Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для пациентов с ВИЧ

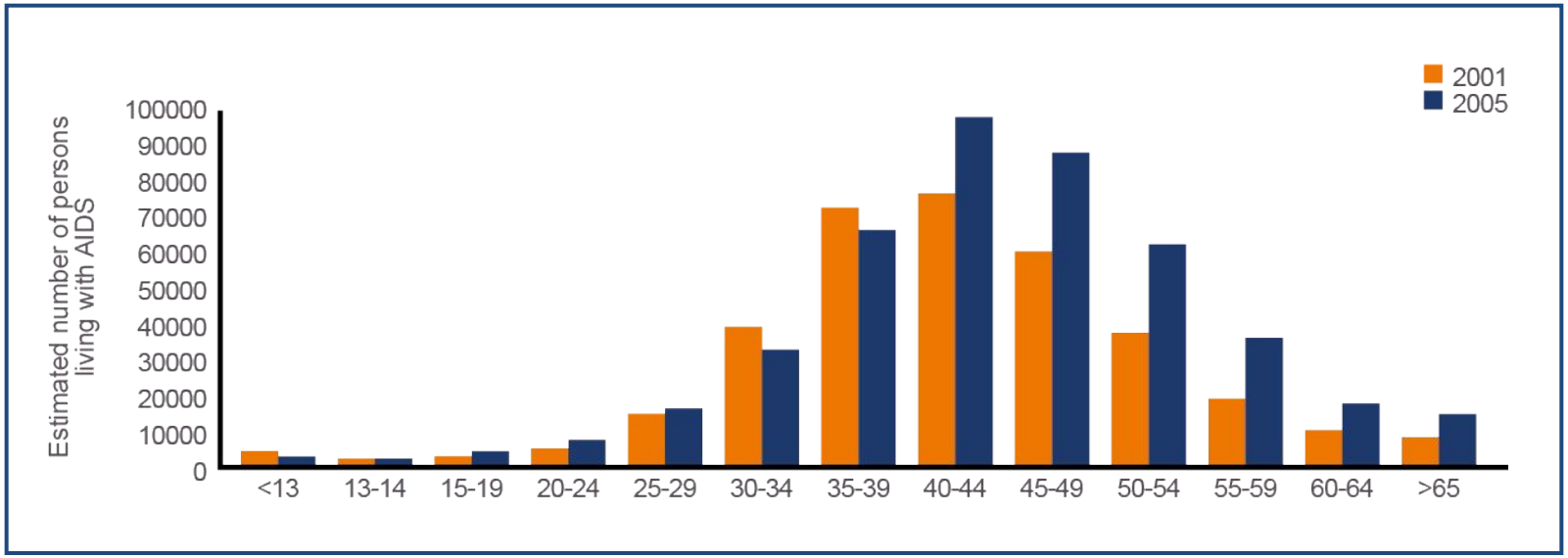
Д-р Бенджамин Янг
Центр Роки Маунтин КАРЕС
Университет Колорадо, Денвер

A·M·C

ViiV Healthcare

Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных увеличилась

- Старение эпидемии ВИЧ/СПИД в США

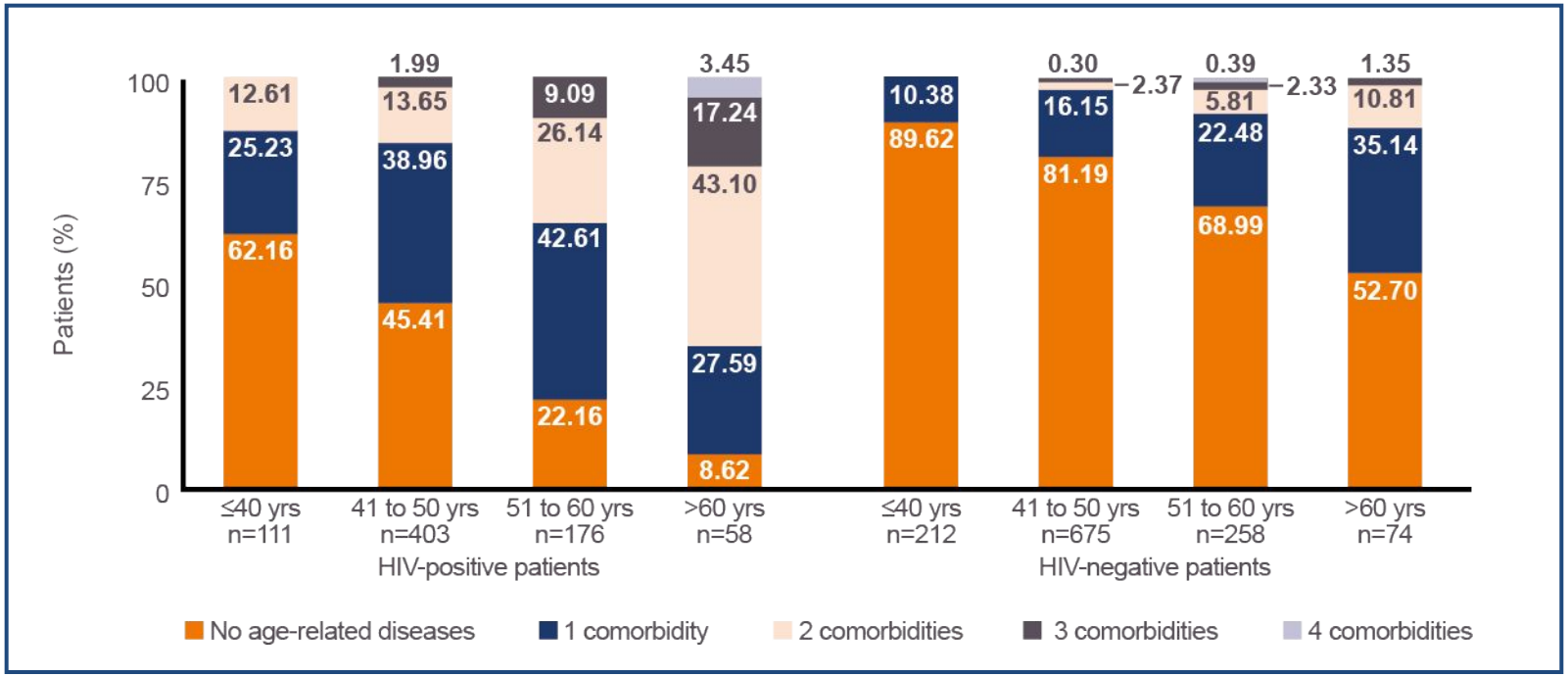


- Успешное лечение содействует увеличению продолжительности жизни у пациентов с ВИЧ в эру АРТ[1–3]

1. CDC HIV/AIDS Surveillance report . 2005
2. Swiss Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2009
3. EACS Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5-3. Jan 2011

Повышается распространенность возрастных заболеваний, обычно не ассоциируемых с ВИЧ/С

- Риск заболеваний, не связанных со СПИД, повышается с возрастом как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-негативных лиц
  - Возрастная распространенность таких заболеваний выше среди ВИЧ-инфицированных



Guaraldi G *et al.* Распространенность множественных патологий среде ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем в ВИЧ-отрицательной контрольной группе в любой возрастной страте. *CROI* 2010.
Poster 727. Кросс-секционное ретроспективно исследование методом «случай - контроль». N = 748 случаев и 1 219 контрольных лиц с 2002 по 2008гг.

Какая сопутствующая патология требует наиболее активного скрининга?

1: Болезнь почек

2: Сердечно-сосудистые заболевания

3: Заболевания костей

4: Нейрокогнитивные нарушения

5: Все перечисленные

Клиническое значение

- Растущая распространенность сочетанных патологий, не связанных с СПИД, у пациентов с ВИЧ обусловлена целым рядом факторов:
  - Старение
  - Иммуносупрессия
  - Увеличение распространенности традиционных факторов риска
- Разрушительное воздействие нелеченной ВИЧ-инфекции на организм человека может оказаться труднообратимым, а утраченная иммунная функция может не восстановиться полностью
  - Огромную важность приобретает раннее начало АРВ терапии
- Необходимо выявлять и корректировать модифицируемые факторы риска в рамках как первого визита пациента, так и последующего наблюдения
- Стратегии ведения пациента должны быть ориентированы на поддержание здоровья данного конкретного пациента в долгосрочной перспективе и могут определять уровень заболеваемости и смертности в дальнейшем

Скрининг на факторы риска: Современные рекомендации

	Оценка	При выявлении ВИЧ	Перед началом кАРТ	При проведении кАРТ	Периодичность в отсутствие кАРТ	Примечания
Анамнез	• Сопутствующие патологии (текущие и предшествующие) • Семейный анамнез (напр., ССЗ в молодом возрасте, диабет, гипертензия, ХБП) • Сопутствующая фармакотерапия • Особенности стиля жизни (потребление алкоголя, курение, диета, занятия физкультурой)	+ + + +	+ + + +	При каждом приеме с периодичностью 6-12 мес.	При каждом ежегодном приеме	On transfer of care renal assessment Premature ССЗ: Cardiovascular events in a first degree relative: male <55, female <65 years Adverse lifestyle habits should be addressed more frequently
Конституция	• Индекс массы тела • Клиническая оценка липодистрофических изменений	+ +	+ +	ежегодно Ежегодно	ежегодно	
Сердечно-сосудистые заболевания	• Оценка риска (по Фрамингемской шкале) • ЭКГ	+	+	Ежегодно	ежегодно	Рекомендуется проводить всем пациентам зрелого возраста без ССЗ (мужчинам старше 40 лет; женщинам старше 50 лет)
Гипертензия	• Кровяное давление	+	+	ежегодно	ежегодно	
Дислипидемия	• ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ	+	+	ежегодно		Повторить натощак , если планируется медицинское вмешательство (т.е. ≥8ч без потребления калорий)
Сахарный диабет	• Уровень глюкозы в сыворотке	+	+	6-12 мес		Рассмотреть возможность выполнения орального теста на толерантность к глюкозе в случае, если тощаковые показатели глюкозы удерживаются 6.1-6.9 ммоль/л (110-125 мг/дл)
Болезнь печени	• Оценка риска • АЛаТ/АСаТ, ЩФ	+	+	ежегодно 3-6 мес	ежегодно 6-12 мес	Более частый мониторинг перед началом лечения гепатотоксическими препаратами и в процессе лечения
Болезнь почек	• Оценка риска • рСКФ (aMDRD) • Анализ мочи с помощью индикаторной полоски	+ + +	+ + +	ежегодно 3-6 мес Ежегодно	ежегодно 6-12 мес Ежегодно	Более частый мониторинг при наличии факторов риска ХБП и/или перед началом лечения нефротоксическими препаратами и в процессе лечения 1 раз в 6 мес при рСКФ <60 мл/мин При протеинурии ≥1+ и/или рСКФ<60 мл/мин определить протеин-креатининовый коэффициент UP/C или альбумин-креатининовый коэффициент UA/C
Заболевания костей	• Оценка риска по методике FRAX®X у пациентов в возрасте >40 лет) • 25-OH витамин D	+	+	2 года	2 года	Если вы не применяете методику FRAX®, рассмотрите возможность DXA позвоночника и шейки бедра у конкретного пациента Повторять в зависимости от факторов риска
Нейрокогнитивные нарушения	• Вопросник	+	+	1-2года	1-2 года	Скрининг пациентов, подверженных риску
Депрессия	• Вопросник	+	+	1-2 года	1-2 года	Скрининг пациентов, подверженных риску

Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для пациентов с ВИЧ

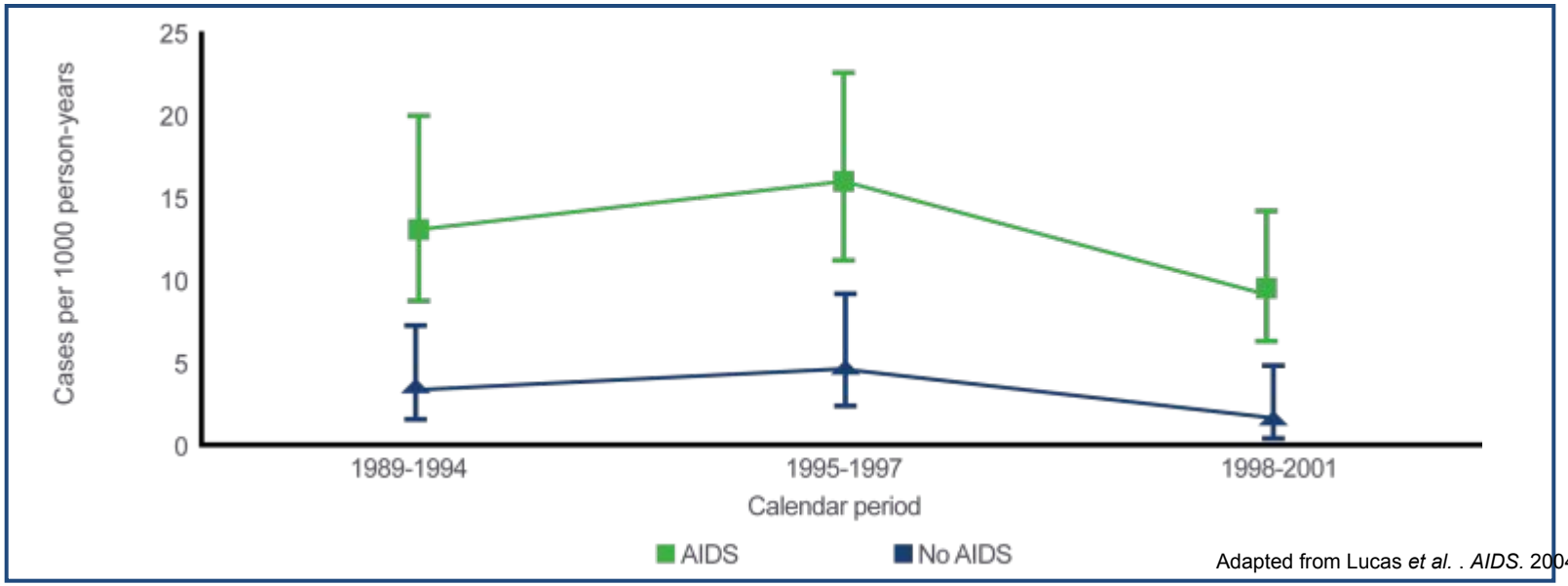
Здоровье почек

A·M·C

ViiV Healthcare

Болезнь почек является потенциально серьезной проблемой для пациентов с ВИЧ

- Распространенность болезни почек повышается по мере старения ВИЧ-инфицированного населения[1]
- С 1996 по 2004г. повысилась доля умерших от болезни почек. [2,3]

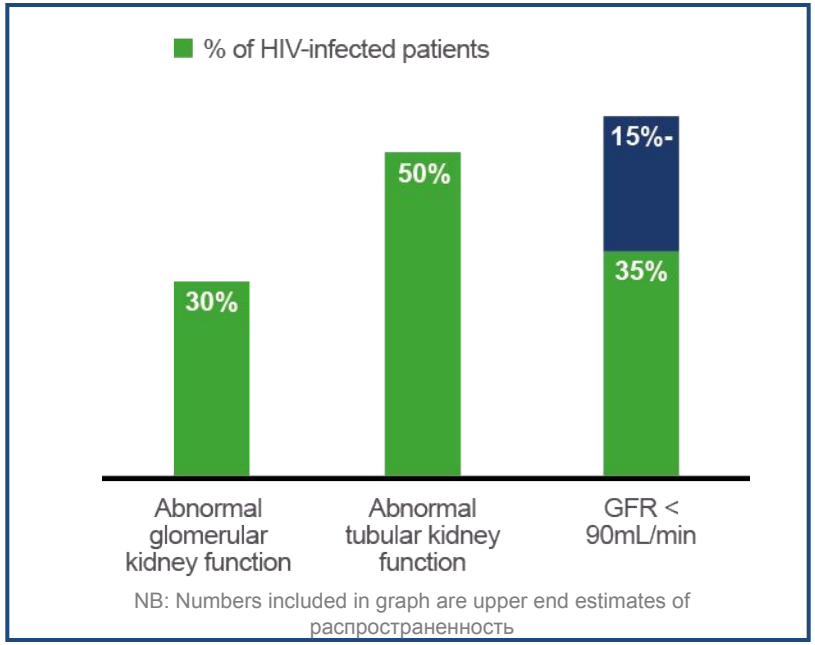


Adapted from Lucas *et al.* . *AIDS*. 2004

1. Palella FJ, *et al*. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**43**:27–34. Prospective, multi-centre, observational study. N = 6,945 HIV+ patients
2. Crum-Cianflone *et al*. prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS patient care and STDs* 2010;**24**(6). Cross-sectional analysis. N = 717 HIV+ patients
1. Lucas *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004;**18**(3):541-546. Observational study. N = 3,976 HIV+ patients

У ВИЧ-инфицированных пациентов может наблюдаться снижение как гломерулярной, так и тубулярной функции

- У 30% ВИЧ-инфицированных нарушена фильтрационная функция почек[1]
- Данные одного когортного исследования предполагают, что примерно у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ, имеются нарушения тубулярной функции почек[2]
- У 15-35% ВИЧ-инфицированных пациентов СКФ <90 мл/мин [3,4]



1. Gupta *et al*. Guidelines for the Management of Chronic Kidney. Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious. Diseases Society of America.*CID* 2005;**40**:1559–85. Review Paper
2. Fux *et al*. tenofovir and Protease Inhibitor Use Are Associated with an Increased распространенность of Proximal Renal Tubular Dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2009. Montreal, Feb 8-1.Oral Presentation #743. http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/35664.htm. Cohort study. N = 1,202 HIV+ patients
3. Crum-Cianflone *et al. AIDS patient care and STDs* 2010;**24**(6): 353-360. Cross-sectional study. N =717 HIV+ patients
4. Fernando *et al.* распространенность of chronic kidney disease in an urban HIV infected population.. *Am J Med* Sci 2008;**335**(2): 89-94.Retrospective analysis. N = 400 HIV+ patients

Факторы риска поражения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

- К факторам риска развития хронической болезни почек относятся:[1,2]
  - Пожилой возраст
  - Диабет
  - Гипертензия
  - Курение
  - Ожирение
  - Вирусный гепатит
  - Сердечно-сосудистые заболевания
- У чернокожих ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития терминальной стадии почечной недостаточности более чем в 6 раз выше [3]
  - Когортное исследование с участием 21 951 пациентов в 7 центрах (Великобритания)

1. Whaley-Connel. ХБП in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;**51**(4 Suppl 2):S13-20. Cohort Study N = 61,675
2. Winston. HIV and ХБП epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jan;**17**(1):19-25. Review Paper
3. Bansi *et al*. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK *AIDS* 2009;**23**:2517-2521. Observational Cohort Study. N = 21,951

50:50

Какая доля ваших пациентов подвержена одному или более факторам риска хронической болезни почек?

1: Никто из моих пациентов

2: Незначительная доля

3: Возрастающая доля моих пациентов

4: Значительная доля

ВИЧ-инфекция является независимым фактором поражения почек

- ВИЧ-инфекция является независимым фактором поражения почек[1,2]
- ВИЧ-ассоциированные факторы:
  - Вирусная нагрузка ВИЧ
  - Низкий уровень CD4+
  - Фактором риска также является действие некоторых АРВ препаратов[3,4]

1. Gupta *et al*. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious. Diseases Society of America.*CID* 2005;**40**:1,559–85. Review Paper
2. Overton. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009 Jul;**10**(6):343-50. Epub 2009 Mar 11. Cohort Study. N = 845 HIV + Patients
3. Winston. HIV and ХБП epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jan;1**7(**1):19-25. Review Paper
4. Sorli *et al.* Chronic Kidney Disease prevalence and Risk Factors Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients *J Acquir Immune Defic Syndr* 48 (4) August 1, 2008. Cross-Sectional Study. N = 854

Влияние антиретровирусных препаратов

- АРВ препараты различаются по профилю риска поражения почек
- Данные различия необходимо учитывать при планировании терапии
- Индивидуальные долгосрочные стратегии лечения должны учитывать баланс рисков, чтобы снизить риск кумулятивного повреждения почек

Почечная токсичность, потенциально ассоциированная с АРТ

Почечный синдром	Препараты
Острое повреждение почек	
Токсический острый тубулярный некроз	тенофовир, ритонавир, диданозин
Острый интерстициальный нефрит	атазанавир, абакавир, индинавир
Кристаллическая нефропатия	индинавир, атазанавир
Тубулопатии	
Синдром Фанкони	тенофовир, диданозин, ритонавир
Почечный тубулярный ацидоз	ламивудин, ставудин
Несахарный почечный диабет	тенофовир, диданозин, индинавир
Нефролитиаз	индинавир, атазанавир, нельфинавир, ампренавир, саквинавир, эфавиренц
Хроническая болезнь почек (ХБП)	
Хронический интерстициальный нефрит	индинавир, тенофовир
Пост-ОПП	Несколько препаратов ВААРТ

Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 2010;**78**:1060-63. Review Paper

Повышение кумулятивного риска развития хронической болезни почек ассоциировано с длительностью приема АРТ

Годовой коэффициент заболеваемости (IRR) :	
тенофовир	1.16 (95% CI 1.06-1.25, p<0.0001)
индинавир	1.12 (95% CI 1.06-1.18, p<0.0001)
атазанавир	1.21 (95% CI 1.09-1.34, p=0.0003)
лопинавир/р	1.08 (95% CI 1.01-1.16, p=0.030)
атазанавир + тенофовир	1.41 (95% CI 1.24-1.61, p<0.0001)

