

Юбилейная научно-практическая конференция,
посвященная 115-летию первой в России кафедры
инфекционных болезней ВМА им. С.М.Кирова

Инфекционные болезни:
проблемы, достижения и перспективы
г.Санкт-Петербург
1-2 декабря 2011 г.

Подходы к выбору схем ВААРТ

Е.В.Степанова, Н.В.Сизова, В.И.Кабанова

Санкт-Петербургский Центр
по профилактике и борьбе со СПИД и
инфекционными заболеваниями

Что необходимо учитывать при выборе антиретровирусной терапии?

- Сопутствующие заболевания или состояния



- Анамнез лечения
- Приверженность пациента терапии

Факторы, учитываемые при выборе схемы АРВТ

- Активность препаратов
- Спектр их побочных эффектов
- Предполагаемые потребности в дальнейшем лечении
- Сопутствующее медикаментозное лечение
- Лекарственные взаимодействия
- Резистентность, вероятность первичной устойчивости возбудителя
- Стоимость препаратов и их доступность для больного

Дополнительные факторы, учитываемые при выборе схемы АРТ

- Пол и число CD4+ клеток, если предполагается назначать невирапин
- HLA B*5701 тестирование, если предполагается назначать абакавир

Показания к назначению АРВТ

- снижение количества CD4 лимфоцитов ниже 350 кл/мкл, независимо от стадии и фазы болезни (в динамике)
- ст. 4Б в фазе прогрессирования, ст. 4В независимо от количества CD4 лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ
- при количестве CD4 лимфоцитов 350-500 кл/мкл:
 - стадия 4
 - уровень РНК ВИЧ более 100 000 коп/мл (в динамике)
 - *возраст пациента более 50 лет; наличие ХГВ, если показано его лечение*

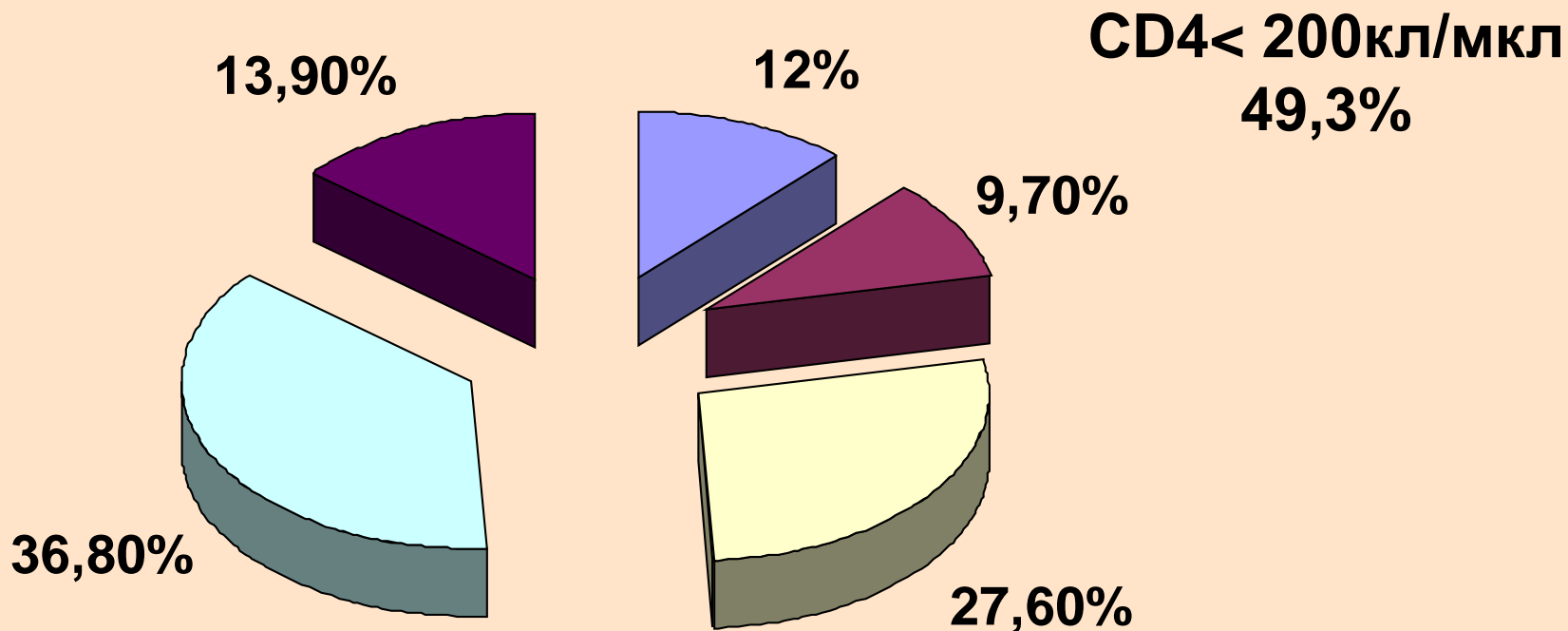
Показания к назначению АРВТ

- острая ВИЧ-инфекция (2А, 2Б), при количестве CD4 лимфоцитов ниже 200 кл/мкл
- ст. 2В – при наличии клинических проявлений, соответствующих стадиям 4Б,4В независимо от количества CD4 лимфоцитов и уровня ВН

Показания к назначению АРВТ

- **CD4 более 500кл/мкл:**
- выраженная анемия, тромбоцитопения, связанные с ВИЧ-инфекцией;
- наличие заболеваний, требующих применения иммуносупрессивной терапии (лучевая, КС и др.)

Распределение по иммунологическим показателям 1068 ВИЧ-инфицированных пациентов на старте ВААРТ в текущем году



