



Начало АРТ: Когда начинать? Схемы АРТ. Какие препараты следует включить в перечень для начальной АРТ. Мониторинг лечения.

Спикер: Светлана Николаевна Антоняк,

научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и ВИЧ/СПИДа Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

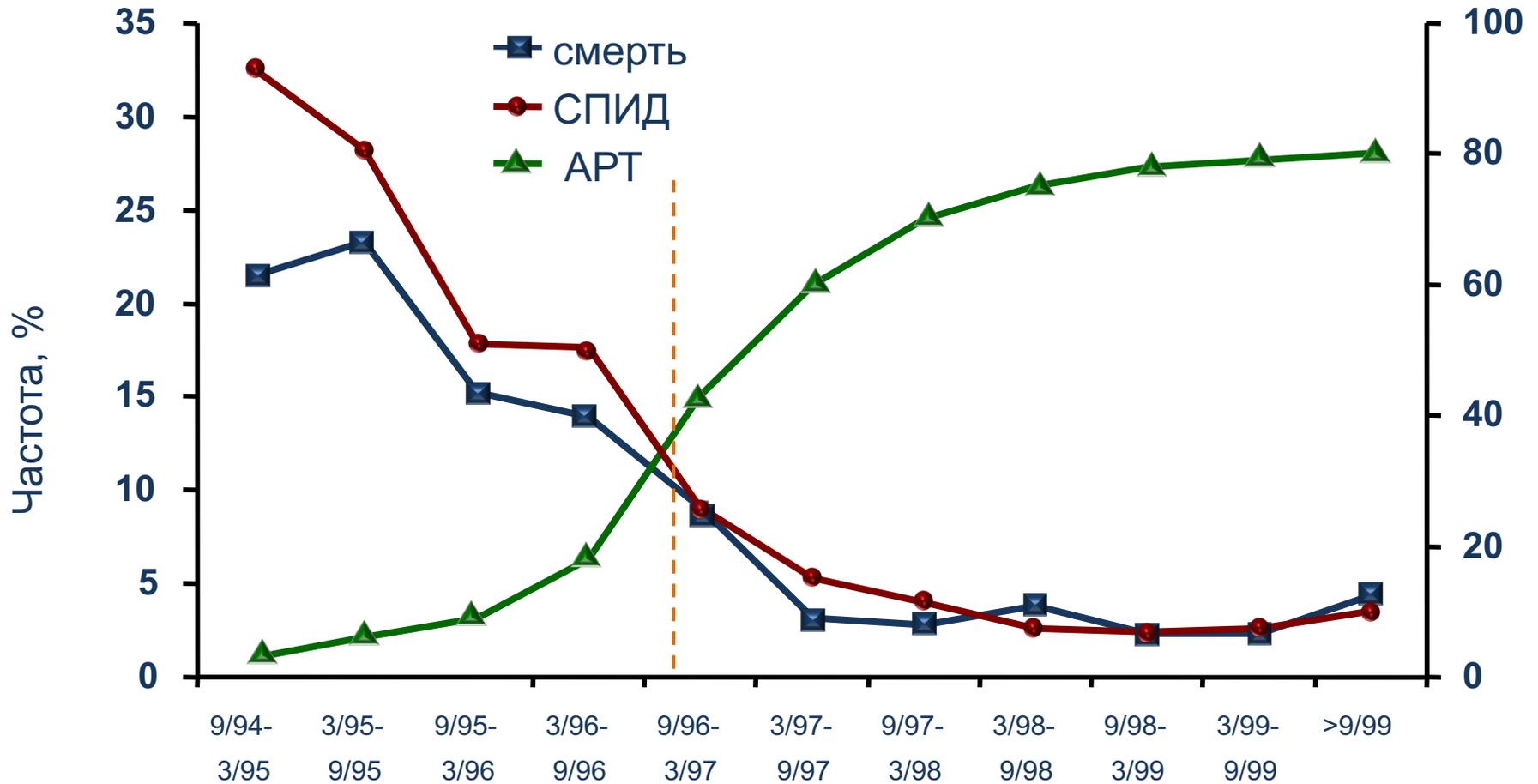
Вопросы для рассмотрения

- Цели АРТ
- Начало АРТ, независимо от количества клеток CD4
- Преимущества ИНИ и роль долутегравира как ключевого АРВ-препарата в сочетании с TDF/FTC (FTC может быть заменен на 3ТС) в начальной схеме АРТ
- Стандартные схемы начальной АРТ
- Кратко о мониторинге начальной АРТ

