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 — предпочтительные — альтернативные

На основе ННИОТ	EFV, NVP	ABC/3TC TDF/FTC	FPV/r SQV/r – 1 р/д RAL	ZDV/3TC ddI + 3TC (или FTC)
На основе ИП	ATV/r DRV/r LPV/r SQV/r 2 р/д			

Руководство IAS-USA, 2008

На основе ННИОТ	EFV	ABC/3TC TDF/FTC
На основе ИП	ATV/r FPV/r LPV/r SQV/r DRV/r	

Россия, 2009 — предпочтительные — альтернативные

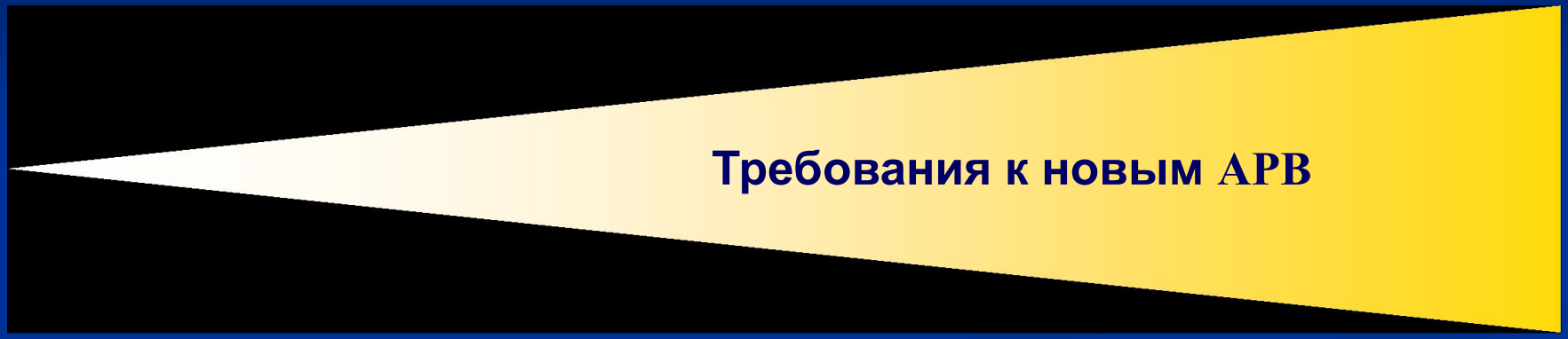
На основе ННИОТ (предпочтительные)	EFV	3TC/3TC	NVP	ФАЗТ+3TC d4T+3TC ABC/3TC
На основе ИП (альтернативные)			ATV или ATV/r FPV/r , LPV/r SQV/r, DRV/r	

Руководство DHHS, 2008 — предпочтительные — альтернативные

На основе ННИОТ	EFV	TDF/FTC	NVP	ABC/3TC ddI + 3TC (или FTC) ZDV/3TC
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		ATV 1 р/д FPV/r 1 р/д или FPV 2 р/д SQV/r 2 р/д	

Вопросы и перспективы

1987 2009



- Эффек-тивность

- Эффективность
- Приемлемая переносимость

- Эффективность
- Хорошая переносимость
- Удобство приема

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

Основные препятствия в соблюдении режима приема АРВТ

Survey on Treatment Adherence by HIV+ People. Savitz Research, September 2000. (Sponsored by GlaxoSmithKline)

Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ

  - диарея

  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

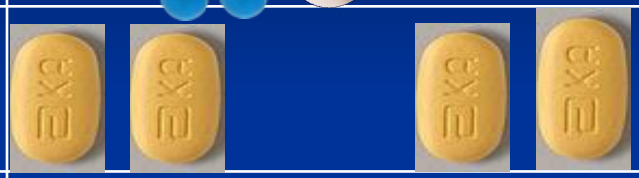
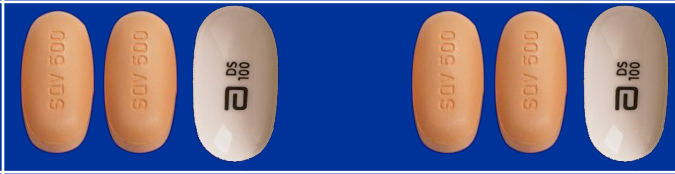
Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- 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®, атазанавир ATV/r 300/100 мг 1 р/д		✔[1]
Калетра®, лопинавир LPV/r 400/100 мг 2 р/д, 800/100 мг 1 р/д		✔[2]
Телзир®, фосампренавир FPV/r 700/100 мг 2 р/д 1400/ 200 или 100 мг 1 р/д		✔[3]
Инвираза®, саквина-вир, SQV/r 1000/100 мг 2 р/д, 2000/100 1 р/д		X[4]
Презиста®, дарунавир DRV/r 600/100 мг 2 р/д 800/100 мг 1 р/д		✔[5]

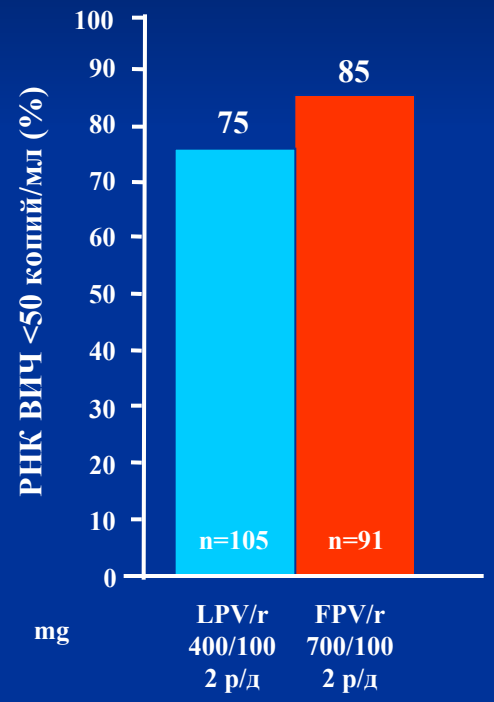
Таблетки на слайде не в натуральную величину

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

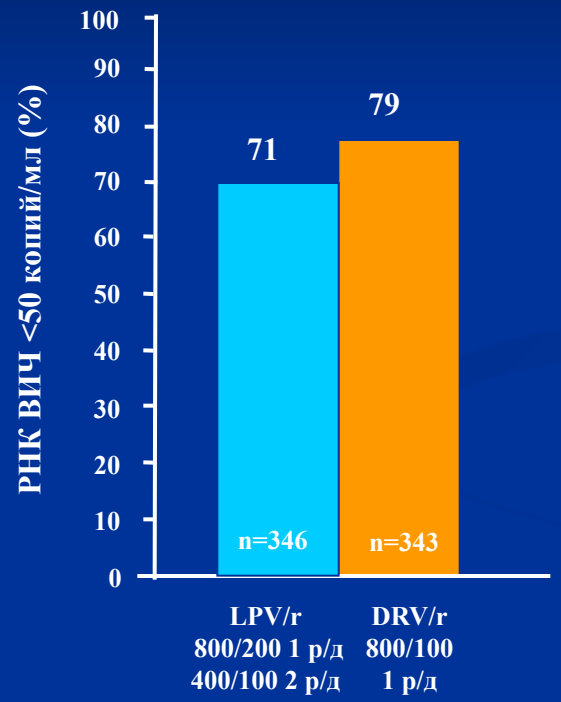
Применение усиленных ИП у пациентов, впервые получающих АРВ терапию : вирусологическая супрессия к 96-й неделе