■ CD4 <50 кл/мл

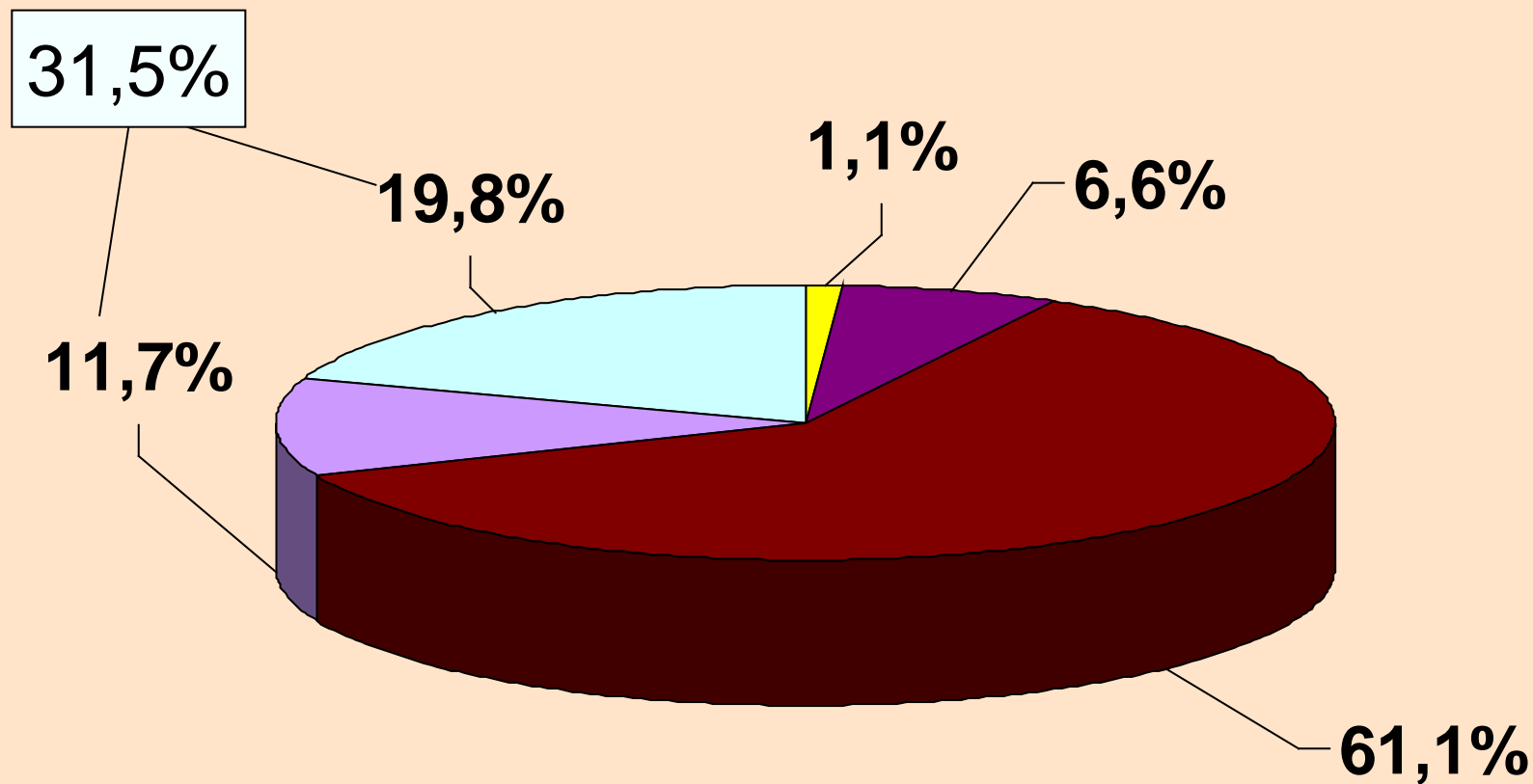
■ CD4 51-100 кл/мл

■ CD4 101-200 кл/мл

■ CD4 201-350 кл/мл

■ CD4 >350 кл/мл

Распределение пациентов на старте ВААРТ по стадиям заболевания (n=1068чел.)



■ 2Б-В ■ 3 ■ 4А ■ 4Б ■ 4Б

Европейские рекомендации начала АРТ (ЕАСS-2011)

- Вопрос о начале лечения должен решаться индивидуально, зависит от количества CD4-лимфоцитов, ВН
- Раннее начало при готовности пациента
- Серодискордантные пары
- Тест на генотипическую резистентность и определение субтипа рекомендуется при установлении диагноза ВИЧ-инфекции или, по крайней мере, перед началом ВААРТ
- Если невозможно проведение теста рекомендуется 1-ую линию ВААРТ начинать со схемы, включающей усиленный ритонавиром ИП
- Перед началом ВААРТ целесообразно повторить определение числа CD4-клеток
- Необходимо затратить время для подготовки пациента, чтобы обеспечить максимальную приверженность лечению

Европейские рекомендации начала АРТ (ЕАКС-2011)

Состояния	Количество CD4 лимфоцитов	
	350 - 500	> 500
Асимптоматическая ВИЧ-инфекция	C	D
Симптоматическая ВИЧ-инфекция (ст. В, С)	R	R
Острая ВИЧ-инфекция	C	C
Беременность (до 3-го триместра)	R	R

R - начинать лечение

D – отложить лечение

C – рассмотреть возможность лечения

Европейские рекомендации начала АРТ (EACS-2011)

ВИЧ-связанные состояния, не входят в ст.В, С	Количество CD4 лимфоцитов	
	350 - 500	> 500
ВИЧ-связанные заболевания почек	R	R
ВИЧ-связанные нейрокогнитивные расстройства	R	R
Лимфома Ходжкина	R	R
ВИЧ-ассоциированные опухоли		
Опухоли, не связанные с ВИЧ, требующие химио/лучевой терапии	C	C
Аутоиммунные заболевания	C	C
ССЗ или высокий риск развития этих заболеваний (более 20% в течение 10 лет по Фремिंगемской шкале)	C	C

Европейские рекомендации начала АРТ (ЕАСS-2011)

Состояния	Количество CD4 лимфоцитов	
	350 - 500	> 500
Хронические вирусные гепатиты	R	R
ВГВ, требующий лечения	C/ R -	D
ВГВ, не требующий лечения	HBeAg+	D
ВГС, когда начинается или планируется лечение	R	C
ВГС, когда лечение гепатита невозможно	R	

R - начинать лечение

D – отложить лечение

C – рассмотреть возможность лечения

Категории пациентов для альтернативных схем 1-й линии

- Анемия, гранулоцитопения
- Женщины детородного возраста
- Беременные
- Низкий уровень CD4 лимфоцитов
- Возраст >50лет, нарушения липидного, углеводного обмена
- ХВГ, высокий уровень АЛТ
- Туберкулез

Женщины детородного возраста, не исключающие рождение ребенка

2 НИОТ - зидовудин + ламивудин

+

1 ННИОТ - невирапин

или

1 ИП - лопинавир/р, атазанапир/р

саквинавир/р, фосампренавир,
атазанапир не бустированный

Беременные

2 НИОТ - зидовудин + ламивудин

+

1 ИП - лопинавир/р

**саквинавир/р, невирапин,
атазанавир/р**

Возраст старше 50 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений липидного, углеводного обмена

2 НИОТ – тенофовир / абакавир + ламивудин

+

**1 ННИОТ - эфавиренз, невирапин
или**

**1 ИП - атазанапир/р, дарунавир/р,
саквинапир/р**

или

1 ИИ - ралтегравир

ВИЧ-инфекция + ХГС

2 НИОТ

**тенофовир / фосфазид / абакавир + ламивудин
рекомендуется кивекса**

+

1 ННИОТ - эфавиренз

или

**1 ИП - лопинавир/р, атазанавир/р,
дарунавир/р, саквинавир/р**

или

1 ИИ - ралтегравир

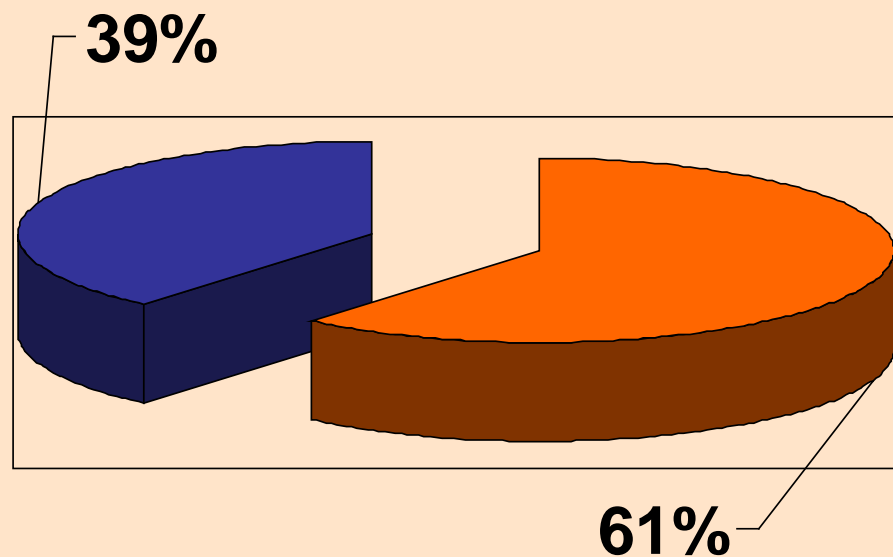
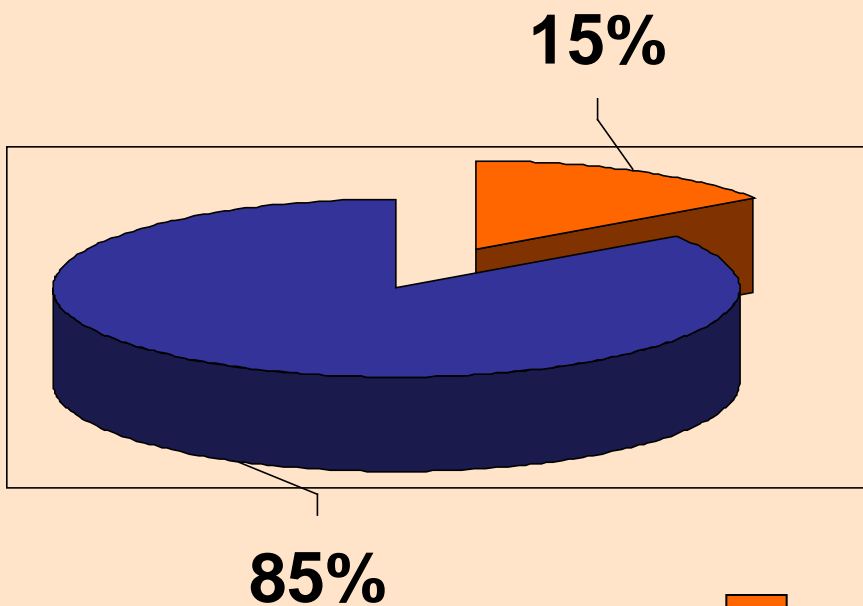
При лечении туберкулеза

- рифампицином у больного с ВИЧ-инфекцией возможно включение в схему **фузеона** или **ралтегравира** (в двойной дозе)
- при исходно низком содержании CD4 добавление 4-го препарата - **фузеона**

Режимы ВААРТ

До 2009 г.