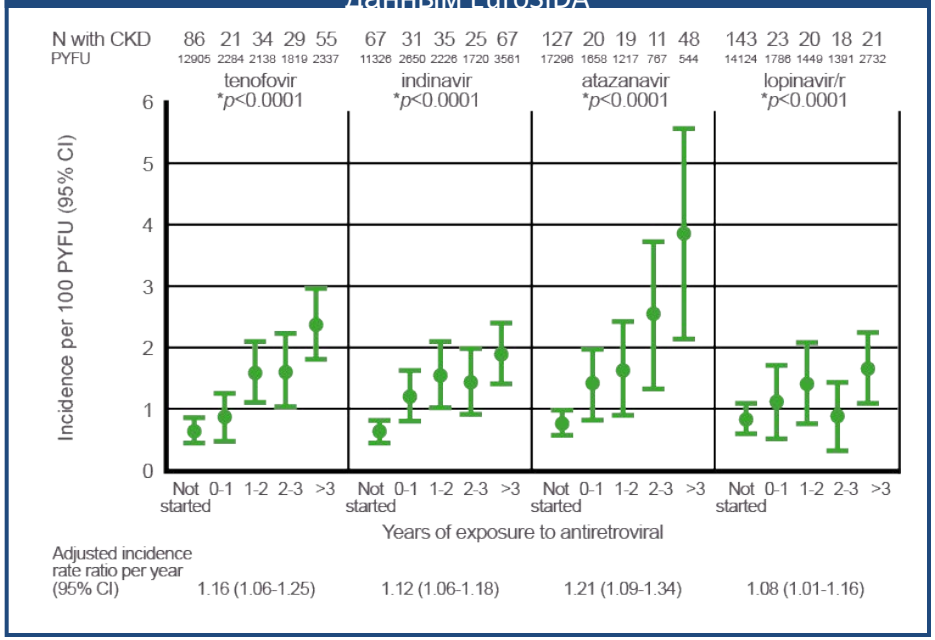
Примечание: Для других препаратов взаимосвязь со снижением почечной функции не выявлена.

Mocroft A *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;**24**(11): 1667–78. Cohort study. N = 6,843 HIV+ patients

Прием ABC и 3TC не связан с повышенным кумулятивным риском хронической болезни почек

- 6843 пациентов с ВИЧ; измерение уровня сывороточного креатинина и массы тела ≥3 раз: данные EuroSIDA
  - 21 482 пациенто-лет наблюдения
- Установлена взаимосвязь между кумулятивным стажем приема TDF, ATV, LPV/RTV или IDV (но не ABC или 3TC) и повышенным риском ХБП

Повышение кумулятивного риск а ХБП при приеме тенофовира, индинавира, атазанавира и лопинавира/р по данным EuroSIDA



Адаптировано по: Mocroft A *et al.* . *AIDS.* 2010

У 3% участников исследования EUROSIDA развилась ХБП в среднем в первые 3,7 лет наблюдения

ХБП определяется как подтвержденное (сохраняющееся в течение ≥3 мес.) снижение рСКФ до 60 мл/мин на 1.73м^2 или менее, если исходная рСКФ превышала 60 мл/мин на 1.73m^2, или подтвержденное понижение рСКФ на 25% при исходной рСКФ, равной 60 мл/мин на 1.73м^2 или менее. Паиценто-лет наблюдения = ПЛН.

1. Mocroft A *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;**24**(11): 1667–78. Cohort study. N = 6,843 HIV+ patients
2. Kirk O *et al.* Chronic Kidney Disease and Exposure to ART in a Large Cohort with Long term Follow-up: The EuroSIDA Study *CROI* 2010. Abstract #107LB. Cohort Study N = 6,843

Активный мониторинг пациентов с целью коррекции ХБП

			рСКФ		
			60 мл/мин	30-59 мл/мин[I]	<30 мл/мин[I]
Протеинурия[II]/ микрогематурия	UP/C[III] <50 или UA/C[IV] <30		Регулярное наблюдение[V]		
	UP/C[III] 50-100 или UA/C[IV] 30-70	- гематурия	■ Оценка факторов риска ХБП и нефротоксичности принимаемых препаратов ■ Отменить препарат или скорректировать дозировку[VI] ■ УЗИ почек ■ В случае если гематурия сопровождается протеинурией (любой степени), направить пациента к нефрологу; в остальных случаях рассмотреть возможность направления		■ Отменить препарат или скорректировать дозировку [VI] ■ Выполнить УЗИ почек ■ Направить на консультацию к нефрологу
		+ гематурия			
	UP/C[III] >100 или UA/C[IV] >70				

I. Если у пациента ранее не была диагностирована ХБП, повторить оценку в течение 2 недель
II. Протеинурия считается устойчивой, если подтверждена результатами ≥2 исследований с интервалом >2-3 недели
III. Протеин-креатининовый индекс UP/C в спонтанной моче (мг/ммоль): общий белок при гломерулонефрите и тубулонефрите
IV. Альбумин-креатининовый индекс UA/C в спонтанной моче (мг/ммоль): служит для выявления гломерулонефрита. Применять у больных сахарным диабетом
V. Выявить факторы риска ХБП и повторить анализ на рСКФ и анализ мочи в соответствии с таблицей скрининга (см. стр.34 Руководства EACS)
VI. Модифицировать дозу АРТ при снижении почечной функции: см. www.europeanaidsclinicalsociety.org/Guidelines/G2_pB.htm

EACS Guidelines, Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Version 5-3, Jan 2011

Паицентам, принимающим тенофовир, требуется дополнительный мониторинг

- В отношении пациентов, которые начинают или продолжают прием тенофовира, необходимо соблюдать следующие рекомендации:

Скрининг	Периодичность	Оценка
a) рСКФ[I] (aMDRD) b) Сывороточный фосфат c) Анализ мочи с помощью индикаторной полоски[II] **Определить UP/C[II]:** - При снижении рСКФ (более чем на 10мл/мин по сравнению с показателем до приема тенофовира, рСКФ<90 мл/мин) - При подтвержденной гипофосфатемии[III] - При выявлении протеинурии ≥ 1+ по результатам анализа мочи с использованием индикаторной полоски	Перед началом приема тенофовира, через 2-4 недели и через 12 недель; затем каждые 3-6 месяцев	**Рассмотреть возможность отмены тенофовира в следующих случаях:** - Подтвержденная значительная гипофосфатемия почечного происхождения (в отсутствие других причин)[IV] - Прогрессирующее снижение рСКФ (в отсутствие других причин) - Подтвержденная проксимальная тубулопатия/синдром Фанкони[V]

I. рСКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации, по методике aMDRD

II. Некоторые специалисты рекомендуют использование коэффициента UP/C в спонтанной моче для скрининга. UP/C (мг/ммоль) позволяет определить общее количество белка в моче, в т.ч. белка гломерулярного или тубулярного происхождения.
Анализ мочи с использованием индикаторной полоски служит, главным образом, для определения альбуминурии, являющейся маркером гломерулонефрита, и не дает возможности для выявления тубулопатии.

III. Сывороточный фосфат <0.8 ммоль/л или в соответствии с местными нормами

IV. Гипофосфатемия – распространенное явление среди пациентов с ВИЧ. Если secondary to increased urinary phosphate loss in the absence of any other renal cause, то она связана с развитием токсичности при приеме тенофовира. Отменить TDF при <0.3 ммоль/л. Consider renal bone disease secondary при проксимальной тубулопатии, особенно при росте щелочной фосфатазы по сравнению с исходным уровнем: измерение уровня 25(OH) витамина D, PTH

V. Перечень показаний и исследований для выявления проксимальной тубулопатии см. www.europeanaidsclinicalsociety.org/Guidelines/index.htm

Руководство EACS, Клиническое ведение и терапия взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ, в Европе. Версия 5-3, Янв.2011г.

Здоровье почек: Выводы

- ВИЧ является независимым фактором риска заболеваний почек[1]
- Нарушения почечной функции связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов[1]
- Пациенты могут быть определены в группу повышенного риска ХБП на основании анализа известных факторов риска[2]
- Скрининг на ХБП рекомендован всем ВИЧ-инфицированным пациентам при постановке диагноза, перед началом АРТ и не менее 1 раза в год во время приема АРТ. [2]
  - Дополнительный мониторинг требуется пациентам с ВИЧАН, а также пациентам, начинающим или продолжающим прием тенофовира[2,3]
  - Использование препарата Кивекса позволяет клиницистам уделять должное внимание проблемам здоровья почек при лечении ВИЧ[4,5]

1. Gupta. Guidelines for the Management of Chronic Kidney. Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious. Diseases Society of America *CID*, 2005
2. Руководство EACS, Клиническое ведение и лечение хронического гепатита В и С у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ. Версия 5-3, янв.2011 г.
3. Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. Kidney Int 2010;**78**:1060-63. Review Paper
4. Mocroft A *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;**24**(11): 1667–78. Cohort study. N = 6,843 HIV+ patients
5. Kirk O *et al.* Chronic Kidney Disease and Exposure to ART in a Large Cohort with Long-term Follow-up: The EuroSIDA Study. *CROI* 2010. Abstract # 107LB. Cohort Study. N = 6,843

Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для ВИЧ-инфицированных пациентов

Здоровье костей

A·M·C

ViiV Healthcare

50:50

Какие факторы ассоциированы с нарушениями минеральной плотности костной ткани при ВИЧ?