KLEAN[1]
(ITT-E, TLOVR)
Не уступает

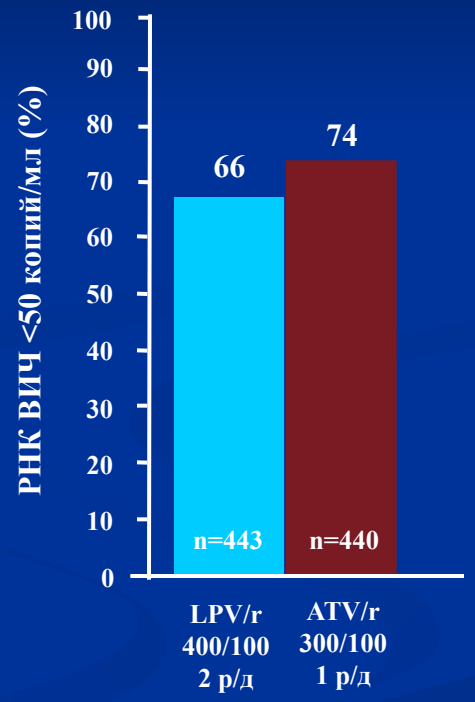
[a]Продленная фаза N=196



ARTEMIS[2]
(ITT, TLOVR)
Не уступает



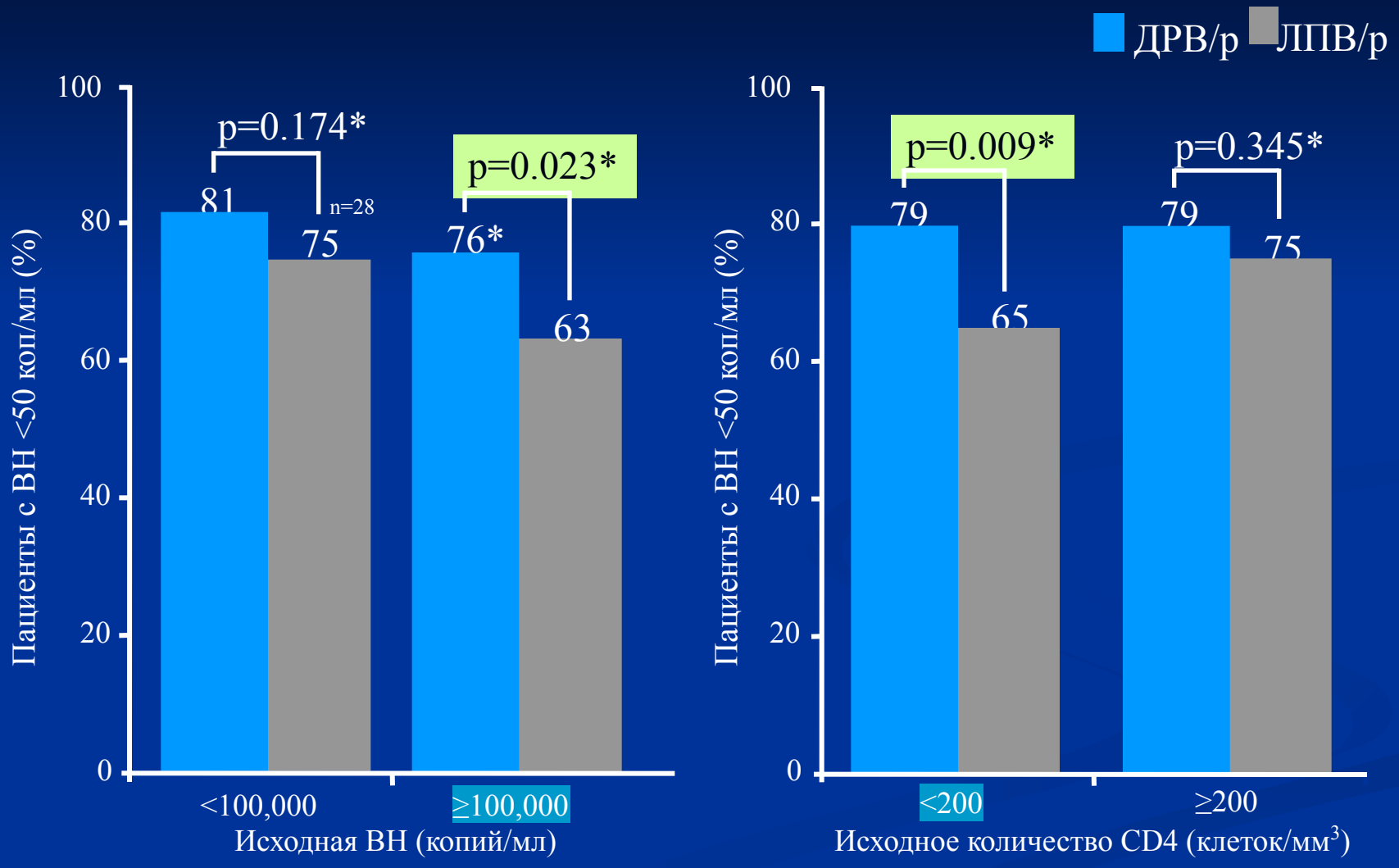
CASTLE[3]
(ITT, NC=F)
Не уступает



LPV/r 1 р/д не разрешен к применению в ЕС.
На рисунках представлены данные различных исследований, не подлежащие непосредственному сравнению
ITT, intent-to-treat; ITT-E, 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. 48th ICAAC. Washington DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250c; 3. Molina JM, et al. 48th ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250d

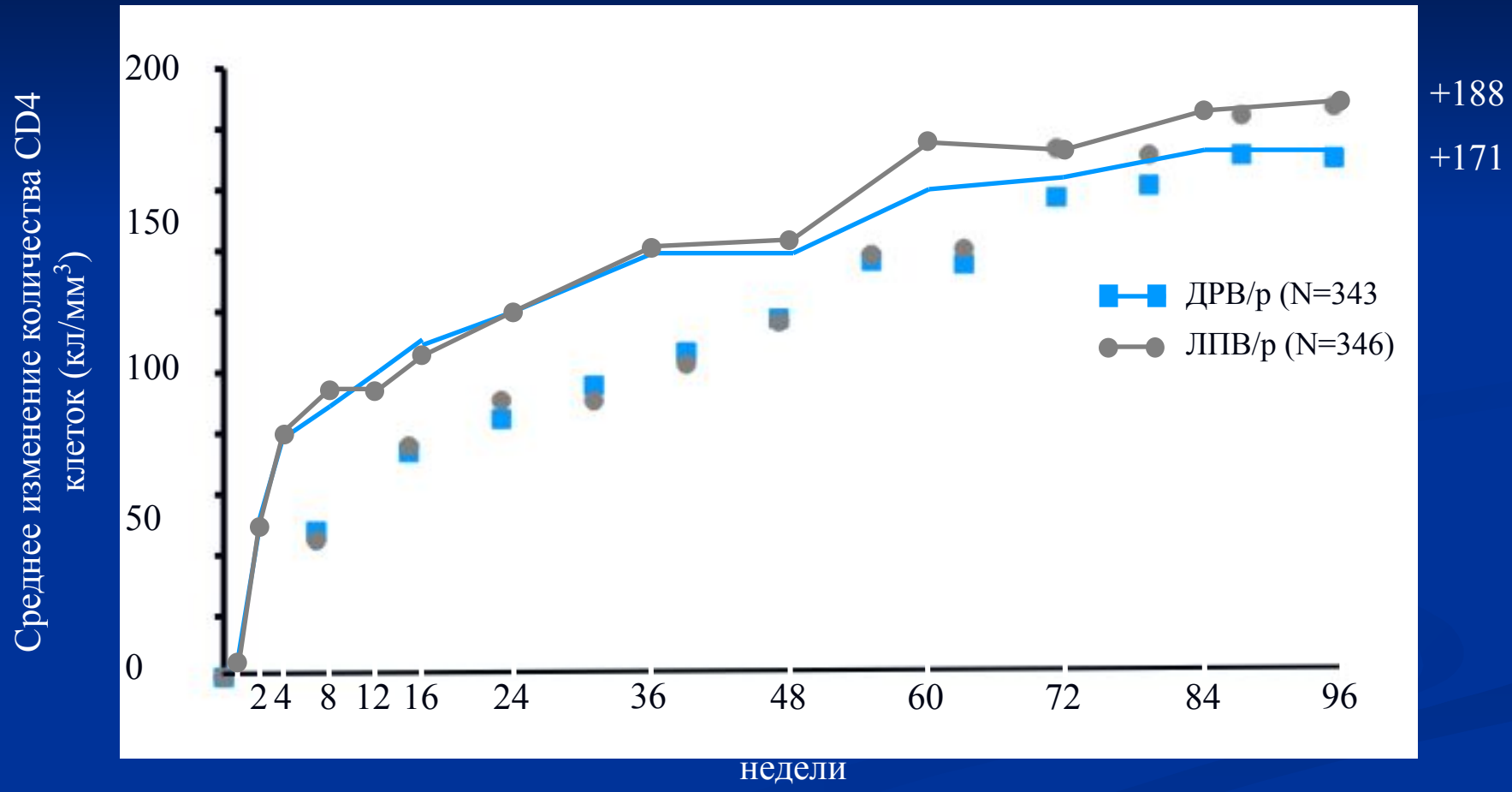
ARTEMIS 96 недель: Подтвержденный ответ по фактору стратификации (исходная ВН или CD4) (ITT-TLOVR)