В 2011 г. (n=3800 чел.)



НИОТ + ИП



НИОТ + НИОТ

Предвестники неудачи АРВТ

- Исходные показатели:
 - Поздняя стадия заболевания
 - Низкое число лимфоцитов CD4
 - Высокая вирусная нагрузка
 - Предшествующая антиретровирусная терапия (лекарственная устойчивость)
- Показатели во время лечения:
 - Несоблюдение схемы лечения
 - Недостаточно активная схема лечения (низкая антиретровирусная активность препаратов или их малое число)
 - Низкая терапевтическая сывороточная концентрация препаратов
 - Медленное подавления репродукции ВИЧ

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Клиническая
неудача

- прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Клиническая
неудача

- прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей

Иммунологи
ческая
неудача

- снижение числа СД4 на 30% от максимального значения, либо возвращение числа СД4 к исходному уровню, бывшему до начала лечения

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Клиническая неудача

- прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей

Иммунологи ческая неудача

- снижение числа СД4 на 30% от максимального значения, либо возвращение числа СД4 к исходному уровню, бывшему до начала лечения

Вирусологи ческая неудача

- повторное или постоянное выявление виремии

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Нежелательные явления
(НЯ)

- доказаны клиническими и клинико-лабораторными данными

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Нежелательные явления (НЯ)

- доказаны клиническими и клинико-лабораторными данными

Сопутствующие заболевания

- учитывая возможность отрицательного воздействия препаратов, увеличения риска влияния на сердечно-сосудистую систему, метаболические и другие расстройства

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Нежелательные явления

- доказаны клиническими и клинико-лабораторными данными

Сопутствующие заболевания

- учитывая возможность отрицательного воздействия препаратов, увеличения риска влияния на сердечно-сосудистую систему, метаболические и другие расстройства

Резистентность

- Появление мутаций, связанных с развитием резистентности к АРВТ

В большинстве случаев основная причина смены схемы ВААРТ



развитие нежелательных явлений

«побочный эффект»

«побочное явление»

«ТОКСИЧНОСТЬ

препарата»

ЗАМЕНА ПЛОХО ПЕРЕНОСИМОГО ПРЕПАРАТА

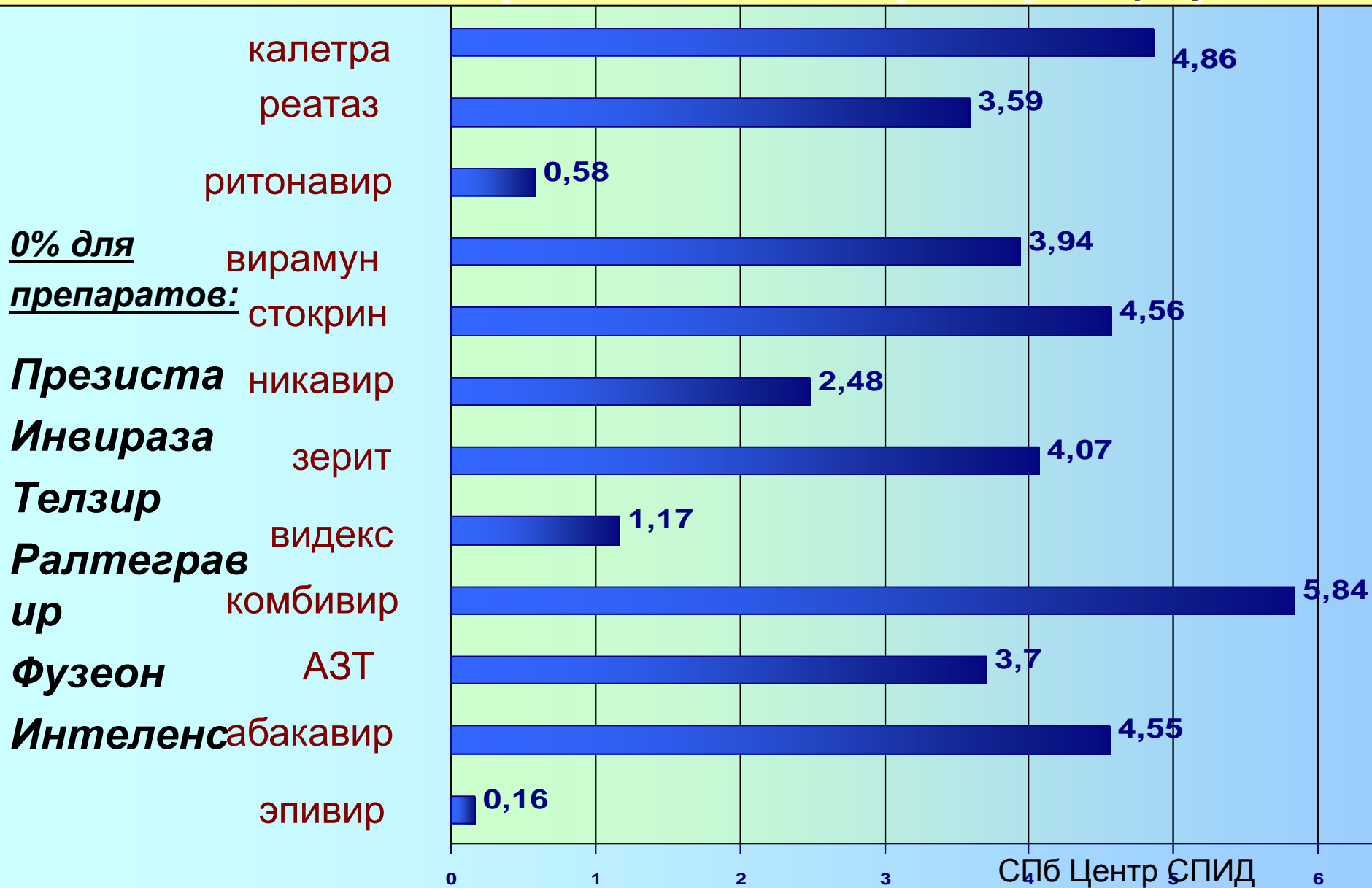
эмпирически

The diagram consists of two light blue arrows pointing in opposite directions, connected by a central horizontal bar. The left arrow points left and contains the text 'эмпирически'. The right arrow points right and contains the text 'Проведение теста на резистентность *'. The central bar has a folded, ribbon-like appearance.