1: ВГС

2: Надир CD4

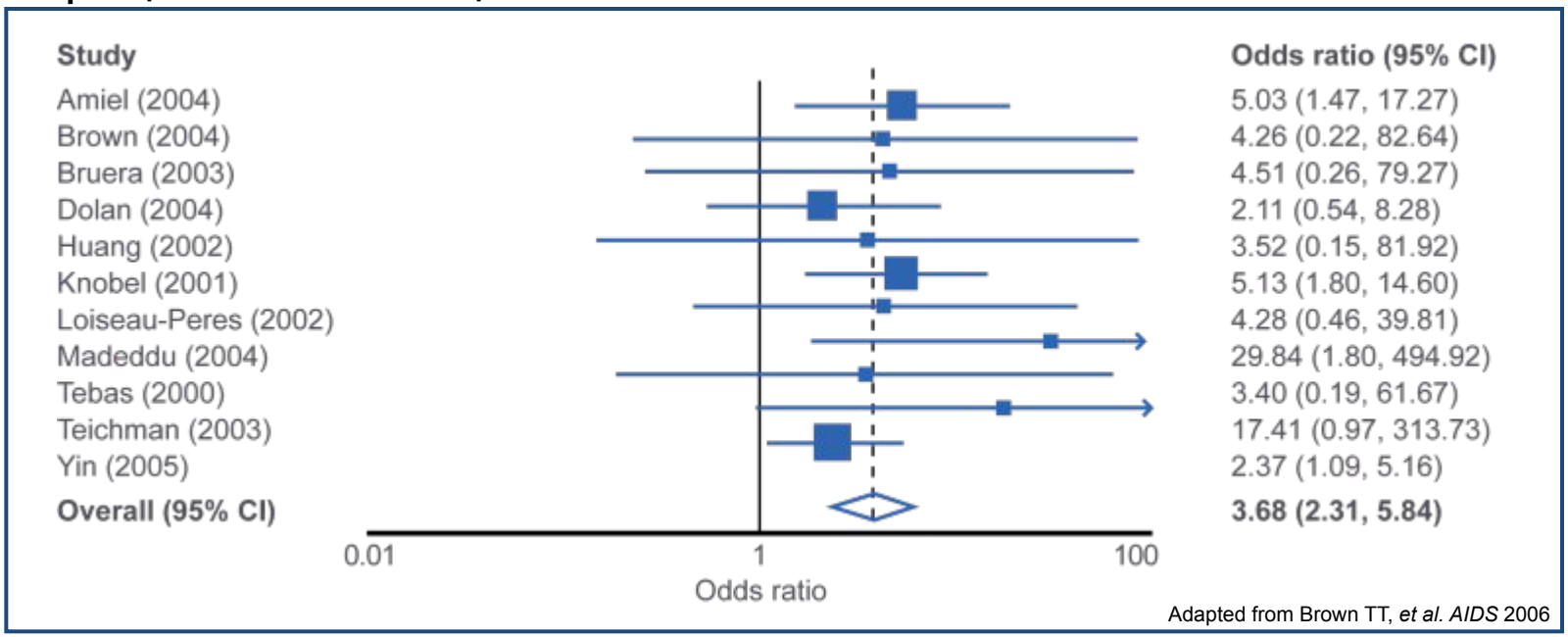
3: АРВ терапия

4: Все вышеперечисленное

ViiV Healthcare

Распространенность остеопороза среди ВИЧ-инфицированных выше, чем в общей популяции

- Распространенность остеопороза у ВИЧ+ пациентов более чем в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе, состоящей из ВИЧ-отрицательных лиц



Adapted from Brown TT, *et al. AIDS* 2006

Отношение шансов (OR) = шансов развития остеопороза (Т-показатель ≤ -2.5) среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с контрольной группой (пациенты без ВИЧ).

Brown TT, *et al.* Antiretroviral therapy and the распространенность of osteopenia and ostheoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;**20**(17):2165-74. A meta-analytic review of cross sectional studies. N = 1,554 (including 884 HIV+ patients)

ВИЧ+ пациенты подвержены повышенному риску развития остеопороза

- Когорта SUN (N = 562 ВИЧ+ пациентов)
  - Мужчины, 78%
  - Медианный возраст 41 год
  - Средний ИМТ = 26,4 кг/м^2
- Низкая МПКТ*, 61.5%
- Остеопороз, 9.8%
- Контрольная группа (ВИЧ-), 1%

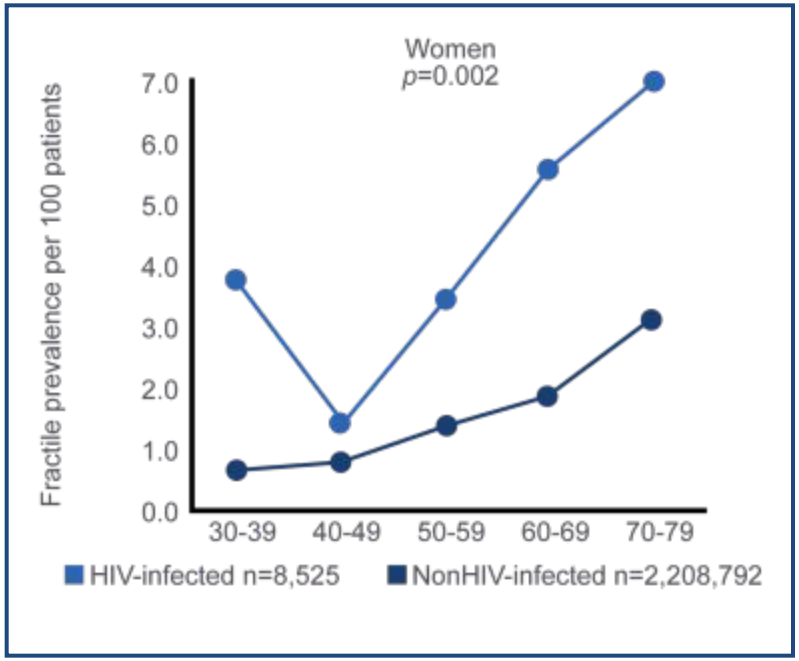
Переменная	OR развития остеопороза (95% CI)	Значение P
ИМТ < 22.5 кг/м^2	3.91 (2.24-6.89)	< 0.001
Возраст старше 46 лет	2.35 (1.33-4.16)	0.003
Исходный уровень CD4+ менее 200 кл./мм^3	2.10 (1.16-3.78)	0.013
Время с момента выявления ВИЧ-1 свыше 97,7 мес.	1.98 (1.09-3.55)	0.023

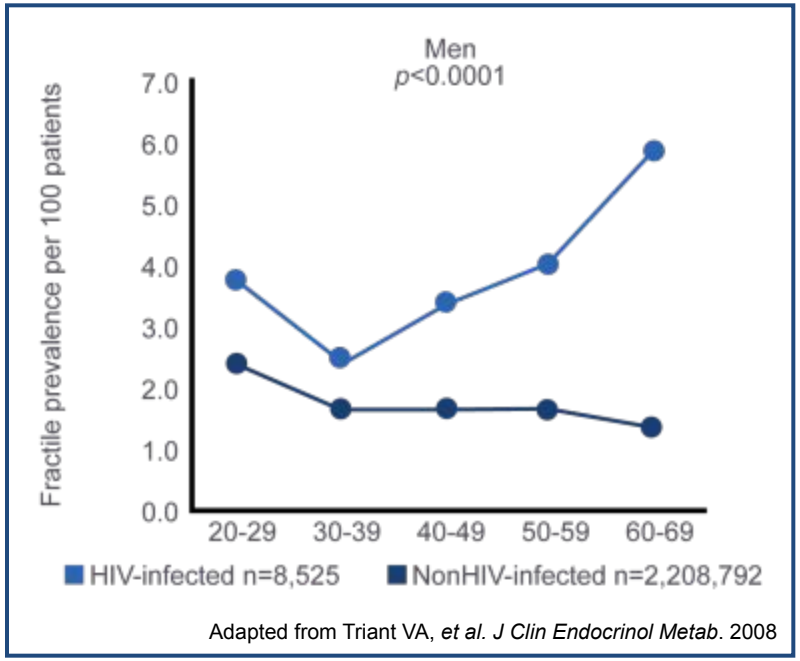
*Низкая МПКТ определяется при Т-показателе ≤ 1.0

Overton T, *et al.* Factors associated with low bone mineral density in a large cohort of ВИЧ-инфицированный US adults: baseline results from the SUN study. *CROI* 2007. Abstract 836. Prospective, observational study of a HIV+ cohort cross-matched with appropriate non-infected persons. N = 1,124 (562 HIV+ пациентов)

ВИЧ+ пациенты больше подвержены переломам по сравнению с ВИЧ-контрольной группой

- Распространенность переломов среди ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин выше, чем в контрольной группе без ВИЧ



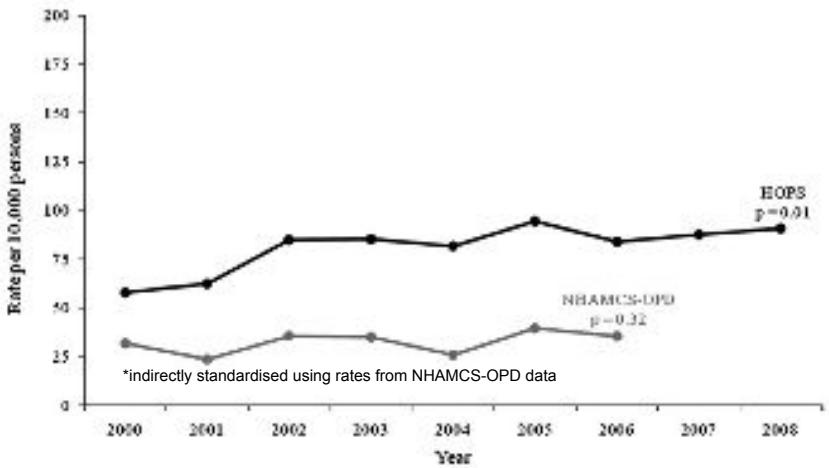


Adapted from Triant VA, *et al. J Clin Endocrinol Metab*. 2008

Triant VA, *et al.* Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;**93**(9):3499-504. A population based study. N = 8,525 HIV-infected and 2,208,792 non-infected patients with at least one inpatient or outpatient appointment between October 1996 – March 2008

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости переломами среди ВИЧ+ пациентов выше, чем в общей популяции (исследование HOPS)

- По результатам исследования стандартизованных по возрасту показателей среди ВИЧ-инфицированных – пациентов амбулаторных учреждений (исследование HOPS), переломы у ВИЧ+ пациентов наблюдаются чаще, чем среди пациентов без ВИЧ
- Факторы риска:
  - Пожилой возраст
  - Потребление ПАВ
  - Надир CD4+ менее 200 кл./мм^3
  - Гепатит С



- Переломам наиболее подвержены хрупкие/деминерализованные кости

Young B, *et al.* Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006 *CID*. 2011;1-8. Data analysis from HIV Outpatient Study, an open prospective cohort study of HIV+ patients. N = 5,826 (male = 79%, exposure to ARV = 73%) compared against non-infected patients in the NHAMCS-OPD

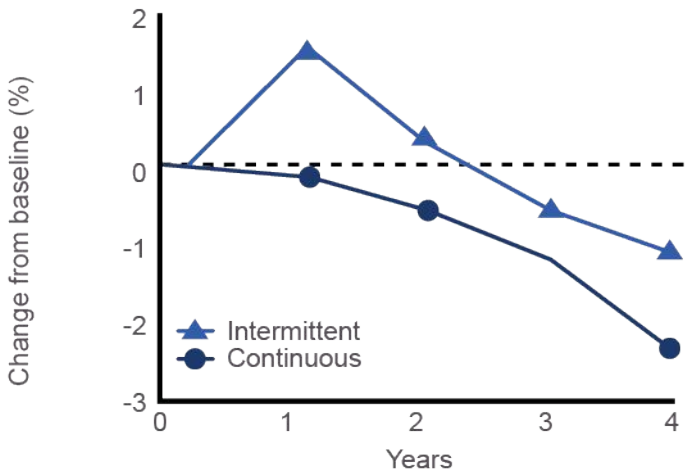
Прием АРТ связан с повышенной распространенностью остеопороза и снижения МПКТ