Цели АРТ

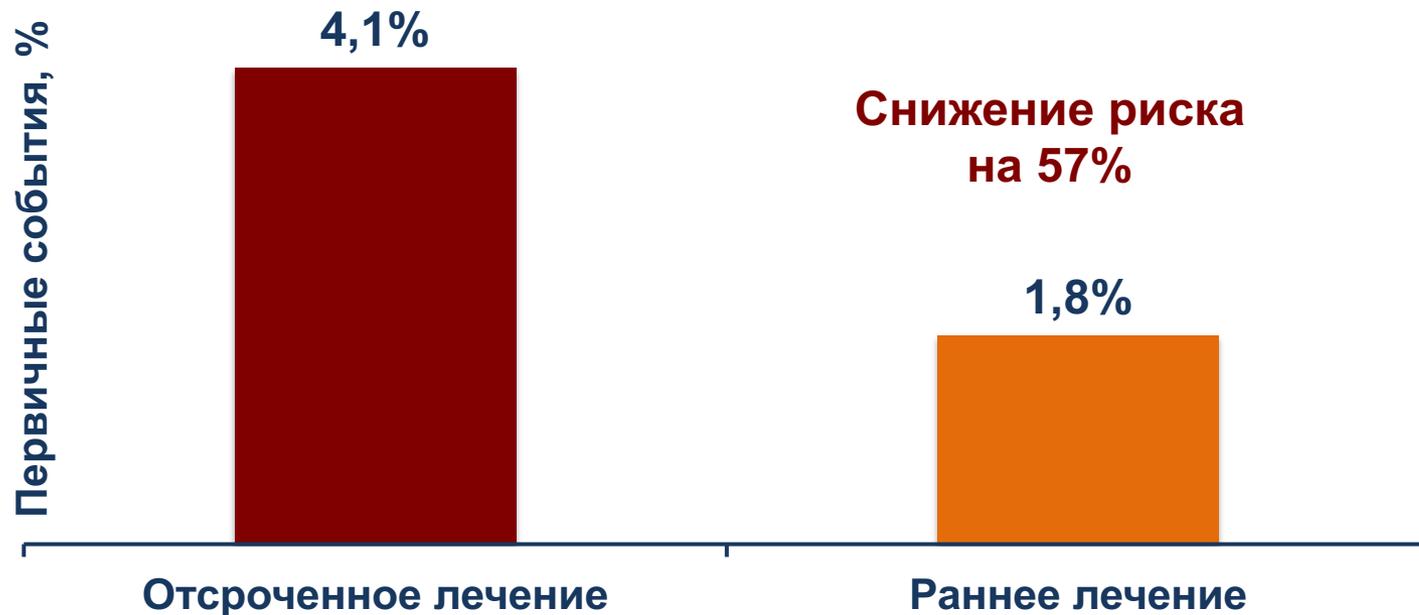
- **Вирусологическая:** максимальное подавление репликации ВИЧ (ВН)
- **Иммунологическая:** защита и восстановление иммунной системы, с целью
 - предотвратить прогрессию ВИЧ-инфекции и
 - предотвратить оппортунистические инфекции
- **Клиническая:** снижение заболеваемости и смертности, связанной с ВИЧ
 - от СПИД-индикаторных заболеваний
 - от не СПИД заболеваний и состояний
- **Эпидемиологическая:** снижение частоты передачи ВИЧ
- **Социальная:** сохранение и улучшение качества жизни, снижение заболеваемости и смертности, увеличение продолжительности жизни

Клинические эффекты ВААРТ



Исследование START: результаты раннего начала АРТ

Риск развития СПИДа,
серьезных не-СПИД-состояний или смерти



“Комбинированную антиретровирусную терапию (АРТ) следует рекомендовать всем ВИЧ-позитивным людям, независимо от количества CD4.”

Результаты и практическое значение исследования START



Jens Lundgren at IAS 2015.

<http://www.aidsmap.com/START-trial-provides-definitive-evidence-of-the-benefits-of-early-HIV-treatment/page/2986272/>

Профессор Иенс Лундгрэн
(Копенгагенский Университет)

Полученные данные «...очевидно означают необходимость в проведении АРТ для всех инфицированных ВИЧ пациентов, независимо от количества CD4 лимфоцитов».

- Принимая во внимание результаты исследований, продемонстрировавших снижение риска передачи ВИЧ половым путем, благодаря АРТ, результаты исследования START демонстрируют администраторам, врачам и ВИЧ-позитивным пациентам данные, свидетельствующие в пользу раннего начала АРТ.*

Когда начинать: Международные руководства пришли к согласию

Когда начинать АРТ, по популяциям	EACS 2016 ^[1]	DHHS 2016 ^[2]	GeSIDA 2016 ^[3]	BHIVA 2015 ^[4]	IAS-USA 2016 ^[5]
СПИД или симптоматическая ВИЧ-инфекция	Да	Да	Да	Да	Да
Количество CD4+ < 200 клеток/мм ³	Да	Да	Да	Да	Да
Количество CD4+ 200-350 клеток/мм ³	Да	Да	Да	Да	Да
Количество CD4+ 350-500 клеток/мм ³	Да	Да	Да	Да	Да
Количество CD4+ > 500 клеток/мм ³	Да	Да	Да	Да	Да

1. EACS Guidelines v8.1. October 2016.
2. DHHS Guidelines. July 2016.
3. GeSIDA Guidelines. January 2016.
4. BHIVA Guidelines. 2016 Interim Update.
5. Günthard HF, et al. JAMA. 2016;316:191-210.

Изменения в клиническом Протоколе (Украина, 2015): Когда начинать АРТ ¹

- АРТ рекомендована всем людям с ВИЧ-инфекцией с целью снижения риска прогрессирования заболевания и профилактики передачи ВИЧ, независимо от количества CD4 – лимфоцитов
- Раннее начало АРТ клинически целесообразно и экономически обосновано как в странах с высоким, так и в странах с низким и средним уровнем экономических ресурсов

Клинический протокол антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции взрослых и подростков (третье издание, переработанное и дополненное), утвержден Приказом МЗ Украины от 12.07.10 № 551

Изменения к Клиническому протоколу антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции взрослых и подростков, утверждены Приказом МЗ Украины от 22.12.2015 № 887.

Когда начинать АРТ ²

Вопрос: Нужна ли приоритезация?

Начинать АРТ как можно быстрее

Количество CD4 \leq 500 клеток/мкл

Начинать АРТ как можно быстрее, независимо от количества CD4, если

- беременность
- клинические стадии IV, III ВИЧ-инфекции, включая ТБ (ВОЗ, 2006, пересмотренная)
- гепатит В/ВИЧ
- гепатит С/ВИЧ
- ВИЧ-нефропатия
- тяжелые неврологические и/или нейрокогнитивные нарушения
- злокачественные новообразования ВИЧ и не-ВИЧ-ассоциированные
- ВИЧ+ пациентам с высоким риском передачи ВИЧ вследствие особенностей жизни (пребывание в серодискордантной паре, с целью снижения передачи ВИЧ при сексуальных контактах)
- ВИЧ+ пациентам из других групп риска передачи ВИЧ

Важно подчеркнуть НЕОБХОДИМОСТЬ КАК МОЖНО БОЛЕЕ РАННЕГО НАЧАЛА АРТ ВСЕМ, НЕЗАВИСИМО ОТ КОЛИЧЕСТВА CD4

Возможно, указать, что «чем ниже CD4, тем быстрее необходимо назначить АРТ; при этом начинать АРТ как можно раньше после выявления и диагностики ВИЧ-инфекции важно для всех пациентов».