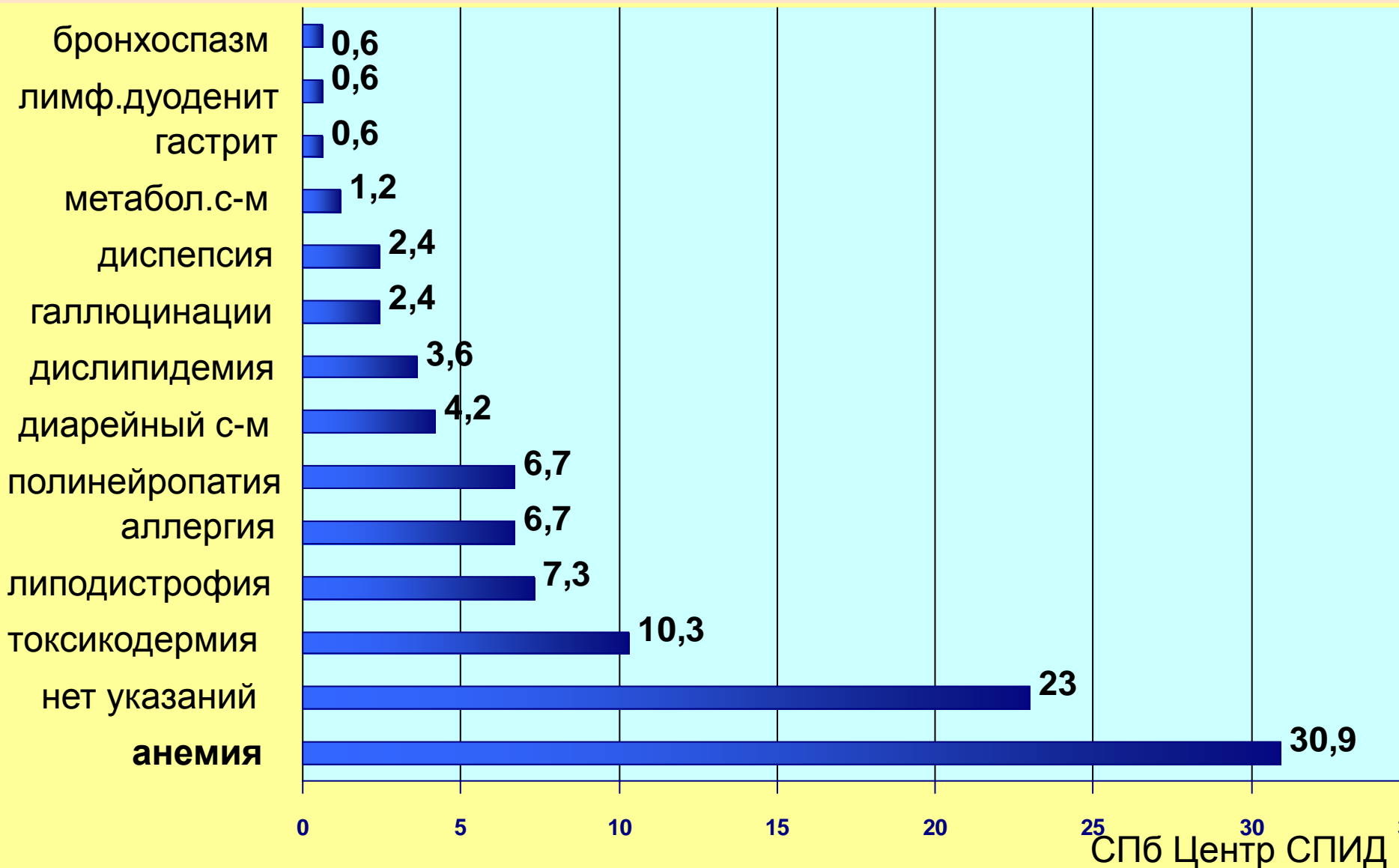
Проведение теста на
резистентность *

* Тест на резистентность проводится на фоне терапии или не позже, чем в течение двух недель после ее отмены

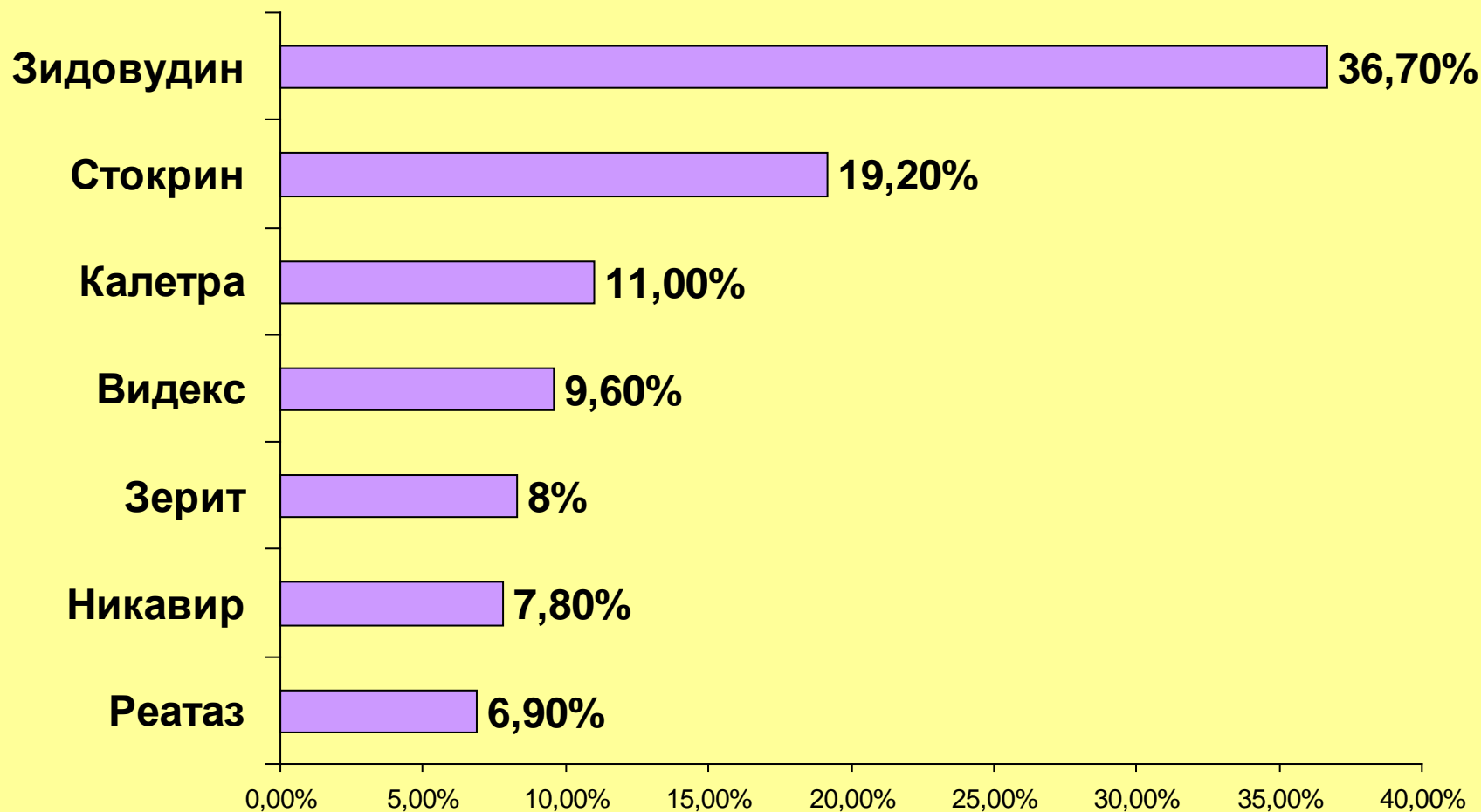
Замена АРВП по причине непереносимости У больных, принимавших препарат (%)



Частота побочных эффектов, вследствие которых была произведена замена



Проведена смена ВААРТ в связи с побочными действиями препаратов - 22% пациентов



Выводы

- Проявление токсичности препарата - наиболее частая причина замены терапии
- Улучшение профиля безопасности приводит к улучшению приверженности лечению
- Окончательное решение о смене терапии в связи с нежелательными явлениями зависит от того, как изменяются побочные эффекты: проходят или усиливаются
- Замена одного или двух препаратов в схеме терапии рекомендуется при неопределяемой вирусной нагрузке

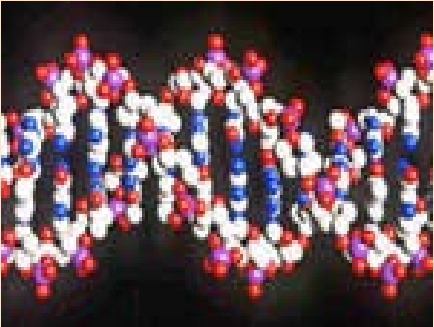
Критерии неэффективности ВААРТ

- *Вирусологические*
- *Иммунологические*
- *Клинические*



Вирусологическая неудача

- через 24 недели терапии уровень РНК ВИЧ > 400 коп/мл
- повышение уровня РНК ВИЧ > 400 копий/мл (в двух определениях с интервалом 1 месяц) после неопределяемой вирусной нагрузки



Иммунологическая неудача

- увеличение количества CD4-лимфоцитов менее чем на 50 кл/мкл через 1 год от начала ВААРТ, при неопределяемом уровне РНК ВИЧ

Количество лимфоцитов CD4 как показатель неудачи лечения

Возвращение числа лимфоцитов CD4 к исходному уровню или ниже

Снижение числа лимфоцитов CD4 более чем на 50% от максимального значения у данного больного

