Современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции

Набиуллина Д.Р.

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД

15 июня 2016 года, г. Хабаровск

АРТ - основной компонент лечения больных ВИЧ-инфекцией

Цели АРТ

- Увеличение продолжительности жизни пациентов
- Улучшение качества жизни
- Сохранение трудоспособности пациентов на максимально длительный срок

Задачи АРТ

- Клинические

Предотвращение развития оппортунистических инфекций

- Вирусологические

Максимальное подавление размножения ВИЧ

- Иммунологические

Сохранение или восстановление функции иммунной системы

- Эпидемиологические

уменьшить число случаев передачи ВИЧ

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых, 2013

ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1980-е

Монотерапия

Токсичность

Резистентность

Переносимость/ проблема приверженности

Оппортунистические инфекции

1990-е

Новые классы препаратов (ННИОТ, ИП)

Высокая нагрузка таблетками

Токсичность новых препаратов

Лекарственные взаимодействия

Отложенная терапия

Улучшение АРТ мониторинга (ВН, тест на резистентность)

2016

Режим АРТ с однократным приемом

Низкая нагрузка таблетками

“Управляемая” токсичность

Новые препараты и классы

Индивидуализация

Раннее начало АРТ

Возраст и ВИЧ

Сопутствующие заболевания

АРТ 2016

НИОТ

- ЗИДОВУДИН (ZDV)
- ЛАМИВУДИН (3TC)
- AZT + 3TC
- АБАКАВИР (ABC)
- AZT + 3TC + ABC
- 3TC + ABC
- ДИДАНОЗИН (DDI)
- СТАВУДИН (D4T)
- ТЕНОФОВИР (TDF)
- ЭМТРИЦИТАБИН (FTC)
- FTC + TDF

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- FTC + TDF + EFV
- TDF + FTC + RPV
- TDF + FTC + ELV/COBI
- ABC+3TC+DTG

ННИОТ

НЕВИРАПИН (NVP)

ЭФАВИРЕНЗ (EFV)

ЭТРАВИРИН (ETR)

РИЛПИВИРИН (RPV)

ИНГИБИТОРЫ СЛИЯНИЯ

- ЭНФУРВИРТИД (T20)

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ

- РАЛТЕГРАВИР (RAL)
- ДОЛУТЕГРАВИР (DLG)

ИП

- САКВИНАВИР (SQV)
- РИТОНАВИР (RTV)
- ФОСАМПРЕНАВИР (FPV)
- ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР (LPV/R)
- АТАЗАНАВИР (ATV)
- ТИПРАНАВИР (TPV)
- ДАРУНАВИР (DRV)

CCR5-АНТАГОНИСТЫ

- МАРАВИРОК (MVC)

Список АРВП, разрешённых к применению в России

Фармгруппа	МНН
НИОТ	абакавир, абакавир + ламивудин, диданозин, зидовудин, зидовудин + абакавир + ламивудин, зидовудин + ламивудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, тенофовир + эмтрицитабин
ННИОТ	невирапин, рилпивирин, этравирин, эфавиренз
ИП	атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир + ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир
ИИ	ралтегравир, долутегравир
ИС	энфувиртид
АР	маравирок
комбинация НИОТ + ННИОТ	эмтрицитабин + рилпивирин + тенофовир

В настоящее время в международной клинической практике разрешено к применению более 30 отдельных и комбинированных препаратов

В России разрешено к применению 29 АРП

Прицпы выбора АРТ

Факторы, связанные с препаратом

- Эффективность
- Переносимость
- Удобство

(число таблеток в сутки, кратность приема, требования по совместному приему пищи/жидкости)

- Фармакокинетика
- Лекарственные взаимодействия

Факторы, связанные с пациентом

- Иммунный статус
- Планирование беременности
- Коморбидные факторы

(ХВГ, ТВс и т.д.)

- Сопутствующие заболевания
- Генетические: HLA-B*5701
- **Мотивация и готовность больного к пожизненной терапии**

Рекомендации DHHS. February, 12, 2013

Преимущества раннего начала АРТ:

- Увеличивает продолжительность жизни пациентов

  (при старте АРТ при количестве CD4 - лимфоцитов >350 кл/мкл);

- Способствует профилактике развития заболеваний, не включенных в диагностические критерии СПИДа

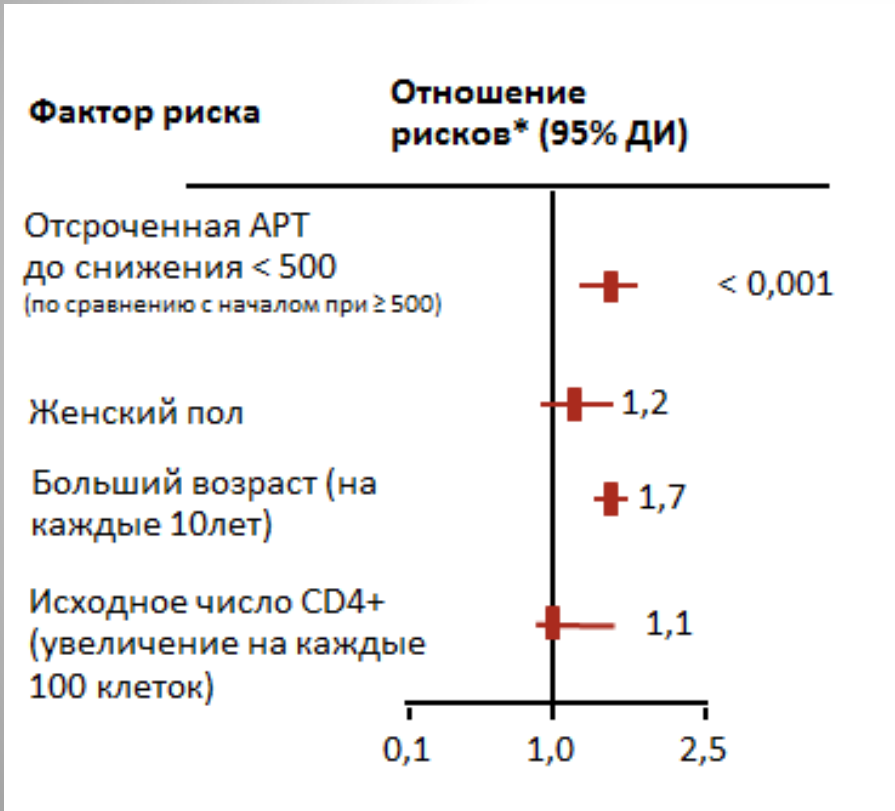
  (в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и печени, а также онкологических заболеваний);