*Chi-square test

Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

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



NC=F = не закончивший исследование = неудача

Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

- Однократный прием препаратов
- Нарушения со стороны ЖКТ

  - диарея

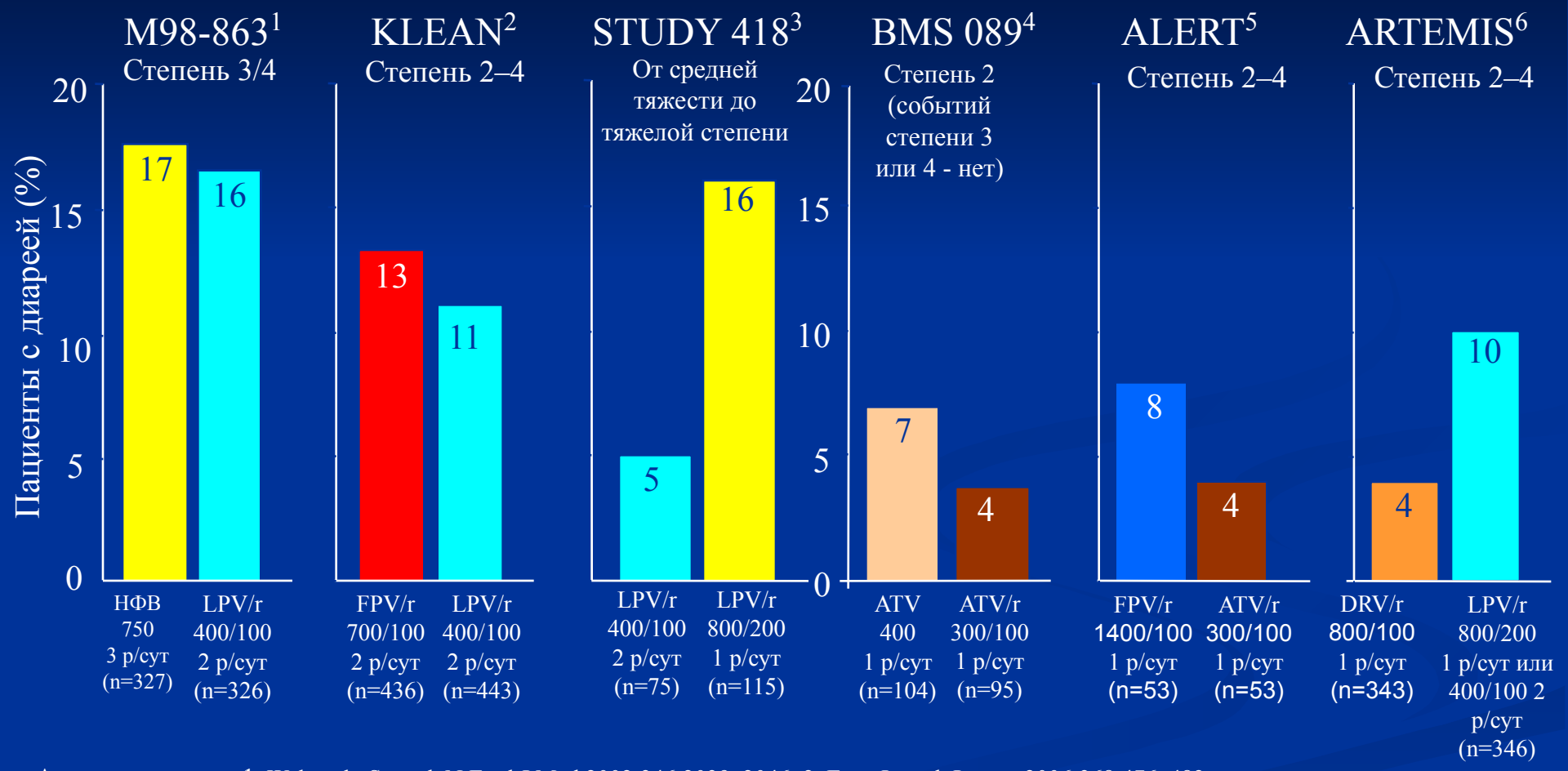
  - заболевания ЖКТ, взаимодействие с препаратами, снижающими кислотность
- Гепатотоксичность
- Нарушения обмена липидов

Побочные эффекты как причина прерывания АРВТ

O'Brien ME et al *JAIDS* 2003;34:407–14

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 недель: НЯ II-IV степени, возможно связанные с лечением (≥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)
Диарея	**14 (4)***	**38 (11)**
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

Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

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

	DRV/r (N=298)	LPV/r (N=297)
Любое НЯ 2–4 степени тяжести	122 (41)	133 (45)
НЯ со стороны ЖКТ, n (%)	43 (14)	56 (19)
Диарея	**24 (8)‡**	**45 (15)**
Тошнота	12 (4)	13 (4)
Сыпь (все типы)	10 (3)§	3 (1)
Липодистрофия (все типы)	10 (3)	8 (3)

‡p=0.007 против LPV/r; нет других НЯ имеющих статистически значимую разницу между двумя группами; §p=0.08877 против LPV/r

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

Bánhegyi D, et al. 9th ICDTHI 2008. Abstract P22

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**

Modem Gastroenterology: disputed clinical and epidemiological problems

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 Н2-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%

SURVEY OF MEDICATIONS USED BY HIV-INFECTED PATIENTS THAT AFFECT GASTROINTESTINAL (GI) ACIDITY AND POTENTIAL FOR NEGATIVE DRUG INTERACTIONS WITH HAART
Int Cong Drug Therapy HIV 2004 Nov 14-18;7:Abstract No. P294

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**
- **<u>25%</u> - это рецептурные препараты (в основном из класса ингибиторов протонной помпы)**

Luber A, Garg V, Gharakhanian S, Team VHP. Survey of medication used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal (GI) acidity and potential for negative drug interactions with HAART. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland, November 14-18, 2004: Poster 206

Лекарственные взаимодействия (1)

DHHS, 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% TPV/r ↓ омепразол, TPV: не меняется	Нет взаимодействия Мониторировать токсичность SQV Может понадобиться увеличение дозы омепразола

ГЭРБ – гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь

Лекарственные взаимодействия (2)

DHHS, 3 November 2008

Препараты для лечения гастрита, ГЭРБ, язвенной б-ни	Взаимодействия	Рекомендации
H2-блокаторы и Антациды Фамотидин	1) ATV 400 мг 1 раз в сутки = уровень ATV ↓ на 40-50%	**Принимать с интервалом не менее 12 ч:** H2-блокаторы, антациды
	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	ATV/r + H2-блокаторы: можно принимать одновременно
	DRV/r, FPV/r, IDV ± RTV, LPV/r, NFV, SQV/r	
	DRV/r, LPV/r	Нет взаимодействия с антацидами
	FPV/r, SQV/r, TPV/r	Нет взаимодействия с H2

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 (ddI > 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

Soriano V, et al. AIDS 2008;22:1–13

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

Yves Benhamou[1], Vladimir Mats[2], Donna Walczak[3]

CROI, 2006

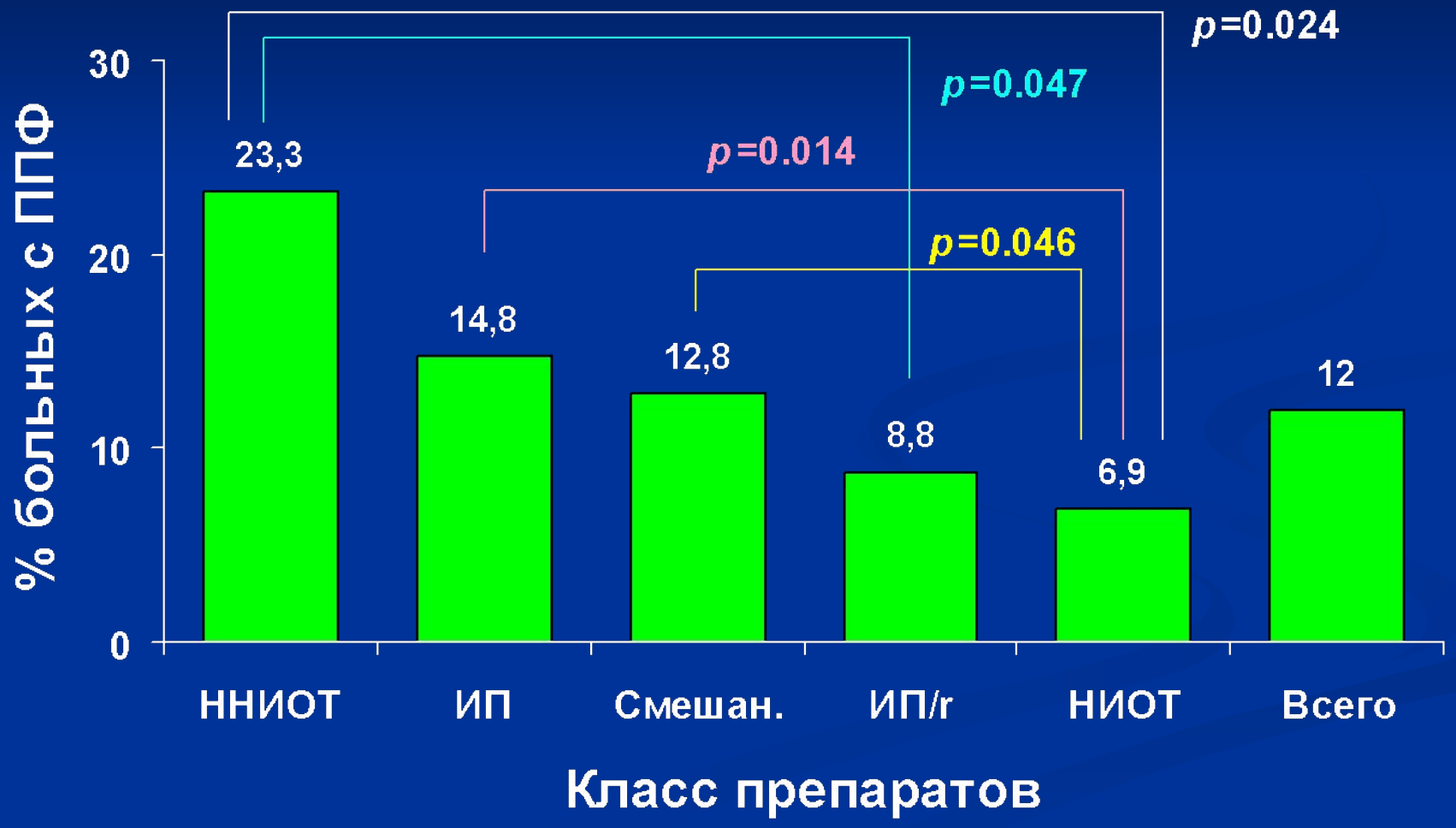
Hopital Pitie Salpetriere, Paris, France[1]
MatStat Consulting, Fairlawn, NJ, USA[2]
Cayuga Consulting, Providence, RI, USA[3]

