

# Безопасность схем АРВТ, включающих ИП

А.В. Кравченко

*Федеральный НМЦ ПБ СПИД  
Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора*

# Рекомендации по выбору схемы АРВТ 1-й линии

## Рекомендации EACS, 2009

На основе ННИОТ

EFV, NVP

На основе ИП

ATV/r  
DRV/r  
LPV/r  
SQV/r 2 р/д



ABC/ЗТС  
TDF/FTC

FPV/r  
SQV/r – 1 р/д  
RAL



ZDV/ЗТС  
ddI + ЗТС  
(или FTC)

## Руководство IAS-USA, 2008

На основе ННИОТ

EFV

На основе ИП

ATV/r  
FPV/r  
LPV/r  
SQV/r  
DRV/r



ABC/ЗТС  
TDF/FTC

## Россия, 2009

предпочтительные

альтернативные

На основе ННИОТ (предпочтительные)

EFV

На основе ИП  
(альтернативные)



ЗТС/ЗТС

NVP

ATV или ATV/r  
FPV/r, LPV/r  
SQV/r, DRV/r



ФАЗТ+ЗТС  
d4Т+ЗТС  
ABC/ЗТС

## Руководство DHHS, 2008

предпочтительные

альтернативные

На основе ННИОТ

EFV

На основе ИП

ATV/r 1 р/д  
DRV/r 1 р/д  
FPV/r 2 р/д  
LPV/r 1 или 2 р/д



TDF/FTC

NVP

ATV 1 р/д  
FPV/r 1 р/д или  
FPV 2 р/д  
SQV/r 2 р/д



ABC/ЗТС  
ddI + ЗТС (или  
FTC)  
ZDV/ЗТС

# Вопросы и перспективы

1987

2009



Требования к новым АРВ

- Эффективность
- Эффективность
- Эффективность
- Длительная эффективность
- Приемлемая переносимость
- Хорошая переносимость
- Хорошая переносимость
- Хорошая долгосрочная переносимость
- Удобство приема
- Удобство приема
- Высокий барьер к резистентности

# Основные препятствия в соблюдении режима приема АРВТ



# Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ
  - диарея
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

# Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ
  - диарея
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

# СУТОЧНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ УСИЛЕННЫХ ИП

Препарат	Суточный прием таблеток	1 р/д одобрен в РФ
Реатаз <sup>®</sup> , атазанавир ATV/r 300/100 мг 1 р/д		✓ <sup>1</sup>
Калетра <sup>®</sup> , лопинавир LPV/r 400/100 мг 2 р/д, 800/100 мг 1 р/д		✓ <sup>2</sup>
Телзир <sup>®</sup> , фосампренавир FPV/r 700/100 мг 2 р/д 1400/ 200 или 100 мг 1 р/д		✓ <sup>3</sup>
Инвираз <sup>®</sup> , саквина- вир, SQV/r 1000/100 мг 2 р/д, 2000/100 1 р/д		X <sup>4</sup>
Презиста <sup>®</sup> , дарунавир DRV/r 600/100 мг 2 р/д 800/100 мг 1 р/д		✓ <sup>5</sup>

Таблетки на слайде не в натуральную величину

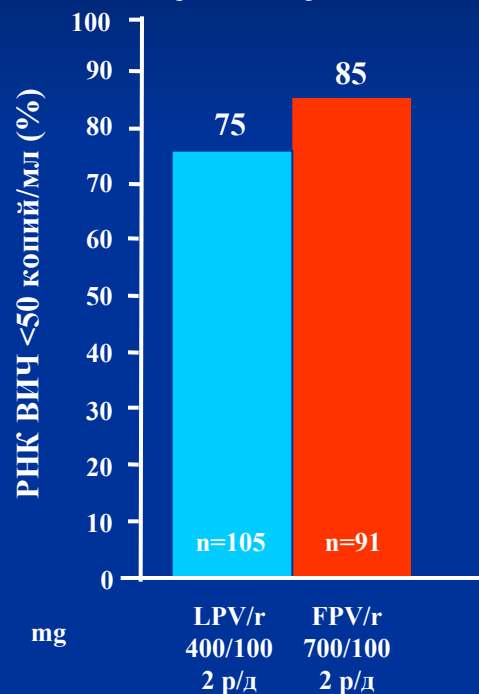
1. Reyataz SmPC; 2. Kaletra SmPC; 3. Telzir SmPC; 4. Invirase SmPC; 5. Prezista SmPC

# Применение усиленных ИП у пациентов, впервые получающих АРВ терапию : вирусологическая супрессия к 96-й неделе

**KLEAN<sup>1</sup>**  
(ИТТ-Е, TLOVR)

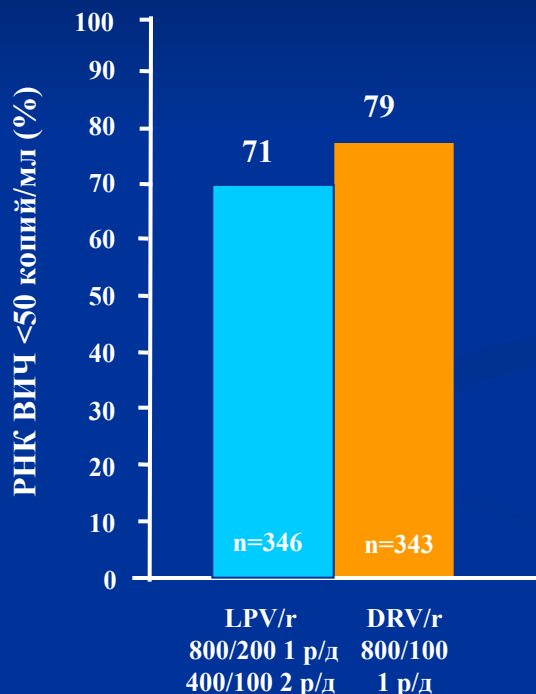
Не уступает

<sup>3</sup>Продленная фаза N=196



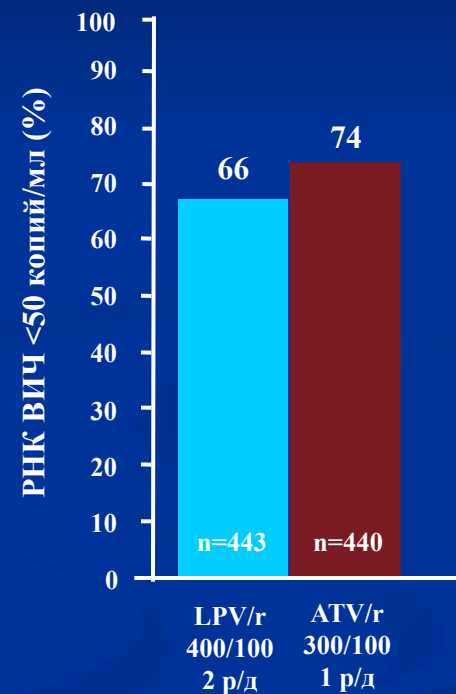
**ARTEMIS<sup>2</sup>**  
(ИТТ, TLOVR)

Не уступает



**CASTLE<sup>3</sup>**  
(ИТТ, NC=F)

Не уступает



LPV/r 1 p/d не разрешен к применению в ЕС.

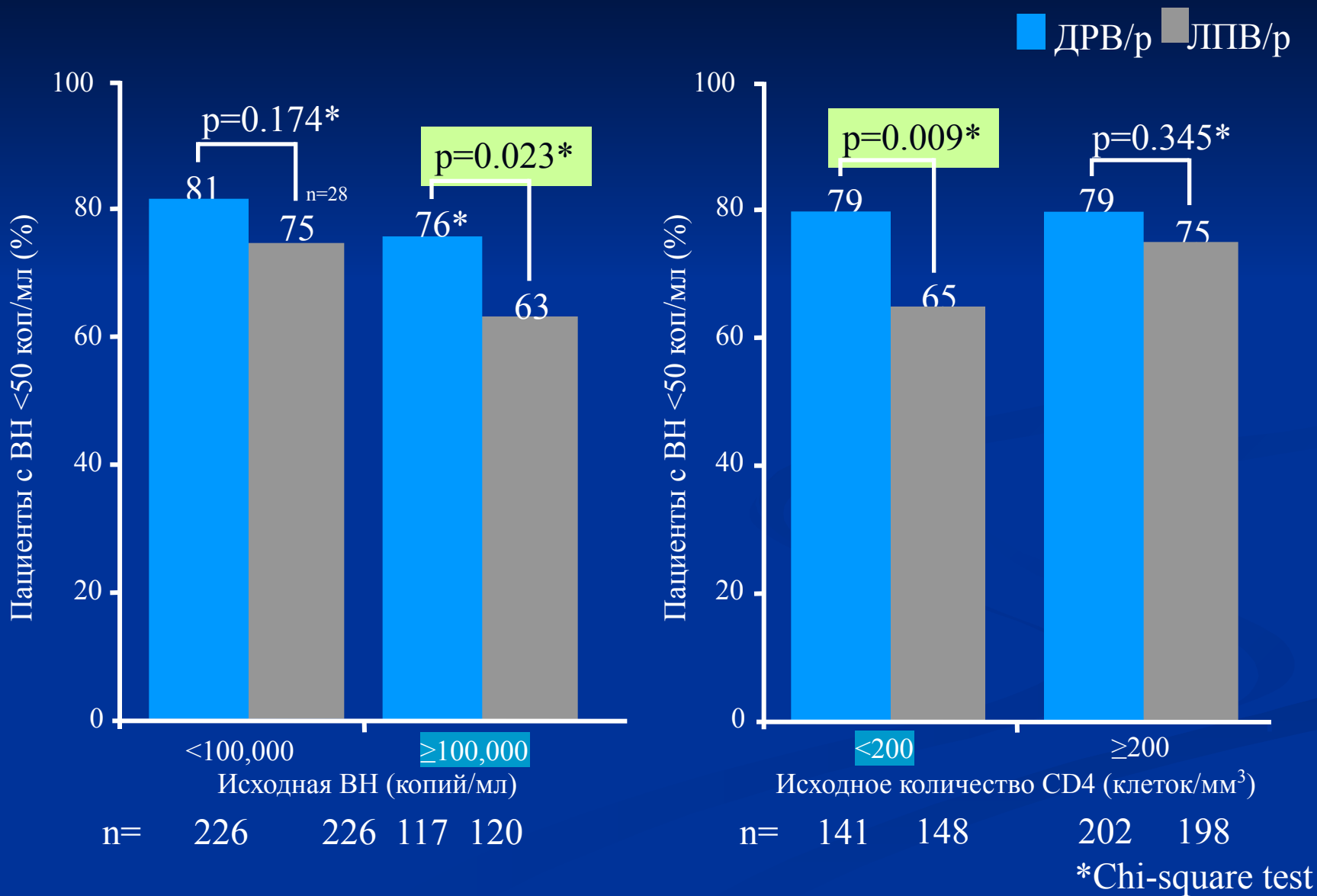
На рисунках представлены данные различных исследований, не подлежащие непосредственному сравнению