- Снижает риск передачи ВИЧ

DHHS-USA, 2013
Cohen MS, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM.* 2011, 365: 493-505 PMCID: 3200068

Ранний старт АРТ способствует снижению риска летального исхода

- **NA-ACCORD**:22 когорты ВИЧ-инфицированных пациентов, n=17517
- Первичный исход: смерть от любых причин



Снижение риска летального исхода при раннем начале АРТ

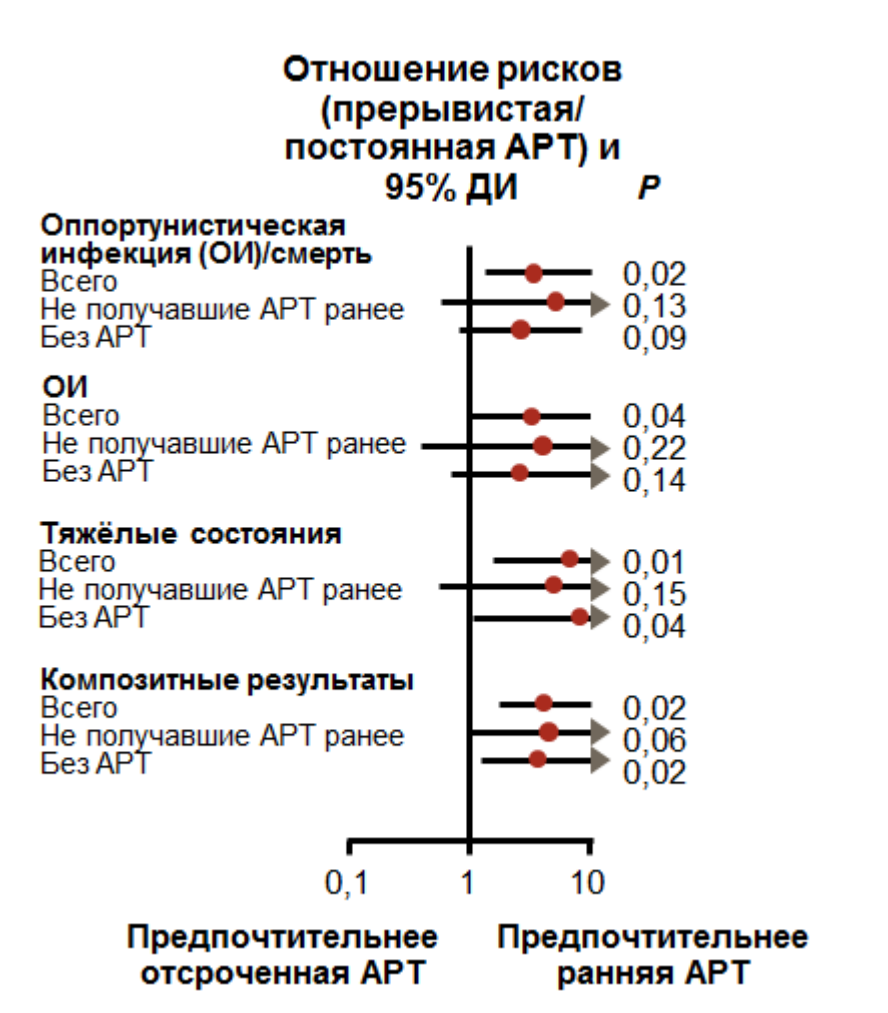
(CD4 < 500 клеток/мкл) в сравнении с отсроченной терапией

*Стратифицировано в зависимости от когорты и календарного года

Kitahata MM, et al. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826

Ранний старт способствует профилактике развития сопутствующих заболеваний

- **SMART:** Исходы оценивали у 249 ранее не получавших лечения пациентов, которым АРТ назначали при числе CD4+ клеток ≥ 350/мм^3 или откладывали до снижения CD4+ < 250клеток/мм^3