Анализ данных

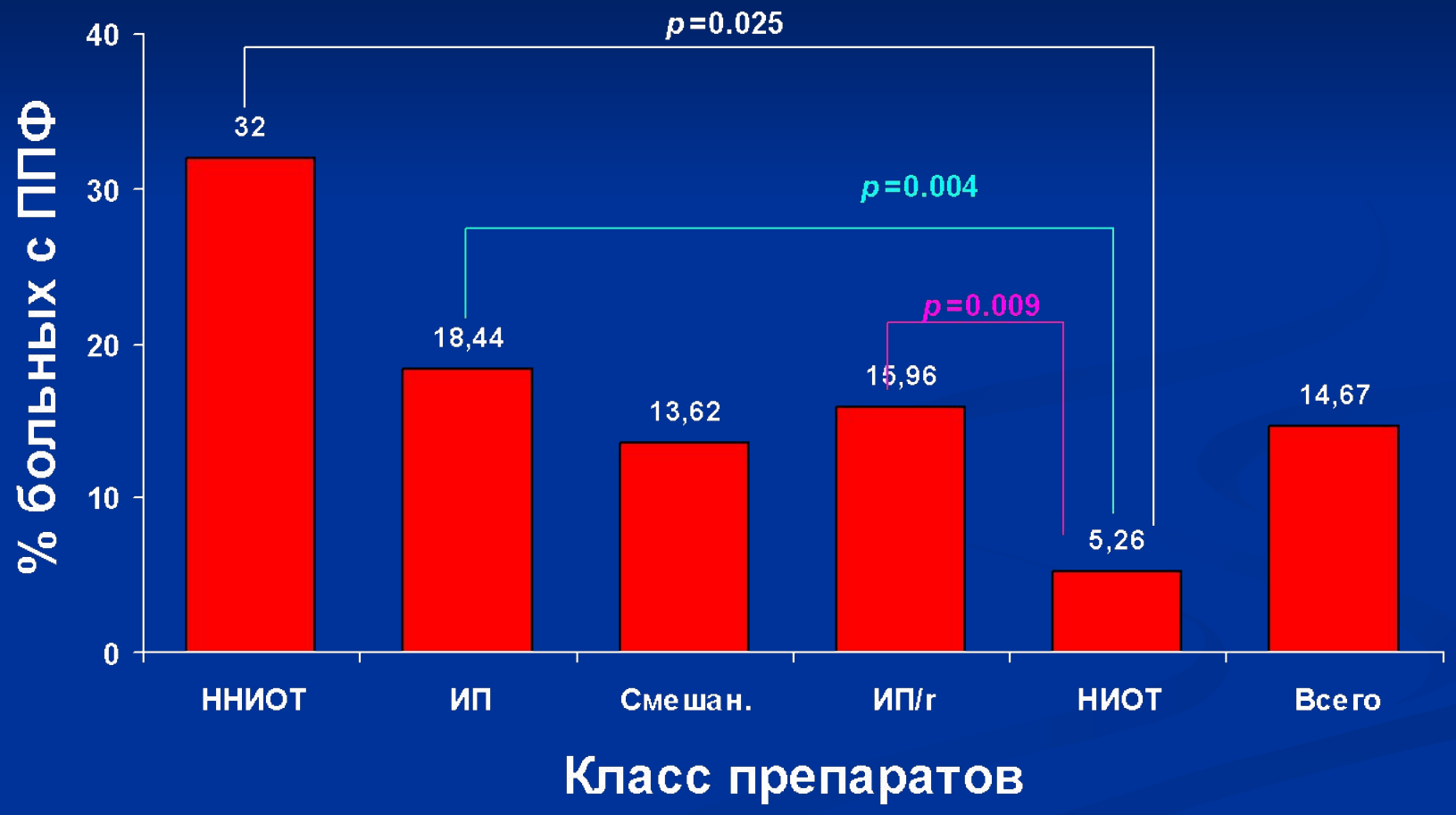
- Обзор 38 публикаций
- 20 публикаций отобрано для анализа
- Выборка данных осуществлялась одним специалистом, а их анализ - другим

	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/HCV)



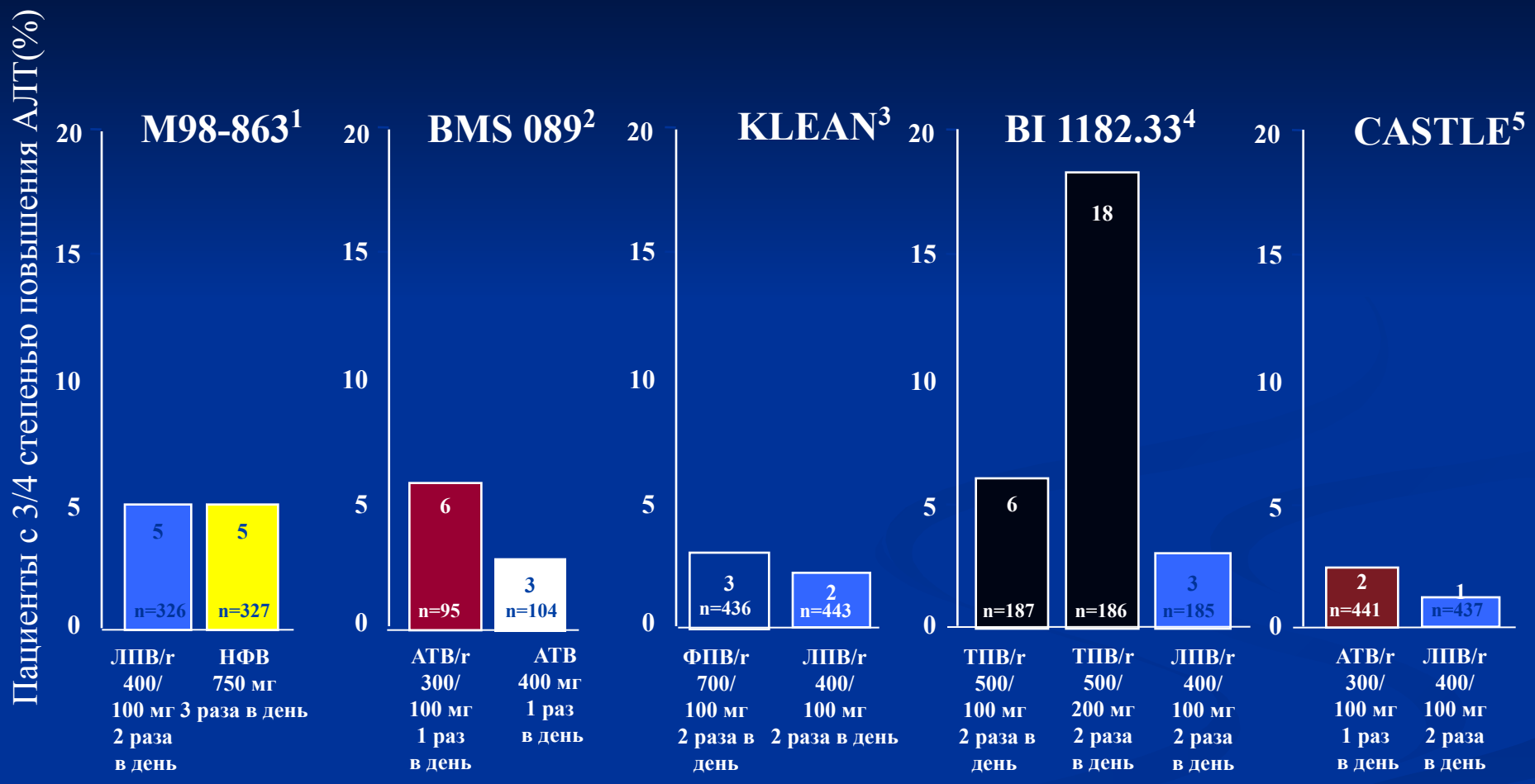
% ППФ у больных ко-инфекцией (HIV/HCV)



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/HCV)
- Среди исследуемых схем ВААРТ, схемы включающие ИП/r, могут быть наилучшими режимами терапии у больных ко-инфекцией (HIV/HCV) с целью уменьшения частоты ППФ

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



Применение АТВ/r 1 раз в день нелицензировано 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 недель: Нарушения лабораторных показателей II-IV степени (≥2% встречаемости)

n (%)	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
АЛТ	**38 (11)**	**40 (12)**
АСТ	**39 (11)**	**35 (10)**
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;

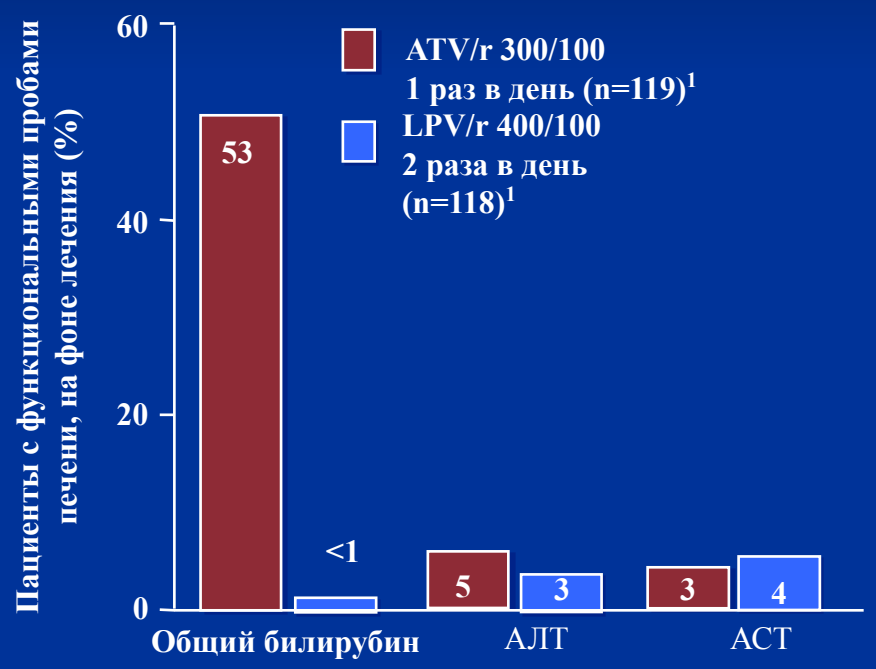
- *К 96 неделе не выявлено заметных изменений в клиренсе креатинина по сравнению с исходным уровнем*

Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

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

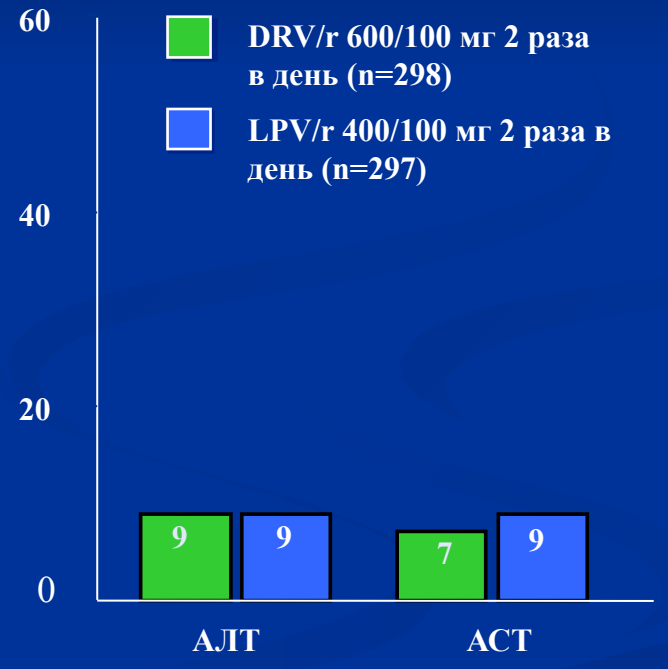
BMS 045[1]: При лечении ATV/r повышение уровня билирубина не связано с гепатотоксичностью[a]

3/4степень



TITAN[2]: повышение трансаминаз

2/4 степень



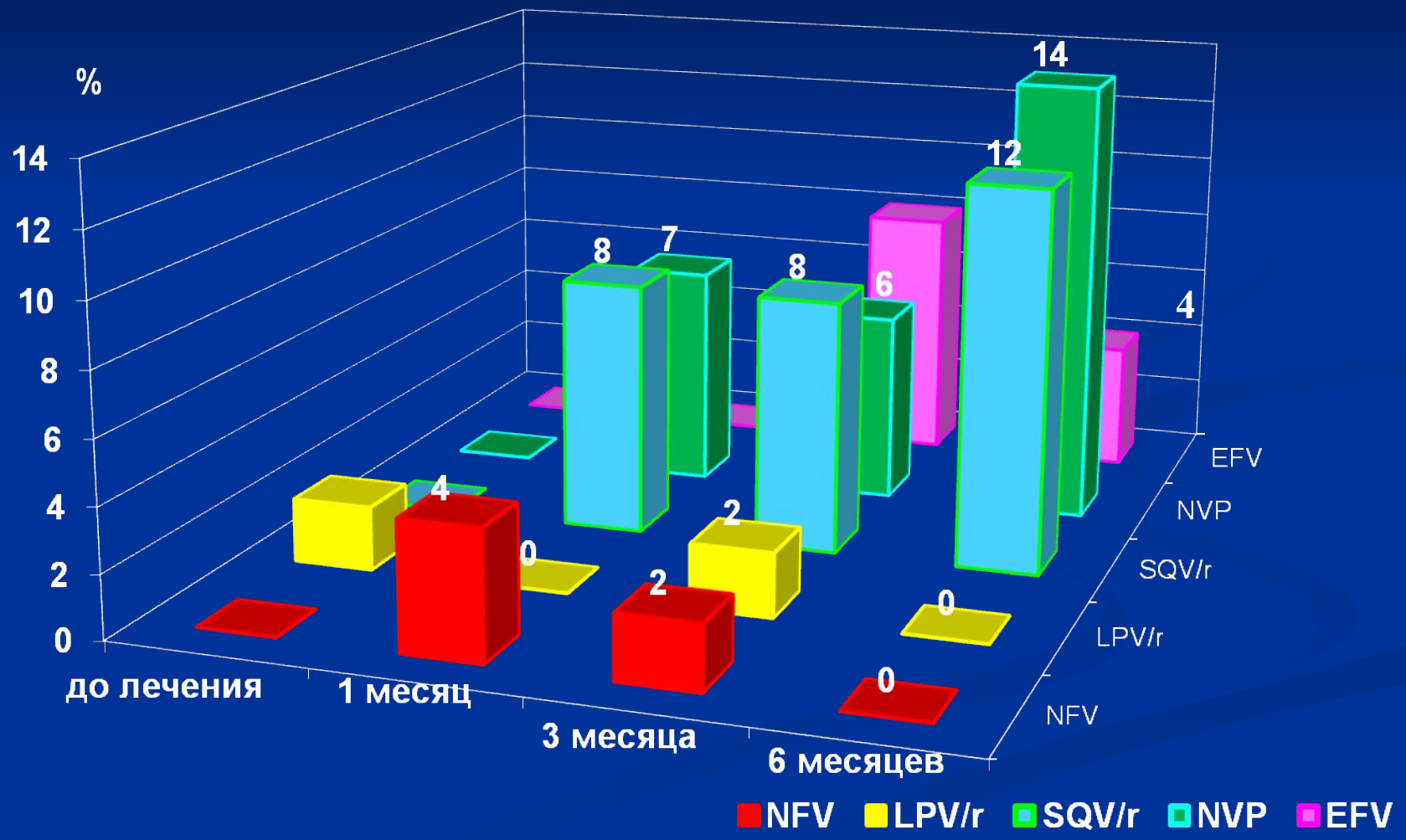
Несмотря на повышение билирубина, гепатотоксичности и прекращения лечения не было.

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)



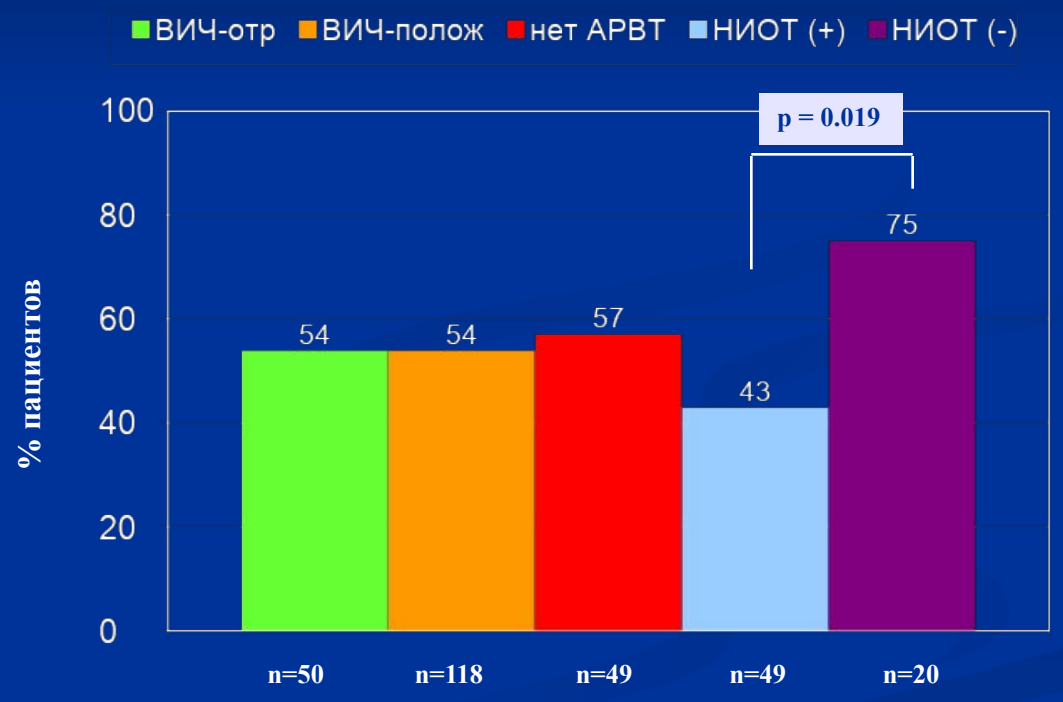
В.Г. Канестри, А.В. Кравченко и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2006.- №6.- С.31-34.