- В результате анализа 7 исследований установлено, что распространенность остеопороза среди пациентов, принимающих АРТ, более чем в 2 раз выше, чем у АРТ-наивных пациентов (OR 2.4, 95% CI 1.2, 4.8)
- Риск развития остеопороза у пациентов, принимавших ИП, был в 1,6 раз выше (CI 1.1, 2.3) по сравнению с пациентами, не получавшими ИП
  - Однако лишь немногие исследования проводили коррекцию по таким затемняющим факторам, как возраст, стаж терапии и тяжесть заболевания
- По данным исследования Brown *et al* распространенность пониженной МПКТ и остеопороза среди лиц, получающих АРТ и ИП, выше, чем в контрольных группах

Brown TT, *et al*. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;**20**(17):2165-74. A meta-analytic review of cross sectional studies. N = 1,554 (including 884 HIV+ пациентов)

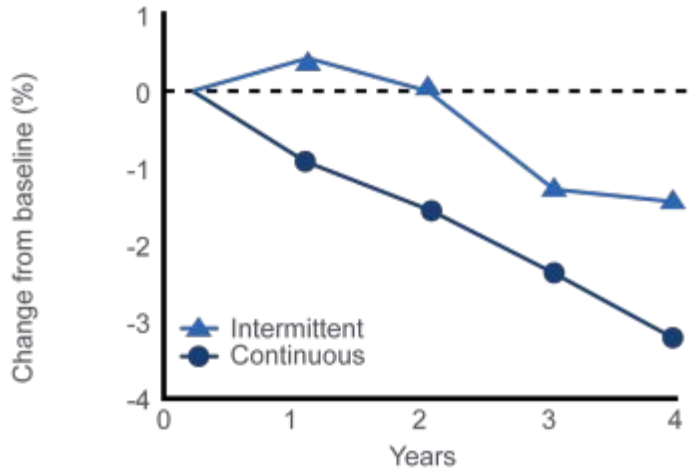
Непрерывный прием АРТ ассоциирован с более значительным снижением МПКТ по сравнению с нерегулярным приемом

Позвоночник (DXA)



Intermittent n=	112	88	54	10
Continuous n=	96	77	47	15
Est. diff.:	1.9	0.9	0.7	1.3
p values:	0.001	0.24	0.53	0.03

Шейка бедра (DXA)



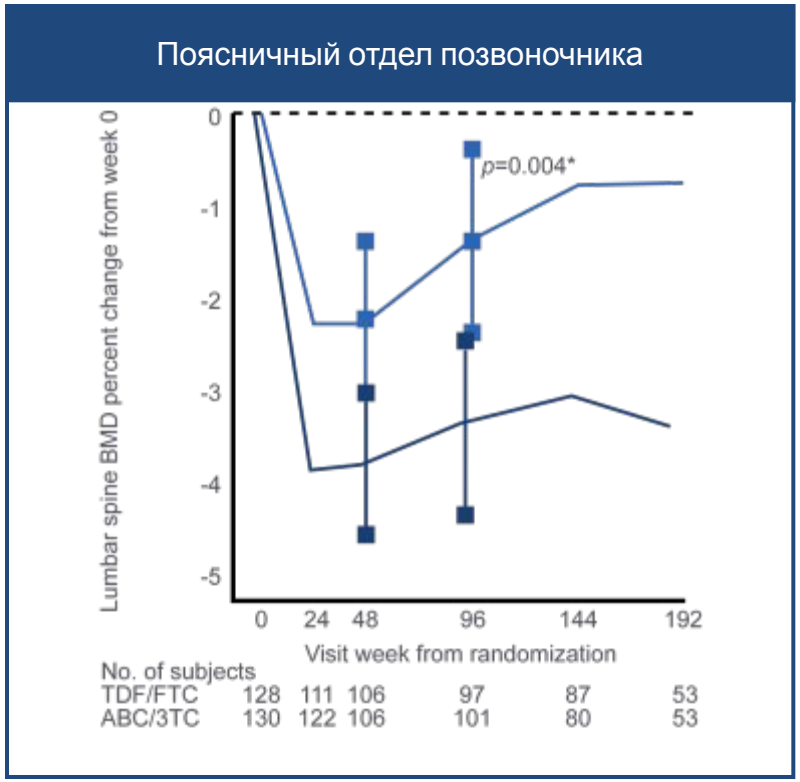
Intermittent n=	109	86	51	9
Continuous n=	95	75	47	15
Est. diff.:	1.3	1.7	1.2	1.8
p values:	0.001	0.006	0.22	0.37

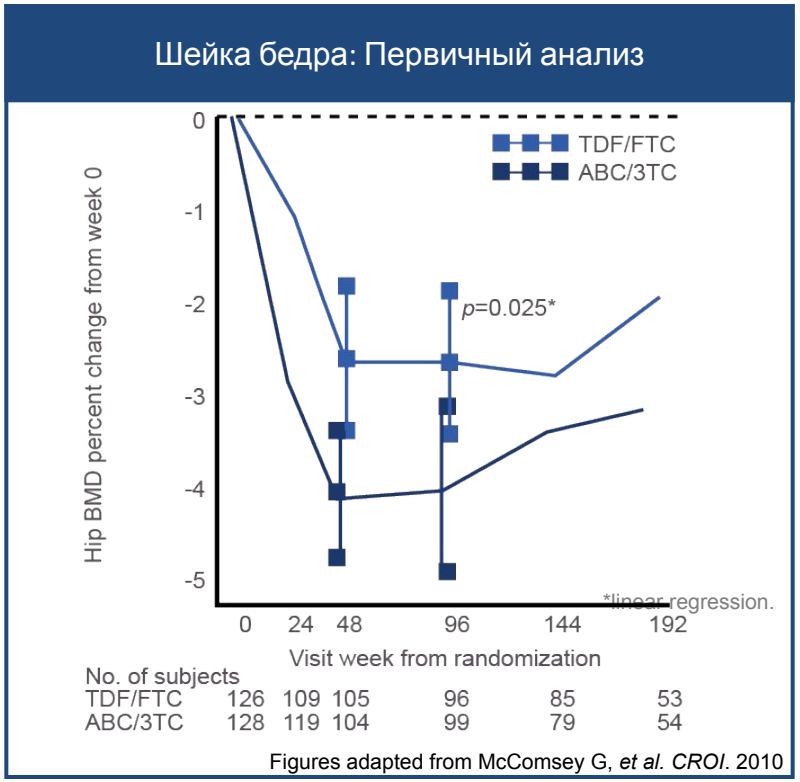
Figures adapted from Grund B, *et al. AIDS*. 2009

Исследование не выявило причинной связи между исходами переломов и выбранной схемой АРТ.

Grund B, *et al.* Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density (SMART body composition substudy group). *AIDS*. 2009;**23**(12):1519-29.
Randomised comparison of continious ART and intermittent ART – the SMART study. Sub-analysis included N = 214 HIV+ patients

ACTG 5224: ABC/3TC характеризуется меньшим воздействием на МПКТ по сравнению с TDF/FTC





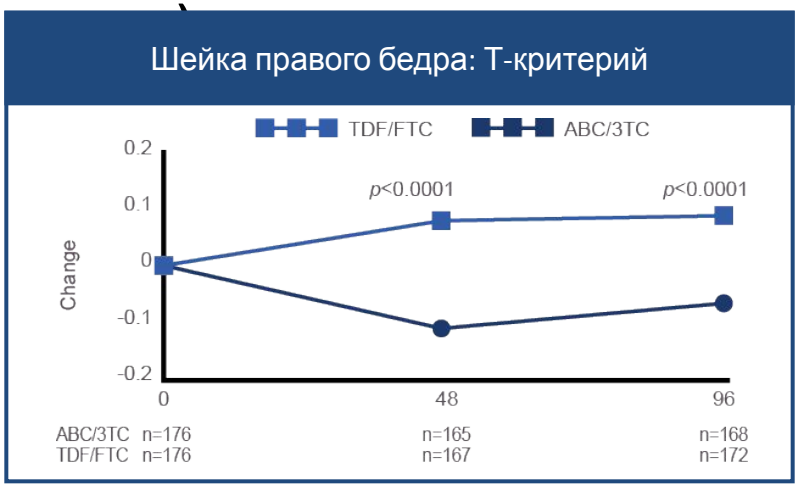
Figures adapted from McComsey G, *et al. CROI*. 2010

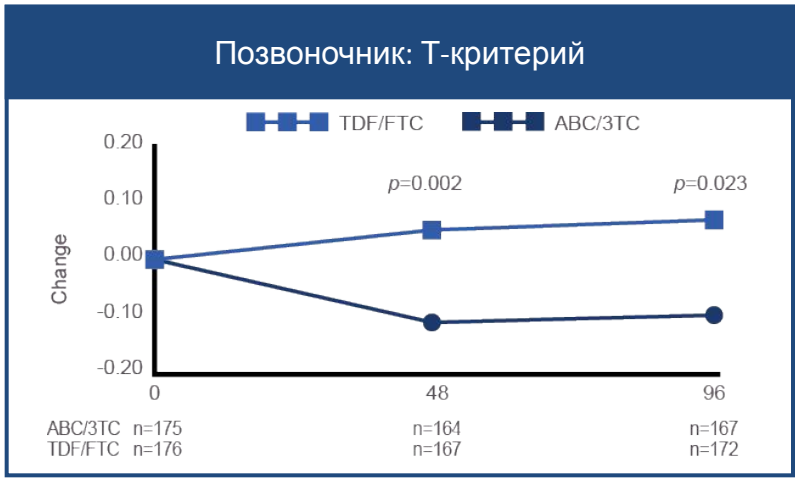
Исследование не выявило причинной связи между исходами переломов и выбранной схемой АРТ.

McComsey G, *et al.* Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: A prospective, randomised, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. *CROI* 2010. Abstract 106LB. Substudy of A5202: A prospective, randomised,partially-blinded phase III trial. N = 403 HIV+ ARV-naive пациентов

Прием TDF/FTC приводит к более значительному снижению МПКТ, чем прием ABC/3TC

STEAL – КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ВТОРИЧНЫХ КОСТЕЙ (изменения минеральной плотности костной





Комбинированная конечная точка для вторичных костей

Конечная точка	n	ABC-3TC Частота возникновения /100 п/лет (95% CI)	n	TDF-FTC Частота возникновения /100 п/лет (95% CI)	Коэффициент риска	P
Состояние костной ткани (остеопения или остеопороз; перелом; новая терапия МПКТ)	14	4.4 (2.6, 7.4)	27	8.5 (5.9, 12.5)	-7.3 (-14.0, 0.7)	0.032

Исследование не выявило причинной связи между исходами переломов и выбранной схемой АРТ.