Выбор 2 НИОТ в схемах АРТ первого ряда

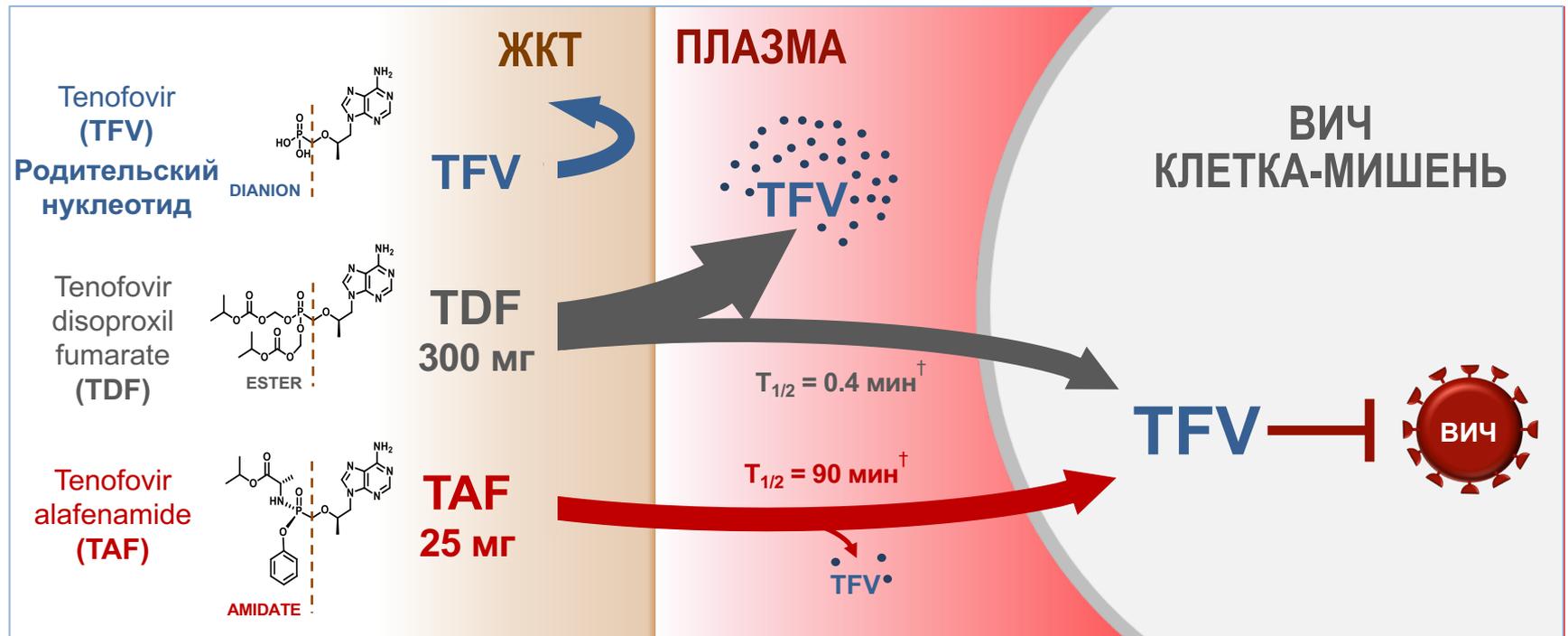
Основная рекомендованная комбинация НИОТ

- комбинация TDF/FTC (или TDF+ЗТС) – комбинация выбора, как нуклеозидно/нуклеотидная основа схемы АРТ

Альтернативная комбинация НИОТ

- комбинацию ABC/ЗТС возможно назначать пациентам с отрицательным результатом исследования HLA-B*5701 и с осторожностью использовать у пациентов с ВН ВИЧ выше 100 000 копий/мл и/или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний
- комбинация AZT/ЗТС вызывает больше ранних побочных реакций (тошнота, анемия, нейтропения), через несколько лет приема способна привести к липодистрофии

Тенофовир Алафенамид (ТАФ): новый про-препарат тенофовира



- Снижение уровней TFV в плазме на 91% минимизирует влияние на почки и кости при сохранении высокой активности для супрессии ВИЧ

$^\dagger T_{1/2}$ основывается на данных плазмы *in vitro*

1. Lee W et. *Antimicrob Agents Chemo* 2005;49(5):1898-1906.
2. Birkus G et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2007;51(2):543-550.
3. Babusis D, et al. *Mol Pharm* 2013;10(2):459-66
4. Ruane P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:449-5
5. Sax P, et al. *JAIDS* 2014. 2014;67(1):52-8. 6. Sax P, et al. *Lancet* 2015;385:2606-15.

Эволюция и будущее ART

?????



Монотерапия ZDV

ZDV/3TC



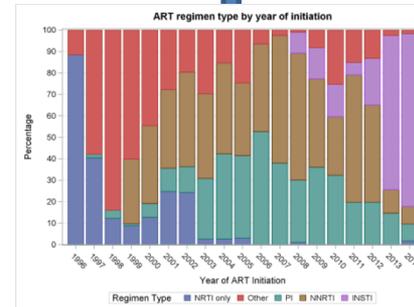
БААРТ



“Режимы одной таблетки”

Инъекционные препараты длительного действия?