ИТТ, intent-to-treat; ИТТ-Е, intent-to-treat; M=NR, потерянные = не ответившие; NC=F, не выполнившие = неудача; TLOVR, время до потери вирусологического ответа

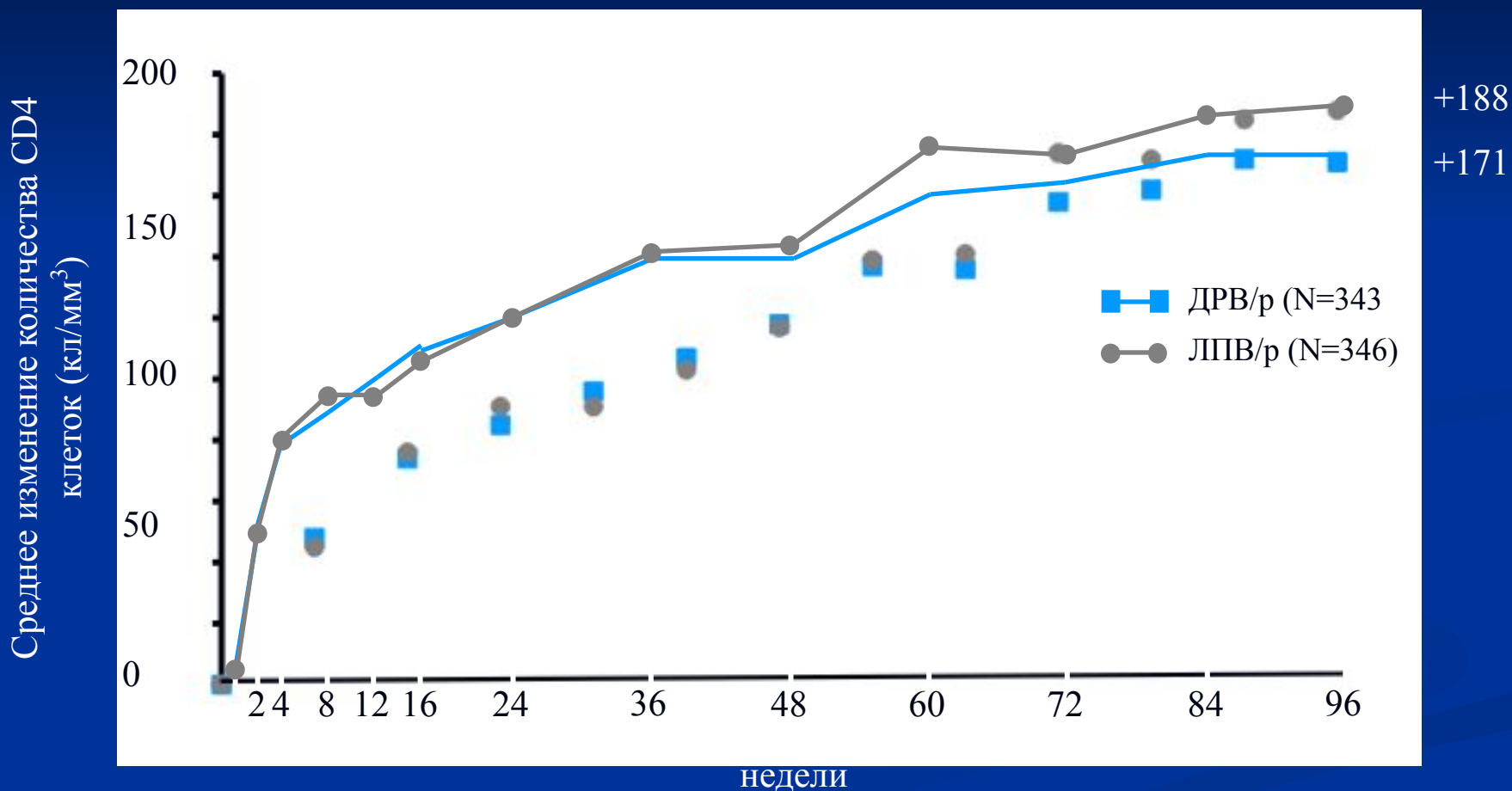
Adapted from: 1. Pulido F, et al. 47th ICAAC Chicago, 17–20 Sept, 2007; Abstract H-361; 2. Mills A, et al. 48<sup>th</sup> ICAAC. Washington DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250c; 3. Molina JM, et al. 48<sup>th</sup> ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250d



# ARTEMIS 96 неделя: Подтвержденный ответ по фактору стратификации (исходная ВН или CD4) (ITT-TLOVR)



# ARTEMIS 96 неделя: Среднее изменение количества CD4 клеток в ходе исследования (ITT-NC=F)



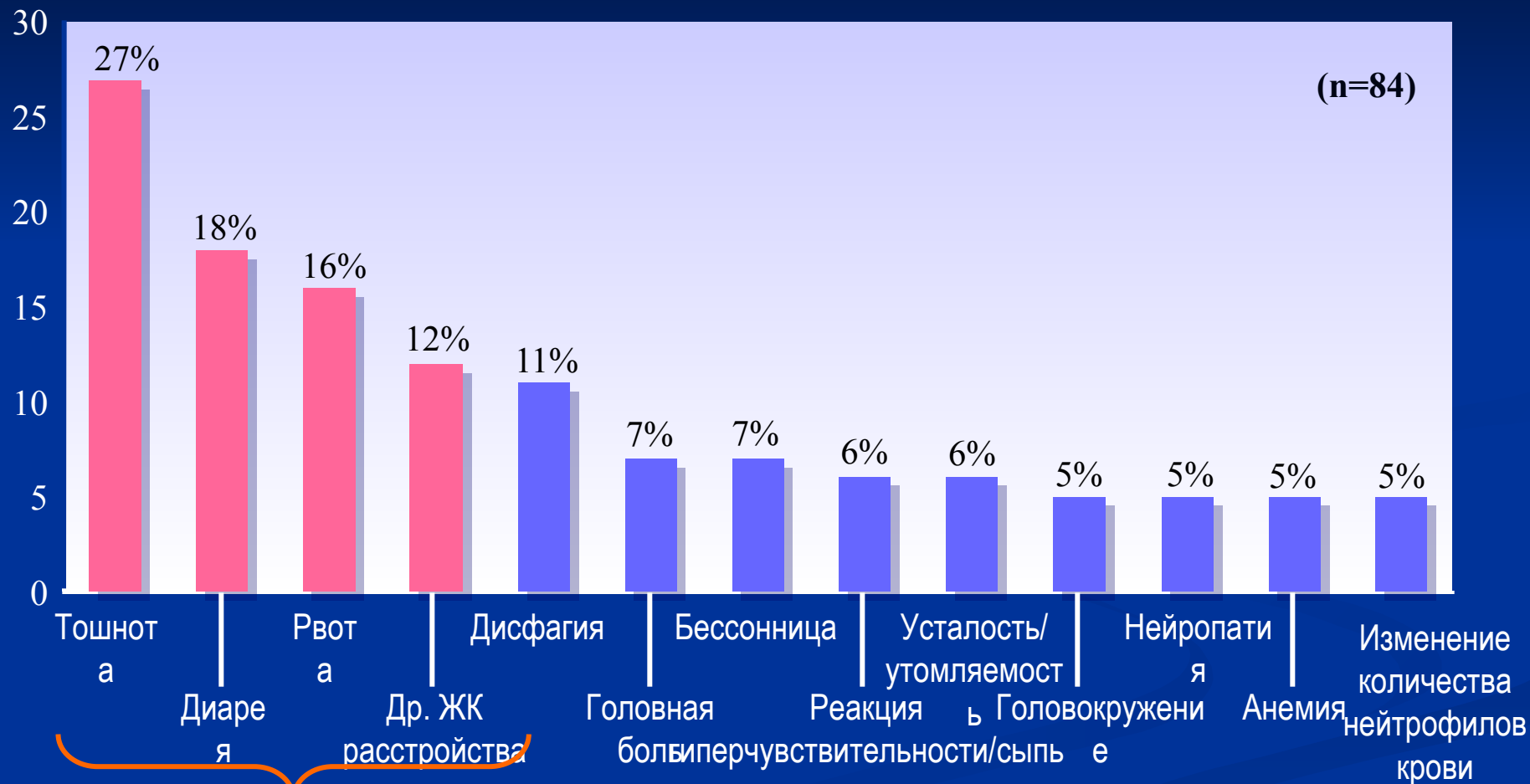
NC=F = не закончивший исследование = неудача

# Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ
  - диарея
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

