

Резистентность ВИЧ

Резистентность

- Резистентность – это устойчивость вируса к АРВ препаратам
- При недостаточной концентрации лекарства ВИЧ «изучает» препараты, которые принимает человек и становится к ним устойчивым
- Новые варианты вируса образуются в результате мутации

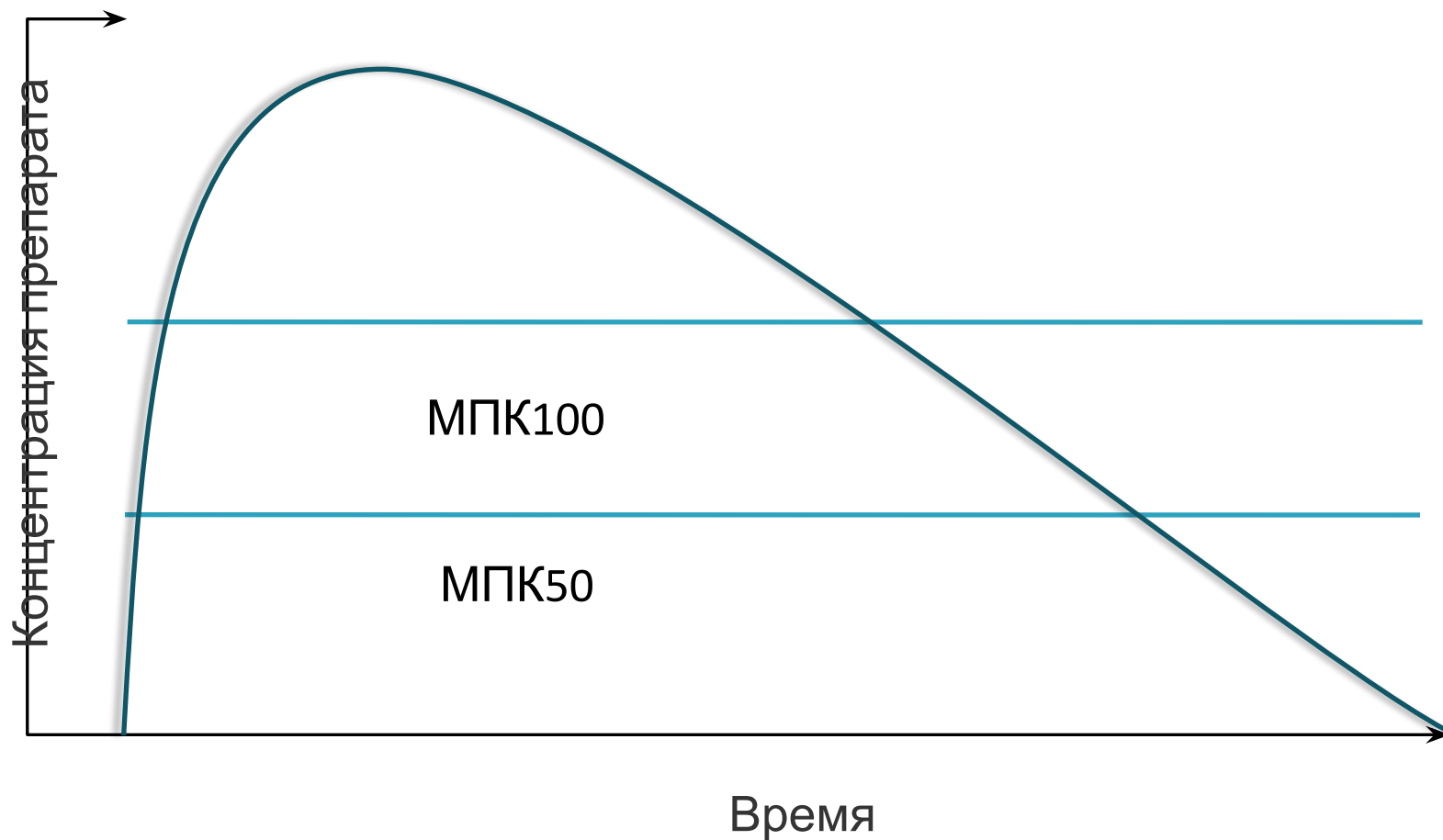
Фармакодинамика АРВТ

- Задача препаратов АРВТ – подавлять размножение ВИЧ
- Сила подавления зависит от концентрации препарата
- Пороговые значения – МПК (минимальная пороговая концентрация)
 - МПК50 – такая концентрация препарата в крови, когда не могут размножаться 50% вирусов
 - Каждый вновь созданный вирус отличается от исходного!
 - МПК100 – концентрация препарата при которой не может размножаться ни один вирус