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



Частота УВО, as treated, missing = failure

Vogel et al. *under review*

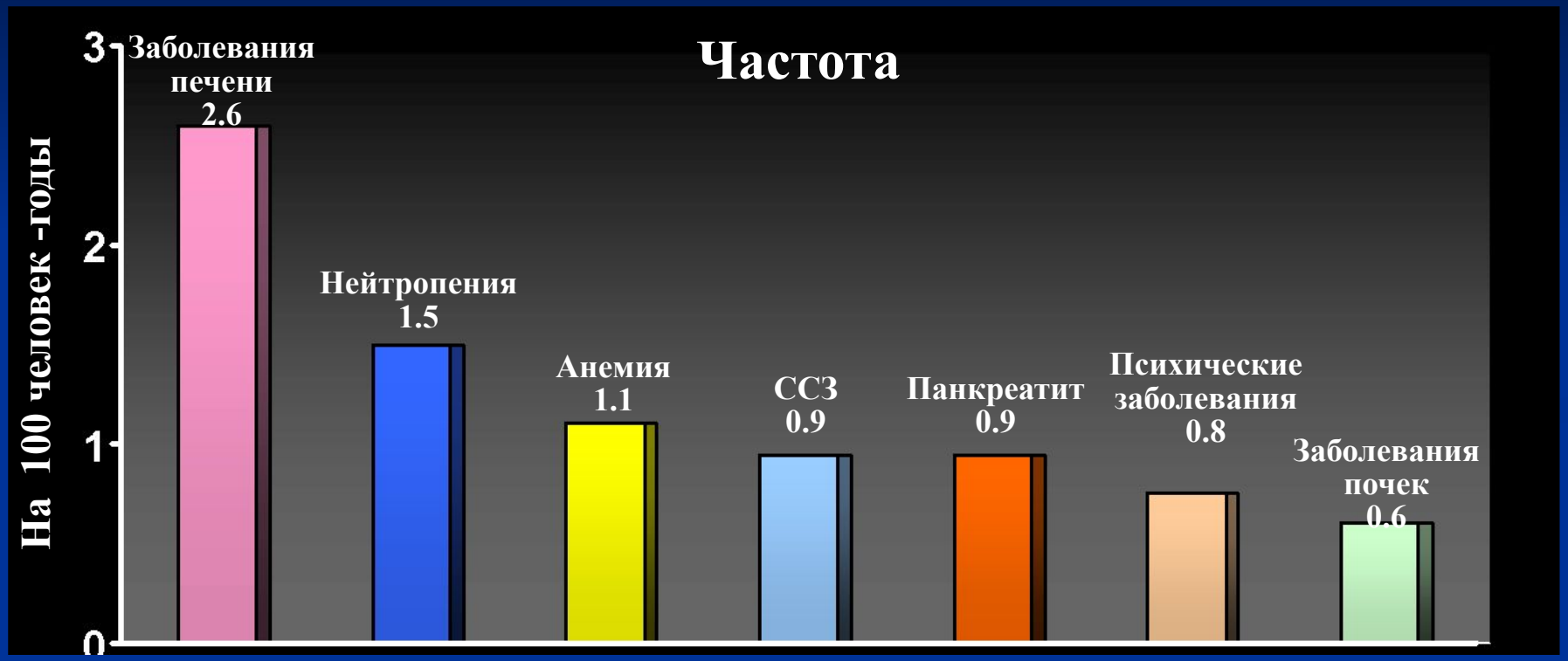
Факторы, влияющие на эффективность АРВТ

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

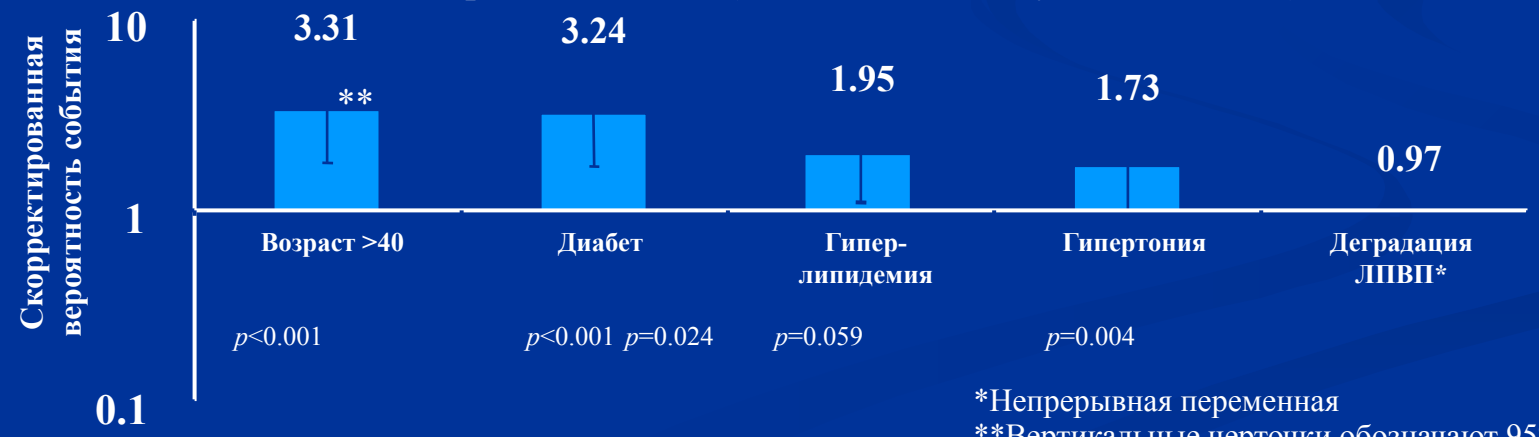
n=2947; CPCRA=Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (Программы Общества Terry Beirn для клинических исследований в области СПИДа) .

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 какиехлибо 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)

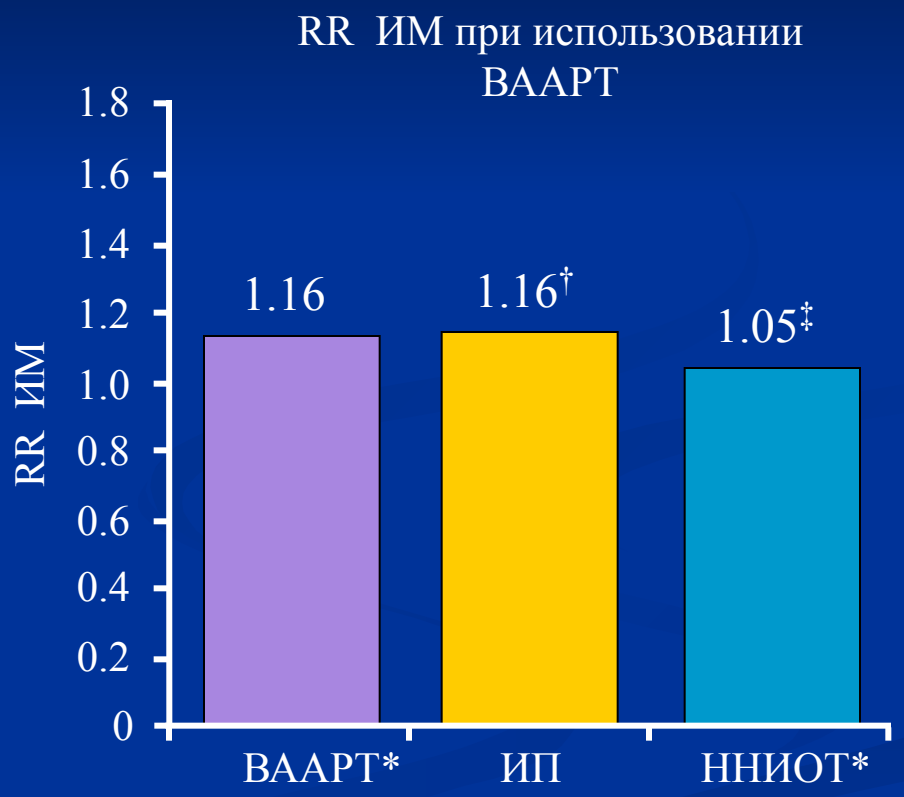


*Непрерывная переменная
**Вертикальные черточки обозначают 95% доверительный интервал

Lichtenstein K, *et al. 13th CROI,* Denver 2006, #735

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*
†$P < 0.001$ связано с ИМ.
‡$P < 0.17$ связано с ИМ.

Friis-Møller N, et al. N Engl J Med. 2007;356:1723-1735.