в отсутствие сопутствующей инфекции, способной вызвать преходящую лимфопению

**Отсутствие повышения
CD4 за 6 месяцев**

- повторное обследование
- оценка приверженности

**Отсутствие повышения
CD4 за 9 месяцев**

определение ВН

$VH < 50$ копий/мл – сохранение схемы АРТ

$VH > 50$ копий/мл – замена на схему

второго ряда с оценкой приверженности

Клинические критерии неэффективности АРВТ

- Прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием новой оппортунистической инфекции или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний на фоне длительного проведения АРТ

**Изменения в структуре вируса дают
возможность реплицироваться
на фоне АРВ препаратов**

**Изменения в структуре вируса дают
возможность реплицироваться
на фоне АРВ препаратов**



2-ая линия АРВТ

Вторая, по частоте, причина смены ВААРТ



Развитие резистентности ВИЧ

фенотипическая

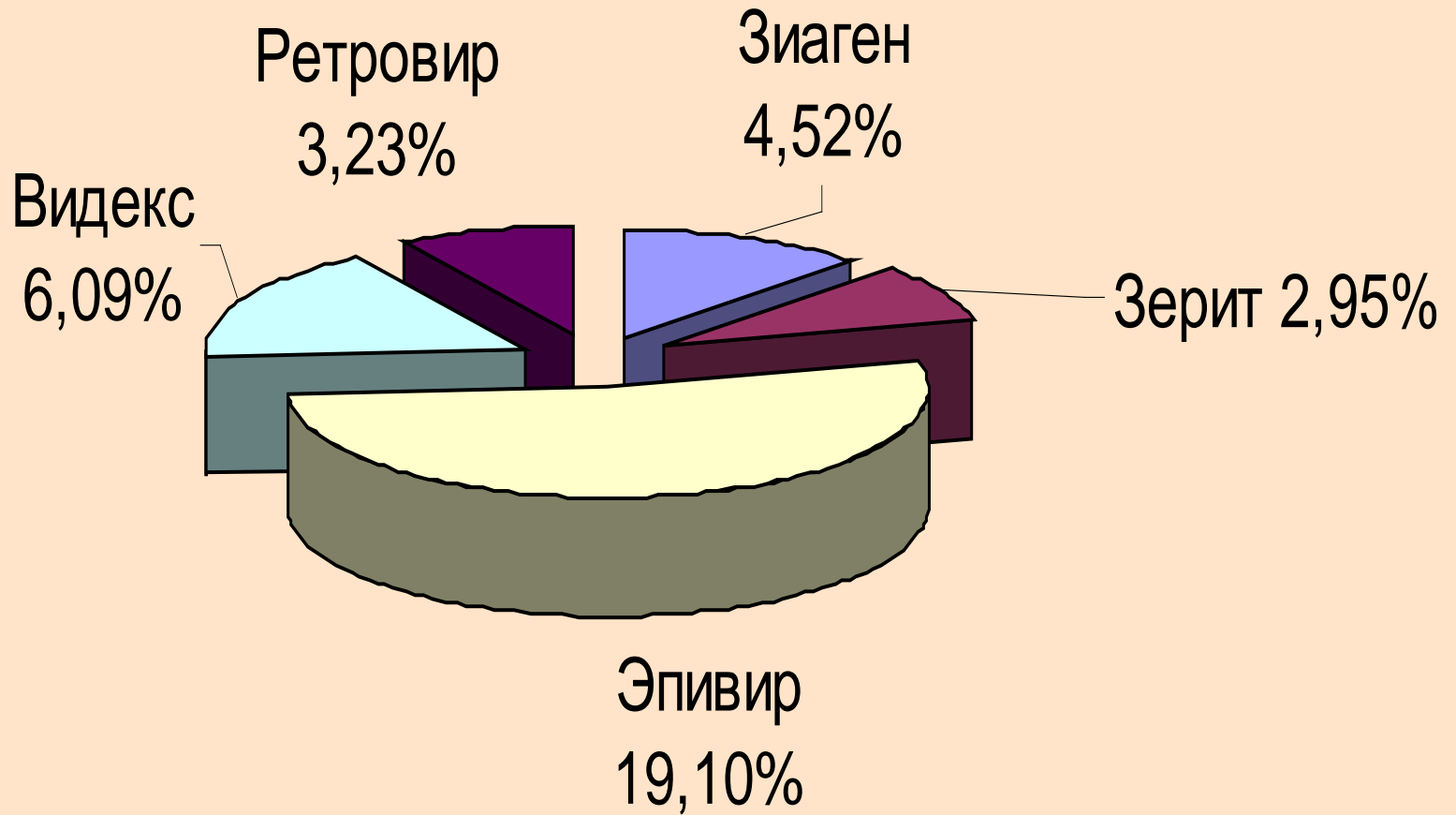
генотипическая

Развитие мутаций ВИЧ

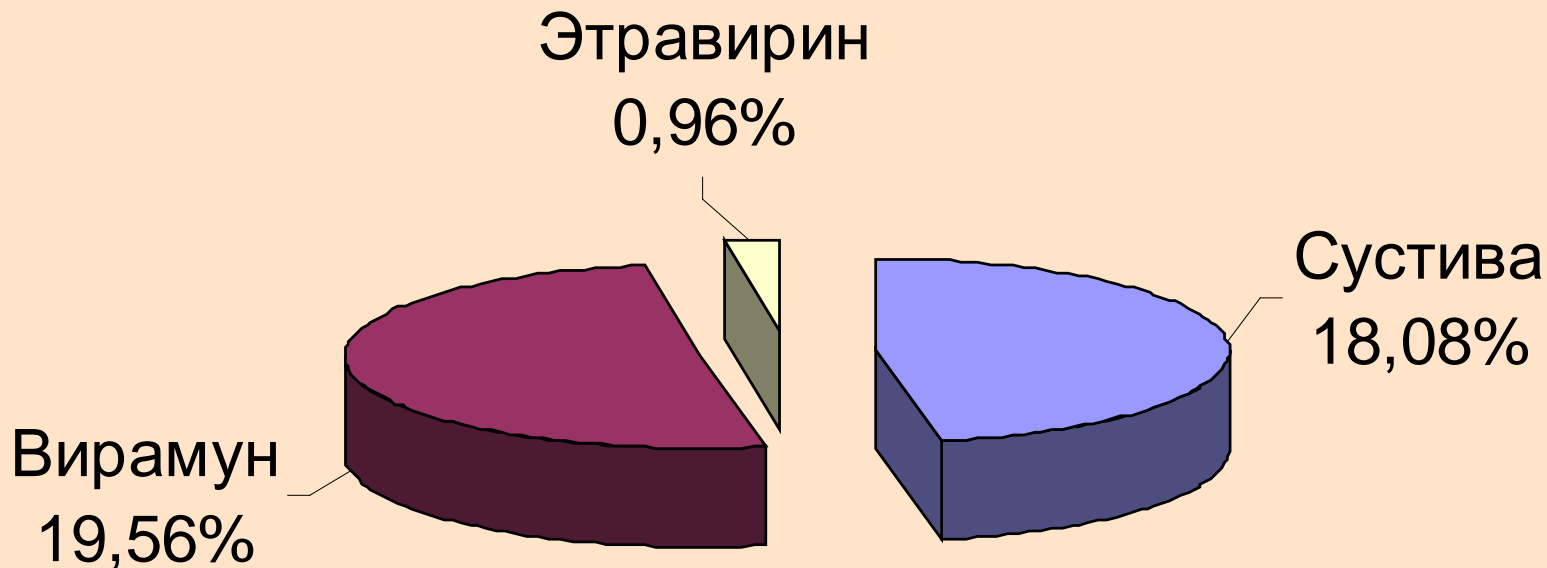
основные
«большие»

второстепенные
«малые»