# Побочные эффекты как причина прерывания АРВТ

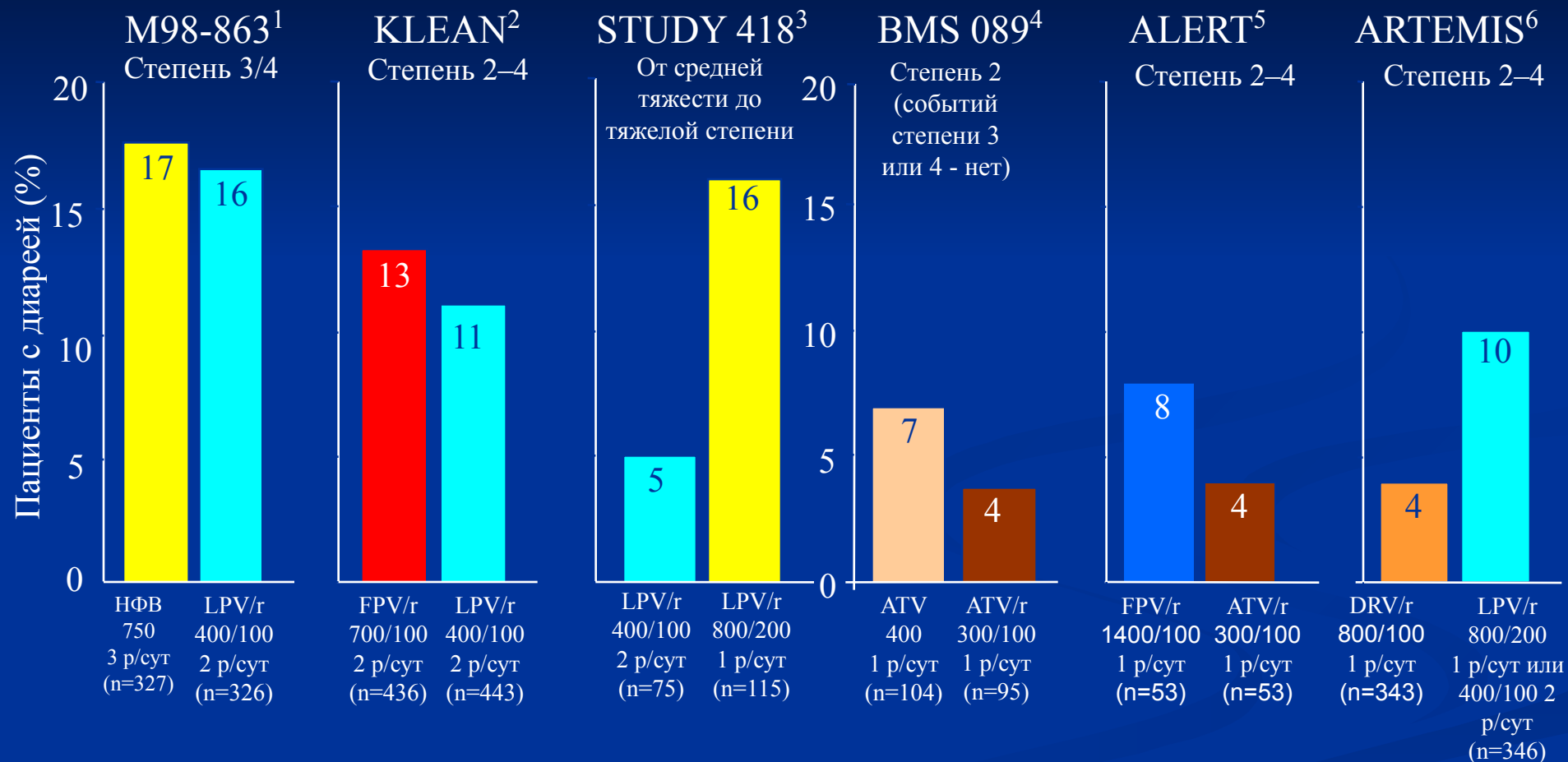
% пациентов



Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

# Лекарственная диарея на фоне АРТ с ИП через 48 недель у пациентов, получавших лечение впервые

Данные приводятся из различных исследований и не могут сравниваться напрямую



Адаптировано по: 1. Walmsely S, et al. N Engl J Med 2002;346:2039-2046; 2. Eron J, et al. Lancet 2006;368:476-482;

3. Gathe J, et al. CROI 2004, Реферат 570; 4. Неопубликованные данные, Bristol-Myers Squibb;

5. Smith K, et al. IAS 2007, Реферат WEPEB023; 6. DeJesus E, et al. ICAAC 2007, Реферат LBA H-718b.

## ARTEMIS 96 неделя: НЯ II-IV степени, возможно связанные с лечением ( $\geq 2\%$ случаев)

	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
Средний срок лечения (недели)	95.0	91.4
Любые НЯ степени II-IV, возможно связанные с лечением	80 (23)	119 (34)
Все НЯ ЖКТ, n (%)	23 (7)	52 (15)
<b>Диарея</b>	<b>14 (4)*</b>	<b>38 (11)</b>
Тошнота	6 (2)	10 (3)
Сыпь (любая), n (%)	9 (3)	5 (1)

\*  $p < 0.001$  в сравнении с ЛПВ/р; среди других НЯ нет статистически значимого различия по частоте встречаемости между двумя группами

- **Новых случаев сыпи 2-4 степени в группе ДРВ/р не выявлено** с момента анализа в 48 недель
- По одному (<1%) случаю гепатита 2-4 степени, связанному с лечением, выявлено в обеих группах
- Через 96 недель не было выявлено ни одного **СНЯ, связанного с почечными расстройствами**, не произошло ни одной отмены лечения, связанной с почечными НЯ

## TITAN: НЯ 2–4 степени тяжести к 96 неделе, возможно связанные с лечением

	DRV/г (N=298)	LPV/г (N=297)
Любое НЯ 2–4 степени тяжести	122 (41)	133 (45)
НЯ со стороны ЖКТ, n (%)	43 (14)	56 (19)
<b>Диарея</b>	<b>24 (8)<sup>‡</sup></b>	<b>45 (15)</b>
Тошнота	12 (4)	13 (4)
Сыпь (все типы)	10 (3) <sup>§</sup>	3 (1)
Липодистрофия (все типы)	10 (3)	8 (3)
<sup>‡</sup> p=0.007 против LPV/г; нет других НЯ имеющих статистически значимую разницу между двумя группами; <sup>§</sup> p=0.08877 против LPV/г		

- Случаи сыпи (любой вид и степень тяжести) обычно развивались в первые 12 недель лечения редко приводили к прекращению терапии (1%)

# Заболевания ЖКТ, наиболее часто встречающиеся у современного человека

- В настоящее время к болезням органов пищеварения относят **70** основных и около **150** редко встречающихся [Эльштейн Н.В.]
- **Хроническим гастритом** страдает от **20 до 50%** взрослого населения развитых стран
- В странах с ограниченными экономическими ресурсами хронический гастрит выявляют у **50-70%**, а хронический дуоденит - у **70-90%** населения
- Распространенность **гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)** достигает среди взрослого населения - **50%**
- В странах Западной Европы и США **40-50%** взрослого населения испытывают изжогу - основной симптом ГЭРБ
- Число же пациентов с тяжелыми рефлюкс-эзофагитами увеличилось в последнее время в **2-3** раза
- Среди гастроэнтерологов даже появилось выражение, что **XX век это век язвенной болезни, а XXI век - это век рефлюкс-эзофагитов**



# Какие препараты для коррекции расстройств ЖКТ принимают пациенты с ВИЧ, получающие АРВТ?

Данные опроса среди пациентов, принимающих АРВТ  
 Количество пациентов – 200  
 Из них получали ИП в составе режима АРВТ – 110

		Любой препарат	Инг. протонной помпы	Инг. протонной помпы / блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина	Антацидные препараты
Все пациенты (n = 200)	Принимали ли Вы с момента начала АРВТ?	88%	39%	51%	77%
	В течение последнего месяца?	53%	23%	14%	32%
Пациенты, получавшие ИП (n = 110)	Принимали ли Вы с момента начала АРВТ?	86%	42%	46%	73%
	В течение последнего месяца?	52%	25%	13%	28%

# Основные препараты, для лечения заболеваний ЖКТ, используемые пациентами с ВИЧ-инфекцией, на фоне АРВТ

- Ингибиторы протонной помпы
  - Антагонисты  $H_2$  – рецепторов
  - Антацидные препараты
- **73%** пациентов, получающие ИП в составе АРВТ, принимают различные препараты (как отпускаемые по рецепту врача, так и безрецептурные), которые влияют на кислотность желудочного сока
  - **25%** - это рецептурные препараты (в основном из класса ингибиторов протонной помпы)

# Лекарственные взаимодействия (1)

DNHS, 3 November 2008

Препараты для лечения гастрита, ГЭРБ, язвенной б-ни	Взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы протонной помпы (ИПП) Омепразол 20-40 мг	ATV ↓ ATV/r 300/100 мг: ATV ↓  NFV AUC ↓ 36% M8 AUC ↓ 92%	Вместе не назначать  Не назначать больным, получавшим ИП  Вместе не назначать
	IDV ± RTV	Нет данных
	DRV/r, FPV ± RTV, LPV/r SQV/r AUC ↑ 82%	Нет взаимодействия Мониторировать токсичность SQV
	TPV/r ↓ омепразол, TPV: не меняется	Может понадобиться увеличение дозы омепразола

ГЭРБ – гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь

# Лекарственные взаимодействия (2)

DNHS, 3 November 2008

Препараты для лечения гастрита, ГЭРБ, язвенной б-ни	Взаимодействия	Рекомендации
Н2-блокаторы и Антациды Фамотидин	1) ATV 400 мг 1 раз в сутки = уровень ATV ↓ на 40-50%  2) ATV/r 400/100 мг 1 раз в сутки = такой же уровень ATV как при приеме ATV 300/100 мг 1 раз в сутки DRV/r, FPV/r, IDV ± RTV, LPV/r, NFV, SQV/r DRV/r, LPV/r  FPV/r, SQV/r, TPV/r	<b>Принимать с интервалом не менее 12 ч:</b> Н2-блокаторы, антациды  ATV/r + Н2-блокаторы: можно принимать одновременно  Нет взаимодействия с антацидами  Нет взаимодействия с Н2

# Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ
  - диарея
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

# Механизм лекарственного повреждения печени у больных ВИЧ-инфекцией

Механизм	Характеристика
Метаболический (врожденный и идиосинкразический)	ННИОТ и ИП Частота зависит от препарата Дозозависимость при врожденной форме
Гиперчувствительность	NVP > ABC > FPV Появляется рано, чаще в первые 8 недель Часто ассоциирован с сыпью HLA-связанный
Митохондриальная токсичность	НИОТ (ddl > d4T > ZDV > ABC = TDF = 3TC/FTC ) Возникает после длительного воздействия
Синдром восстановления иммунной системы	Хронический гепатит В (невыяснено для гепатита С) Появляется в первые 4 недели АРВТ Чаще встречается у пациентов с очень низким количеством CD4 клеток и высоким уровнем РНК ВИЧ, которые начинают получать АРВТ

# Обзор схем ВААРТ, ассоциируемых с повышением уровней печеночных ферментов (ППФ), у больных смешанной инфекцией ВИЧ и ХГС

