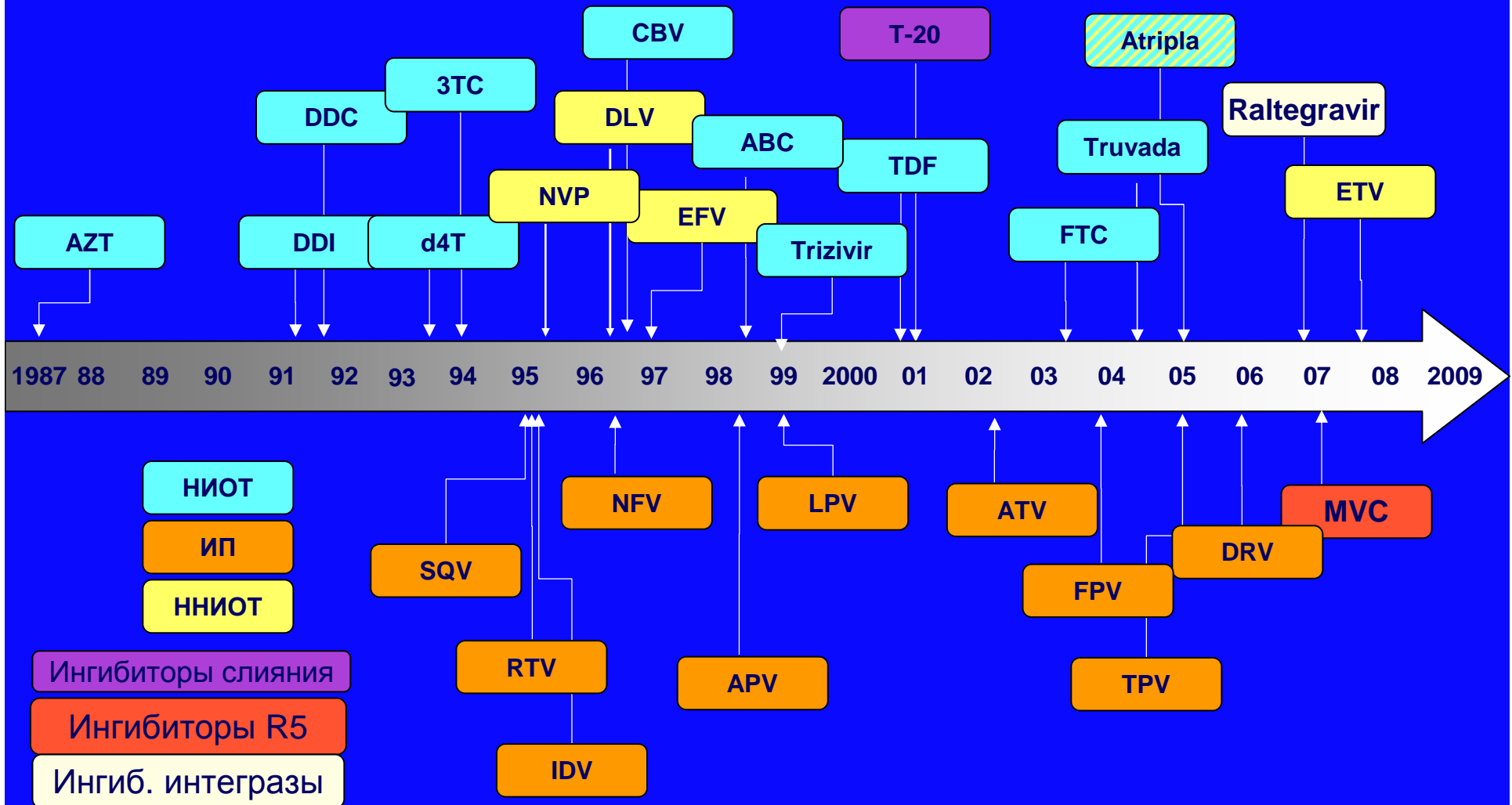


Антиретровирусная терапия в России: новые лекарственные средства и мониторинг эффективности

А.В. Кравченко, О.Г. Юрин

Федеральный НМЦ ПБ СПИД
Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
5 мая 2008 г.

Эволюция ВААРТ



Антиретровирусные препараты (май 2008)

НИОТ

Abacavir
Didanosine
Emtricitabine*
Lamivudine
Stavudine
Zidovudine
Tenofovir*

ABC
DDI
FTC
3TC
D4T
ZDV
TDF

ННИОТ

Delavirdine*
Efavirenz
Nevirapine
Etravirine*

DLV
EFV
NVP
ETV

Ингибиторы интегразы

Raltegravir*

МК-0518

ИП

Amprenavir
Atazanavir
Darunavir
Fosamprenavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir

• таблетки

Tipranavir*

APV
ATV
DRV
FPV
IDV
LPV
NFV
RTV
SQV
INV
TPV

Ингибиторы присоединения

Enfuvirtide
Maraviroc*

T-20
MVC

*- на территории РФ не зарегистрированы

Схемы ВААРТ 1-й линии:

Международное общество по изучению СПИДа – Рекомендации по лечению США (август 2006)

Рекомендованные

НИОТ

TDF/FTC или ZDV/3TC или ABC/3TC

ННИОТ

EFV
(или NVP[†])

ИП

LPV/r
ATV/r

SQV/r
FPV/r

Альтернативные

Специальные рекомендации по альтернативным режимам отсутствуют[‡]

[†]Для отдельных пациентов; [‡]Режим ЗНИОТ в течение длительного времени не рекомендовали для начала лечения, поскольку эффективность этого режима ниже, чем схемы, включающей Ифавиренц. Однако пациентам, которые не могут получать ННИОТ или ИП, возможно назначение схемы, включающей зидовудин, абакавир и ламивудин.

Европейские рекомендации (2007)

Режимы ВААРТ для начала терапии у пациентов, ранее не получавших лечения

Выбор 1 препарата из столбца + 1 комбинация НИОТ из столбца В	А	В	Комментарии
Рекомендованные режимы	ННИОТ • EFV ¹ • NVP ⁴ или усиленный ИП • fAPV/r • LPV/r • SQV/r	• TDF/FTC • ABC/3TC ²⁻³	• ABC/3TC в 1 таблетке • TDF/FTC в 1 таблетке • fAPV/r: 700/100 mg 2 р/д или 1400/200 1 р/д • LPV/r: 400/100 mg 2 р/д или 800/200 mg 1 р/д • SQV/r: 1000/100 mg 2 р/д или 1500/100 mg 1 р/д или 2000/100 mg 1 р/д
Альтернативные режимы <small>1 EFV: не рекомендуется беременным женщинам или женщинам, не использующим контрацептивы; не действует на ВИЧ-2 и ВИЧ-1 субтип О</small> <small>2 Противопоказан, если положительный тест на HLA B*5701. Если тест на HLA B*5701 отрицателен, консультирование по РГЗТ.</small>	ATV/r⁵	• ZDV/3TC • ddI/3TC или FTC ⁶	ZDV/3TC в 1 таблетке

3 ABC+NVP противопоказаны, даже при отрицательном тесте на HLA B*5701.

4 NVP: крайне осторожно применять у женщин с CD4 >250 и у мужчин с CD4 >400/мкл; не действует на ВИЧ-2 и ВИЧ-1 субтип О

5 Разрешено FDA, но пока не разрешено EMEA. Отдельные врачи применяют ATV/r в схемах 1-й линии ВААРТ.

6 Только в случае невозможности назначения или непереносимости других НИОТ.

Рекомендуемые режимы терапии для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ : DHHS (29 января, 2008)

Предпочтительные режимы

На основе ИП

лопинавир/ритонавир (2х/день) (АII)
атазанавир + ритонавир (АIII)
фосампренавир + ритонавир (2х/день) (АII)

На основе ННИОТ - Ифавиренц¹ (АII)

+

2 НИОТ (АII)

тенофовир/эмтрицитабин²
или
абакавир/ламивудин²

Альтернативные режимы

На основе ИП (ВII)

лопинавир/ритонавир (1х/день), атаканавир⁴,
фосампренавир, фосампренавир + ритонавир(1х/день),
саквинавир+ритонавир

На основе ННИОТ - невирапин³ (ВII)

+

2 НИОТ (ВII)

зидовудин/ламивудин²,
(ВII)
диданозин + (эмтрицита-
бин или ламивудин) (ВII)

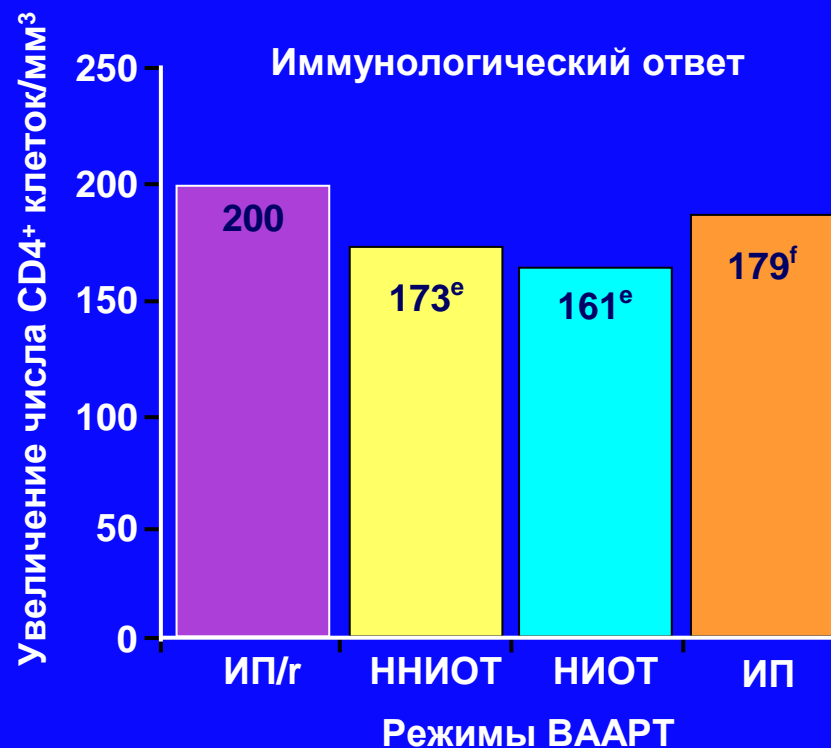
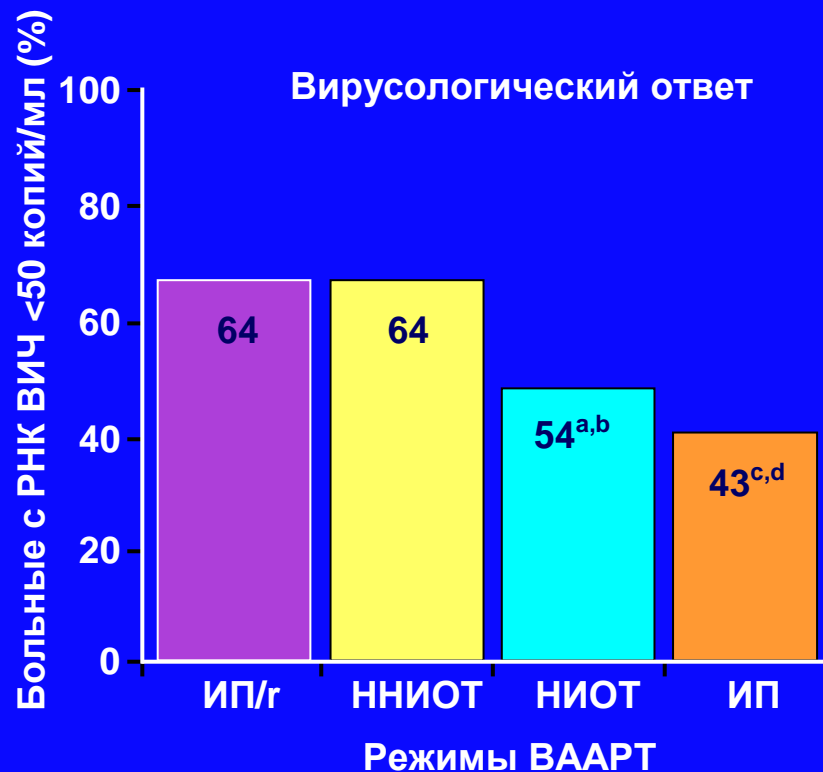
1 Не рекомендовано использовать у женщин в 1-м триместре беременности, или у женщин, которые с высокой вероятностью могут забеременеть.

2 Эмтрицитабин может быть использован вместо ламивудина и наоборот

3 Взрослые женщины и мужчины с числом CD4 клеток ≤ 250 и ≤ 400 клеток/мм³, соответственно

4 атаканавир должен быть усилен ритонавиром, если используется в комбинации с тенофовиром

Эффективность ВААРТ на основе ННИОТ и ИП



^ap=0.017: ИП/r против НИОТ
^bp=0.001: ННИОТ против НИОТ

^cp<0.001: ИП/r против ИП
^dp<0.001: ННИОТ против ИП

Мета-анализ
 ИП/r – ИП, усиленные RTV

^ep<0.001: ИП/r против ННИОТ или НИОТ
^fp=0.004: ИП/r против ИП

Схемы высокоактивной антиретровирусной терапии

Схемы первого ряда – применяются у пациентов, ранее не получавших АРТ.

Схемы второго ряда – при неэффективности схем первого ряда.

Резервные схемы («схемы спасения», «схемы отчаянья») при неэффективности схем второго ряда.

Стандартные схемы ВААРТ

- **Основные схемы первого ряда**
- **Альтернативные схемы первого ряда**
- **Основные схемы второго ряда**
- **Альтернативные схемы второго ряда**
- Схемы первого ряда – применяются у пациентов, ранее не получавших АРТ.
- Схемы второго ряда – при неэффективности схем первого ряда.
- Резервные схемы («схемы спасения», «схемы отчаянья») при неэффективности схем второго ряда.

Критерии выбора основной схемы ВААРТ

- Высокая эффективность
- Безопасность
- Переносимость
- Удобство приема
- Экономичность

Потенциальные основные схемы ВААРТ 1 ряда в России

Параметры	EFV +ZDV +3ТС	NVP +ZDV +3ТС	ATV/r +ZDV +3ТС	LPV/r +ZDV +3ТС	FPV/r +ZDV +3ТС
Эффективность	5	5	5	5	5
Безопасность	5-	2	5	5-	5-
Переносимость	4	4	4	4	4
Удобство приема	5	4	4-	4	3
Стоимость	5	4	3	3	3
Рекомендации	ВОЗ США ЕС	ВОЗ	США ЕС	США ЕС	США ЕС

Основная схема 1 ряда

Схема

EFV+ZDV+ЗТС (ZDV/ЗТС)

1 таб. (2) утром, 2(5) вечером

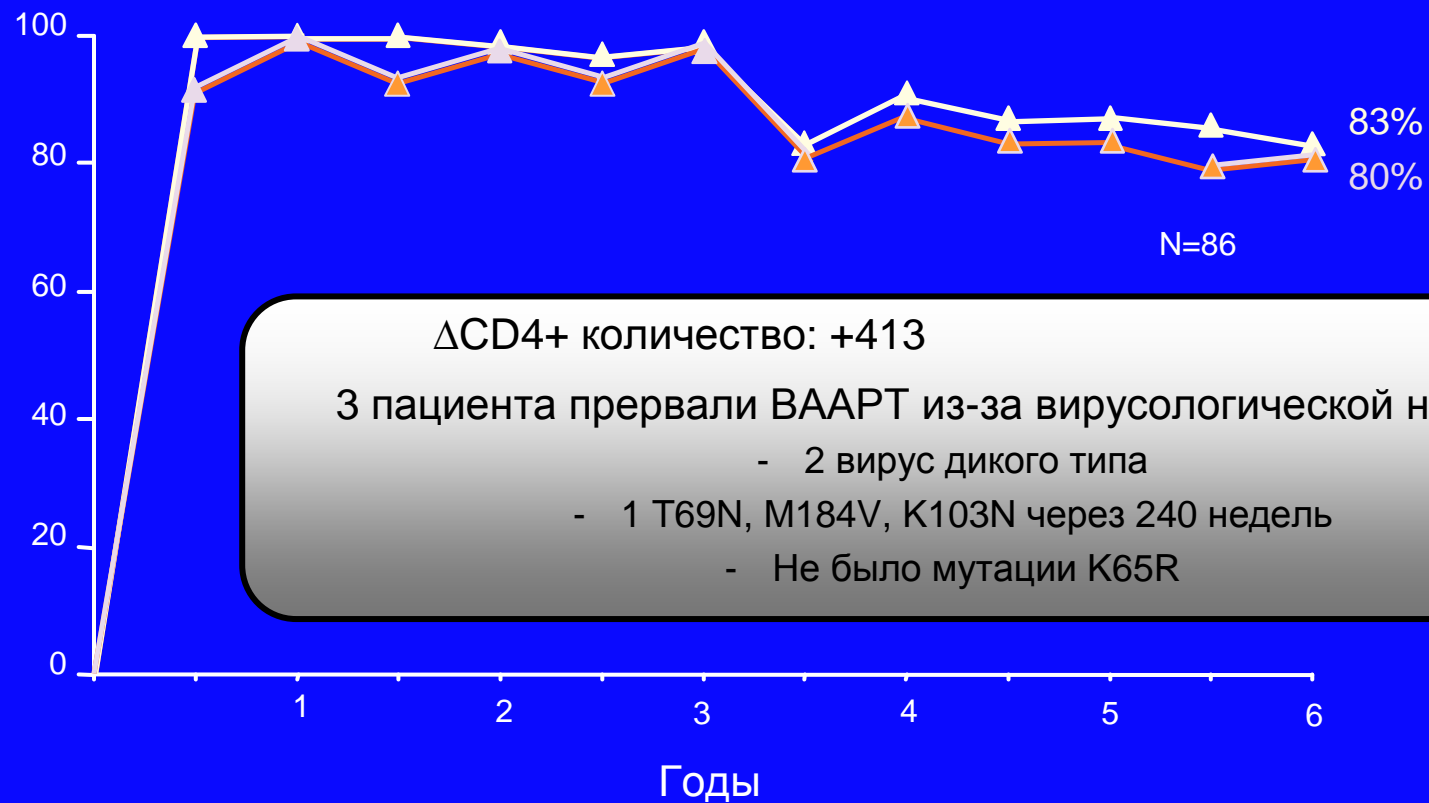
**Противопоказания – беременность (1 триместр),
планируемая беременность.**

**Не желательно – Лица работающие по ночам,
снижение гемоглобина, гранулоцитопения**

Эффективность ВААРТ в течение 6 лет (ITT)

▲ < 50 копий/мл TDF+3TC+EFV

▲ < 400 копий/мл TDF+3TC+EFV



Альтернативные схемы 1 ряда

Для пациентов с умеренно выраженной анемией (гемоглобин ниже нормы но >95 г/л) или гранулоцитопении (нейтрофилы ниже нормы но $>1,0 \times 10^9/\text{л}$)

- **EFV+Ф-АЗТ+ЗТС**

3 (или 3) таб. (капс.) утром, 4 (или 5-6) вечером

- **EFV+d4Т+ЗТС** – если гемоглобин <95 г/л

2 таб. (капс.) утром, 3(5) вечером

Альтернативные схемы 1 ряда

Для пациентов с высоким уровнем трансаминаз (АЛТ или АСТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы – 2 степень токсичности)

LPV/r + ZDV + 3ТС (ZDV/3ТС)

3 таб. (5) утром и 3 (5) вечером

Схемы первой линии ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС

При отсутствии в крови пациента повышения уровня АЛТ более 2,5 ВГН

1. **ZDV (ФАЗТ) + ЗТС + EFV** если у пациента нет цирроза печени и он не получает лечения ХГС

2. **ФАЗТ (АВС или d4Т) + ЗТС + EFV** если пациент получает лечение ХГС пегинтерфероном и рибавирином.

При повышении в крови пациента уровня АЛТ более 2,5 ВГН

1. **ZDV (ФАЗТ) + ЗТС + LPV/r** – если больной не нуждается в лечении ХГС

2. **ФАЗТ(АВС или d4Т) + ЗТС + LPV/r** – если пациент получает лечение пегинтерфероном и рибавирином.

Альтернативные схемы 1 ряда

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В фазе прогрессирования или с уровнем CD4 ниже $0,05 \times 10^9/\text{л}$

LPV/r + ZDV+3TC (ZDV/3TC)

3 (5) таб. (капс.) утром и 3 (5) вечером

У пациентов старше 55 лет, лиц с нарушениями обмена липидов, глюкозы или страдающих гипертонической болезнью

ATV + ZDV+3TC (ZDV/3TC)

3 (4) таб. (капс.) утром и 1 (2) вечером

Альтернативные схемы 1 ряда

Для беременных

При $CD4 < 0,25 \times 10^9 / л$

NVP+ZDV+ЗТС (ZDV/ЗТС)

При $CD4 > 0,25 \times 10^9 / л$ или АЛТ $> 2,5$ раза
выше нормы

LPV/r+ZDV+ЗТС (ZDV/ЗТС)

При непереносимости или противопоказаниях к ZDV – ФАЗТ

При непереносимости LPV/r – SQV/r

ВААРТ при совместном назначении с противотуберкулезными препаратами (рифампицином и рафабутином)

При необходимости применения рифампицина:

- стандартная схема ВААРТ с Ифавиренцем
ZDV + 3TC + EFV - суточная доза Ифавиренца повышается до 800 мг (4 капс.), если масса тела больного 60 кг и более.
- применение Невирапина может увеличить частоту гепатотоксичности

Нет взаимодействия между рифампицином и НИОТ

Альтернативная схема ВААРТ - 3 НИОТ

ZDV + 3TC + ABC (при РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл)

ВААРТ при совместном назначении с противотуберкулезными препаратами (рифампицином и рафабутином)

При необходимости применения рифампицина:

Альтернативные схемы ВААРТ - сочетание рифампицина и ингибиторов протеазы ВИЧ

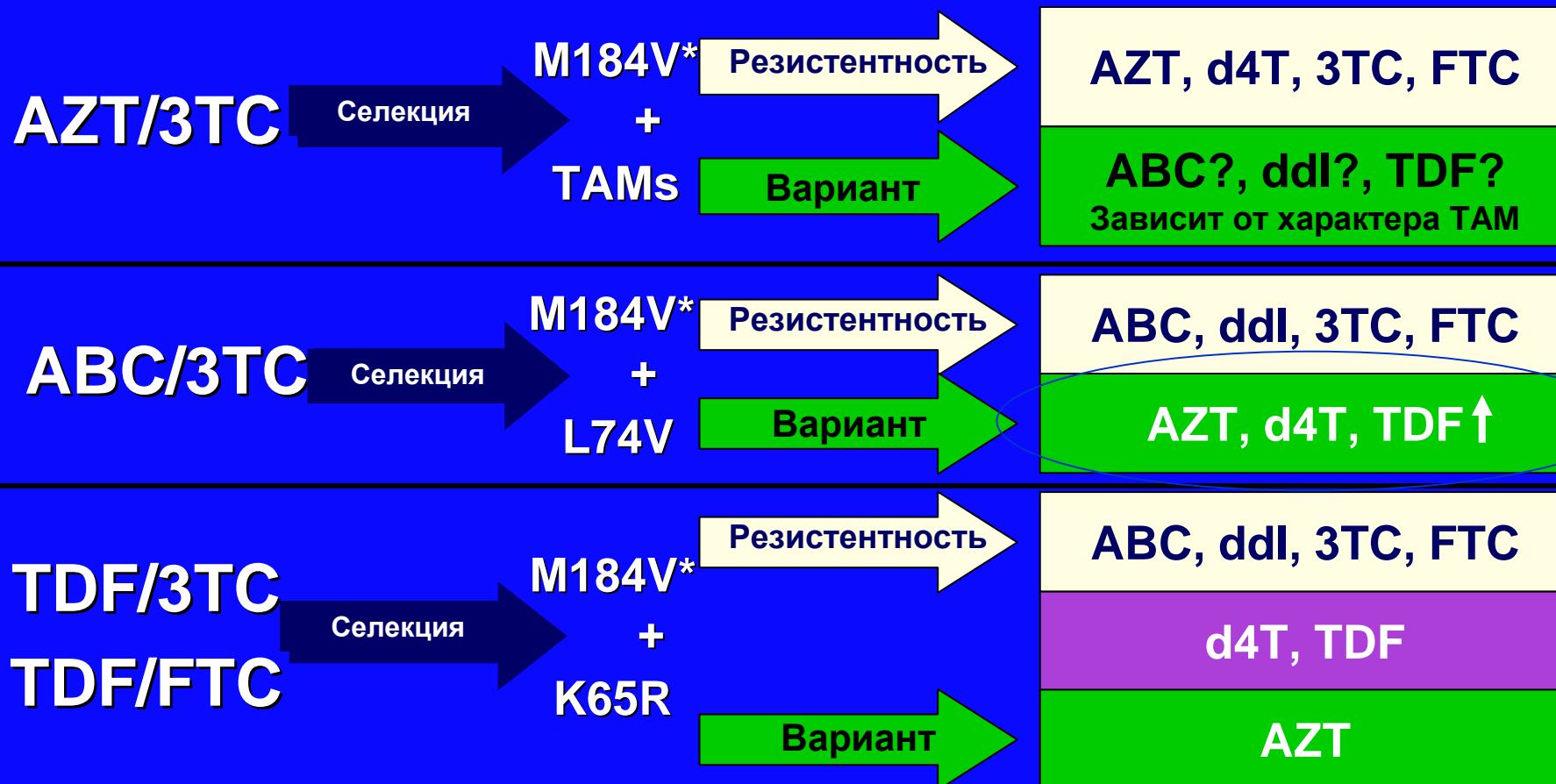
■ **ZDV (ФАЗТ) + ЗТС + SQV/RTV**

(500/400 мг 2 раза в сутки)

■ **ZDV (ФАЗТ) + ЗТС + LPV/r + RTV**

(400/100 + 300 мг 2 раза в сутки)

Варианты первой линии: характер резистентности к НИОТ



**Вариантов больше при наличии только M184V мутации*

Изменение схемы ВААРТ при неэффективности первоначального режима лечения

Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

Исходный режим ВААРТ	Рекомендации по изменению схемы ВААРТ, если определение резистентности невозможно
2 НИОТ + ННИОТ	○ 2 новых НИОТ + ИП (с или без низких доз RTV)
2 НИОТ + ИП (с или без низких доз RTV)	○ 2 новых НИОТ + ННИОТ

Если возможно провести тест на резистентность ВИЧ, то схема ВААРТ изменяется в соответствии с результатами тестирования

Стандартные схемы ВААРТ (2 линия терапии)

1 линия ННИОТ + 2НИОТ

EFV или NVP + (ZDV+3TC) или (d4T+3TC)

2 линия ИП + 2НИОТ

ATV/r (в качестве альтернативы – LPV/r или FPV/r
или SQV/r или DRV/r) + 2 других НИОТ (ddI + ABC)

1 линия ИП + 2НИОТ

LPV/r или ATV + (ZDV+3TC) или (d4T+3TC)

2 линия ННИОТ + 2НИОТ

EFV или NVP+ 2 других НИОТ (ddI + ABC)

Смена ННИОТ и ИП в схемах при формировании схем ВААРТ второго ряда

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
Основной режим	Основные препараты	Альтернативные препараты
EFV	ATV/r	LPV/r или FAPV/r или SQV/r или IDV/r
Альтернативные режимы		
ATV или ATV/r	EFV или NVP	LPV/r или FAPV/r или SQV/r или IDV/r
LPV/r или FAPV/r или SQV/r	EFV или NVP	ATV/r или DRV/r
NVP	ATV/r	LPV/r или FAPV/r или SQV/r или IDV/r

Рекомендуется проведение теста на резистентность

1. При вирусологической неудаче во время ВААРТ

Необходимо оценить роль резистентности в неудаче лечения и определить максимальное число активных препаратов для выбора нового режима ВААРТ.

2. При субоптимальном подавлении вирусной нагрузки после начала ВААРТ

Необходимо оценить роль резистентности в неудаче лечения и определить максимальное число активных препаратов для выбора нового режима ВААРТ.

3. При острой ВИЧ-инфекции, если принято решение о начале ВААРТ (в отдельных случаях, когда имеются предположения о вероятности заражения резистентным штаммом ВИЧ)

Необходимо учитывать вероятность передачи резистентного вируса, чтобы правильно подобрать начальный режим лечения или изменить схему ВААРТ, если лечение было начато до получения результатов тестирования.

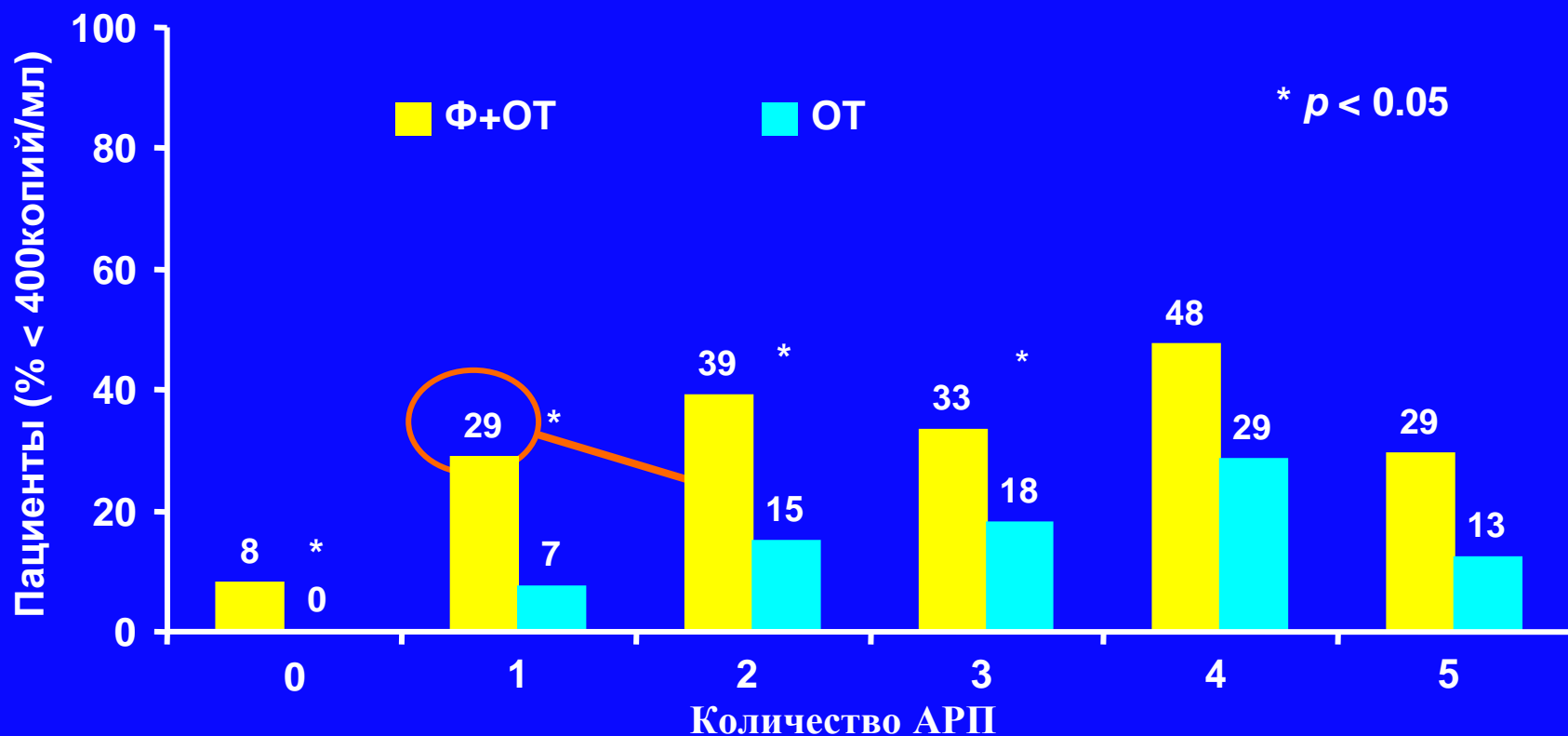
Проведение теста на резистентность

Тест генотипирования необходимо проводить во время лечения или не более чем через 4 недели после прекращения приема препаратов .

Отрицательный результат тестирования выполненного после 4 недель отсутствия терапии не свидетельствует об отсутствии минорных резистентных штаммов.

При вирусной нагрузке $< 1000-2000$ копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы невозможно адекватно выполнить тестирование на резистентность из-за низкого числа копий РНК ВИЧ.

Фузеон +1 АРП по эффекту либо совпадал либо превосходил по эффективности 2, 3, 4, или 5 АРП без применения Фузеона



Ф+ОТ
ОТ

n = 112
n = 53

194
95

174
93

108
61

44
21

17
8

Заключение

Для всех новых классов лекарственных препаратов, включая ингибиторы присоединения (Фузеон, Маравирок), интегразы подбор индивидуализированной оптимизированной базовой терапии важен при попытке предотвратить или отсрочить развитие новой резистентности

Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения и при возможности с помощью анализа резистентности

Определение резистентности лишь частично помогает в достижении вероятного успеха терапии - результаты должны рассматриваться в комбинации с другими составляющими успеха