Эра Интегразы



Выявление ВИЧ-1



1983

1987

1995

1996

2006

2012-13

2017

2020

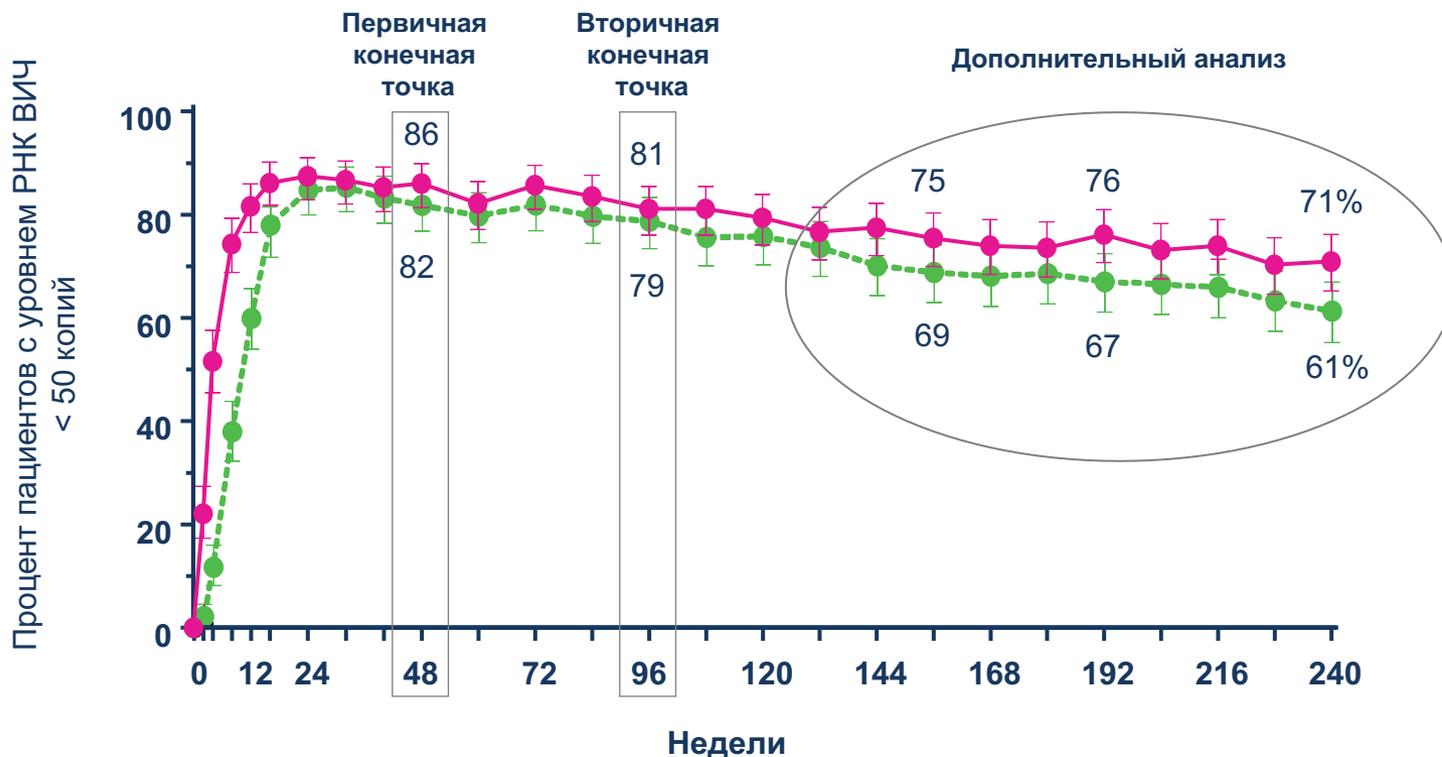
Ингибиторы интегразы (Ии=ИНИ=ИПЦИ) ¹

- новый класс АРВ препаратов
- механизм действия: ингибируют интегразу ВИЧ, препятствуют инкорпорации или «интеграции» провирусной ДНК в ДНК хозяина
- применяются в схемах начальной АРТ, обычно в комбинации с НИОТ: обычно **1 ИНИ +2 НИОТ**
- в настоящее время одобрено 3 препарата:
 - долутегравир (DLG), ралтегравир (RAL), элвитегравир (EVG) – все три ИНИ зарегистрированы в Украине
 - RAL и DLG не требуют бустирования,
 - EVG буструется кобицистатом (COBI=c) – в Украине зарегистрирован в виде EVG/c/TAF/FTC

Ингибиторы интегразы (Ии=ИНИ=ИПЦИ) ²

- ИНИ обладают низкой токсичностью
- применяются для лечения пациентов с:
 - ВИЧ-1 и ВИЧ-2
 - Активной репликацией
 - Дозировка DLG: 50 мг 1 раз в сутки
 - Дозировка RAL: 400 мг 2 раза в сутки или 1200 мг 1 раз в сутки (только для наивных)
 - 1 таблетка/в сут. (FDC): EVG150 мг/с 150 мг/TAF10мг/FTC 200 мг
 - DLG и RAL *можно* сочетать с рифампицином при одновременном лечении ТБ, но суточную дозу ИНИ при этом необходимо удвоить и применять двухкратный прием в сутки
 - EVG/с/TAF/FTC *нельзя* сочетать с рифампицином

STARTMRK: к 240 неделе процент пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в группе RAL –71% в группе EFV – 61,3% (95% ДИ)