Yves Benhamou<sup>1</sup>, Vladimir Mats<sup>2</sup>, Donna Walczak<sup>3</sup>

CROI, 2006

Hopital Pitie Salpetriere, Paris, France<sup>1</sup>

MatStat Consulting, Fairlawn, NJ, USA<sup>2</sup>

Cayuga Consulting, Providence, RI, USA<sup>3</sup>

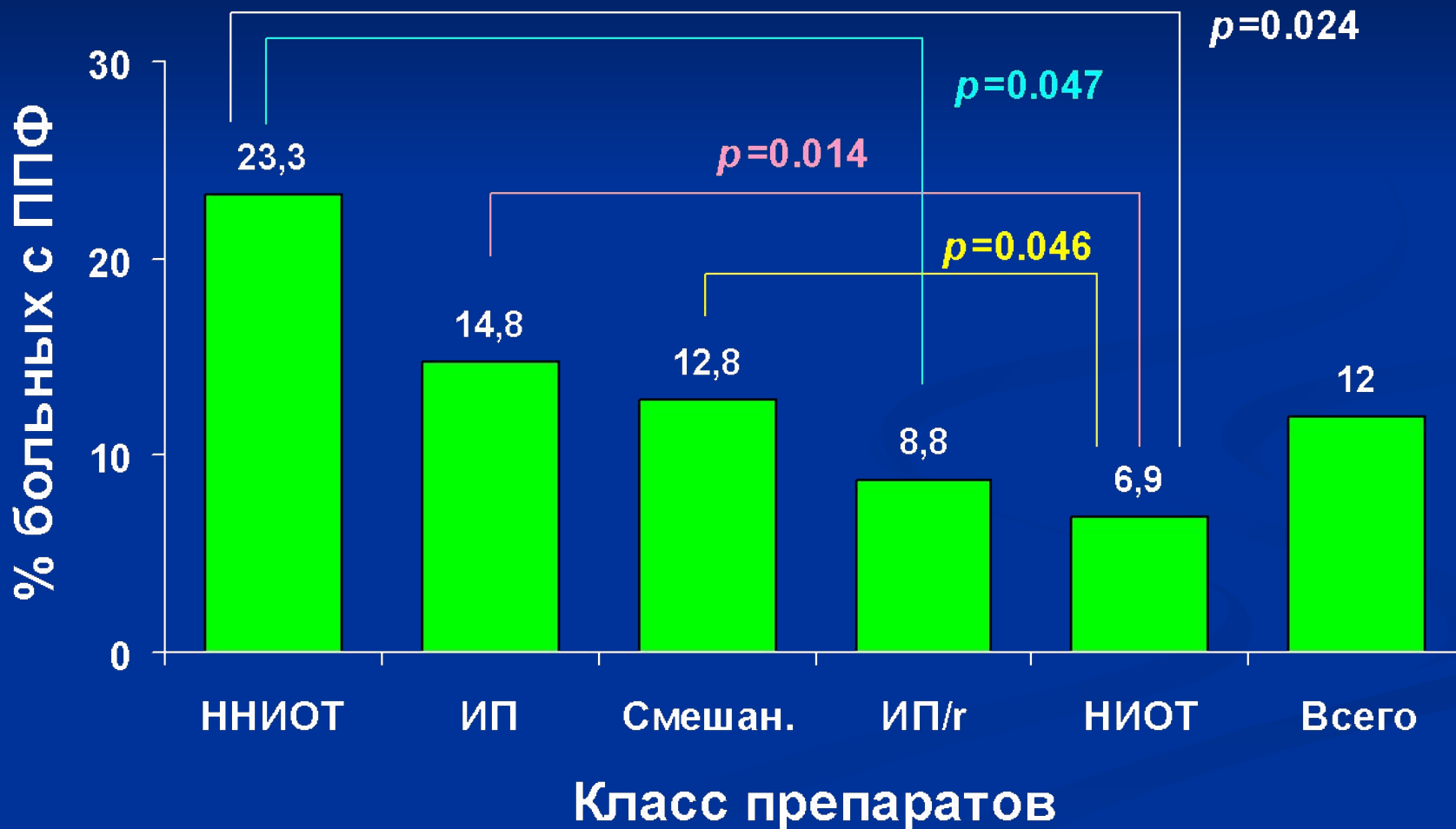
# Анализ данных

- Обзор 38 публикаций
- 20 публикаций отобрано для анализа
- Выборка данных осуществлялась одним специалистом, а их анализ - другим

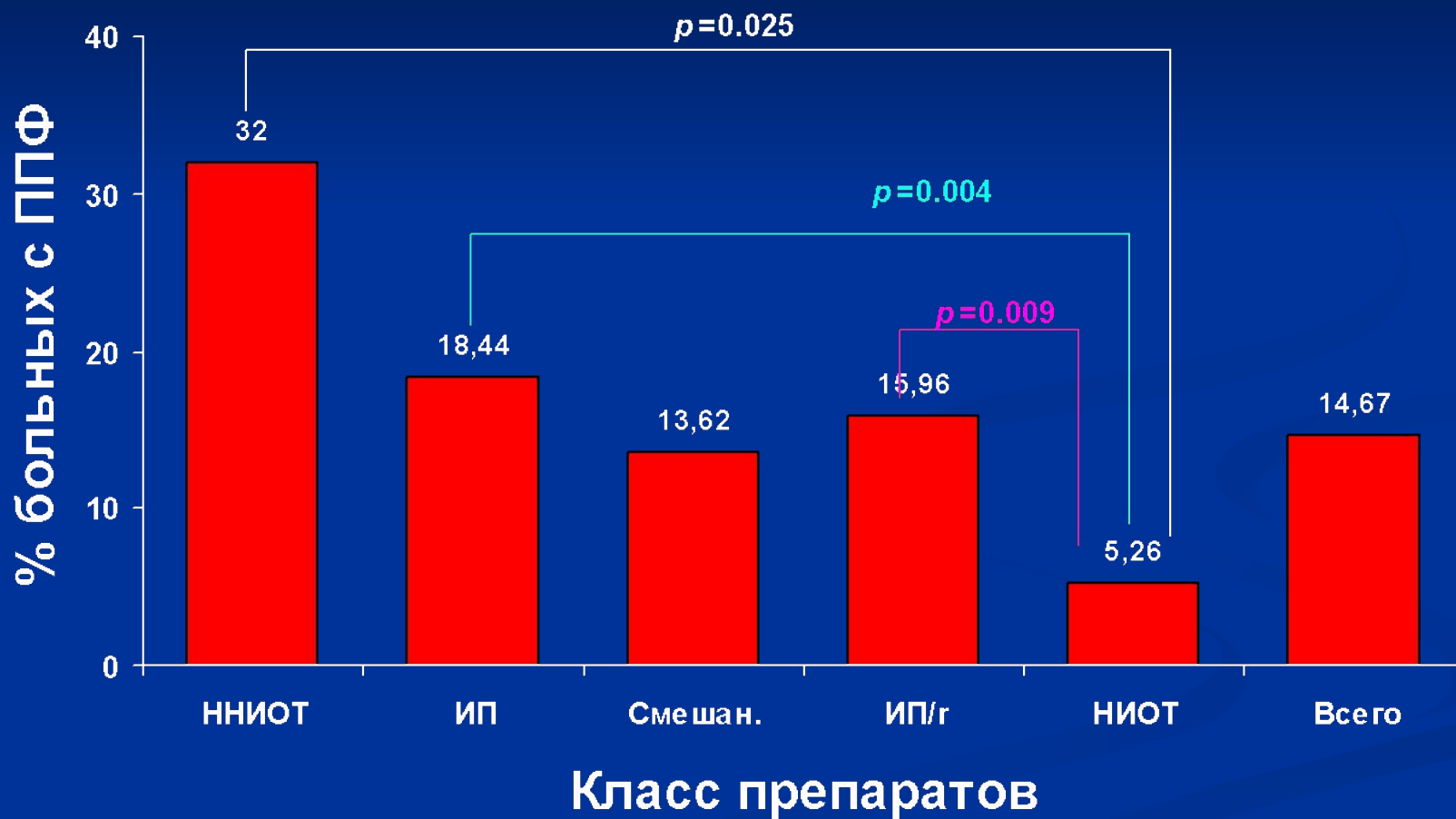
	HIV N=3,117	HIV/HCV N=4,504
НИОТ (5 групп)	483	573
ИП (12 групп)	505	737
ИП/r (11 групп)	1,408	630
ННИОТ (11 групп)	337	244
Смеш.схемы (14 групп)	384	2321



# Результаты регрессионного анализа для всех пациентов (HIV и HIV/НСV)



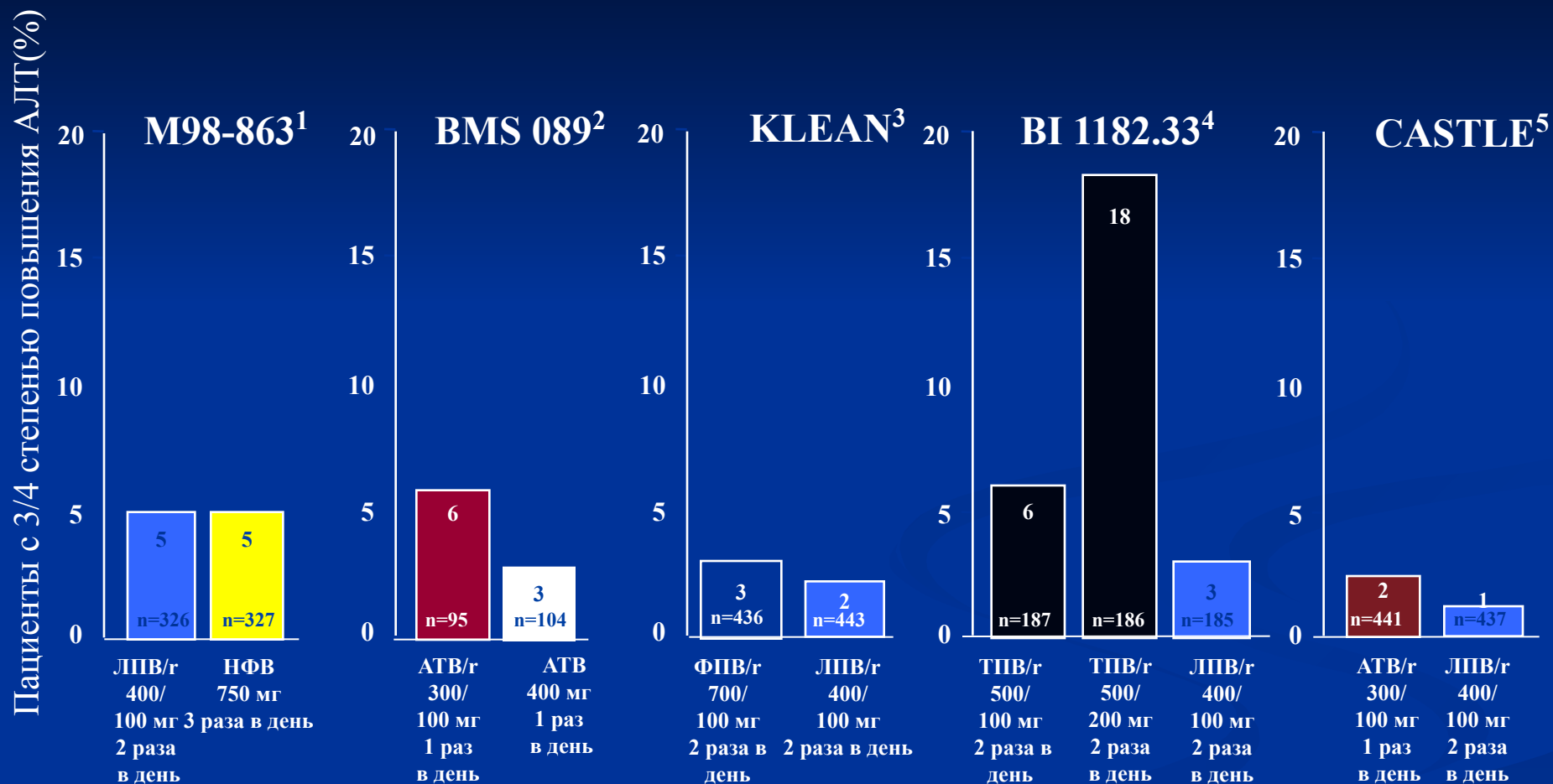
# % ППФ у больных ко-инфекцией (HIV/HSV)