Влияние классов и отдельных АРП на метаболические процессы

Влияние на метаболические процессы

Меньше → Больше

Влияние на метаболические процессы

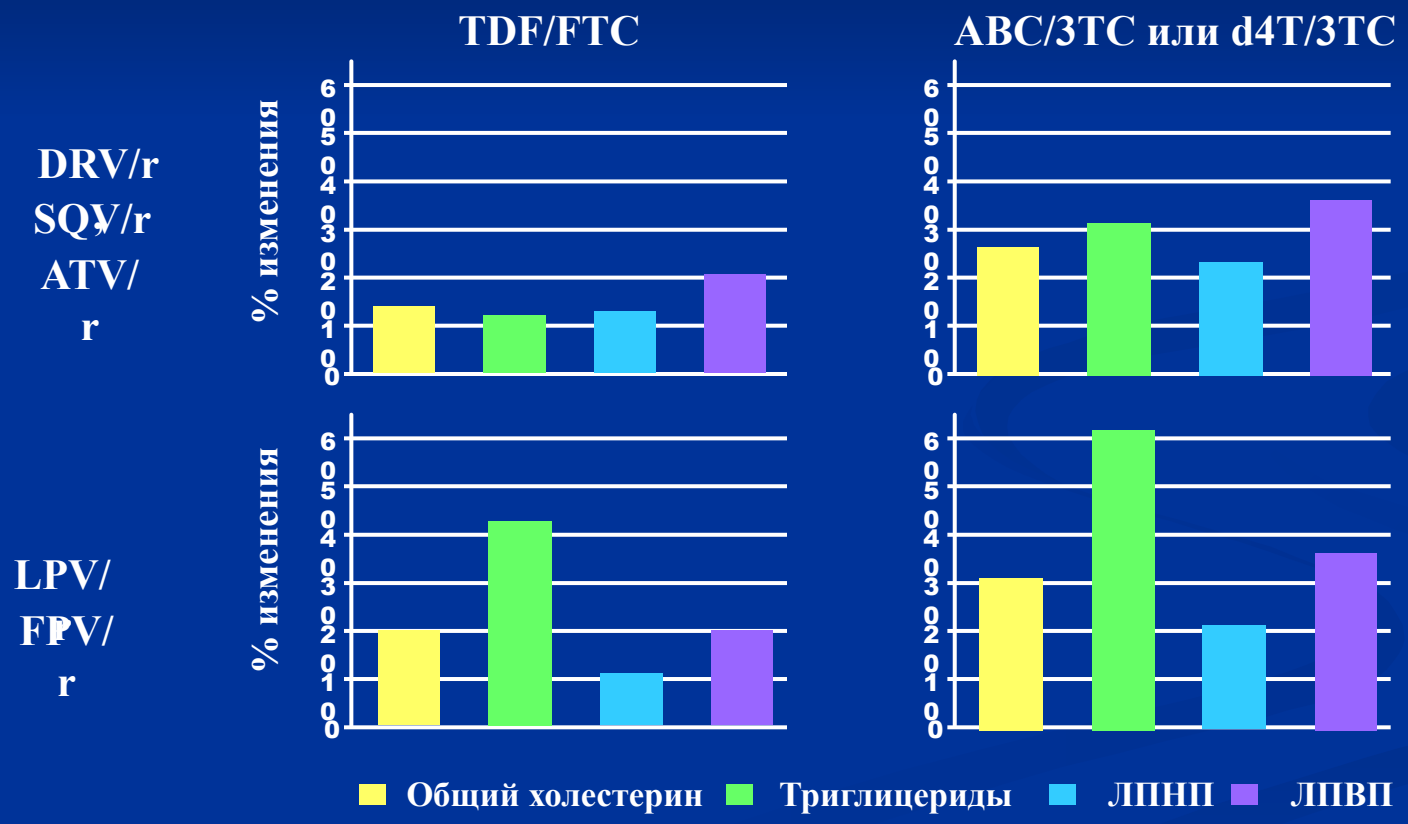
Больше

ННИОТ	НИОТ	ИП
NVP	3TC / 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)

European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (2007). Lundgren J, et al. 11th EACS; Madrid, Spain; October 24-27, 2007. PS6.

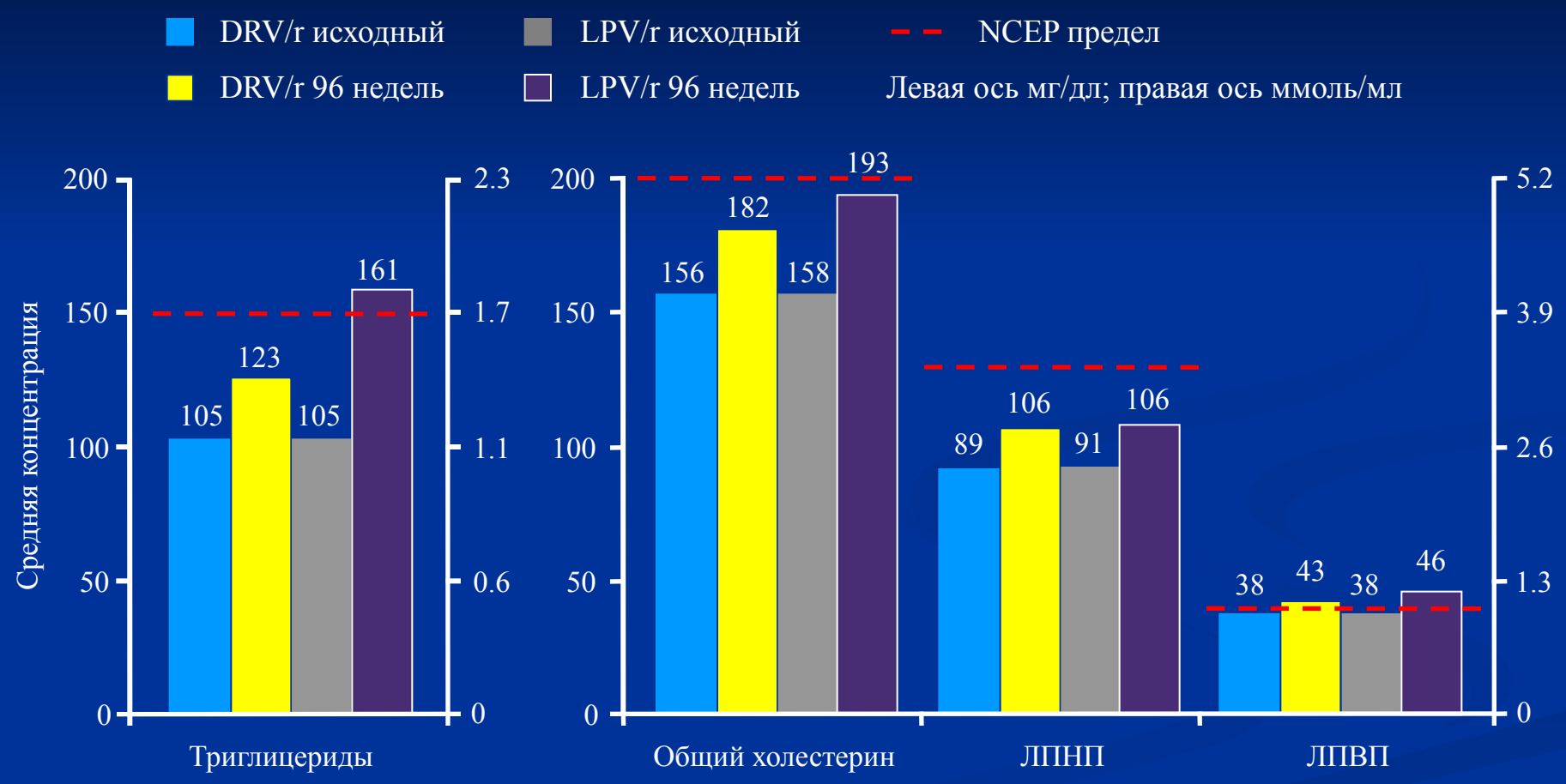
Мета-анализ влияния обмен липидов НИОТ + ИП/r

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



Hill A, et al. 17th IAC; Mexico City, Aug 3-8, 2008; Abst. THPE0167.

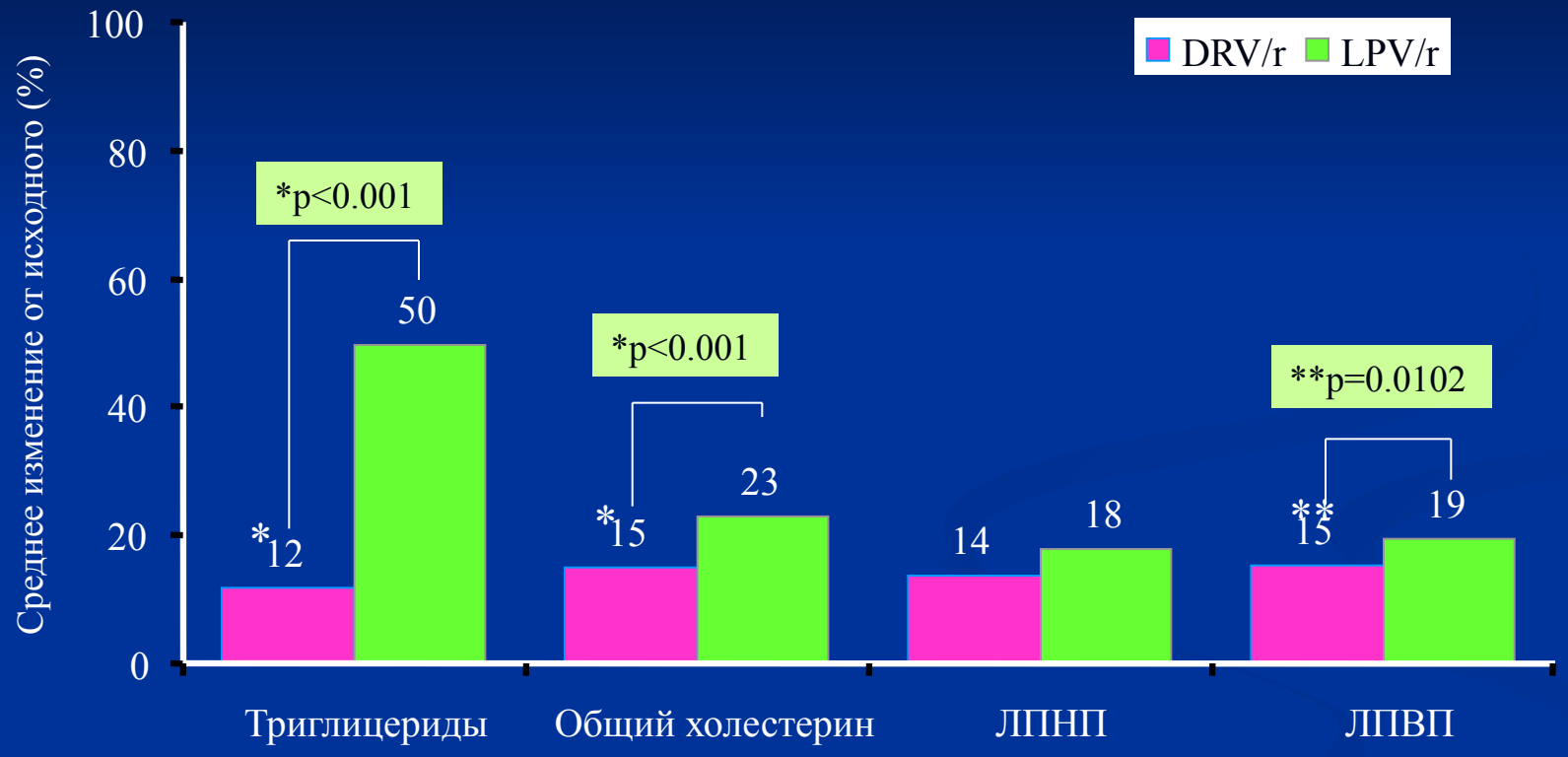
ARTEMIS 96 недель: Средний уровень липидов по сравнению с исходным



