amikacin

(Новое определение October 2006)

Основания для пересмотра используемой схемы АРТ

- **Побочное действие препаратов**
 - Непереносимость лечения из-за побочных эффектов
 - Выраженная дисфункция органа или системы органов
- **Неудача лечения**
 - Вирусологическая (вирусная нагрузка)
 - Иммунологическая (число лимфоцитов CD4)
 - Клиническая

Основания для пересмотра используемой схемы АРТ

- **Другие**
 - Несоблюдение схемы лечения
 - Заболевание активным туберкулезом
 - Беременность

Когда менять?

ТОКСИЧНОСТЬ – 50%

замена

EFV → **NVP or PI**

Устойчивость вируса – 50%

Причина: приобретенная или переданная резистентность

~~Смена:~~ эмпирически или по резистентности

Следует помнить

Всегда использовать более **2** препаратов из разных групп

- Высокая вирусная нагрузка при лечении – высокая резистентность
- Начатое лечение – не прерывать (за исключением токсичности)
- Неэффективность - вследствие резистентности (из-за свойств вируса) или нет приверженности
- Резистентность увеличивается при низкой приверженности
- **VL <50** — нет резистентности
- эфавиренц - тератогенен

Закон Мерфи для МЕДИКОВ

- Если то, что вы делаете, срабатывает, продолжайте это делать
- Если то, что вы делаете не срабатывает, перестаньте это делать