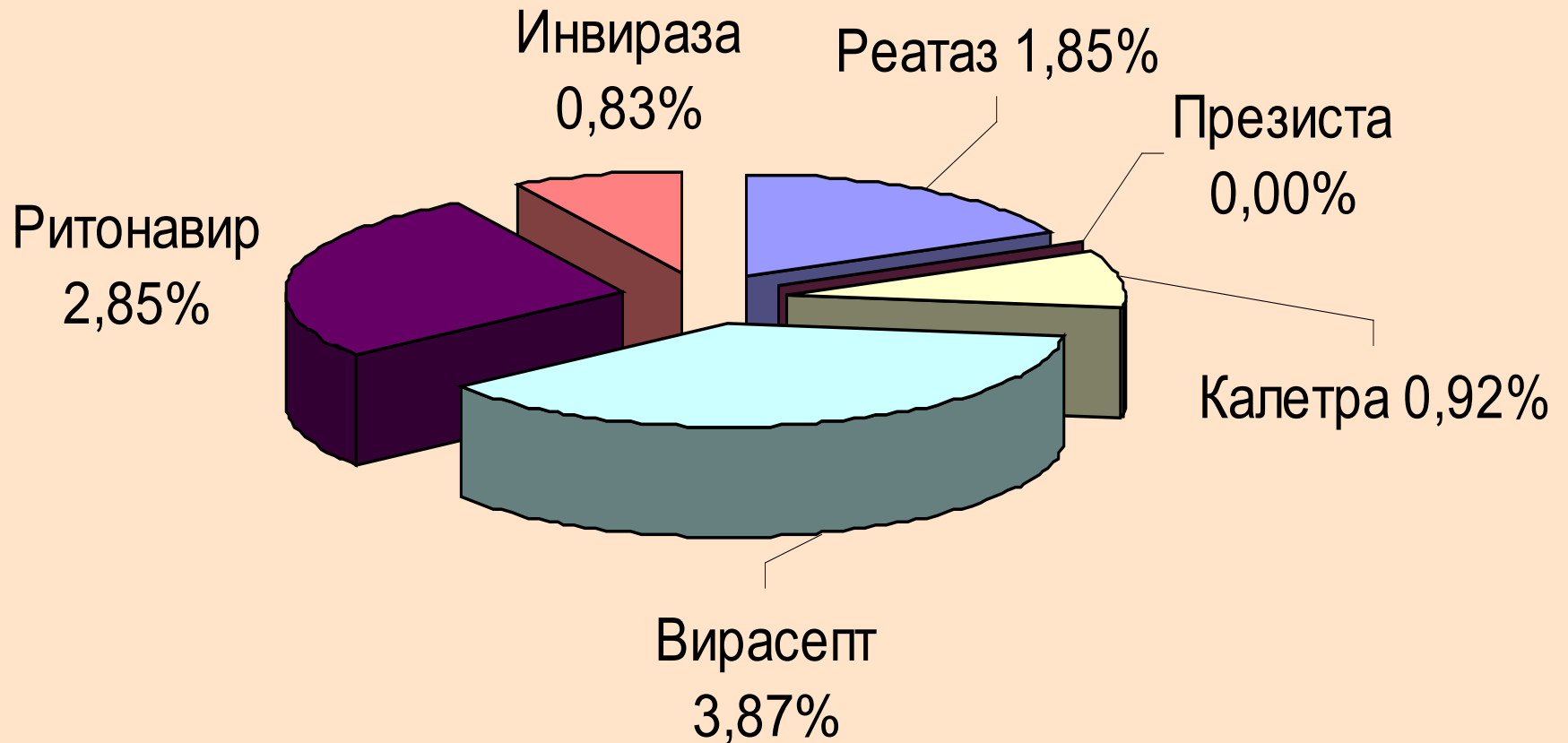
Резистентность к NRTI (n=1035)



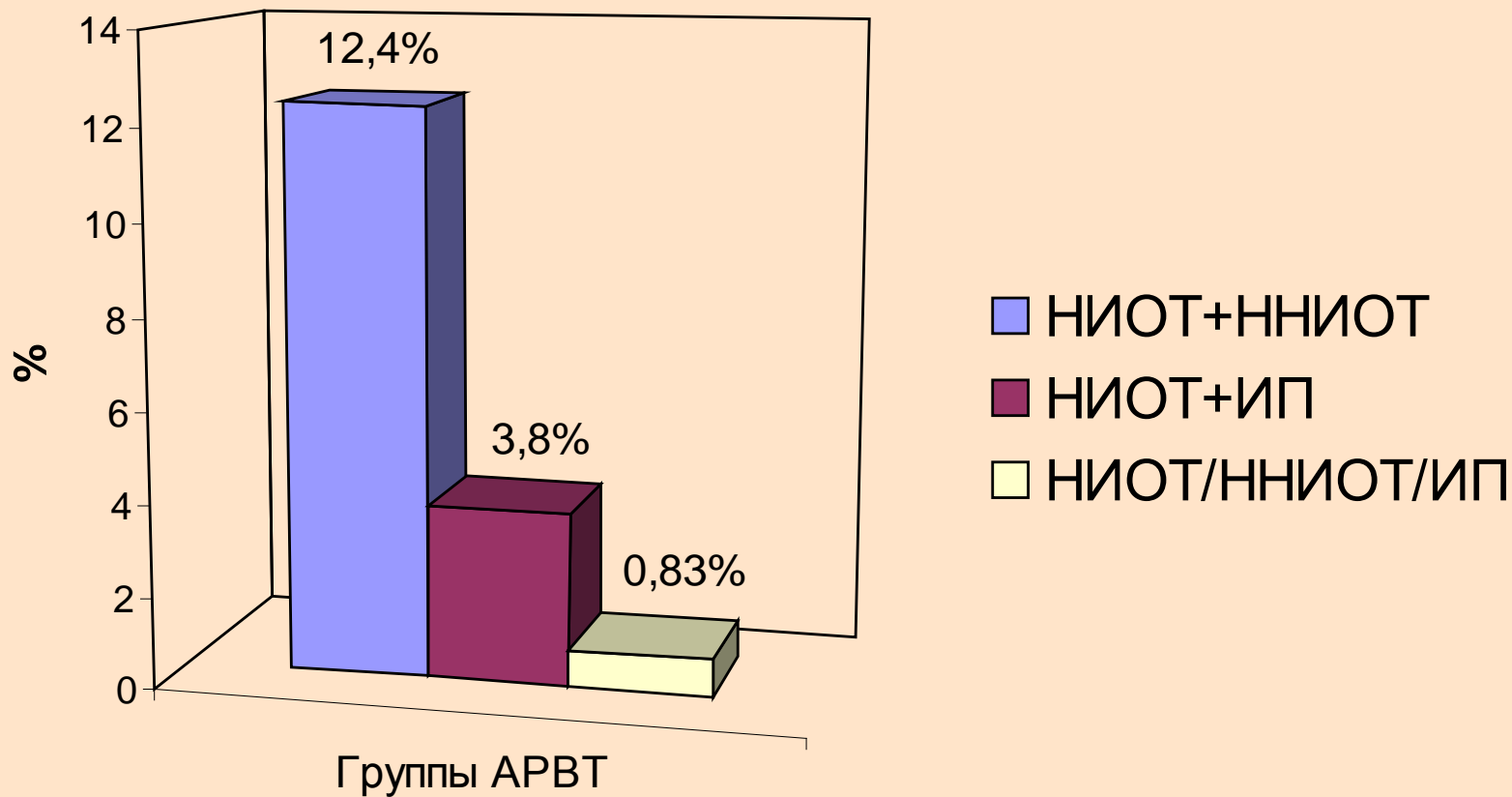
Резистентность к NNRTI (n=1035)