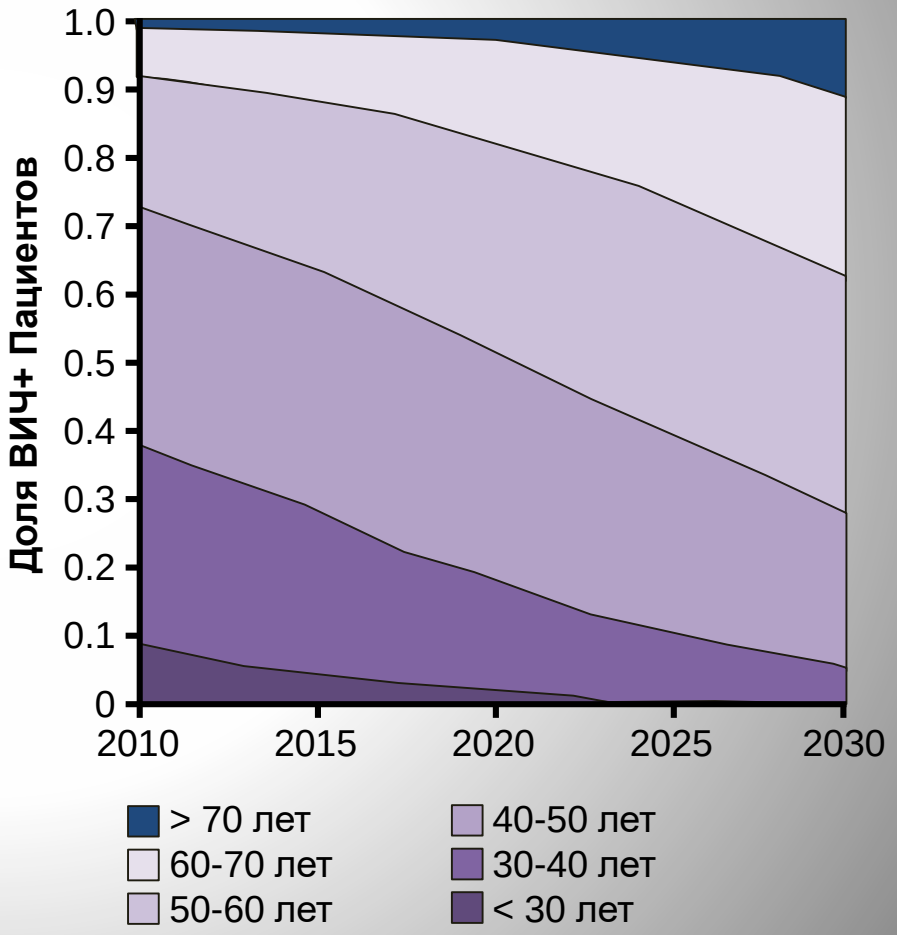


Отмечена тенденция к более высокому риску оппортунистических инфекций, тяжёлых состояний и смертей от других причин при отсроченной АРТ, по сравнению с ранней АРТ

Emery S, et al. J Infect Dis. 2008;197:1133-1144. © 2008, Общество Инфекционных заболеваний Америки. Все права защищены. Издательство университета Чикаго. www.journals.uchicago.edu/.

ATHENA: в популяции ВИЧ+ становится все больше пожилых пациентов

- ATHENA: наблюд. когорта из 10 278 ВИЧ+ пациентов в Голландии
- Моделирование:
  - Доля пациентов старше ≥ 50 лет увеличится с 28% в 2010 до 73% в 2030
  - Медиана возраста на АРТ увеличится с 43.9 лет в 2010 до 56.6 лет в 2030



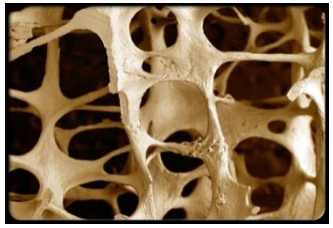
Smit M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:810-818.

ВИЧ – независимый фактор риска

- **сердечно-сосудистых заболеваний**[1,2]

- **почечной дисфункции**[3,4]
  - – функция почечных клубочков нарушена у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов

- **нейро-когнитивных нарушений** [7-9]

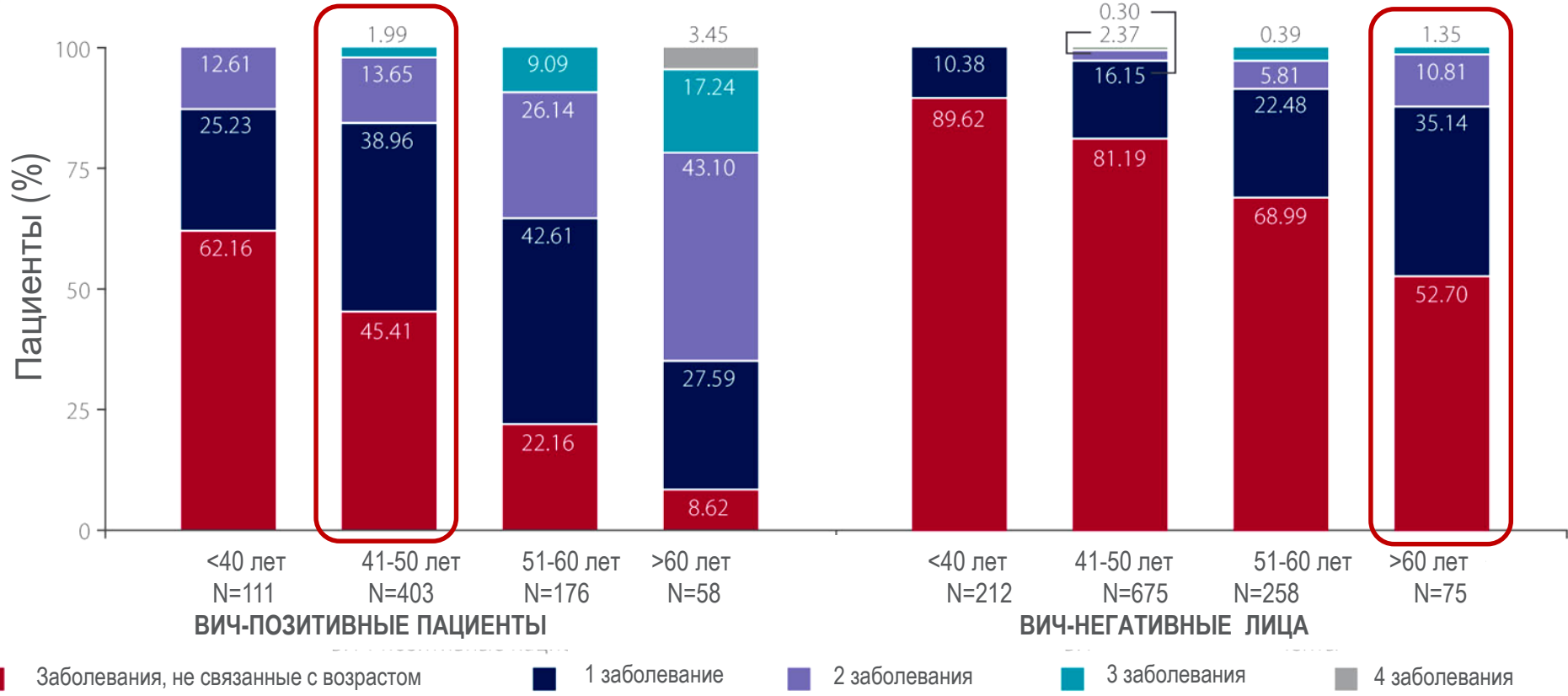


- **остеопороза**[5,6]
  - – распространенность у ВИЧ (+) пациентов в 3 раза выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции
  - – случаи переломов у ВИЧ (+) мужчин и женщин встречаются чаще, чем в популяции