ЛПНП-липопротеины низкой плотности ЛПВП-липопротеины высокой плотности

Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

ARTEMIS 96 недель: Средний процент изменения уровня липидов от исходного

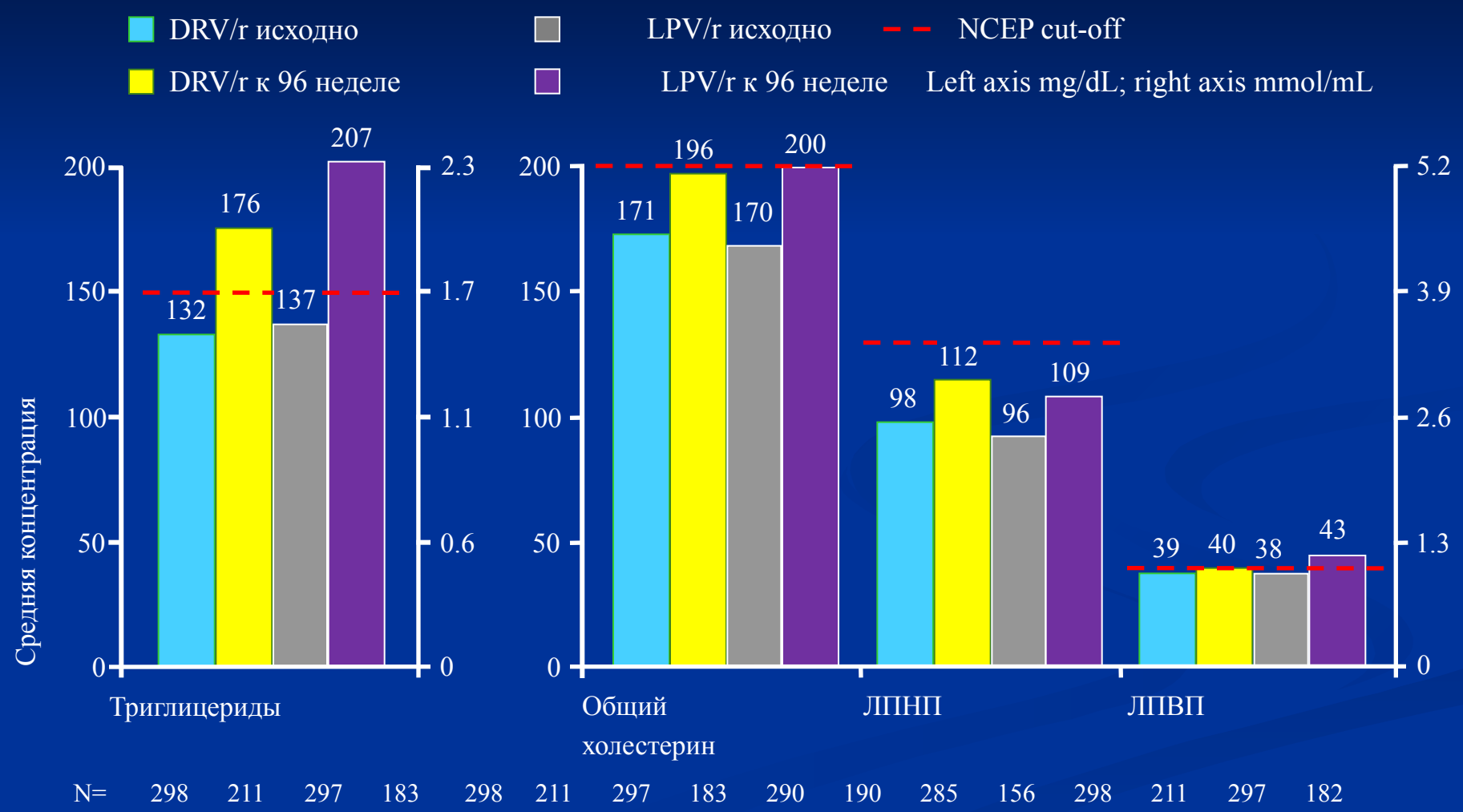


- *Доля пациентов, использовавших препараты, снижающих уровень липидов, сходна в обеих группах - DRV/r (7%) и LPV/r (8%)*

Data analyzed by Wilcoxon rank test

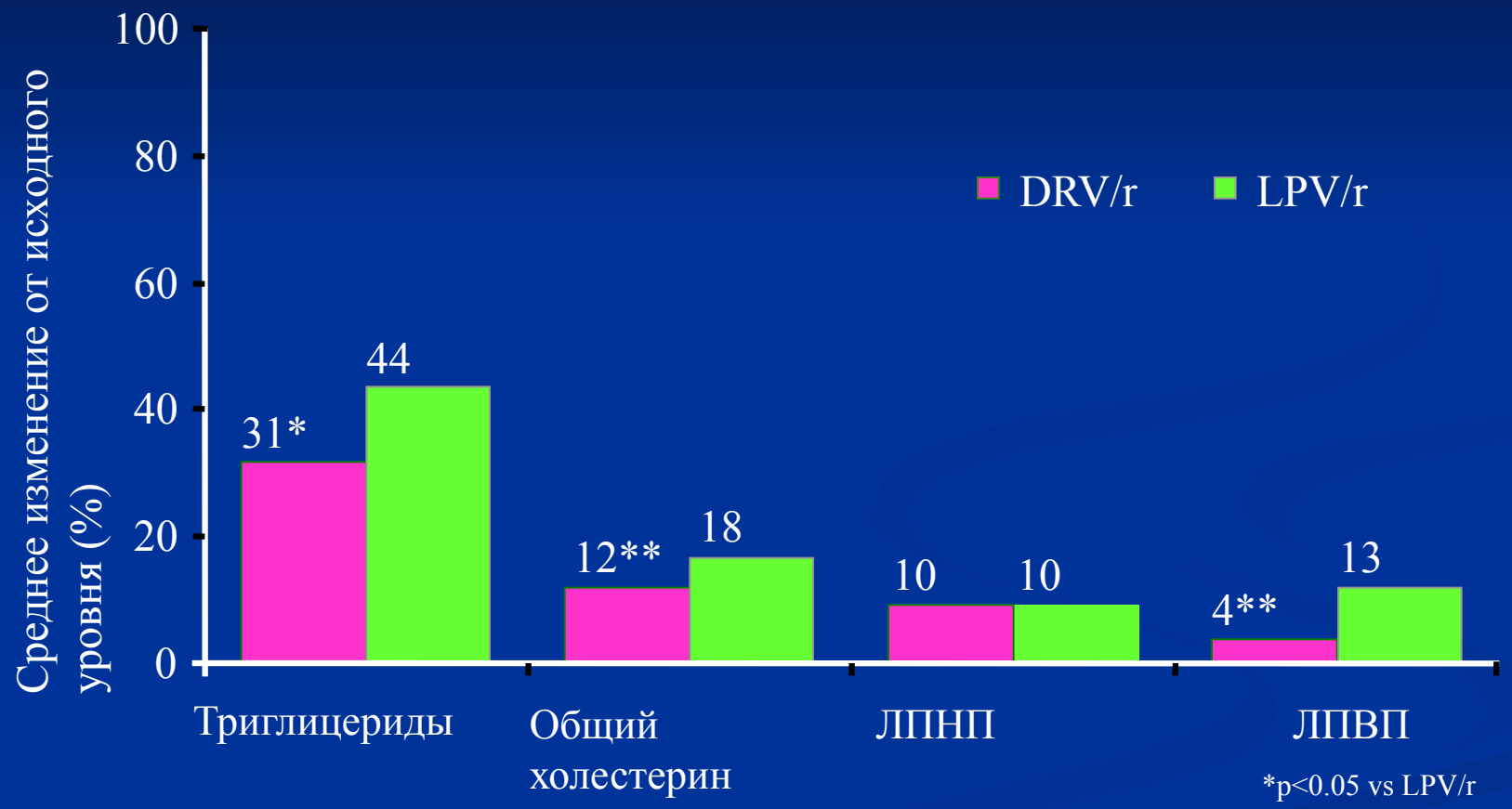
Mills T, et al. 48th ICAAC/46th IDSA 2008. Abstract H-1250c

TITAN: Изменение липидного профиля к 96 неделе



Bánhegyi D, et al. 9th ICDTHI 2008. Abstract P22

TITAN: Изменение уровня липидов к 96 неделе



*p<0.05 vs LPV/r
**p<0.01 vs LPV/r
Data analysed by Wilcoxon rank test

Bánhegyi D, et al. 9th ICDTHI 2008. Abstract P22

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