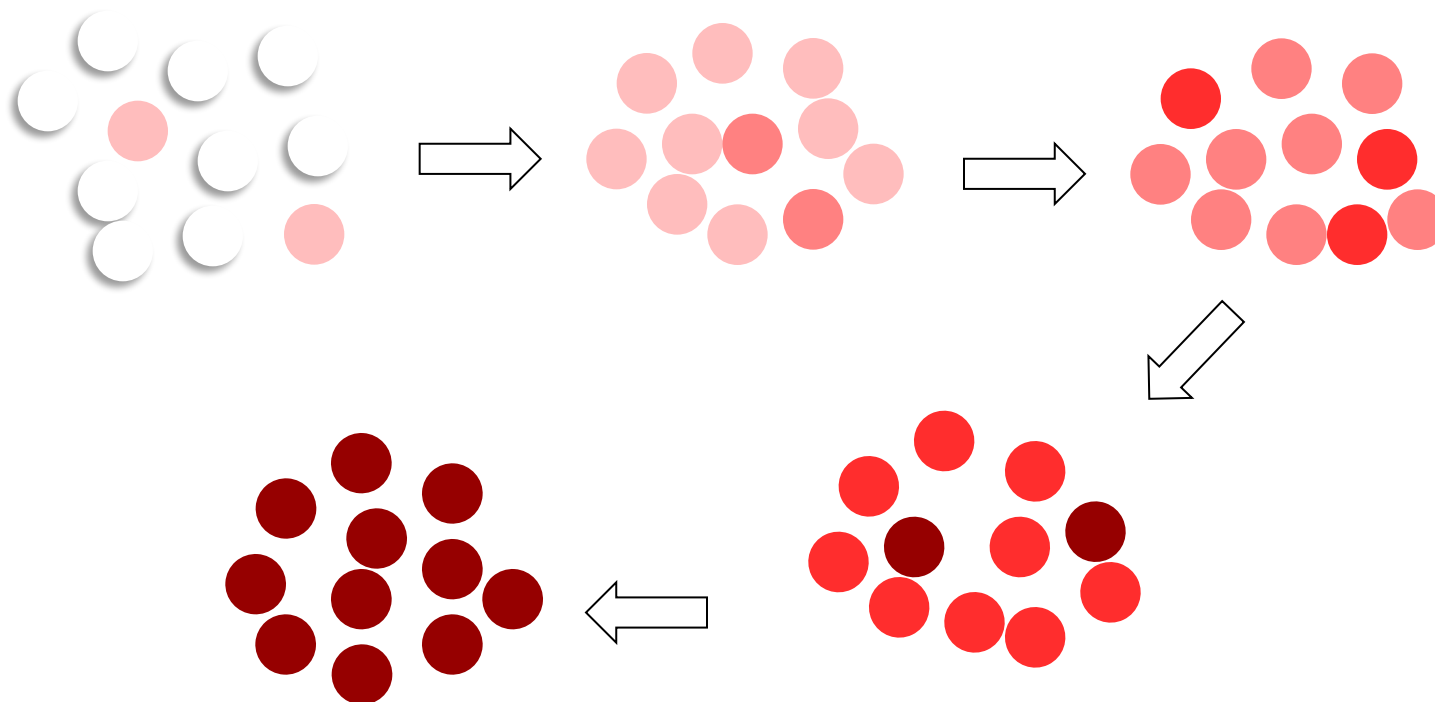
Фармакокинетика АРВТ

- В идеале в организме человека уровень препаратов должен быть стабилен и всегда выше МПК100
- В реальных условиях после приема препарата концентрация его в крови резко повышается, а затем постепенно падает
- Время за которое концентрация препарата снижается на 50% называется периодом полувыведения ($t_{1/2}$)

Фармакокинетика АРВТ



Формирование устойчивости вируса к АРВ препаратам



Чувствительный вирус



Устойчивый вирус

Как возникает резистентность?

- Если препарата в крови достаточно – вирус не может размножаться
 - Устойчивость возникнуть не может
- Если препарата в крови нет – размножается «дикий» вирус, который подвержен действию препаратов
 - Устойчивость не возникает
- Если в крови препаратов немного – вирус мутирует с образованием устойчивых вирусов
 - Формируется резистентность!

Важно:

- В крови человека всегда должна быть достаточная(высокая) концентрация АРВ препаратов или их там не должно быть **вовсе!!!**

Когда препарата в крови мало?

- Пропуск дозировки
- Пропуск одного или двух препаратов из трех, например при отмене схемы, включавшей стокрин
- Не соблюдены условия приема (несовместимость с едой и пр.)
- Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные взаимодействия

	Индинавир (IDV)	Лопинавир (LPV)	Нелфинавир (NFV)	Ритонавир (RTV)	Саквинавир (SQV)
Аторвастатин					
Гемфиброзил					
Клофибрат					
Ловастатин					
Правастатин					
Симвастатин					
Фенофибрат					
Флувастатин					

[Калькулятор взаимодействий на arvt.ru](http://arvt.ru)

(данные LHPG, the Liverpool HIV Pharmacology Group, The University of Liverpool)

Особенности устойчивости ВИЧ

- Коллекция устойчивых вирусов сохраняется в клетках памяти
- Если повторно назначить препарат, к которому развилась устойчивость, то в крови появится уже устойчивый вирус

Возникновение резистентности

- ▣ Очень быстро – 1 мутация
 - ННИОТ – невирапин(NEV), ифавиренц (EFV)
 - Некоторые НИОТ – эпивир (ЗТС)

- ▣ Умеренно быстро
 - диданозин(ddI), абакавир (ABC), азидотимидин (AZT), ставудин(d4T)...

- ▣ Медленно
 - Усиленные ингибиторы протеаз (Калетра и др.)

Проявления резистентности

- Повышение уровня вирусной нагрузки
 - до 200 копий/мл – не имеет значения (блип)
 - более 200 – возможно формирование резистентности
- Снижение уровня CD4-лимфоцитов
- Данные теста на резистентность (фенотипирование или генотипирование устойчивых штаммов)

Последствия возникновения резистентности

- Терапия становится неэффективна
 - Прогрессирование инфекции, снижение иммунитета
 - Передача устойчивых штаммов
- Смена режима терапии
 - Ограниченное количество доступных режимов АРВТ
 - Новые дозировки, новые схемы
 - Новые побочные эффекты