1.Neuhaus J et al. AIDS 2010;24:697–706; 2.Deeks S et al. BMJ 2009;338: 288-92; 3.Gupta SK et al. CID 2005; 40:1559-85. 4.Fine DM et al. Drugs 2008; 68 (7): 963-80.5.Brown T et al. AIDS 2006, 20:2165-74.6. Triant et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93;3499-3504. 7. Heaton RH, et al. CROI 2009. Abstract 154. 8. McArthur J, et al. Ann. Neurol. 2010; 67:699-714. 9. Letendre S, el al, Top Antivir Med 2011; 19(4):137-42

ВИЧ-инфицированные пациенты стареют раньше

Распространенность сопутствующих заболеваний (гипертония, диабет II типа, ССЗ, остеопороз) в зависимости от возраста у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных лиц



Guaraldi G et al. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. San Francisco, Feb 16-19. Poster presentation # 727
http://www.retroconference.org/2010/PDFs/727.pdf

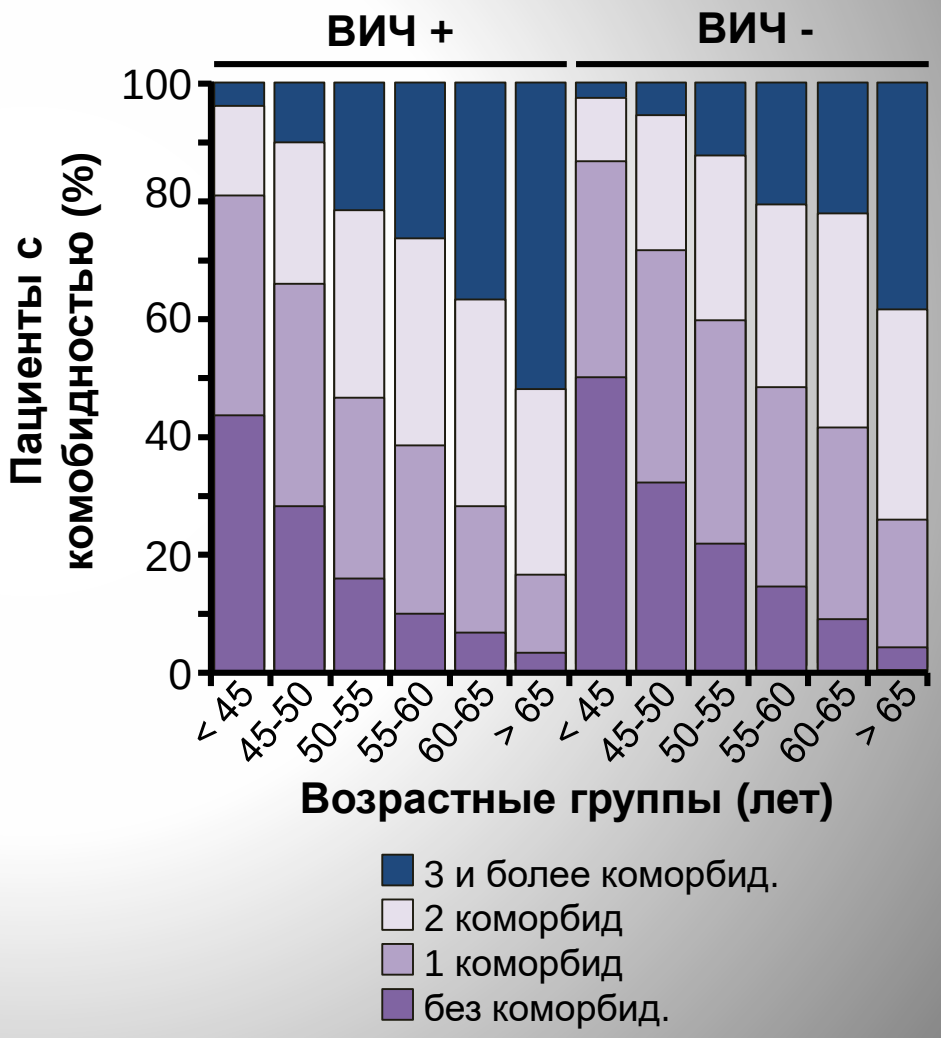
Взаимосвязь возраста и коморбидности

- Риск коморбидности увеличивается с возрастом
- ВИЧ не вызывает эти заболевания
- Однако, ВИЧ и/или АРТ могут увеличить риск

ATHENA: коморбидность усугубляется с возрастом и наличием ВИЧ-инфекции

Моделирование предлагает к 2030:

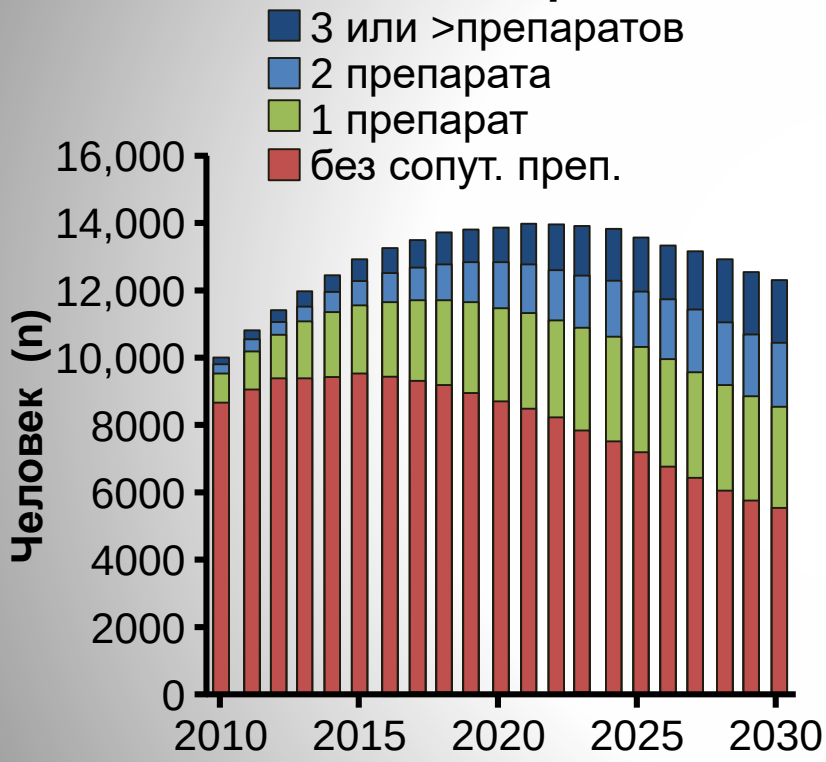
- 84% ВИЧ+ пациентов будут иметь ≥ 1 неинф. заб-я
  - Повышение на 29% с 2010
  - Пациентов с коморбид. больше в каждой возрастной группе ВИЧ+ пациентов vs ВИЧ-
- 28% ВИЧ+ пациентов будут иметь ≥ 3 неинфекц. заб-й
- 54% ВИЧ+ пациентов будут получать АРТ+ лечение сопутствующих заб-й
  - Повышение на 13% с 2010
- 20% будут принимать ≥ 3 препаратов кроме АРТ
  - Большинство по поводу ССЗ



Smit M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:810-818.

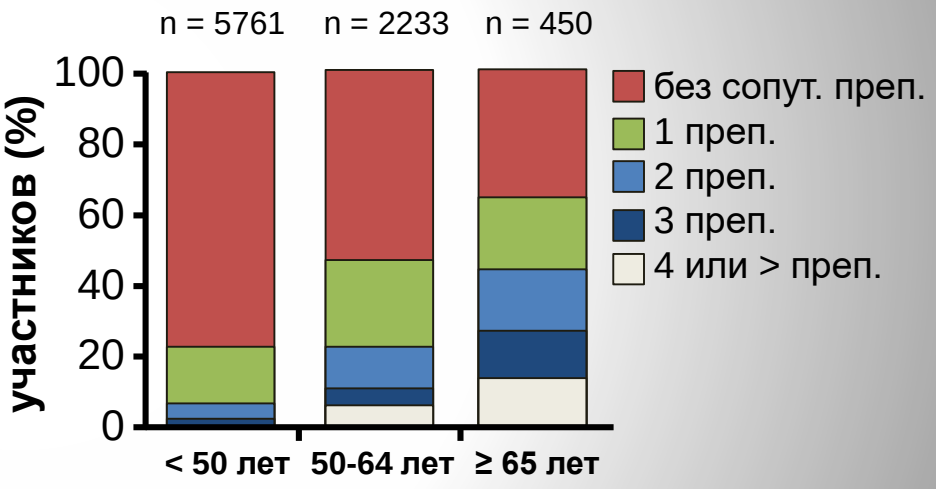
Полипрагмазия у ВИЧ+ пациентов

ATHENA: моделирование[1]



Примерно 20% пациентов будут принимать ≥ 3 препаратов, кроме АРТ к 2030

Когортное исследование, Швейцария (N = 8444)[2]
Проспек. наблюдат. иссл.



- 115 (5.2%) из 2233 участников 50-64 лет и 64 (14.2%) из 450 участников ≥ 65 лет получали ≥ 4 препаратов, кроме АРТ

1. Smit M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:810-818. 2. Hasse B, et al. Clin Infect Dis. 2011:1130-1139.

Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие с системой Цитохрома P450		
Класс	**Примеры (МНН)**	**Противопоказаны АРВП**
Антиаритмические ср-ва	амиодарон	ИП
Противоастматические ср-ва	салметерол, флутиказон	ИП
Противогрибковые ср-ва	вориконазол	RTV
Антибиотики	фузидовая кислота	RTV, SQV/r
Антипсихотические ср-ва	клозапин	SQV/r
Противотуберкулезные	рифампицин	ИП, ETV, NVP, RPV
Нейролептики	пимозид	ИП, EFV
Седативные ср-ва	диазепам	ИП, ННИОТ
Растительные ср-ва	Зверобой продырявленный	ИП, ННИОТ
Фармакодинамические взаимодействия		
Лечение никотиновой зависимости	варениклин	EFV
НПВС	диклофенак	TDF

По данным http://www.hiv-druginteractions.org на Апрель 2015

WWW.HIV-DRUGINTERACTIONS.ORG

www.hiv-druginteractions.org

Interaction Charts | News & Archive | About Us | Pharmacology Resources | Links | Meetings | Feedback | Home

LATEST ARTICLES

Meeting Report - 2014 CROI, Boston

Drug Interactions - Maraviroc with boceprevir or telaprevir.

Drug Interactions - PIs and norethisterone/norethindrone

Drug Interactions - Dolutegravir and methadone

Drug Interactions - Elvitegravir/cobicistat and methadone.

Drug Interactions - Dolutegravir and prednisone.

Click here for previous news items

SITE UPDATES

Updated charts to include dolutegravir's European product label The interaction charts have been updated to include data from the European Summary of Product Charac...

>>more

Interactions with Dolutegravir Dolutegravir (Tivicay®), an integrase inhibitor, was licensed in America a few months ago and i...

>>more

New Presentation - Interactions with Stribild

A new presentation on Drug-Drug Interactions with Stribild has been adde...

>>more

DRUG INTERACTION CHARTS

Now Includes Dolutegravir

Access our comprehensive, user friendly, free, drug interactions charts

CLICK HERE

Providing clinically useful, reliable, up-to-date evidence-based information

To view low bandwidth version click here

TREATMENT SELECTOR TABLES

Treatment Selector Tables - now with dolutegravir

We have produced a series of printable tables showing interactions between key antiretrovirals and drugs used to treat a range of common comorbidities.

The tables can be accessed from the Printable Chart & Treatment Selector sub menu on the Interaction Charts menu.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV & HEPATITIS THERAPY WORKSHOP

15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy

Washington DC, 19-21 May 2014

Deadline dates are approaching for this workshop:
Standard Registration - 1 March, Abstract Submission - 21 March.

This meeting will provide a platform for state-of-the-art discussions including drug-drug

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

EDITORIAL SPONSORSHIP

We are pleased to announce Editorial Sponsorship from BHIVA, EACS and the International Congress on Drug Therapy in HIV (Glasgow).

British HIV Association BHIVA

EACS

HIV Drug Therapy 2014

SUPPORTED BY

ELTON JOHN AIDS FOUNDATION

ASSOCIATED SITES

www.hep-druginteractions.org

A reliable guide to drug-drug interactions in the treatment of hepatitis

HIV Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Checker →

Interaction Charts | Site Updates | About Us | Pharmacology Resources | Contact Us

HIV iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date information

HIV Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to date, evidence-based information

Start Now →

Do Not Coadminister | Potential Interaction | No Interaction Expected | No Clear Data

Amiodarone | Antacids | Atazanavir | Cannabis | Carbamazepine | Ciclosporin | Dabigatran

Site News & Twitter Updates

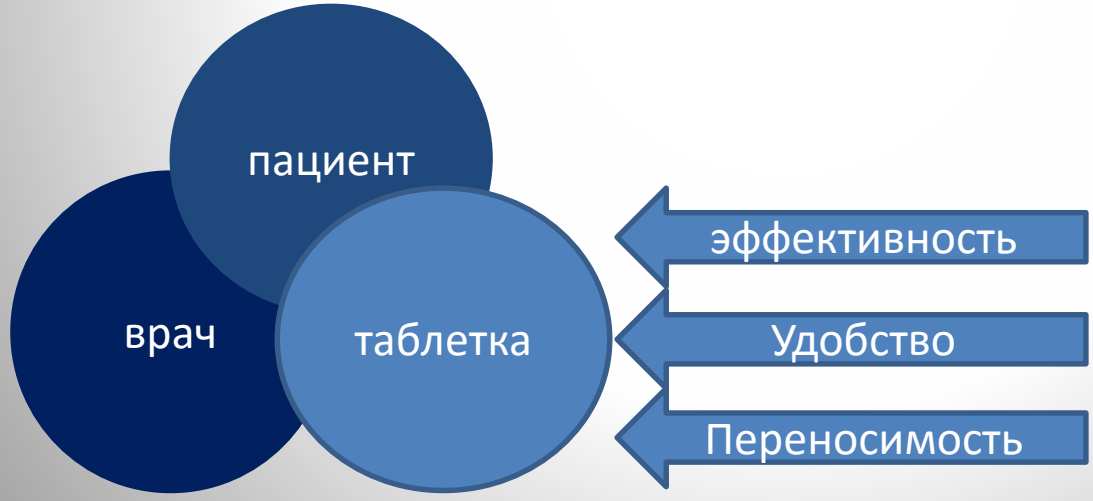
Follow @hivinteractions

Discover Our HIV Mobile Apps

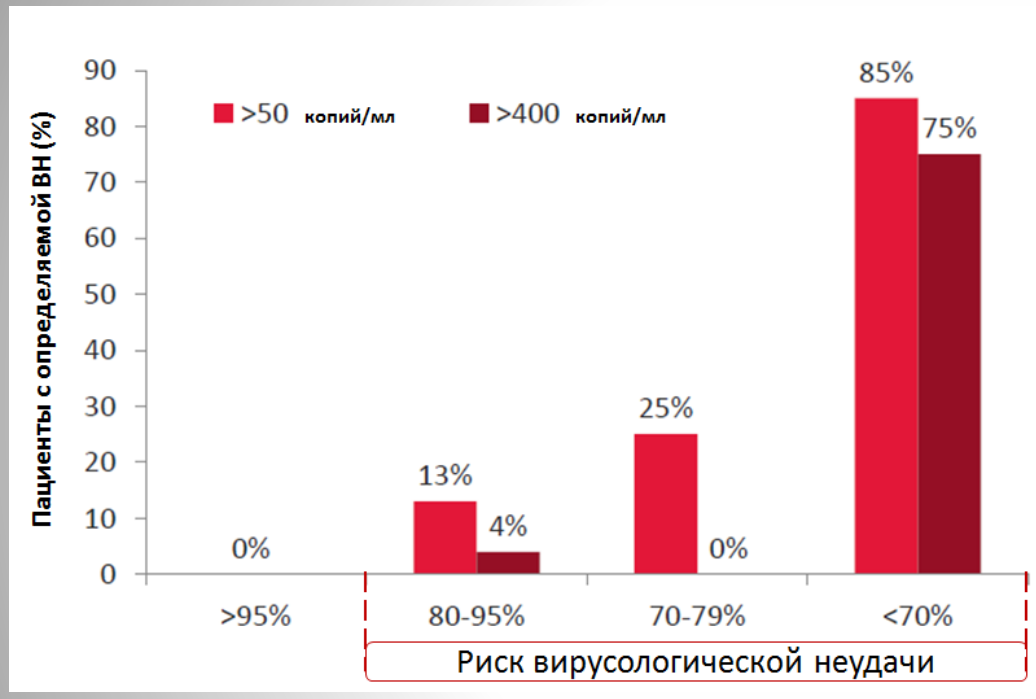
HIV iChart gives easy access to our drug interaction information on mobile devices. Click the links below for further details and to download the HIV iChart app.

? **Приверженность пациента к терапии – ключевой фактор успеха лечения**

? **Факторы для формирования приверженности:**



Зависимость эффективности и приверженности АРТ



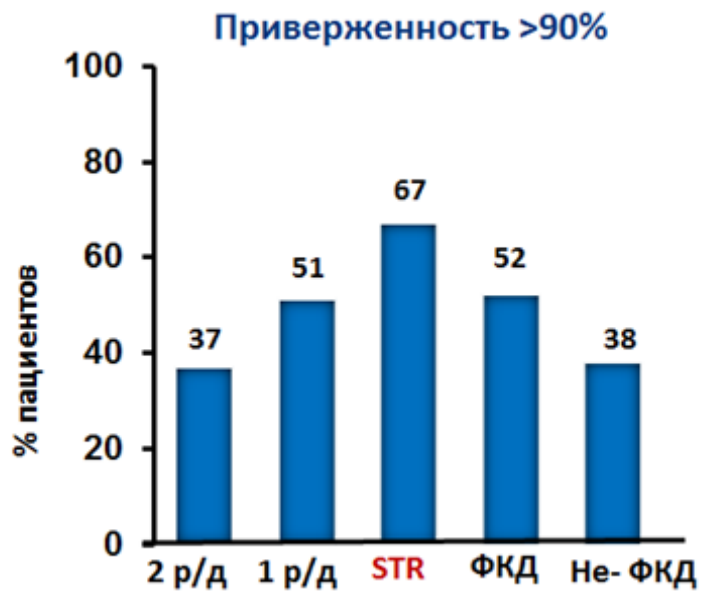
- Приверженность **95%** говорит о пропуске ~1 дозы препарата или дня терапии в течение месяца
- Мета-анализ обсервационных исследований показал достижение приверженности **≥90%** только у **62%** пациентов