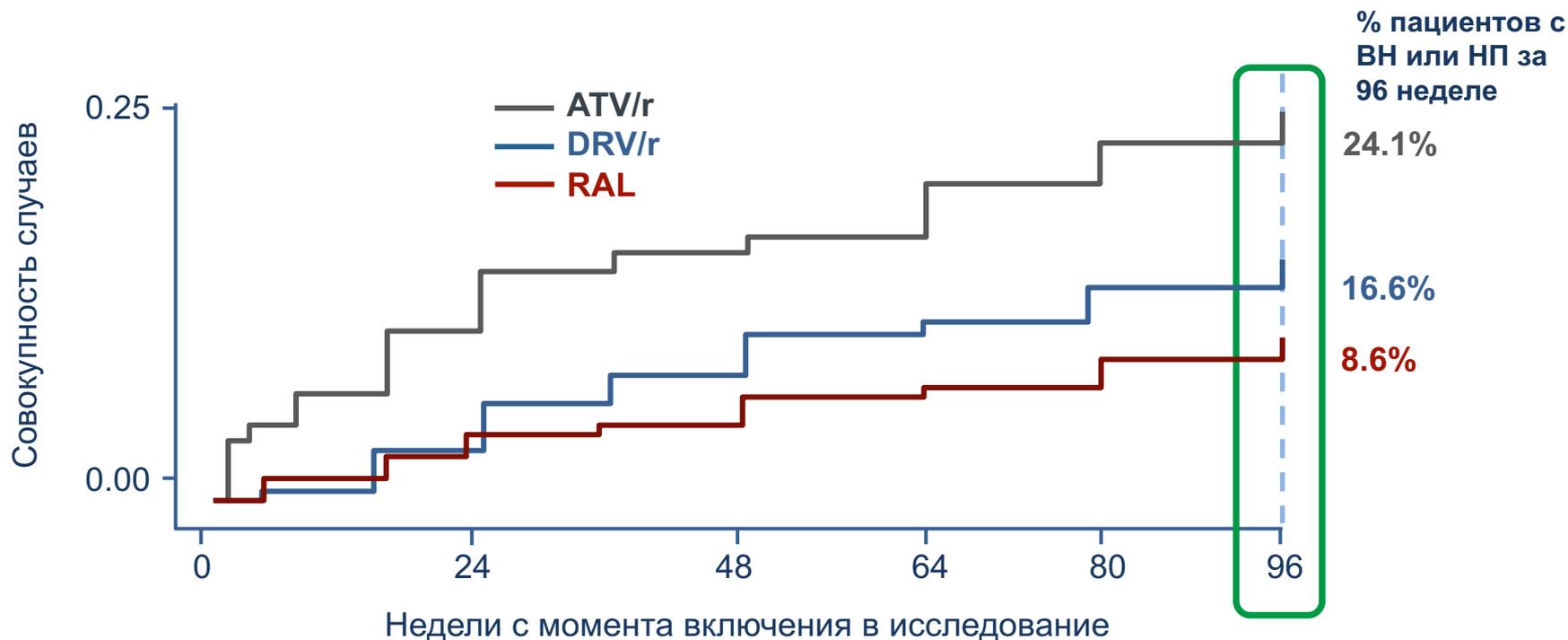


Количество участвовавших пациентов

● RAL 400 мг 2 р/сут	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
● EFV 600 мг на ночь	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

ACTG 5257: RAL превосходит DRV/r и ATV/r

DRV/r превосходит ATV/r (реже неудача вирусологическая/переносимости)



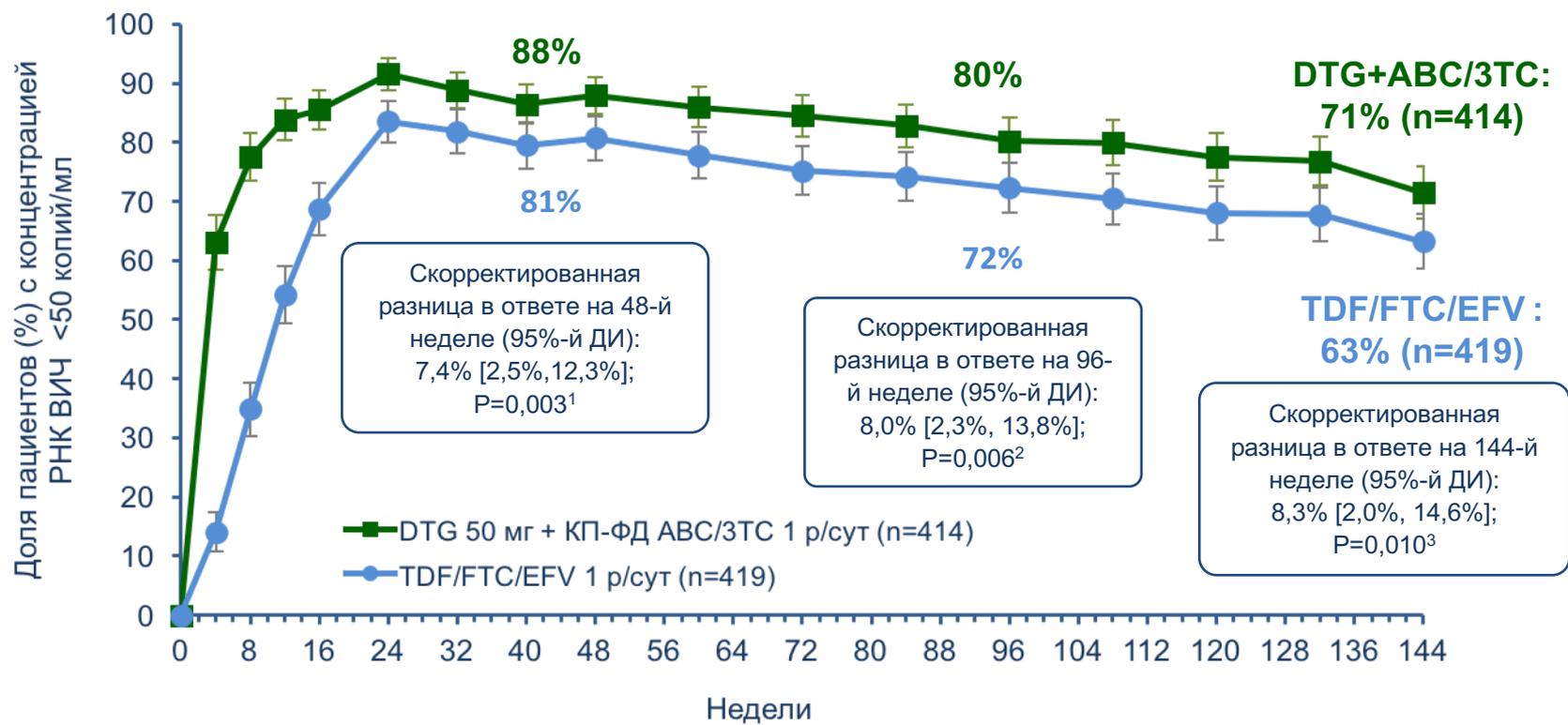
Пациенты, у которых оценивался риск, *n*