# Заключение

- Для всех больных % пациентов с ППФ в зависимости от класса АРВ-препаратов увеличивается в следующем порядке:  
НИОТ < ИП/r < ИП < ННИОТ
- Такой же порядок наблюдается и у больных с ко-инфекцией (HIV/HSV)
- Среди исследуемых схем ВААРТ, схемы включающие ИП/r, могут быть наилучшими режимами терапии у больных ко-инфекцией (HIV/HSV) с целью уменьшения частоты ППФ

# Лекарственно-обусловленное повышение трансаминаз: у пациентов, впервые получающих АРВ терапию



Применение АТВ/г 1 раз в день нелегализовано в Европе.

Данные получены из разных исследований, прямое сравнение невозможно.

Adapted from: 1. Walmsley S, et al. N Engl J Med 2002;346:2039–2046; 2. Malan N, et al. CROI 2006 [Abstract No. 107LB];

3. Eron J, et al. Lancet 2006;368:476–482; 4. Cooper D, et al. 8th Int Congress Drug Therapy for HIV infection 2006 [Abstract No. PL13.4];

5. Molina J, et al, CROI 2008 [Poster No. 37]

# ARTEMIS 96 неделя: Нарушения лабораторных показателей II-IV степени ( $\geq 2\%$ встречаемости)

n (%)	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
<b>АЛТ</b>	<b>38 (11)</b>	<b>40 (12)</b>
<b>АСТ</b>	<b>39 (11)</b>	<b>35 (10)</b>
Кол-во нейтрофилов	30 (9)	11 (3)
Гипергликемия	28 (8)	26 (8)
Панкреатическая амилаза	25 (7)	18 (5)
Щелочная фосфатаза	5 (2)	5 (2)
Частичное тромбопластиновое время	8 (2)	9 (3)
Панкреатическая липаза	8 (1)	8 (2)
Гипербилирубинемия	4 (1)	17 (5)
Протромбиновое время	2 (1)	7 (2)
Общий холестерин	60 (18)*	95 (28)
Вычисленные ЛПНП	62 (18)	50 (15)
Триглицериды	15 (4)**	46 (13)

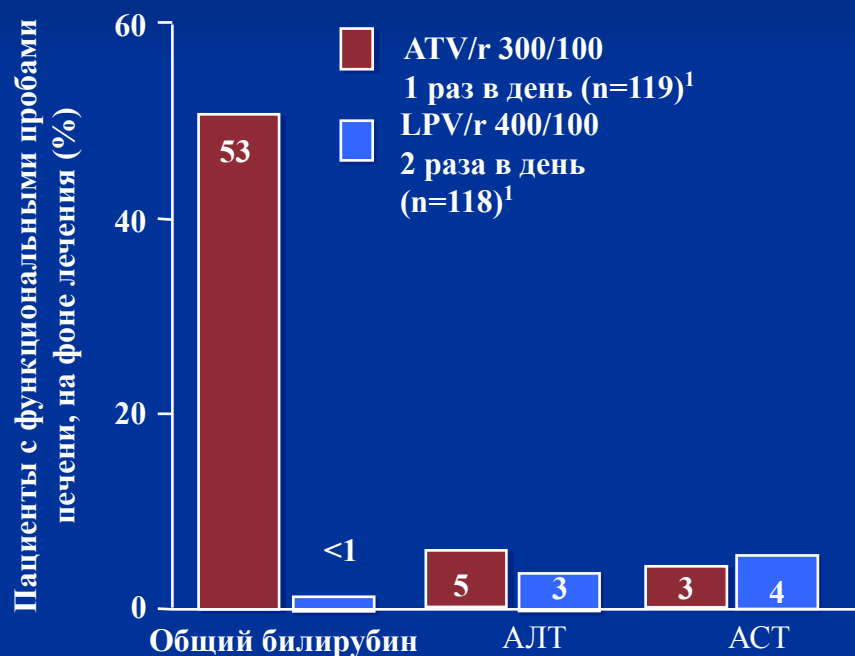
\*p=0.0016 vs LPV/r; \*\*p<0.0001 vs LPV/r;

- К 96 неделе не выявлено заметных изменений в клиренсе креатинина по сравнению с исходным уровнем

# Лекарственно-обусловленное повышение трансаминаз: у пациентов, ранее получавших АРВ терапию

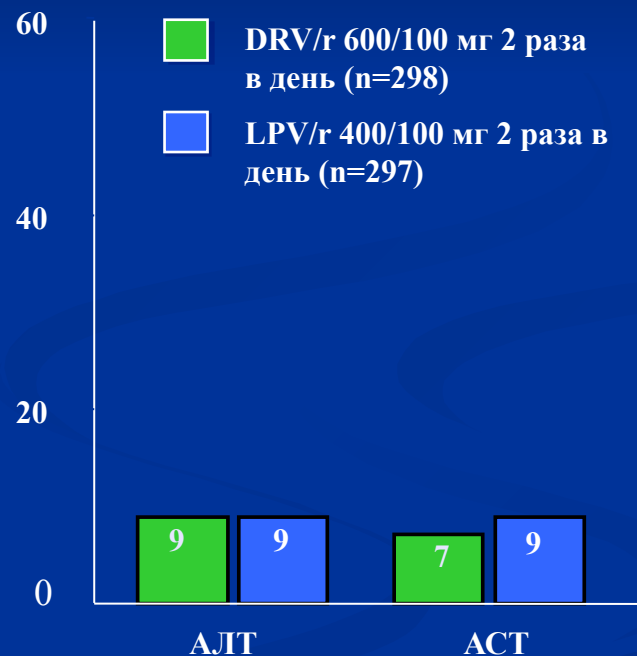
**BMS 045<sup>1</sup>: При лечении ATV/r  
повышение уровня  
билирубина не связано с  
гепатотоксичностью<sup>a</sup>**

**3/4 степень**



**TITAN<sup>2</sup>:  
повышение трансаминаз**

**2/4 степень**



Несмотря на повышение билирубина, гепатотоксичности и прекращения лечения не было.

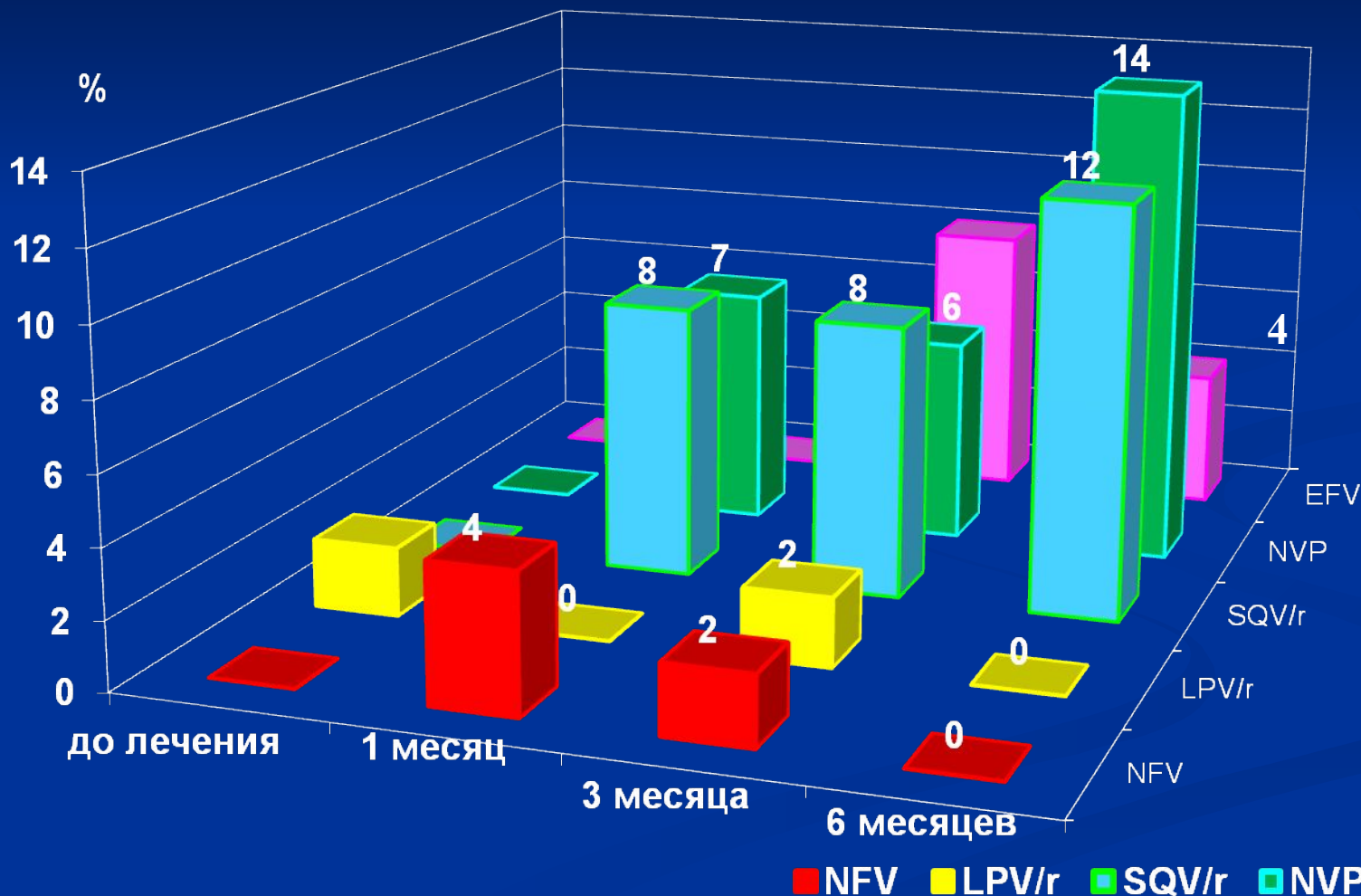
LFT, liver function test; Adapted from:

1. Johnson M, et al. AIDS 2006;20:711–718

2. Madruga J, et al. Lancet 2007;370:49–58

# Развитие выраженной гепатотоксичности при использовании различных схем АРВТ

(3-4 степень токсичности)

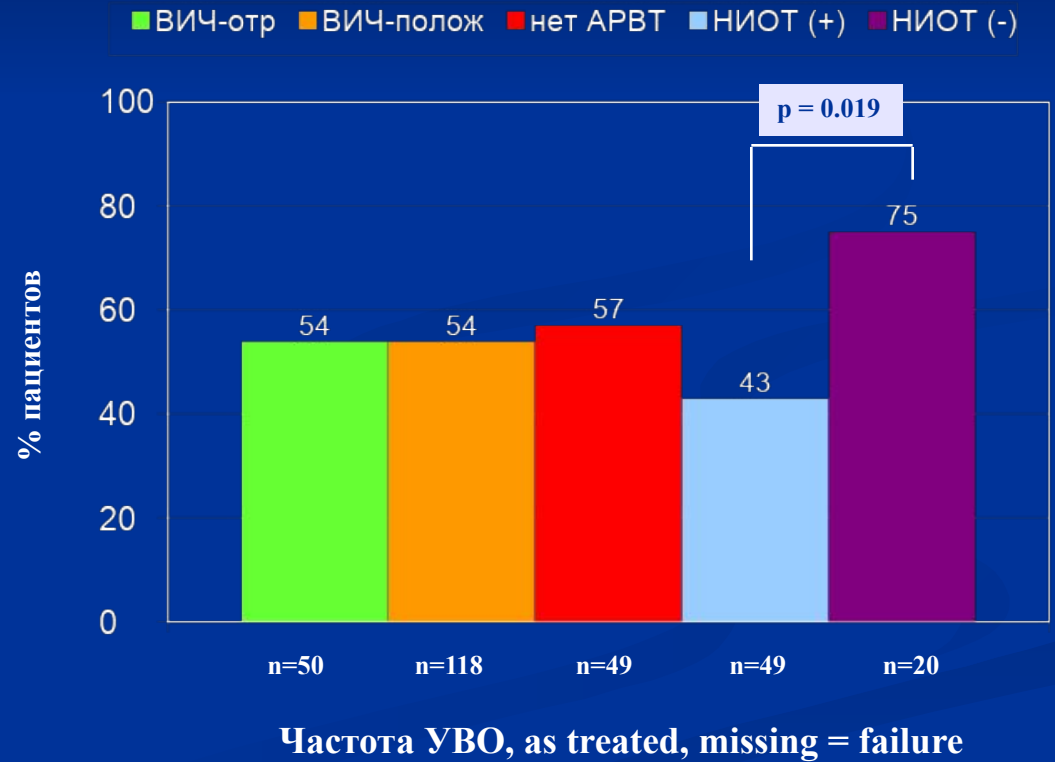


# Схемы АРВТ без НИОТ могут повысить УВО при терапии ХГС

мультицентровое исследование Germany

Проспективное исследование 50 ВИЧ (-) и 118 ВИЧ (+) больных ХГС

- ВИЧ (+) больные не получали АРВТ (n=49) или получали АРВТ (n=69)
- Больные на АРВТ рандомизированы на АРВТ без НИОТ (n=20) или включая НИОТ (n=49)
- У больных ВИЧ (-) и ВИЧ (+) равная частота УВО при терапии ХГС
- У больных, получавших АРВТ без НИОТ, УВО был существенно выше, по сравнению с больными, получавшими НИОТ

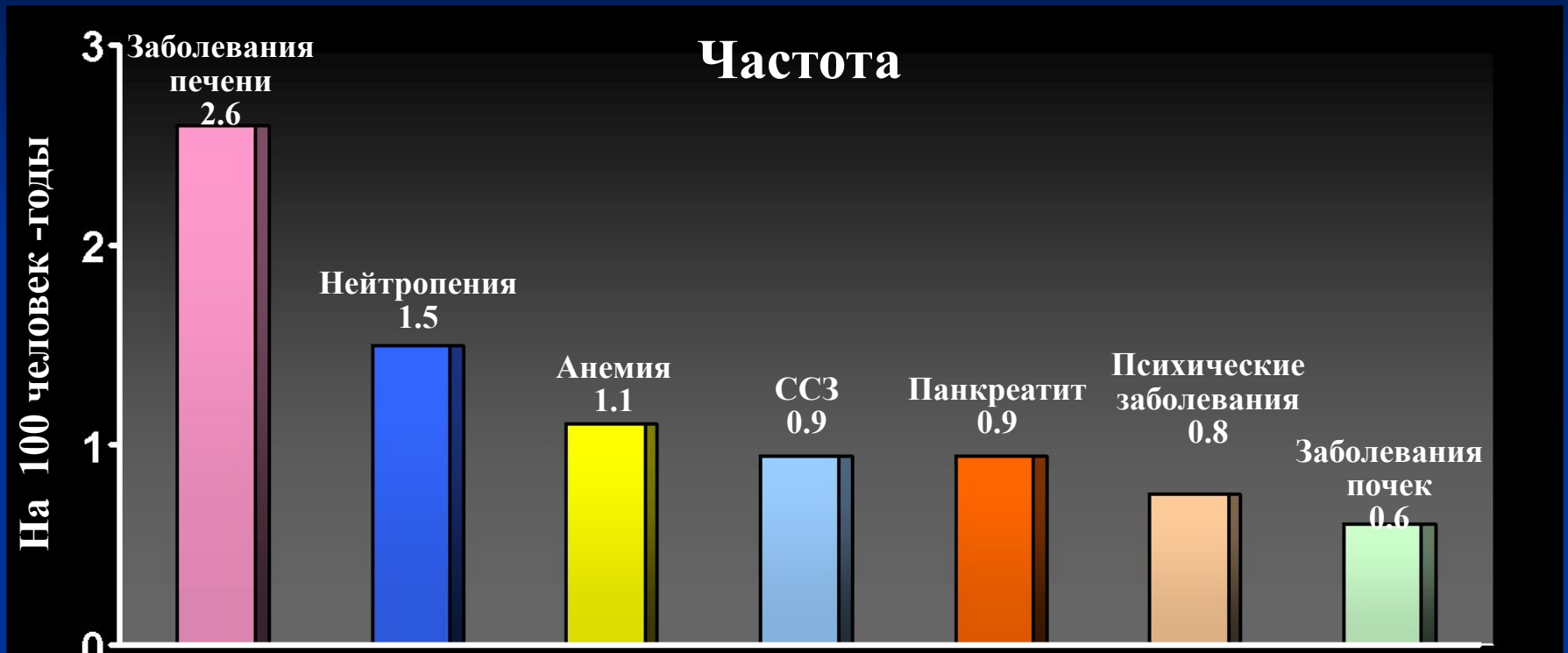




# Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ
  - диарея
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

# Наиболее распространенные явления 4 степени: когорта CPCRA



## соотношение риска смерти при явлениях 4 степени (95% ДИ)

3.49	1.02	1.76	7.08	3.40	1.91	4.60
(2.38-5.12)	(0.61-1.72)	(0.99-3.09)	(4.14-12.05)	(1.82-6.33)	(0.79-4.63)	(2.45-8.66)
$P=0.0001$	$P=0.93$	$P=0.051$	$P=0.0001$	$P=0.0001$	$P=0.15$	$P=0.0001$

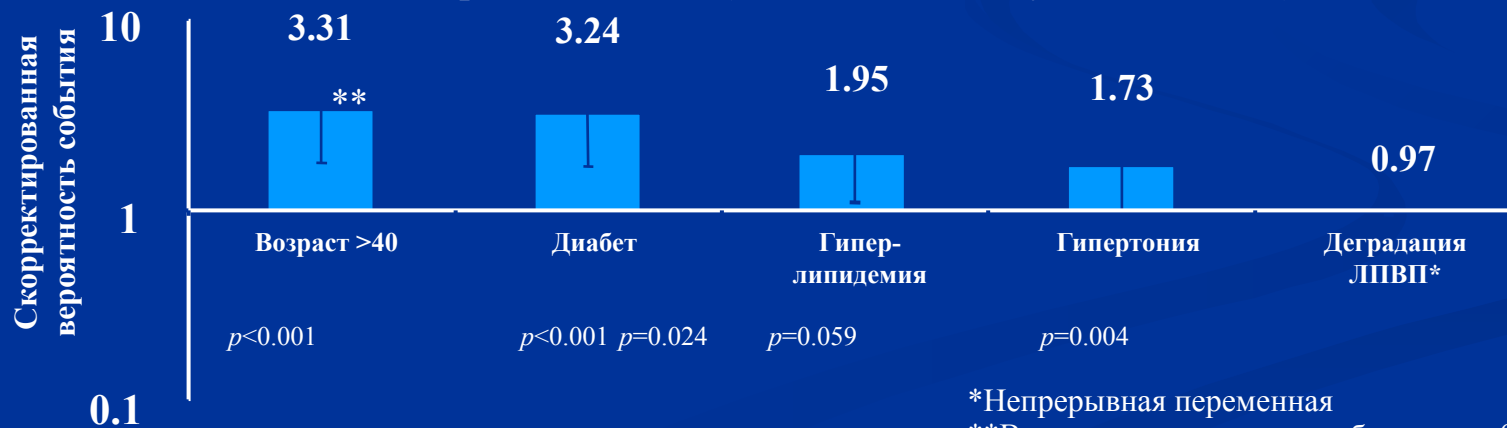
n=2947; CPCRA=Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS ( Программы Общества Terry Beirn для клинических исследований в области СПИДа) .