Martin A, *et al.* Simplification of antiretroviral therapy with тенофовир-emtricitabine or абакавир-ламивудин: A randomised, 96 week trial (STEAL). *Clin Infect Dis.* 2009;**49**(10):1591-1601. Prospective, randomised controlled study. N = 357 HIV+ пациентов, HLB*5701 negative, virologically controlled

Европейские руководства рекомендуют проводить оценку риска патологий костной ткани у всех ВИЧ+ пациентов в возрасте старше 40 лет

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ФАКТОРЫ РИСКА	ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ
Остеопения ■ Женщины в постменопаузальный период и мужчины в возрасте ≥ 50 лет Т-критерий -1 до ≥ -2 ■ Женщины в пременопаузальный период и мужчины в возрасте < 50 лет Z-критерий ≥ -2.5 **Остеопороз** ■ Женщины в постменопаузальный период и мужчины в возрасте от 50 лет Т-критерий < -2.5 ■ Женщины в пременопаузальный период и мужчины в возрасте < 50 лет: Z-критерий ≤ -2 и патологические переломы	■ Снижение костной массы ■ Повышенный риск переломов ■ Протекает бессимптомно до момента возникновения переломов Распространен среди ВИЧ-инфицированных ■ Распространенность остеопении до 60% ■ Распространенность остеопороза до 10-15% ■ Многофакторная этиология	Учитывать классические факторы риска[I] Оценивать степень риска или необходимость DXA позвоночника и шейки бедра с использованием алгоритма FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX) – Только для пациентов в возрасте >40 лет – Возможна недооценка степени риска для пациентов с ВИЧ – Рассмотреть ВИЧ как вторичную причину остеопороза[II] – Оценка риска каждые 2 года Если FRAX® не применяется, рассмотрите возможность выполнения DXA всем пациентам, относящимся к одной или нескольким из групп, перечисленных ниже:[III] 1. Женщины в период после менопаузы 2.Мужчины от 50 лет и старше 3. Низкотравматичный перелом в анамнезе или высокий риск падения[IV] 4.Гипогонадизм 5.Прием оральных глюкокортикоидов (минимум 5 мг эквивалента преднизона в течение более 3 мес.)	**Сканирование DXA** **Исключить вторичные причины при аномальной МПКТ[V]** **Рентген позвоночника в латеральной проекции при низкой МПКТ** (поясничный и грудной отдел)

i. Классические факторы риска: пожилой возраст, женский пол, гипогонадизм, семейный анамнез переломов шейки бедра, низкий ИМТ (≤ 19 кг/м2), дефицит витамина D, курение, малоподвижный образ жизни, наличие низкотравматичного перелома в анамнезе, избыточное потребление алкогола (>3 приемов в день), прием стероидных препаратов (минимум 5мг преднизона или его эквивалента в течение >3 мес.)

ii. Хотя возможность рассмотрения ВИЧ как вторичного фактора риска по методике FRAX® не получила подтверждения, учет ВИЧ при оценке степени риска позволяет выявлять пациентов, НЕ нуждающихся в дальнейшем обследовании/ DXA

iii. Если Т-критерий в норме, повторять через 3-5 лет в группах 1 и 2; группы 3 и 4 не нуждаются в повторном скрининге DXA, за исключением тех случаев, если происходит изменение факторов риска; повторное сканирование в группе 5 только при дальнейшем приеме стероидов

iv. Инструмент оценки риска переломов (FRAT) (www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf)

v. Гиперпаратиреодизм, гипертиреодизм, малабсорбция, гипогонадизм/ аменорея, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, хроническая болезнь печени

EACS Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe . Version 5-3. Jan 2011

Здоровье костной ткани: Выводы

- Снижение МПКТ широко распространено в различных ВИЧ-инфицированных популяциях[1,2]
- ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска снижения МПКТ и переломов[2,3,4]
- Заболеваемость переломами среди ВИЧ-инфицированных выше, чем в общей популяции[3]
- Снижение МПКТ может являться следствием АРТ; протекание данного процесса определяется конкретной схемой терапии[2,5,6]
- Скрининг на риск остеопороза рекомендован всем ВИЧ-инфицированным пациентам в возрасте >40 лет[7]

1. Calmy A, *et al. J Infect Dis*. 2009;**200(**11):1746-54. A cross-sectional observational analysis. N = 153 HIV+ пациентов. Predominately men with long-standing HIV infection
2. Brown TT, *et al. AIDS*. 2006;**20**(17):2165-74. A meta-analytic review of cross sectional studies. N = 1,554 (including 884 HIV+ пациентов)
3. Young B, *et al.* Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006 *CID*. 2011;1-8.
4. Overton T, *et al. CROI* 2007. Abstract 836. Prospective observational study of a HIV+ cohort cross-matched with appropriate non-infected persons. N = 11,24 (562 HIV+ пациентов)
5. Duvivier C, *et al. AIDS*. 2009;**23**(7):817-24. Prospective randomised comparator study between NNRTI/PI, x2 NRTI/PI or NNRTI/NRTI regimens. N = 71 HIV+ пациентов
6. McComsey G, *et al. CROI* 2010. Abstract 106LB. Substudy of A5202: A prospective, randomised, partially-blinded phase III trial. N = 403 HIV+ ARV-naive пациентов
7. EACS Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe . Version 5-3. Jan 2011

Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для ВИЧ-инфицированных пациентов

Здоровье сердечно-сосудистой системы – Последние данные

A·M·C

ViiV Healthcare

Дела сердечные

- ВИЧ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)[1]
- Руководства рекомендуют проводить оценку риска инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ВИЧ с использованием Фрамингемской шкалы [2]
- Руководства EACS и DHHS рекомендуют проведение оценки и коррекции традиционных факторов риска ССЗ у всех ВИЧ-инфицированных пациентов[2]
- АРВ препараты различаются по профилю риска ССЗ; таким образом, схема лечения должна назначаться с учетом индивидуальных особенностей пациента

1. Grunfeld *et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medical thickness measurements from FRAM study. *AIDS* 2009;**23**:142. Comparator observational study. N = 1,480. Men and women studied
2. EACS Guidelines, Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5-3. Jan 2011

Интерпретация данных: Обсервационные исследования

Исследование	Дизайн	СС события	Эффект АВС?
Когорта D:A:D [1] (N = 33347)	Обсервационная когорта	Проспективный анализ, с заданными факторами	Да*
FHDH[2] (N = 1173)	Исследование методом «случай - контроль» со сложенной выборкой	Проспективный анализ, ретроспективная валидация ИМ	Нет**
Когорта VA [3] (N = 19,424)	Обсервационная когорта	Проспективный анализ, с заданными факторами	Нет
HOPS/CDC[4] (N=2005)	Обсервационная когорта, многофакторное исследование методом «случай - контроль»	Ретроспективный анализ, с заданными факторами	Нет***

Все или большинство пациентов имели стаж приема АРТ на момент назначения АВС

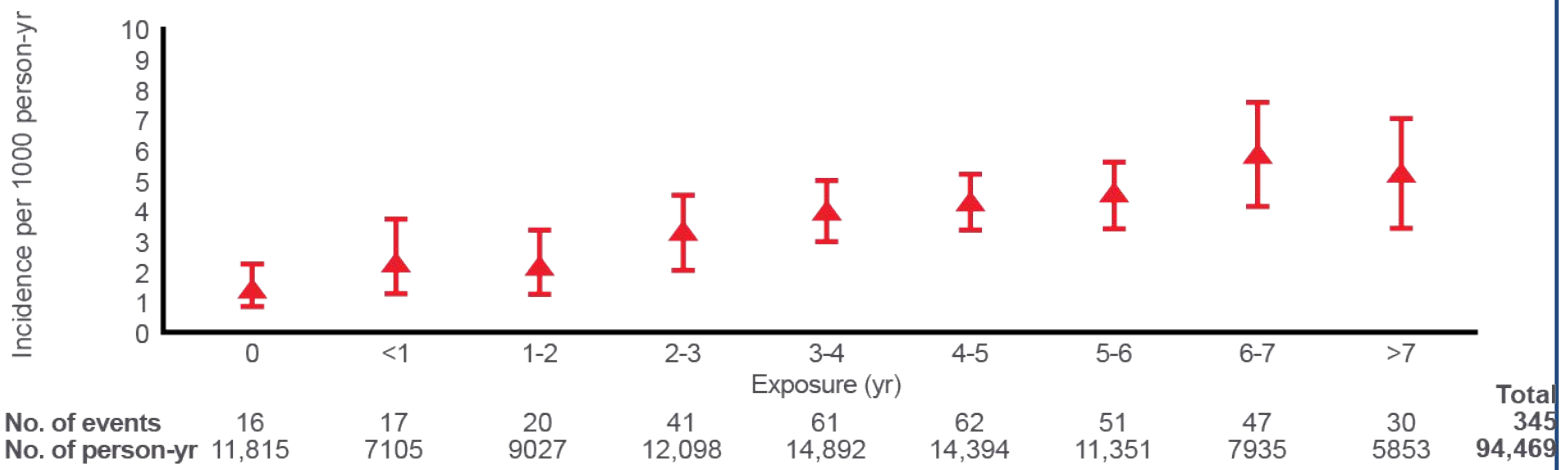
*При коррекции по ХБП, наркопотреблению, курению и т.д. зависимости выявлено не было
** Повышенный риск ИМ у лиц с <1 г. приема АРТ и недавним приемом
*** CD4 <500 кл./мм^3 – независимый фактор риска ССЗ, сопоставимый с традиционными факторами

1. Lundgren JD *et al*. Risk of MI with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI and NRTI drug classes. *CROI* 2009. Abstract 44LB. Observational study based on 11 cohorts. N = 33,308 пациентов.
2. Lang S *et al.* Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: A case-control study nested within FHDH ANRS CO4. *CROI* 2009;Abstract 43LB. Nested case-control study. N = 1,173 (including non-infected controls)
3. Bedimo *et al*. абакавир use and risk of acute myocardial Infarction and cerebrovascular disease in the HAART Era. *IAS* 2009. Abstract MOAB202. Retrospective observational study. N = 19,424
4. Lichetenstein KA e*t al.,* Low CD4+ T Cell Count is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis* 2010; 51(4):435-447 Retrospective observational multivariable case-control study. N = 2005

Интерпретация данных: D.A.D 2007

- В 2007г. исследование D:A:D продемонстрировало рост относительного риска острого ИМ при повышении стажа приема АРТ
- По результатам скорректированного анализа установлено, что относительный риск ИМ увеличивается на 16% с каждым годом приема АРТ
  - Первоначальные данные связывали риск с приемом ИП, а не ННИОТ
  - После корректив на прием НИОТ показатель риска снизился до 10% в год