ATV/r	605	536	494	427
RAL	603	574	545	511
DRV/r	601	559	520	470

ВН – вирусологическая неудача
НП – неудача переносимости

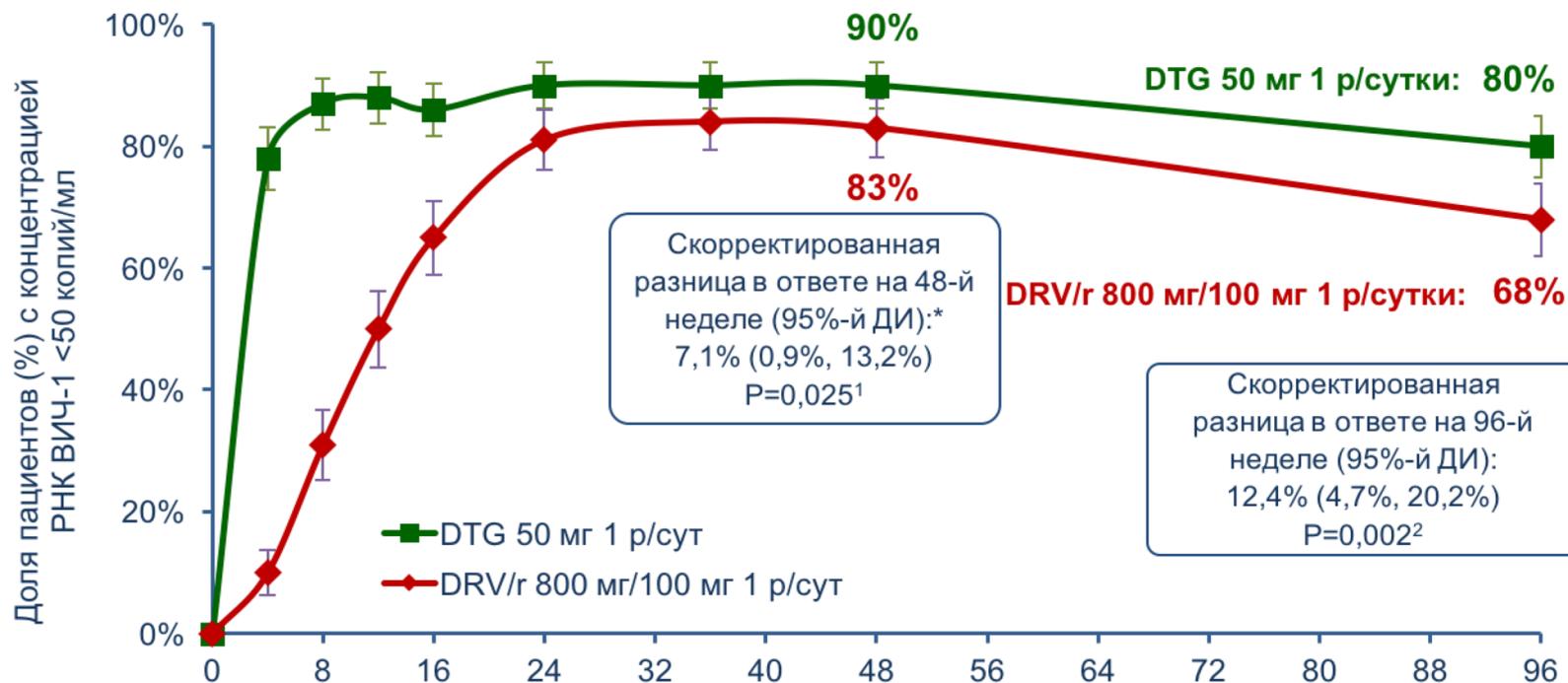
SINGLE: режим АРТ на основе долутегравира превосходит по эффективности TDF/FTC/EFV

- Режим DTG + ABC/3TC показал статистически значимое превосходство по сравнению с режимом EFV/TDF/FTC¹ на 48, 96 и 144 неделе исследования
- У пациентов в группе DTG быстрее достигался вирусологический ответ, чем у пациентов, получавших EFV/TDF/FTC (28 vs 84 дней; $p < 0,001$)²



1. По материалам Walmsley *et al. N Engl J Med* 2013; 369:1807–18
2. По материалам Walmsley *et al.* Постер представлен на: 21-й CROI 2014. Постер 543;
3. По материалам Parra *et al.* Представлено на: 54-й ICAAC 2014. H-647a

FLAMINGO: режим АРТ на основе долутегравира превосходит по эффективности комбинацию DRV/r + 2 НИОТ



* Скорректированная разница (DTG - DRV/r) на основе стратифицированного анализа Кохрана-Мантеля-Гензеля с поправкой на исходный уровень РНК ВИЧ-1 и фоновую комбинацию НИОТ