Reisler RB, et al. *JAIDS*. 2003;34:379-35:182-189.

# Когорта HOPS: Взаимосвязь между ССЗ и конкретными классами антиретровирусных препаратов не обнаружена

- Начиная с 1993 года в рамках Исследования амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентов (HIV Outpatient Study, HOPS) было проведено наблюдение за более чем 8000 пациентами
- За период с 3/1/96 по 9/30/05 были получены данные по 1807 отобранным пациентам, включающие базовый и превышающий единицу уровни холестерина, уровень триглицеридов и уровень глюкозы (следует отметить возможное смещение отбора)
- Итог – 84 случая развития ССЗ:
  - Не обнаружено никакой связи развития ССЗ с применением каких-либо конкретных классов АРВ-препаратов, их сменой, количеством Т-хелперов до начала ВААРТ, длительностью проведения ВААРТ, индексом массы тела >30, максимальной вирусной нагрузкой, максимальными уровнями общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов
  - Средняя частота развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов остается невысокой.
  - Риск развития ССЗ снижается при использовании препаратов, снижающих уровень липидов в сыворотке крови

Логистический регрессионный анализ средних значений факторов риска развития ССЗ: ( $n=1807$ ; кол-во случаев ССЗ = 57)

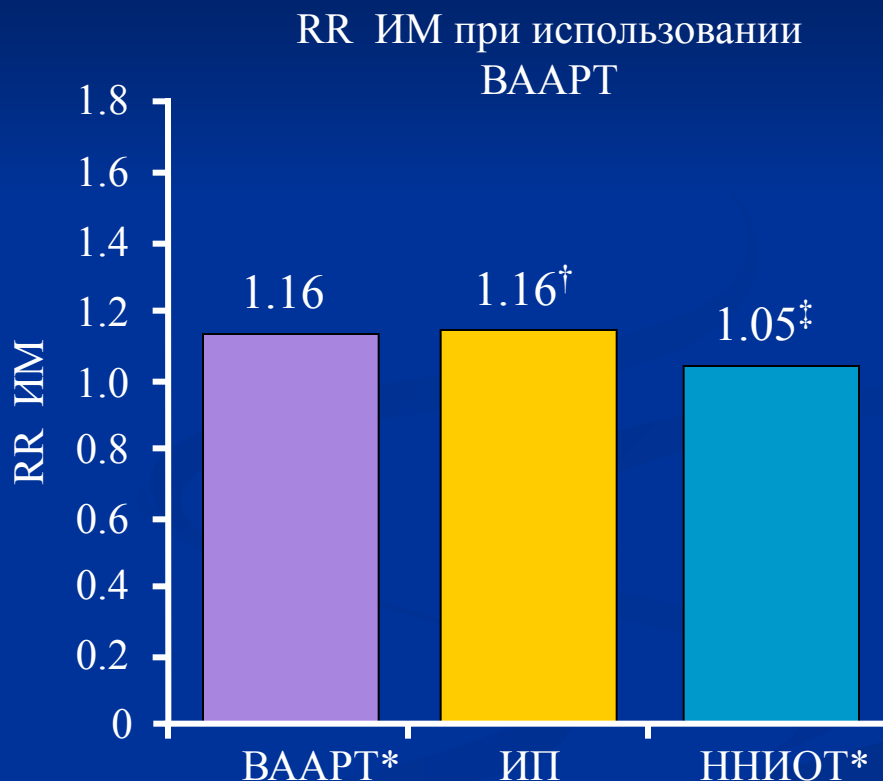


\*Непрерывная переменная

\*\*Вертикальные черточки обозначают 95% доверительный интервал

# Исследование D:A:D: ВААРТ и риск развития ИМ

- Частота ИМ невелика: 345 случаев на 94,469 пациенто-лет (3.7/1,000 пациенто-лет)
- Риск развития ИМ сопоставим при использовании ИП и ВААРТ в целом
- Применение ННИОТ не обуславливает повышенный риск ИМ
- Применение НИОТ не влияло на риск ИМ
- Повышенный риск развития ИМ при использовании ВААРТ в значительной степени обусловлен ИП



\*\*Скорректировано для обычных факторов риска, не влиявших при ВААРТ\*

<sup>†</sup> $P < 0.001$  связано с ИМ.

<sup>‡</sup> $P < 0.17$  связано с ИМ.

# Влияние классов и отдельных АРП на метаболические процессы

Меньше 
→
 Больше

Влияние на метаболические процессы

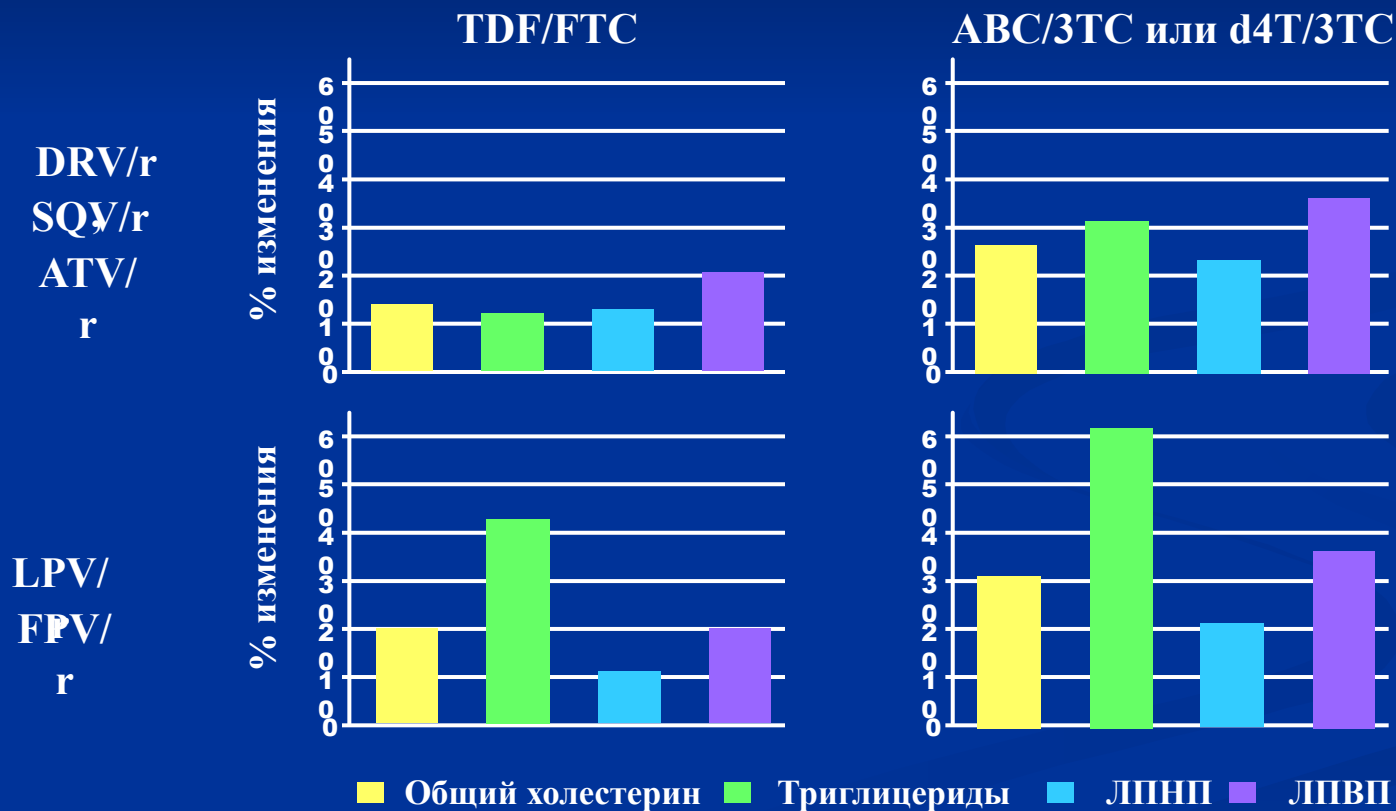
	ННИОТ	НИОТ	ИП
NVP		ЗТС / FTC TDF	ATV FPV
EFV		ABC ZDV	ATV/r SQV/r
		ddI	LPV/r FPV/r DRV/r
		d4T	IDV/r TPV/r RTV (полная доза)

Влияние на метаболические процессы

Больше

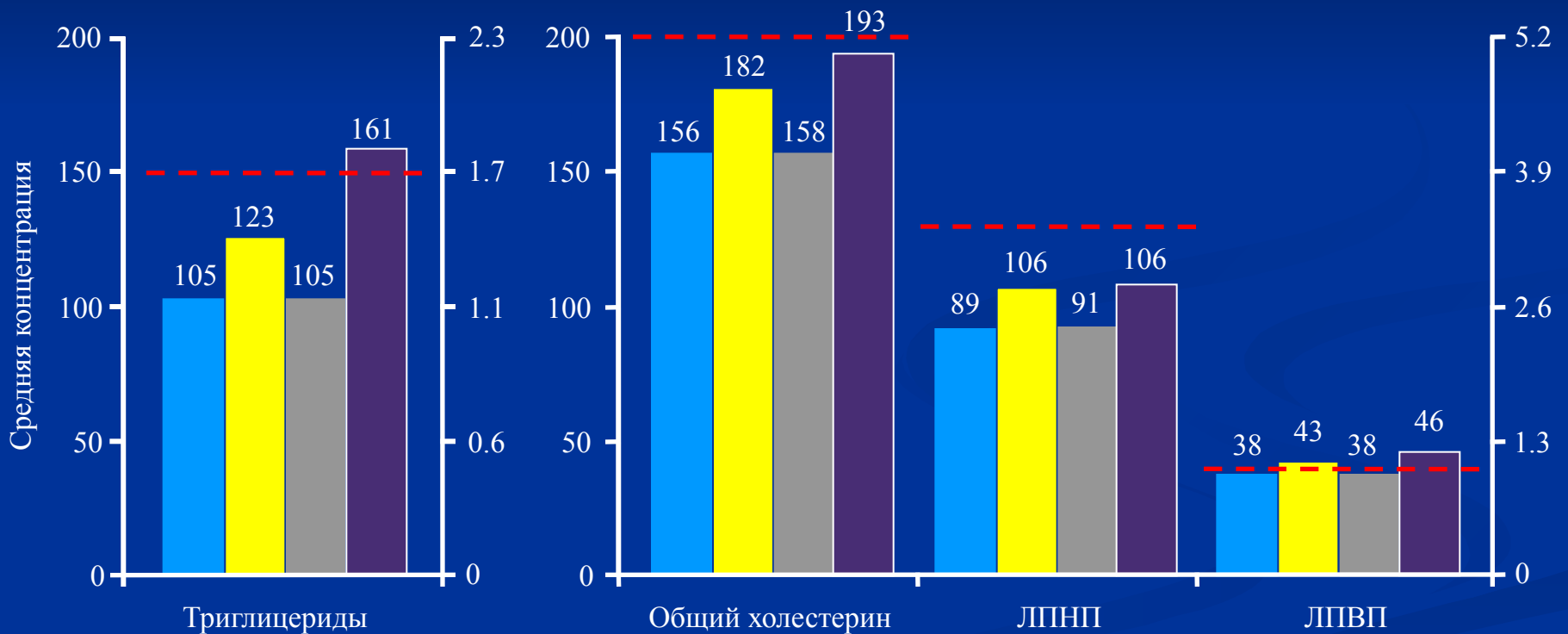
# Мета-анализ влияния обмен липидов НИОТ + ИП/r