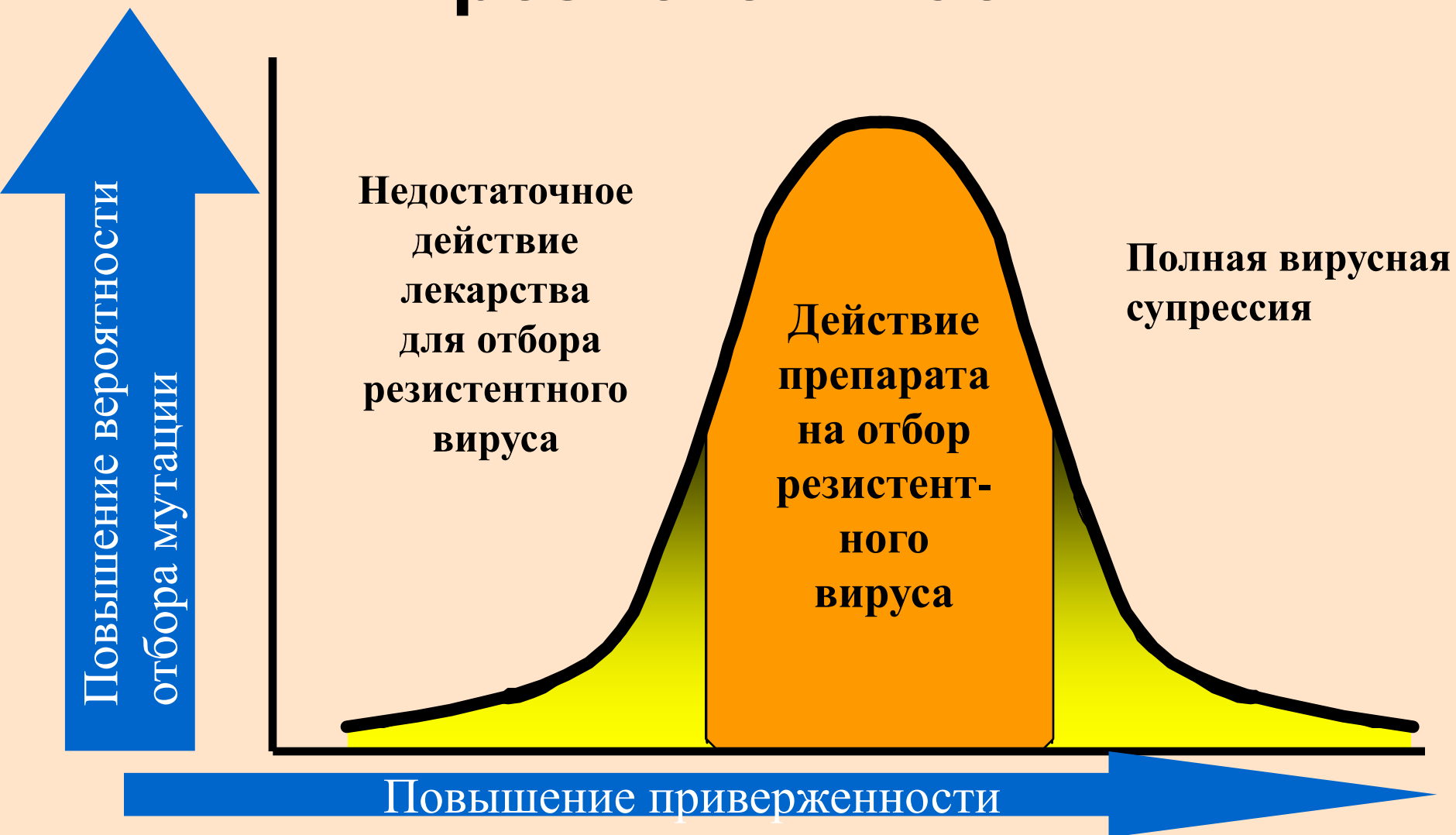
Резистентность к IP (n=1035)



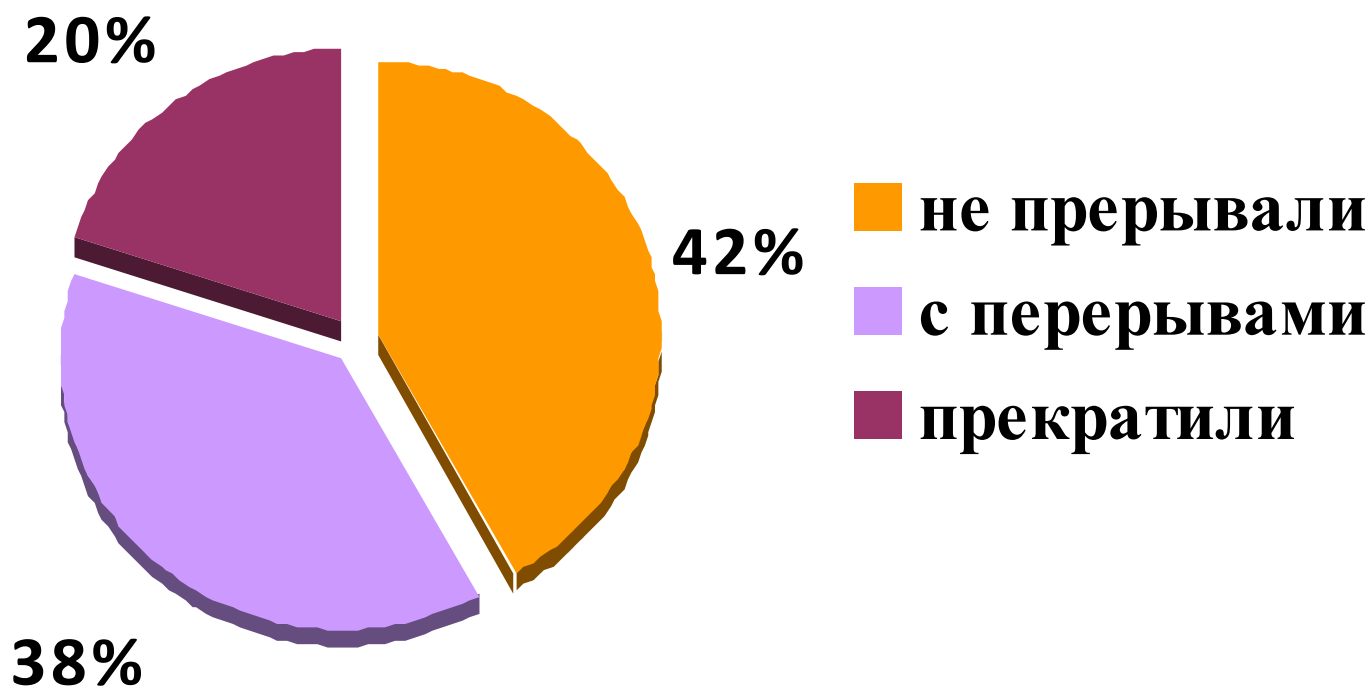
Резистентность к группам АРВТ (n=1035)



Уровень приверженности и резистентность



Анализ амбулаторных карт пациентов,
получавших ВААРТ с 2000 по 2008г
средняя продолжительность лечения – 4,75 года



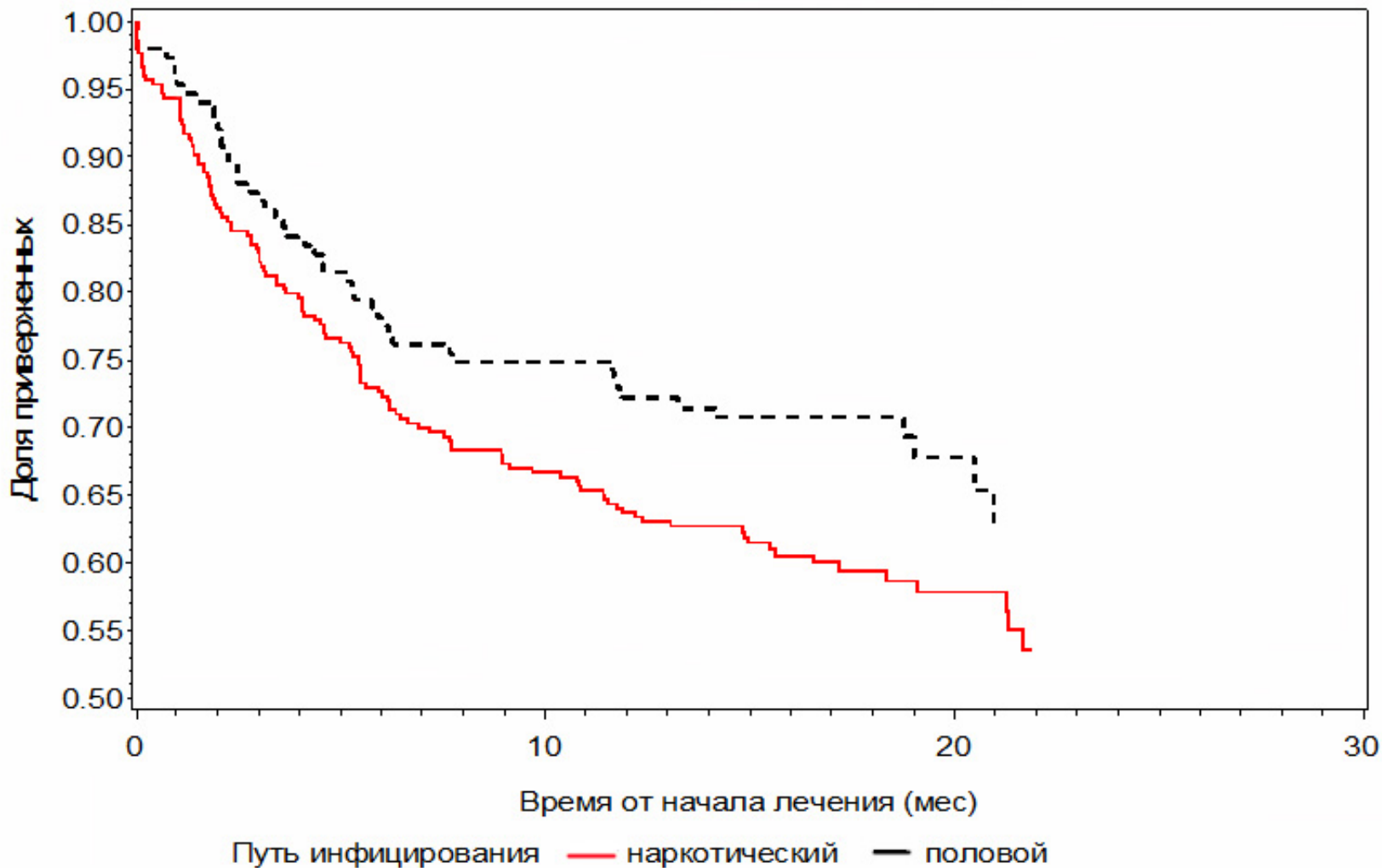
Причины прекращения ВААРТ больными с ВИЧ-инфекцией