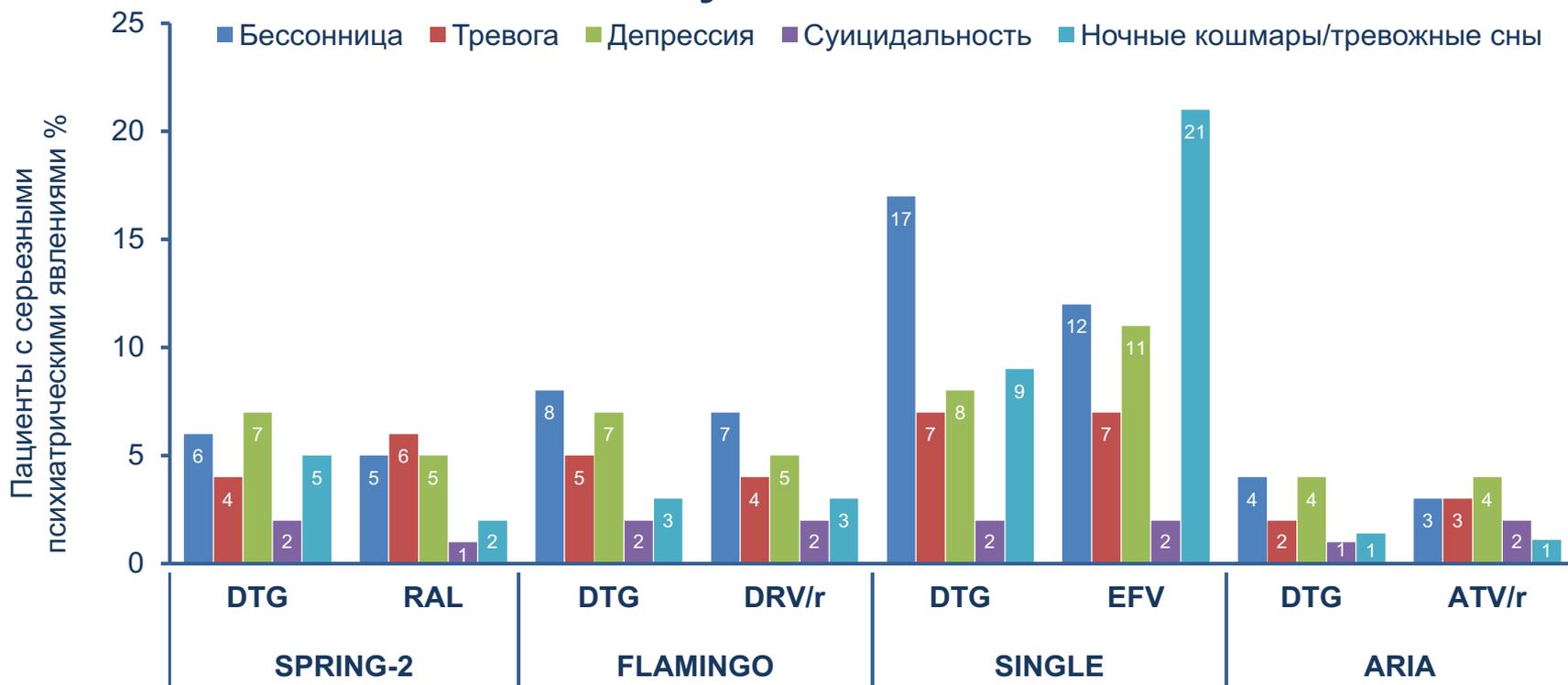
Особенности режима АРТ: DTG+TDF/FTC



- Высокая противовирусная активность
- Безопасность и хорошая переносимость
- Простой режим дозирования: долутегравир 50мг, 1 табл. 1 раз в сутки + комбинация TDF/FTC 300мг/200 мг, 1 табл. 1 раз в сутки
- В НИОТ-основе схемы АРТ вместо 1 табл. комбинация TDF/FTC 300мг/200 мг можно использовать 1 табл. TDF 300 мг + 1 табл. FTC 150 мг
- Отсутствие ограничений по приему пищи и жидкости
- Высокий барьер к антиретровирусной резистентности
- Низкая вариабельность ФК и мало нежелательных лекарственных взаимодействий

Соотношение пациентов с серьезными психиатрическими явлениями,

фаза III/IIIb клинических испытаний DTG у взрослых, ранее не получавших АРТ



- В анализе принимали участие 2 634 человека, включая 1 315 человек, получающих лечение DTG

Неожиданно высокий уровень непереносимости долутегравира в условиях реальной жизни

- **Цель:** Проанализировать опыт применения DTG в большой популяции пациентов
- **Дизайн:** Ретроспективный анализ всех пациентов в Нидерландах, которые получали DTG с момента его лицензирования (N = 387)

Ключевые результаты	Общее количество (N = 387)	Наивные (N = 65)	Не-наивные (N = 322)
DTG прервали, всего	62/387 (16%)	13/65 (20%)	49 (15.2%)
DTG прервали, женщины	5/44 (11.4%)	3/8 (37.5%)	2/36 (5.6%)
Медиана DTG, дней	78	81	75
DTG отдельно	24/156(15.4%)	1/15 (6.7%)	23/141 (16.3%)
DTG в КФД	38/231 (16.6%)	12/50 (24%)	26/181 (14.4%)

Ключевое послание: В условиях реальной жизни, существенная доля пациентов (выше, чем в клинических исследованиях) неожиданно прерывали лечение DTG.

В руководствах DHHS и EACS ингибиторы интегразы составляют большинство рекомендуемых ключевых препаратов для применения в режимах первой линии (2016)



DHHS = Министерство здравоохранения и социальных служб США; DRV/r = дарунавир/ритонавир; EACS = Европейское клиническое общество по изучению СПИД а; ННИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП = ингибитор протеазы; RPV = рилпивирин

1. Экспертная группа по созданию руководств по антиретровирусной терапии у взрослых и подростков. Руководства по применению антиретровирусных препаратов у инфицированных ВИЧ-1 взрослых и подростков. Министерство здравоохранения и социальных служб. Июль 2016 г..
2. Европейское клиническое общество по изучению СПИДа. Руководства. Версия 8.1. Октябрь 2016 г.

Изменения ¹: рекомендованные схемы начальной АРТ для наивных пациентов в Украине

Рекомендованные схемы начальной АРТ для большинства пациентов, начинающих лечение впервые в жизни

2 НИОТ

- тенофовир/эмтрицитабин или
- тенофовир + ламивудин

плюс третий препарат: 1 ИНИ

ИНИ

- долутегравир

Изменения ²: альтернативные и допустимые схемы начальной АРТ для наивных пациентов

Схемы начальной АРТ для пациентов, начинающих лечение впервые в жизни, в зависимости от клинической ситуации

2 НИОТ

- абакавир/ламивудин (при HLA-B*5701 негатив.)