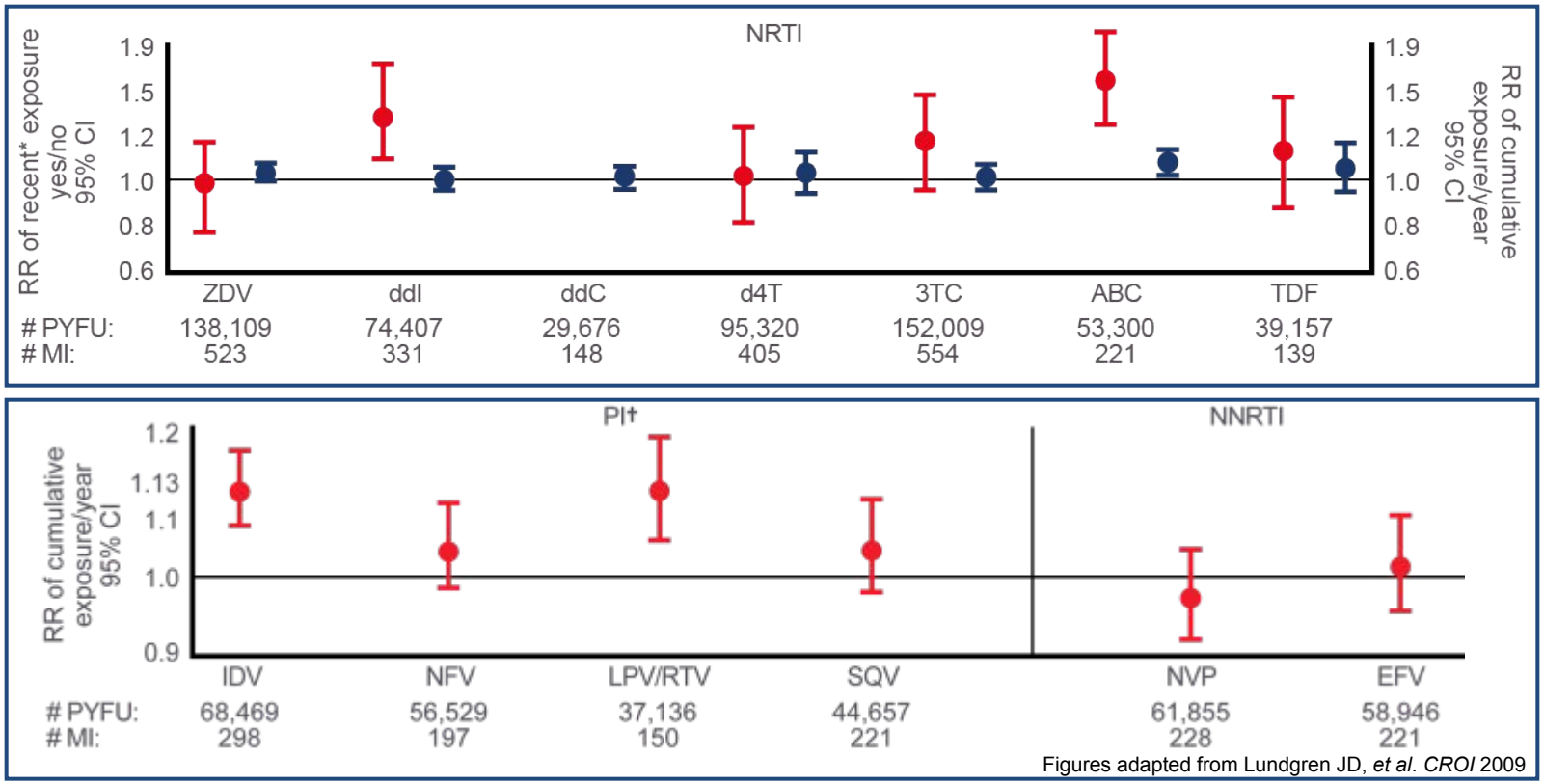
Заболеваемость острым ИМ возрастала при увеличении стажа приема АРТ



Adapted from Lundgren JD, *et al*. *CROI* 2009

Lundgren JD, *et al.* Risk of MI with Exposure to Specific ARV from the PI, NNRTI and NRTI Drug Classes. *CROI* 2009;Abstract 44LB. Observational study based on 11 cohorts. N = 33,308 пациентов

Интерпретация данных: D.A.D 2009



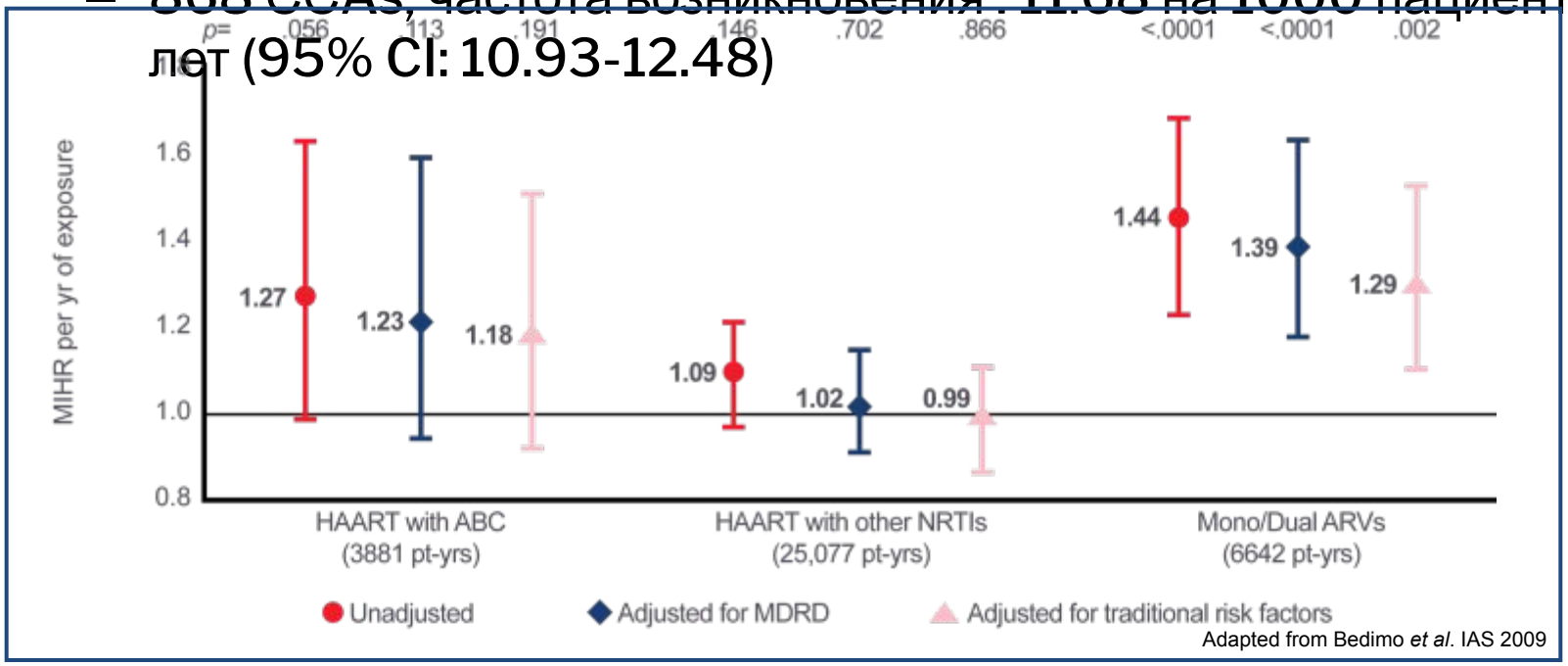
Figures adapted from Lundgren JD, *et al*. *CROI* 2009

*Current or within last 6 months. †Approximate test for heterogeneity: *P* = .02

Lundgren JD, *et al*. Risk of MI with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI and NRTI drug classes. *CROI* 2009;Abstract 44LB. Observational study based on 11 cohorts. N = 33,308 пациентов.

Когорта VA: связь между кумулятивным стажем приема ABC и ИМ не является статистически значимой

- События в период наблюдения
  - 278 ИМ; частота возникновения: 3.69 на 1000 пациенто-лет (95% CI: 3.28-4.15)
  - 868 CCAs; частота возникновения : 11.68 на 1000 пациенто-лет (95% CI: 10.93-12.48)



Adapted from Bedimo *et al*. IAS 2009

Bedimo *et al.* абакавир use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. IAS 2009. Abstract MOAB202.
Retrospective observational study. N = 2,752 HIV+ пациентов

Интерпретация данных: РКИ и мета-анализы

Исследование	Дизайн	СС события	Эффект ABC?
STEAL[1] (N = 357)	РКИ	Проспективный анализ	Да
Анализ GSK [2] (N = 14174)	54 РКИ	Ретроспективный поиск по базе данных	Нет
ALLRT ACTG A5001[3] (N = 3205)	5 РКИ	Ретроспективный анализ, выполненный 2-мя независимыми экспертами	Нет
CRUCIANI[4] (N = 9,611)	29 РКИ	Ретроспективный анализ	Нет
FDA[5] (N = 9,874)	26 РКИ	Ретроспективный анализ	Нет

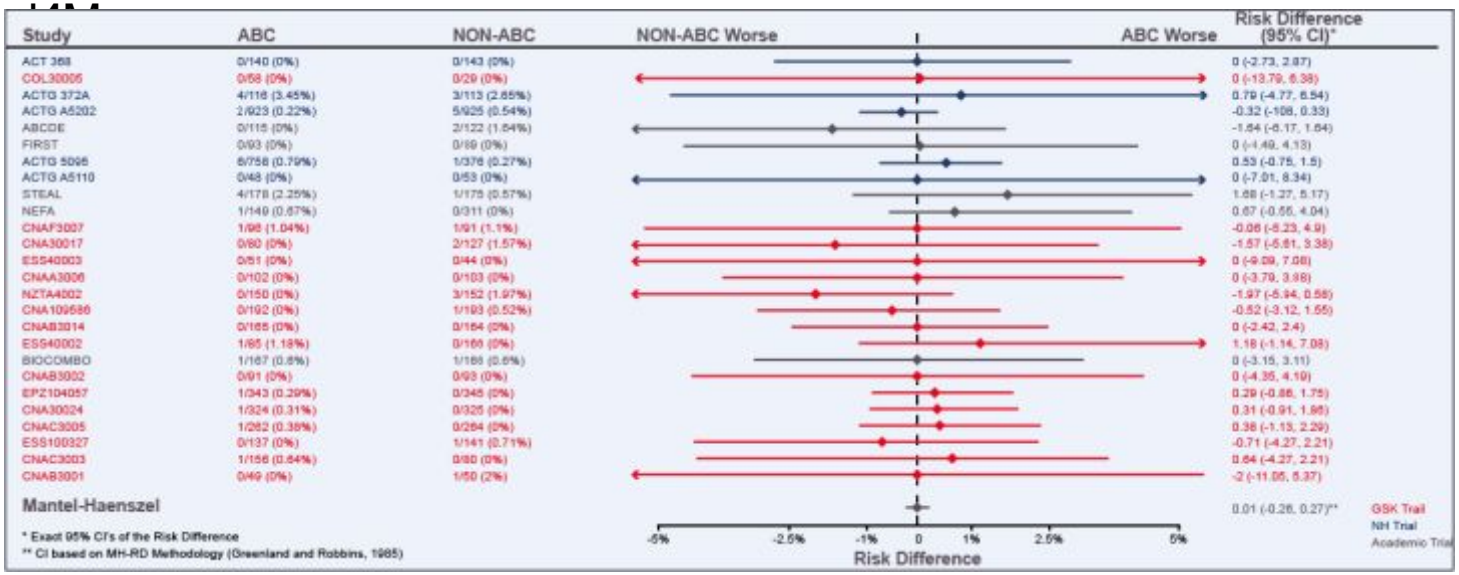
Все или большинство пациентов со стажем приема АРТ на момент назначения ABC

Все или большинство пациентов АРТ-наивны на момент назначения ABC

1. Martin *et al*. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudin: A randomized, 96-Week Trial STEAL study. *CID* 2009. Randomised prospective clinical trial. N = 357
2. GSK analysis. Meta-analysis of 54 randomised .controlled clinical trials. N = 14,174
3. Benson *et al.* No Association of abacavirUse with Risk of Myocardial Infarction or Severe Cardiovascular Disease Events: Results from ACTG A5001. *CROI* 2009. Retrospective review of 5 randomised clinical trials. N = 3,205
4. Cruciani M *et al*. Fbacavir use and cardiovascular disease events: A meta-analysis of published & unpublished data. *IAC* 2010. Abstract. Retrospective meta-analysis of 29 randomised controlled clinical trials. N = 9,611
5. Ding X. No association of myocardial infarction with abacavir: findings of an FDA meta-analysis. Retrospective review of 26 randomised controlled clinical trials.
N = 9,874

Интерпретация данных: Анализ FDA

- Рандомизированные исследования и мета-анализы обеспечивают более высокий уровень доказательности по сравнению с обсервационными исследованиями
- Мета-анализ FDA был основан на 26 РКИ и «внес значительную неясность в вопрос о взаимосвязи между приемом ABC и риском ИМ»



Adapted from Ding. FDA Analysis. 2011

Ding X. No association of myocardial infarction with абакавир : Findings of an FDA meta-analysis. 2011. Retrospective review of 26 randomised controlled clinical trials. N = 9,874

Здоровье сердечно-сосудистой системы: Выводы

- ВИЧ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний[1]
- Эффективная АРТ позволяет снизить вирусную нагрузку и воспаление, однако при этом некоторые АРВ препараты потенциально способны вызывать токсичность, усугубляющую осложнения, не связанные со СПИД
- Пациенты с ВИЧ должны проходить рутинный мониторинг по поводу риска ССЗ; необходимо также обращать внимание на модифицируемые факторы риска, в том числе отказ от курения[2]
- Результаты исследования D.A.D предполагают зависимость между ABC и повышенным риском ИМ[3]
- Большинство данных РКТ, когортных анализов с контролируемыми факторами риска и механистических данных, полученных в последние годы, не подтверждают взаимосвязи между ABC и повышенным риском ИМ. Отметим, что дизайн исследования не предполагал проспективного определения риска ИМ
- При анализе информации в отношении риска ИМ необходимо принимать во внимание все имеющиеся данные – данные РКИ, когортных исследований и исследований на биомаркеры – и учитывать достоинства и недостатки каждого исследования.

1. Grunfeld *et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medical thickness measurements from FRAM study. *AIDS* 2009;**23**:142. Comparator observational study. N = 1,480. Men and women studied
2. EACS Guidelines, Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5-3. Jan 2011
3. Lundgren JD *et al.* Risk of MI with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI and NRTI drug classes. *CROI* 2009;Abstract 44LB. Observational study based on 11 cohorts. N = 33,308 пациентов

Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для ВИЧ-инфицированных пациентов

Моя клиника ВИЧ

A·M·C

ViiV Healthcare

Инструменты оценки возрастных сочетанных патологий

- Инструменты, применяемые для оценки риска или степени возрастных сочетанных патологий:
  - Шкалы оценки риска ССЗ (напр., Фрамингемская шкала, SCORE)
  - Стандарты интерпретации индекса кальцификации коронарных артерий (CACS) при атеросклеротической болезни сердца и ТИМ
  - Формулы для расчета рСКФ при болезни почек (напр., MDRD, CKD-EPI)
  - Методика FRAX® для патологий костной ткани
  - Вопросники и диагностические индексы:
    - Эндокринные нарушения, в т.ч. сексуальная дисфункция
    - Вопросники/шкалы для оценки ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений (напр., Международная шкала ВИЧ-деменции)
    - Перечни/шкалы оценки уровня уязвимости (напр., CHS, WHI-OS)

ТИМ: толщина интима-медии; рСКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации; MDRD: модификация диеты при болезни почек

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; CHS: Cardiovascular Health Survey

WHI-OS: Women's Health Initiative Observational Study

Log out | My Briefcase | Contact Us

myHIVclinic

Bringing together medical disciplines
to support HIV management today for tomorrow

Search Go

This site is not intended for U.S. Healthcare Professionals

Welcome to myHIVclinic, Catherine

Notice Board | Meet the faculty | Departments ▸ | My Briefcase |

Cardiology | Endocrinology | HIV >50 years

- Возможности и значение для выявления и лечения других заболеваний в контексте ВИЧ-инфекции
- Образовательные материалы: руководства, перечни, инструменты и клинические случаи с различными сочетанными патологиями

Knowledge and Tools

Knowledge and tools from other medical disciplines are increasingly needed to treat people living and ageing with HIV today.

Virtual clinic

myHIVclinic combines information from many disciplines to support the management of co-morbidities in the context of HIV infection.

Registration

Healthcare professionals can gain full access to myHIVclinic by registering. Registration is open to all HCPs outside the USA.

Register Now >

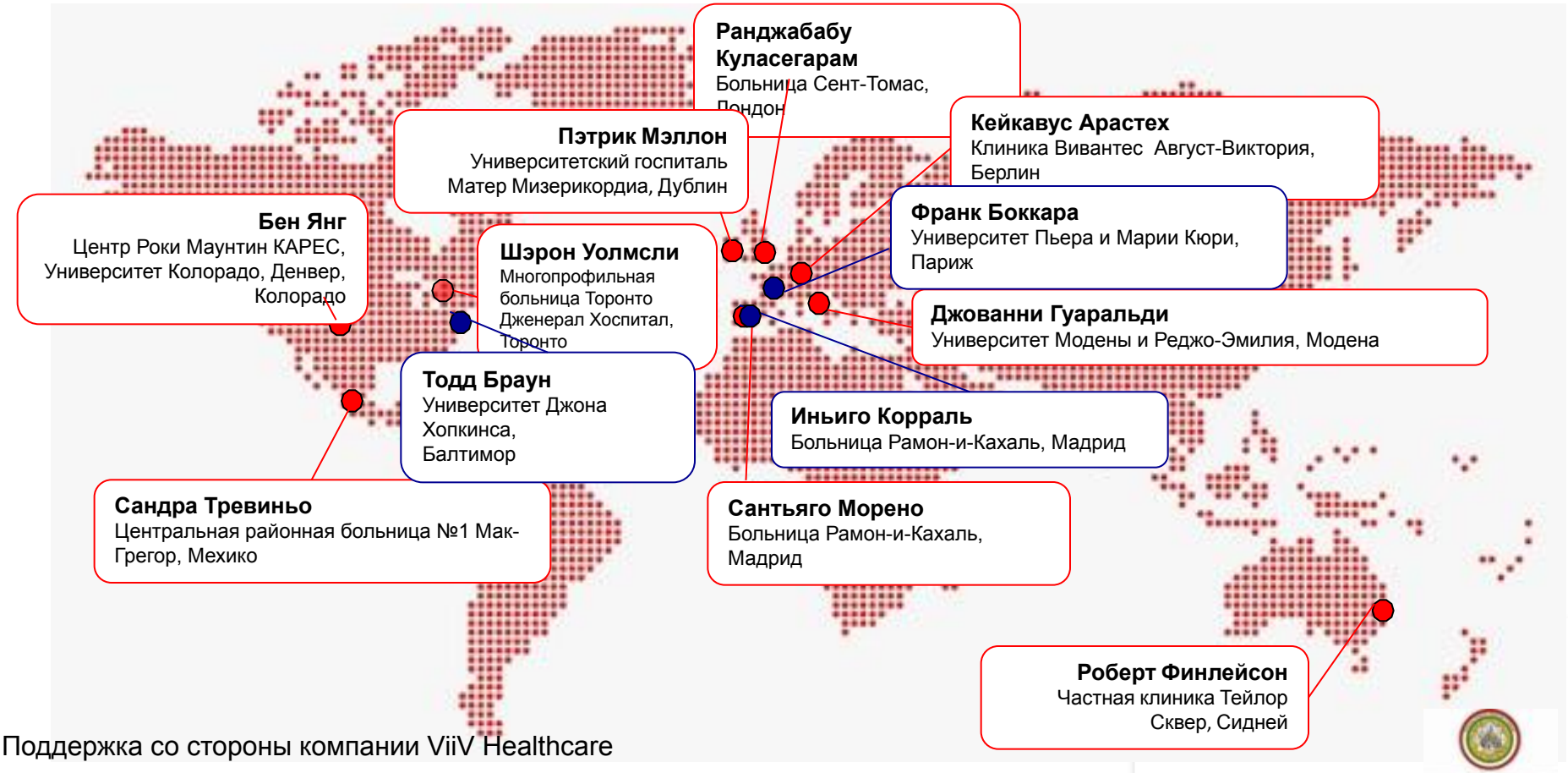
Privacy Policy | Terms & Conditions |

© June 2011
ViiV Healthcare
VIIV/HIV/0026/11

myHIVclinic was initiated and is funded and managed by ViiV Healthcare Ltd. myHIVclinic has not yet been approved for use by physicians in Italy.

myHIVclinic.com: Участие экспертов

Создание сайта осуществлялось под руководством оргкомитета, в состав которого входят международные эксперты в области ВИЧ-медицины. В работе сайта принимают участие и специалисты других профилей.



Поддержка со стороны компании ViiV Healthcare

Сайт myHIVclinic создан по инициативе компании ViiV Healthcare Ltd и функционирует под управлением и при финансировой поддержке данной компании.
В настоящий момент myHIVclinic еще разрешен к использованию в Италии.

MyHIVclinic.com: Регистрация открыта!

- Официальное открытие сайта www.MyHIVclinic.com!
  - **Регистрация:** МР (за пределами США) могут зарегистрироваться на выставочной стенде ViiV Healthcare или через Интернет
    - Вы можете определить круг своих личных предпочтений и оптимизировать использование сайта в зависимости от ваших конкретных целей
- **Доступный контент:** 3 отделения:
  ВИЧ у лиц старше 50 лет, кардиология и эндокринология
- **Ожидается:**
  - **Открытие других отделений** (неврология, онкология и многие другие)
  - **Обновления и система оповещения пользователей об обновлениях** (новые версии рекомендаций, ссылки на новые исследования/работы по конкретной проблематике, новые инструменты для скрининга/диагностики (или их новые версии, новые клинические случаи и т.д.)

myHIVclinic was initiated and is funded and managed by ViiV Healthcare Ltd. myHIVclinic has not yet been approved for use by physicians in Italy.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

Будущее начинается сегодня: Новые проблемы для ВИЧ-инфицированных пациентов

Д-р Бенджамин Янг
Центр Роки Маунтин КАРЕС
Университет Колорадо, Денвер

A·M·C

ViiV Healthcare