Снижение приверженности к АРТ приводит к снижению ее эффективности

Parienti 2010;Ortego 2011

Зависимость уровня приверженности от режима и кратности приема

Процент пациентов, достигших уровня приверженности свыше 90%, в зависимости от принимаемой схемы лечения



P<0.001 для всех групп

- Ретроспективный анализ включал **2449 схе**м АРТ из **1435** ВИЧ-инфицированных португальцев, в период между 2001 и 2011 гг.
- Средний возраст пациентов составил 38 лет и продолжительность одной схемы в среднем была 1,9 года.
- В течение более чем 90 дней проводился анализ режимов АРТ: STR (1 таблетка 1 раз в день) против его компонентов (ННИОТ+2ННИОТ или ИП\r+2 ННИОТ) и не ФКД против ФКД и STR.
- С помощью многофакторной регрессионной модели оценивался уровень приверженности

Удобный режим приема значительно повышает приверженность терапии, что увеличивает продолжительность лечения

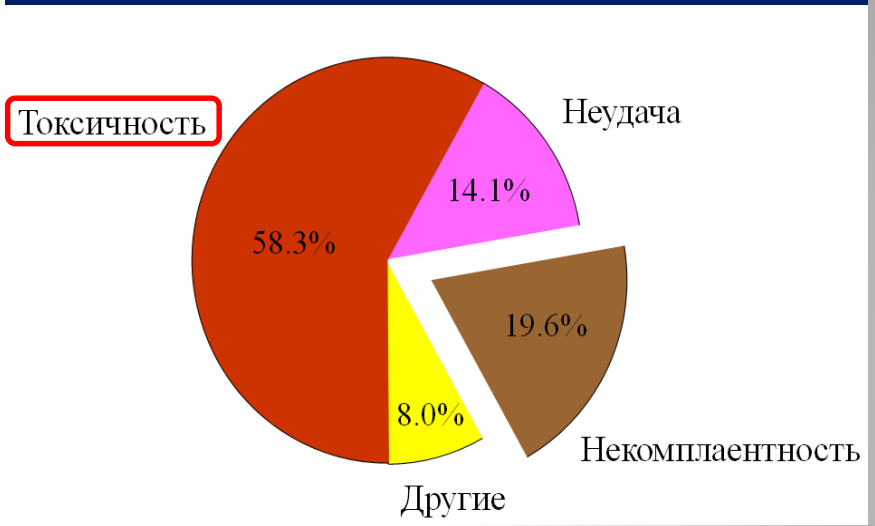
Vera J, et al. HIV-11 2012. Poster P5

ФКД – фиксированная комбинация доз
STR – ФКД, в состав которой входят несколько классов антиретровирусных препаратов, с режимом применения 1 таблетка 1 раз в день

Токсичность – одна из основных причин прекращения и смены терапии

Причины смены терапии[1]

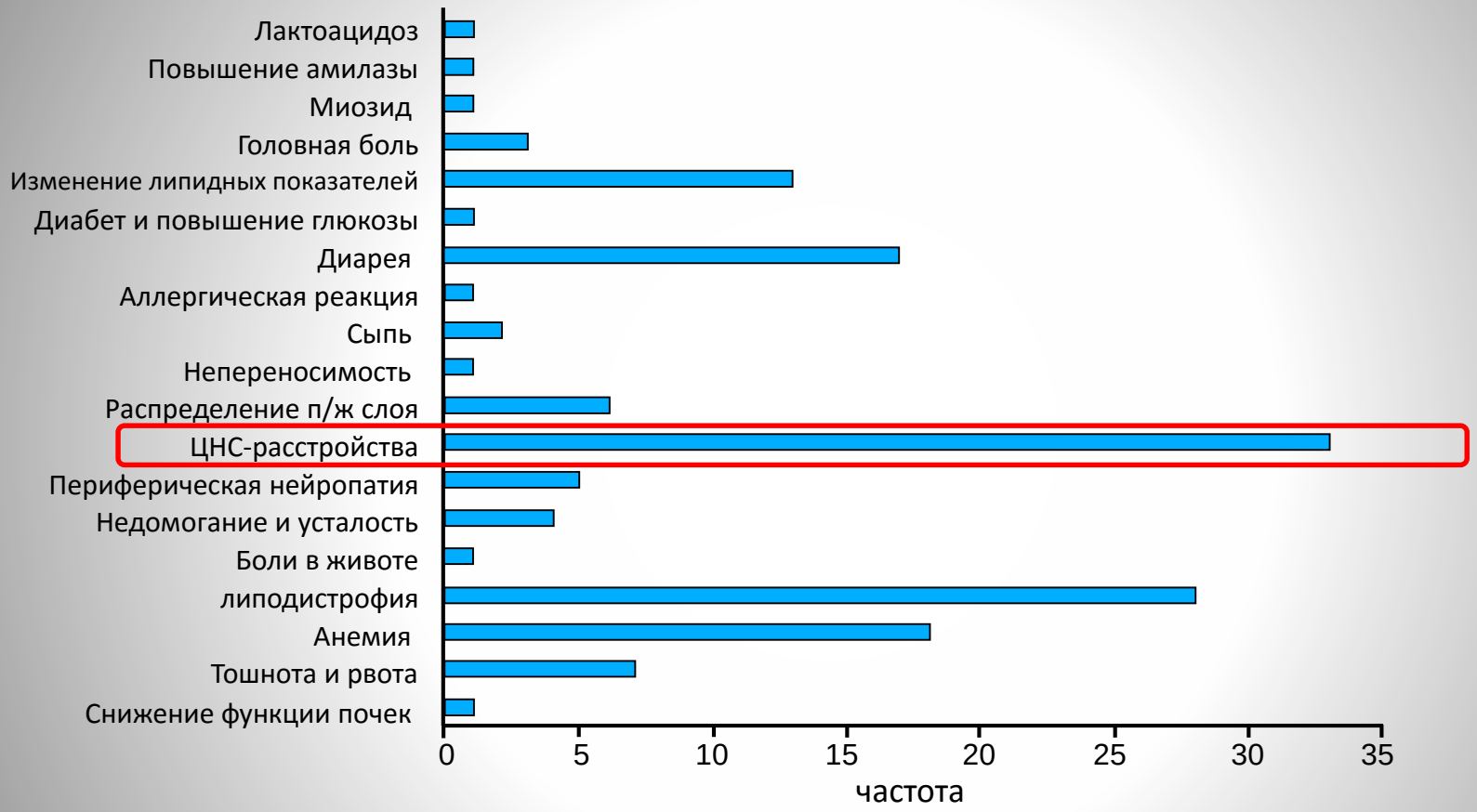
Причины прекращения терапии[2]



Безопасная схема позволяет пациенту сохранить приверженность и дольше оставаться на терапии

1. Boyle A, et al. HIV11 2012. Oral 312
2. Monforte et al. AIDS 2000;14:499-507

Нежелательные явления, повлекшие за собой смену АРТ



ЦНС-расстройства - самые распространённые нежелательные явления, приводящии к смене АРТ, чаще всего возникающие на фоне терапии EFV (составляют 23% от общего числа побочных эффектов у пациентов)

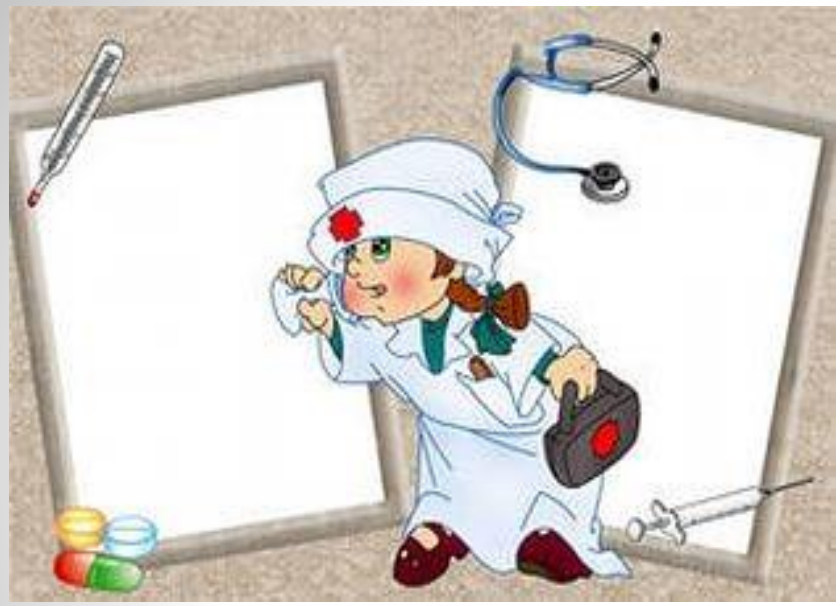
Lodwick R, et al. AIDS 2008;22:1039–46

Выбор третьего компонента режима АРТ

Рекомендованные режимы АРТ: сопутствующие заболевания/НЯ/лек. взаимодействия

	EFV	ATV/r	DRV/r	RAL	RPV	DTG
ССЗ	✓	✓	?	✓	✓	
Переломы (TDF+)		+	+			
Миопатия	✓			+		
Мочекаменная болезнь	✓	+	✓	✓	✓	✓
Желтуха	✓	++	✓	✓	✓	✓
Лек. взаимодействия	+	+++ ИПП	+++	✓	+ ИПП	✓
ВИЧ-деменция	Нет данных					
Действие на ЦНС	+++	✓	✓	✓	+	✓
Липодистрофия	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЖКТ	✓		+	✓	✓	✓

Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ



Знание бывает двух видов. Мы сами знаем предмет – или же знаем, где найти о нем сведения.

Джон Сэмюэл

3 ежегодный курс
Глобальной вирусологической сети
для вирусологов

9-15 октября 2016 г.

Институт вирусологии человека Университета Мэриленда, Балтимор, США

Заявки принимаются до 15 июля 2016 г.

nvarussia@gmail.com

Тематическое усовершенствование по теме ВИЧ-инфекция

72 часа

E-MAIL: TSYGANOVAELENA@YANDEX.RU

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

УДОСТОВЕРЕНИЕ

о повышении квалификации

УУ № 007589

ДОКУМЕНТ О КВАЛИФИКАЦИИ

Регистрационный номер

3663

Дата выдачи

28 февраля 2014

Настоящее удостоверение свидетельствует о том, что

Цветкова Ритта Петровна

имеющий квалификацию

Врач

успешно освоил(а) в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации дополнительную профессиональную программу повышения квалификации

«ВИЧ-инфекция»

и прошел(а) итоговую аттестацию.

Срок освоения 72 часов.

Проректор по лечебной работе В.В.Фомин

ИНФОМЕДФАРМ
ДИАЛОГ
ИНФОРМАЦИОННО-ВЫСТАВОЧНОЕ АГЕНТСТВО

Семинары по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции в 2016 году

-28 мероприятий

-актуальные тематики

-междисциплинарное сотрудничество

http://imfd.ru/seminar/369/

Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение Московского региона

Под патронатом:
Департамента здравоохранения города Москвы
Национальной вирусологической ассоциации

Организатор:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

ПОСТОЯННО ДЕЙСТВУЮЩИЙ СЕМИНАР ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
14 марта 2014 года
Москва, Конференц-зал «Диалог»
(ул. Сущевская, д. 25, стр. 1)

СВИДЕТЕЛЬСТВО
УЧАСТНИКА

Бессараб Тимур Петрович

МГЦ СПИД

Регистрационный номер: **ИВС 2014 / 0052**

Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы

А.И. Мазус