третий препарат

ИНИ

- ралтегравир
- элвитегравир/СОВІ в форме EVG/с/TAF/FTC

ННИОТ

- эфавиренз
- рилпивирин

ИП/усиленный

- атазанавир/ритонавир
- лопинавир/ритонавир (в НИОТ- «щадящих»)

Изменения ³: допустимые схемы начальной АРТ для наивных пациентов

Допустимые схемы начальной АРТ для пациентов, начинающих лечение впервые в жизни, в зависимости от клинической ситуации

НИОТ «щадящие» схемы АРТ для пациентов, которым по объективным причинам невозможно назначить TDF, TAF, ABC например, при ХПН

ИП/усилен. + 3ТС

- LPV/r + 3ТС

ИП/усилен. + RAL

- DRV/r + RAL, если ВН < 100 000 копий/мл

Рекомендованные схемы для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ (EACS, октябрь 2016)

Режим	Дозировка	Ограничения приема пищи	Предостережения
2 НИОТ + ИНИ			
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 мг, 1 таб. 1р/сутки	Нет	<p>Антациды или мультивитамины, содержащие Al/Ca/Mg, следует принимать отдельно (минимум через 2 часа после или за 6 часов до приема АРТ). DTG 50 мг в сочетании с рифампицином принимать 2р/сутки.</p>
TAF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 мг, 1 таб. 1р/сут. + DTG 50 мг, 1 таб. 1р/сут.	Нет	
TDF/FTC + DTG	TDF/FTC 300/200 мг, 1 таб. 1р/сут. + DTG 50 мг, 1 таб. 1р/сут.	Нет	
TAF/FTC/EVG/c	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 мг, 1 таб. 1р/сутки	С едой	<p>Антациды или мультивитамины, содержащие Al/Ca/Mg, следует принимать отдельно (минимум через 2 часа после или за 6 часов до приема АРТ).</p>
TDF/FTC/EVG/c	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 мг, 1 таб. 1р/сутки	С едой	
TAF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 мг, 1 таб. 1р/сут. + RAL 400 мг, 1 таб. 2р/сут.	Нет	<p>Не рекомендовано назначение совместно с антацидами, содержащими Al или Mg. RAL 400мг или 800мг в сочетании с рифампицином принимать 2р/сутки.</p>
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC 300/200 мг, 1 таб. 1р/сут. + RAL 400 мг, 1 таб. 2р/сут.	Нет	

Poster Sessions – Abstract P052

The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects

Zong Jian ¹, Borland Julie ², Jerva Fred ², Wynne Brian ³, Choukour Mike ⁴, Song Ivy ¹

¹ Clinical Pharmacology Modeling & Simulation, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ² CPSSO, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ³ Infectious Disease MDD, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ⁴ Biostatistics, Parexel, Sarasota, FL, USA.

Conclusions: Co-administration of DTG and metformin was well tolerated, yet significantly increased metformin plasma exposure; effects were DTG dose dependent. Though metformin has a wide therapeutic index and alone is not associated with hypoglycemia, close monitoring is recommended when co-administering metformin and DTG. Dose adjustments of metformin may be considered.

Table 1. Statistical comparison of metformin PK parameters with and without dolutegravir

Plasma Metformin PK Parameter	GLS mean		GLS mean ratio (90% CI)
	Metformin Alone (Period 1)	Metformin+DTG (Period 2)	Metformin+DTG vs. Metformin Alone
Cohort 1 (DTG 50 mg QD)	n = 15	n = 14	
C _{max} (µg/mL)	0.932	1.55	1.66 (1.53, 1.81)
AUC(0-τ) (hr*µg/mL)	6.83	12.2	1.79 (1.65, 1.93)
Cohort 2 (DTG 50 mg BID)	n = 15	n = 14	
C _{max} (µg/mL)	0.845	1.878	2.11 (1.91, 2.33)
AUC(0-τ) (hr*µg/mL)	6.49	15.9	2.45 (2.25, 2.66)

Кратко о мониторинге начальной АРТ

- При первичном обследовании перед началом АРТ обязательно: креатинин и расчет клиренса креатинина
 - если < 50 мл/мин, коррекция дозы TDF
- Мониторинг приверженности
- Определение CD4 (абс. кол-во для взрослых и желательно%) для оценки необходимости профилактики ОИ
- Исследование ВН ВИЧ перед АРТ (желательно) и через 6 месяцев после начала АРТ (обязательно)
 - При неопределимой ВН – мониторинг ВН каждые 6 мес. на протяжении 2-ух лет
 - При определимом уровне ВН – усилия по оценке и улучшению приверженности и повторно исследование ВН ВИЧ через 12 недель

Необходима ли смена схемы АРТ, если она уже не является предпочтительным/рекомендованным вариантом?

- Если пациент с ВИЧ-инфекцией принимает стандартную схему АРТ, которая больше не является предпочтительным вариантом, и при этом
 - нет признаков вирусологической неэффективности (т.е. ВН неопределима ≤ 50 копий/мл = вирусная супрессия);
 - пациент хорошо переносит схему АРТ,
- **В изменении схемы АРТ нет необходимости**
- Как правило, целесообразно продолжать эффективную и хорошо переносимую схему АРТ
- *О том, когда и как (правила) переключать пациентов с вирусной супрессией на предпочтительный режим АРТ – отдельный разговор*

Ключевые положения

- Современным стандартом является начало АРТ всем пациентам с ВИЧ, независимо от количества клеток CD4 на основании доказательной базы пользы для пациента и для профилактики передачи ВИЧ
- Результатом эволюции АРТ стала стандартизация комбинированных схем лечения, и это явилось основой высокой активности терапии: все современные стандартные схемы АРТ высокоактивны
- Все клинические Протоколы включают ИНИ в схемах начальной АРТ на основании доказательной базы их высокой эффективности, лучшей переносимости, низкой частоты резистентности и небольшого числа нежелательных межлекарственных взаимодействий
- Всегда следует назначать стандартную схему АРТ, в соответствии с действующим Клиническим Протоколом

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua