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	nNRTIs HOME
• Amdoxovir (AMDX, or DAPD)	• TMC-278 (rilpivirine)
• Apricitabine (SPD754 / SPD756)	• Calanolide A
• Elvucitabine (ACH-126,443, or Beta-L-Fd4C)	**Integrase Inhibitors**
• Racivir	• Elvitegravir (GS-9137)
CCR5 Receptor Antagonists	**PIs**
• PRO 140, PRO 542, PRO 2000	• GS-8374
• Vicriviroc	• GSK-364735
• SCH 532706	
Maturation Inhibitors	
• Bevirimat (PA-457)	

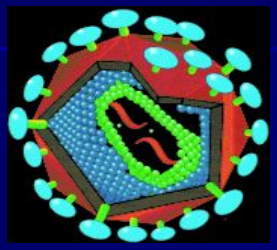
Зачем знать «продвинутый» уровень АРВ

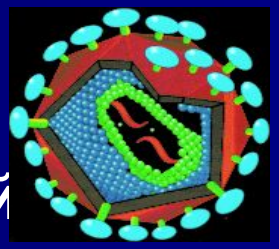
- Более эффективная помощь людям на терапии
- Профилактика отказов от терапии
- Профессиональные советы при составлении закупок препаратов государством
- Отстаивание интересов людей, при назначении терапии (правильные препараты)
- Умение объяснить «понятным» языком вопросы резистентности и эффективности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

Резистентность

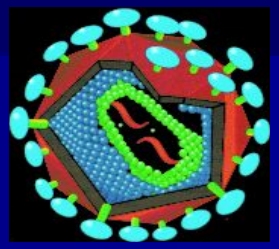
Развитие вирусной резистентности

Drug





“Выживший



“Приспособившийся”

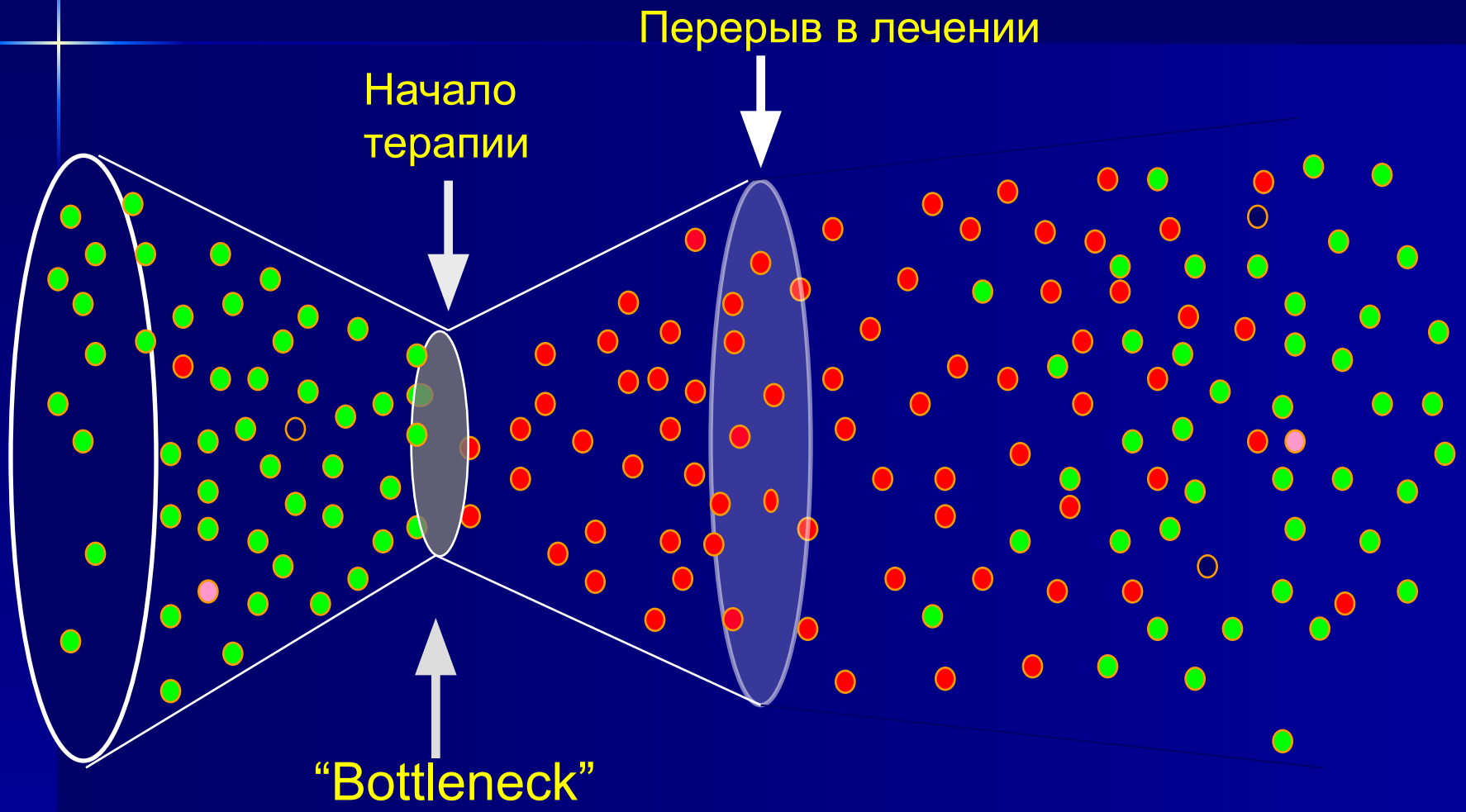
Препараты действуют на вирус

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 (полу-жизнь < 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
- Требует 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 чувствительносчти 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/mm3)	BHIVA 2010	EACS 2011	IAS 2010	DHHS 2010
Менее 350	ART рекомендуется	ART рекомендуется	ART рекомендуется	ART рекомендуется
Более 350 и Менее 500	-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	ART может быть предложено, если: ВН>100.000 копий CD4 снижается более чем 5—100 кл/год Возраст старше 55 Ко-инфекция РСМ	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	ART может быть обсуждено у пациентов с CD4 более 350 клеток/мм3. 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

Преимущества раннего начала терапии

Преимущества раннего начала терапии

- Сохранение ↑ CD4
- Предотвращение поражения иммун. системы

↓ 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 DHHS.Терапия на ранних этапах

Преимущества	Риски
▪ Поддержание ↑ CD4 ▪ Предотвращение потенциального поражения иммунной системы ▪ ↓ риск ВИЧ-ассоциированных – неходжскинской лимфомы – СК – периферической полинейропатии – когнитивных нарушений ▪ ↓ риск ВИЧ-ассоциированных – ССЗ – заболеваний почек – заболеваний печени – не связанных со СПИДом злокач. процессов и инфекций ▪ ↓ риск передачи ВИЧ другим лицам, что положительно сказывается на здоровье общества	Связанные с лечением побочные действия и токсическое воздействие препаратов Резистентность → потеря альтернатив ↓ времени узнать о ВИЧ и лечении и меньше времени на работу над приверженностью ↑ времени на прием препаратов с ↑ шансом развития усталости от лечения 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

Клинические протоколы EACS по ВИЧ в новой редакции

Европейские рекомендации по началу АРВ терапии

Симптомы	Без симптомов	Тестирование резистентности	Дополнительные замечания
▪ Стадии В и С по классификации CDC: рекомендуется лечение ▪ В случае ОИ начинать как можно раньше*	▪ CD4 <200: Терапию рекомендуется начинать **незамедлительно.** ▪ CD4 201-350: Рекомендована терапия. ▪ CD4 350-500: Терапию можно предлагать, если: • ВН>10^5 к/мл и/или • CD4 снижается >50-100/мм^3/в год или •возраст >55 лет или •коинфекция гепатит С. ▪ CD4 >500: Терапию следует отсрочить независимо от уровня РНК ВИЧ в плазме; Независимо от уровня CD4 и ВИЧ в плазме терапию можно предлагать , особенно если пациент хочет и готов принимать АРТ.	▪ Рекомендуется генотипирование и определение субтипа, в идеале - во время установления диагноза ВИЧ-инфекции, или же перед назначением схемы терапии первого ряда. ▪ Если генотипирование проводить не представляется возможным, в схеме первого ряда следует отдать предпочтение ИП, бустерированному ритонавиром.	▪ Перед началом терапии следует повторно определить CD4 с подтверждением ▪ Следует уделить достаточно времени на подготовку пациента с целью оптимизировать соблюдением 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 IVст. по результатам биопсии
- Количество CD4>250 кл для женщин и >400 кл для мужчин
- Наличие опухолевых заболеваний

Туберкулез

Когда начинать ART: Немедленно?

TB, HIV+
CD4<350
Or ?<200

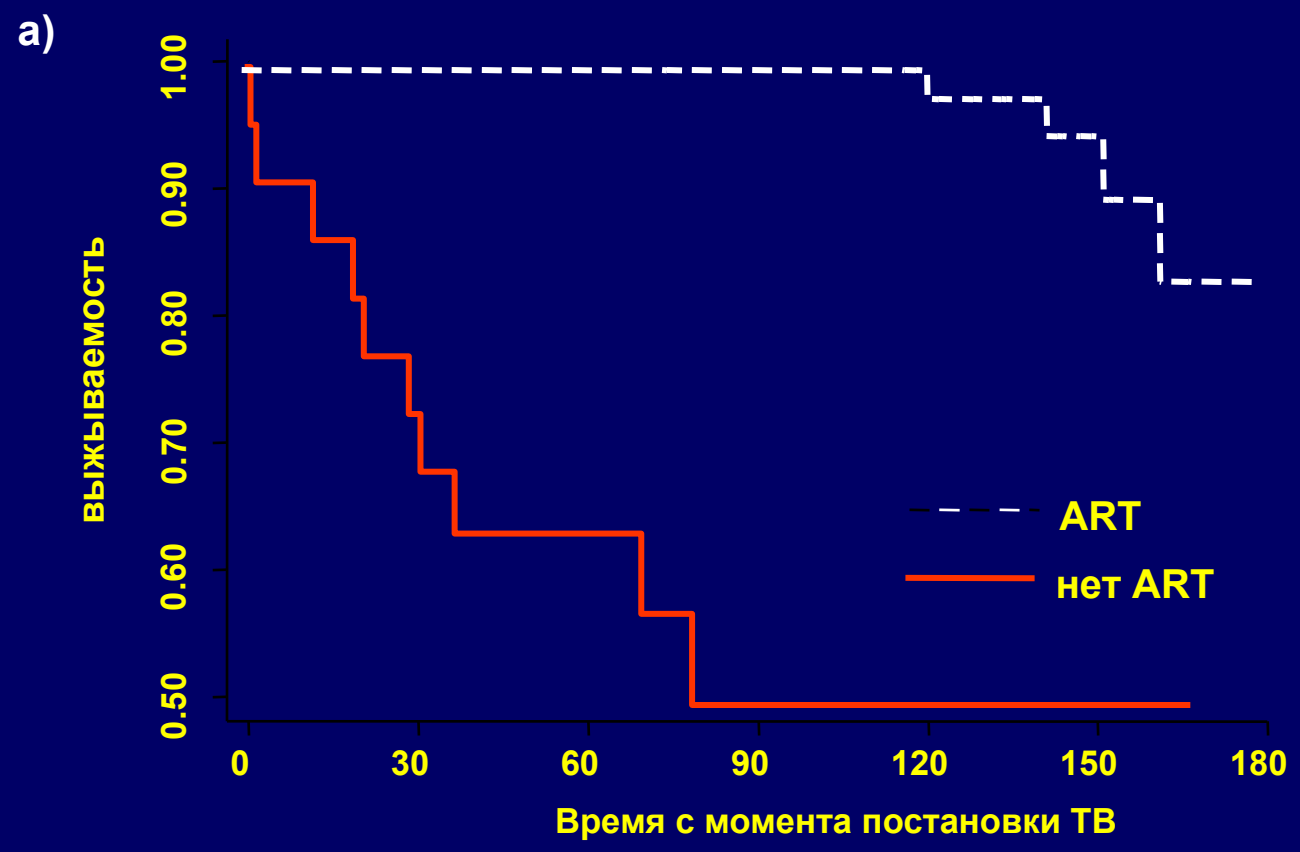
TB и HIV:

- Лечение TB должно быть начато немедленно

- HAART зависит от скорости падения CD4 cell count.

- <100 cells/mm^3 - **HAART**
- 100-350 cells/mm^3 - **HAART через 2 мес**
- >350 cells/mm^3 - **HAART после окончания лечения TB**

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



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

Исходы при HIV-TB

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

Schiffer et.al., JAIDS 2007

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
		TMC 207

~~X~~ Резистентность

—— Резистентность возможна или вероятна

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