Многовариантный анализ процента изменения уровней липидов через 48 недель терапии по сравнению с исходными уровнями: влияние НИОТ по сравнению с ИП



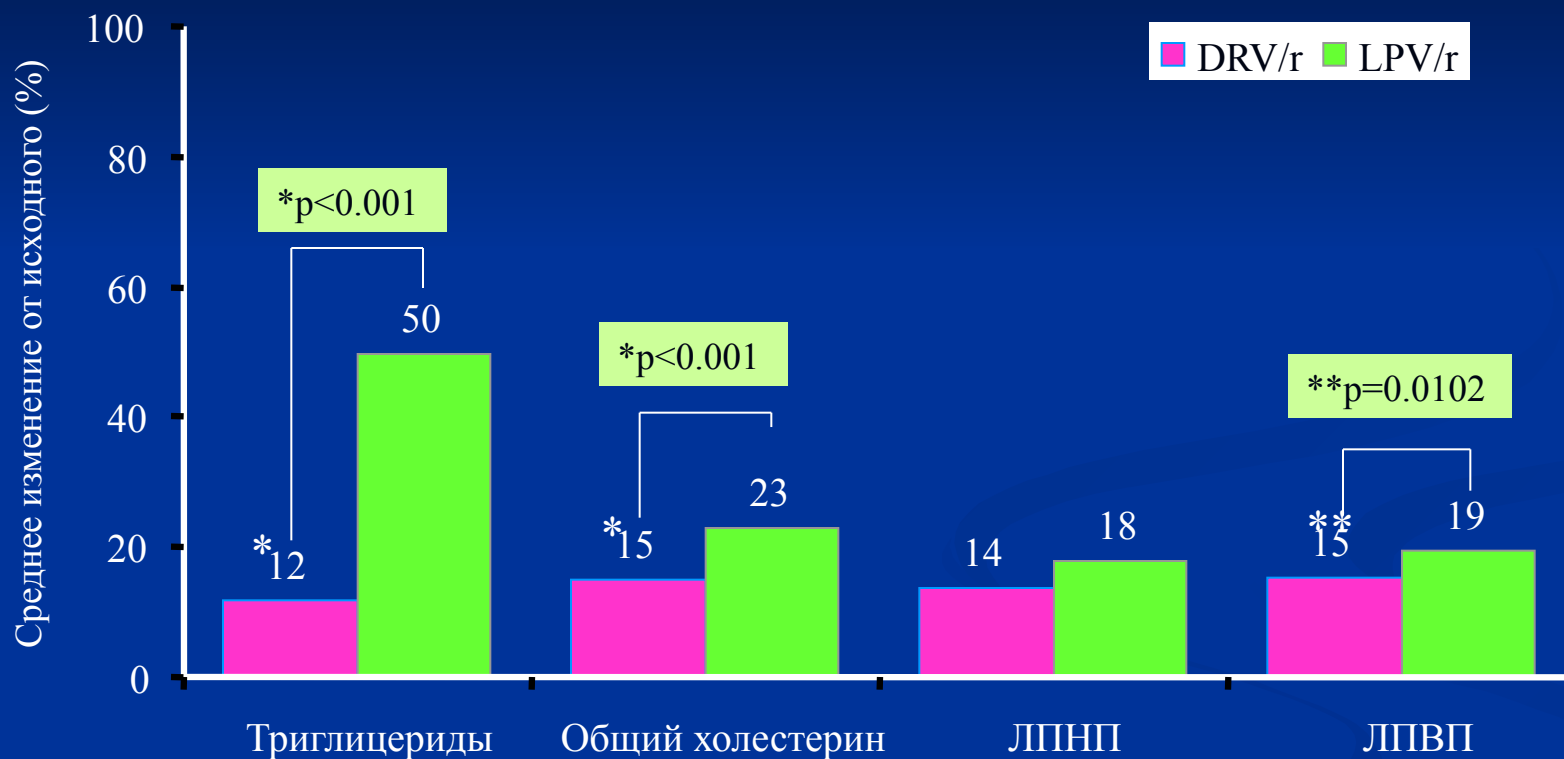
# ARTEMIS 96 недель: Средний уровень липидов по сравнению с исходным

■ DRV/г исходный     ■ LPV/г исходный     - - - NCEP предел  
■ DRV/г 96 недель     ■ LPV/г 96 недель     Левая ось мг/дл; правая ось ммоль/мл



ЛПНП-липопротеины низкой плотности     ЛПВП-липопротеины высокой плотности

# ARTEMIS 96 недель: Средний процент изменения уровня липидов от исходного

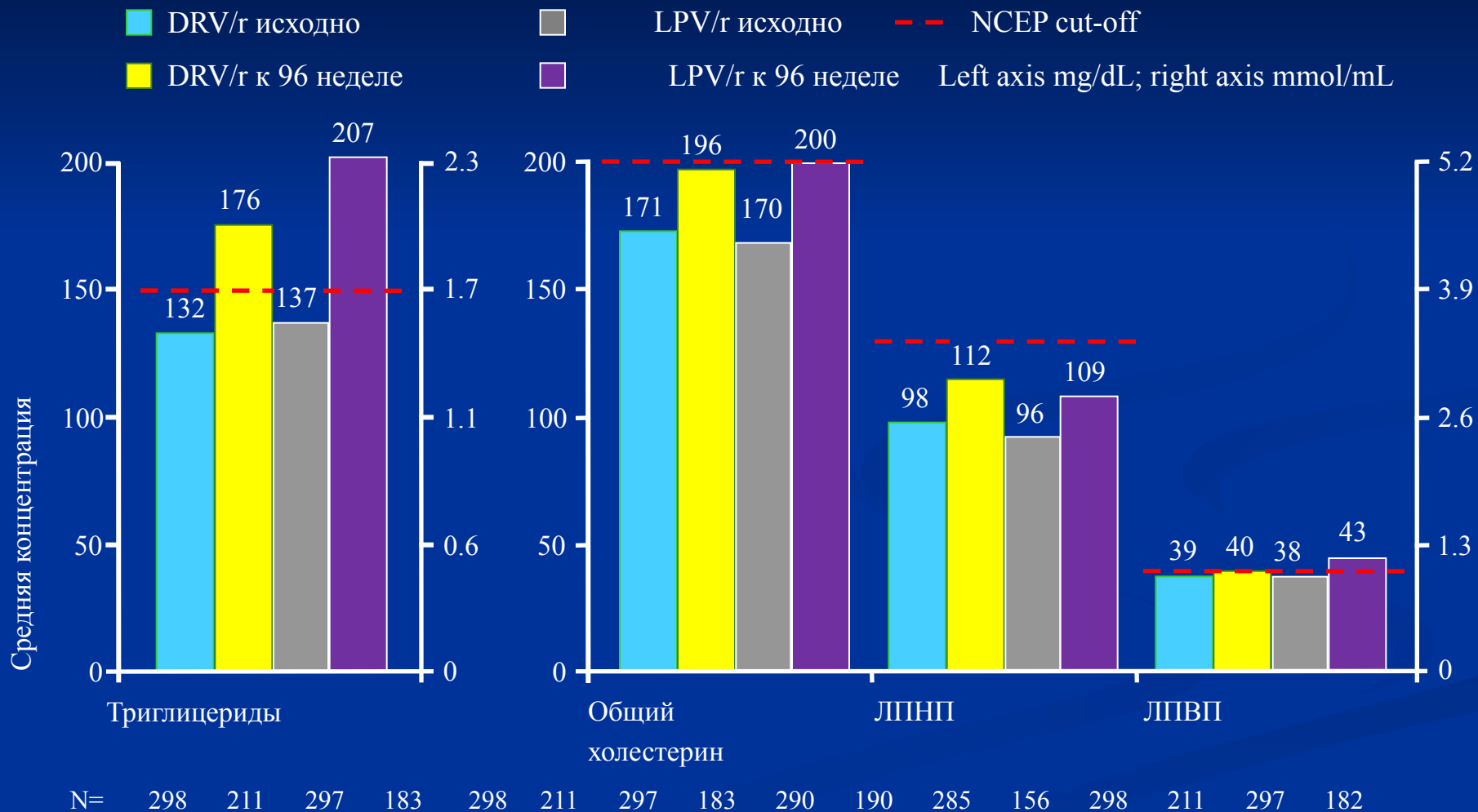


- Доля пациентов, использовавших препараты, снижающих уровень липидов, сходна в обеих группах - DRV/r (7%) и LPV/r (8%)

Data analyzed by Wilcoxon rank test



# TITAN: Изменение липидного профиля к 96 неделе



# TITAN: Изменение уровня липидов к 96 неделе



# Заключение

Препарат Дарунавир (Презиста), усиленный ритонавиром:

- Эффективный однократный прием 800/100 мг для больных, ранее не получавших ИП
- Минимальная частота диареи, возможность одновременного приема препаратов, снижающих кислотность ЖКТ
- Частота гепатотоксичности не выше, чем у других ИП, усиленных ритонавиром
- Влияние на параметры обмена липидов минимально