За время наблюдения прием антиретровирусных препаратов прекратили 37,8% больных

Наиболее частые причины:

- Самостоятельное прерывание лечения - 29.0%
- Летальный исход – 8,9%

Удержание на терапии в зависимости от пути инфицирования



Неэффективность схем 2-й линии

- Тест на резистентность
- Схема резерва:
 - схема должна включать 2 или более препарата, к которым вирус остался чувствителен,
 - схемы, включающие препараты, активные даже против штаммов с частичной лекарственной устойчивостью
 - препараты из группы ННИОТ следует отменить сразу после обнаружения резистентности к одному из них (кроме этравирина)

Резервные схемы -

- Если возможно, следует добавить два новых активных препарата, например, энфувиртид и дарунавир.

(протоколы для Европейского региона ВОЗ)



- Лекарственные средства, которые могут быть использованы у пациентов с мультирезистентным штаммом ВИЧ

Энфувиртид (ENF)

Типранавир (TPV)

Дарунавир (DRV)

Маравирок (MVC)

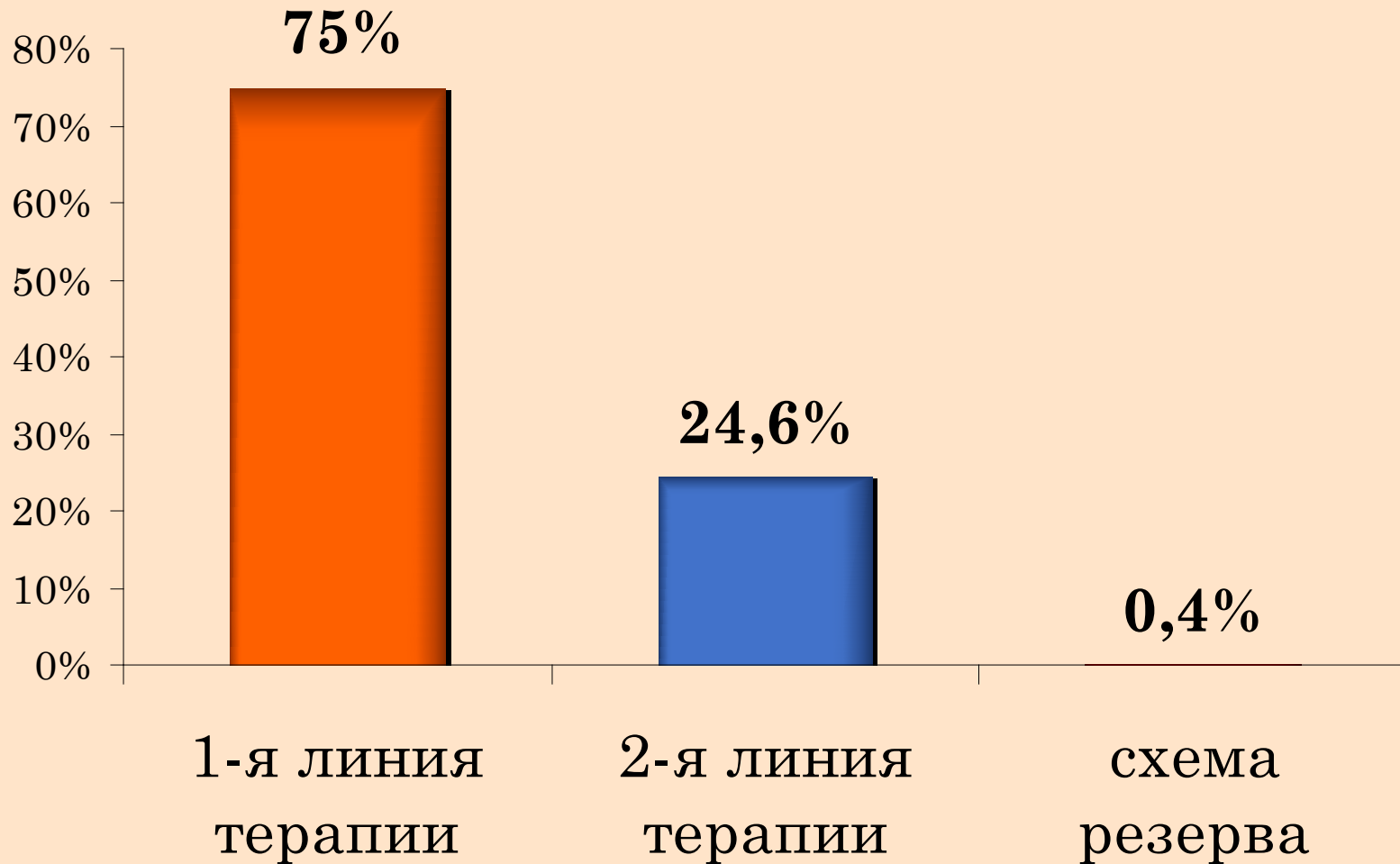
Ралтегравир (RAL)

Этравирин (ETV)

Возможные схемы АРВТ (3-я и последующие линии терапии)

- ❖ ИП/r (или ИП) + ННИОТ + 1-2 НИОТ
- ❖ 2 ИП/r +/- 1-2 НИОТ
- ❖ ENF (Фузеон) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами
- ❖ ИИ (ралтегравир) в сочетании с другими АРВП

Распределение ВИЧ-инфицированных больных по линиям ВААРТ





Проблемы современной АРВТ

- Токсичность и плохая переносимость
- Устойчивость вируса (случаи резистентности к препаратам 1-ряда; репликация высокорезистентных форм у больных при длительной терапии)
- Неполное подавление репликации ВИЧ и латентные резервуары вируса (ЦНС)



Заключение

- Для оптимизации приверженности больных к ВААРТ большое значение имеет предотвращение побочных эффектов, четкий мониторинг ВААРТ для своевременное распознавание потенциально серьезных осложнений, использование новых менее токсичных препаратов
- Прием наркотиков продолжает оставаться основным фактором риска прекращения терапии у ВИЧ-инфицированных больных
- Позднее выявление и позднее обращение за медицинской помощью, является неблагоприятным фактором, влияющим на результат исхода лечения



Заключение

- Внедрение новых антиретровирусных препаратов и классов препаратов расширят возможности терапии особенно для ранее леченных пациентов
- Эффективность новых препаратов меняется в зависимости от их использования: в качестве начальной терапии, терапии 2-го ряда, резервных или альтернативных схем

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