



# Неудача АРТ

## Правила и рекомендации по смене схемы АРТ при неудаче 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

- Определение видов вирусологического ответа на АРТ
- Определение вирусологической неудачи АРТ
- Причины и факторы, которые могут привести к вирусологической неудаче АРТ
- Показания к смене схемы/режима АРТ при неудаче лечения
- Выбор новой схемы АРТ при неудаче лечения

# Основная цель АРТ: максимальное и долгосрочное подавление репликации ВИЧ (ВН)

- **снижение ВН до неопределимого уровня и стабильное удержание ВН ВИЧ на неопределимом уровне – лучший показатель эффективности АРТ (ВН – показатель ответа на лечение):**
  - снижение ВН на  $1-2 \log_{10}$  через 4 недели после начала АРТ
  - $< 50$  РНК ВИЧ копий/мл через 24 недели после начала АРТ и удержание «неопределимого» уровня ВН ВИЧ максимально длительно (годы)
- при максимальном подавлении репликации ВИЧ:
  - прекращается прогрессия ВИЧ-инфекции
  - минимизируется риск передачи ВИЧ
  - снижается число мутаций
  - предотвращается развитие лекарственной устойчивости ВИЧ = антиретровирусной резистентности

# Определение вирусной супрессии и вирусологически супрессивной АРТ

- **Вирусная супрессия** определяется количеством ВН РНК ВИЧ < 50 копий/мл ( = ниже порога чувствительности применяемых современных тест-систем = «неопределимая» ВН) в течение не менее 6 месяцев
- Стандартная схема АРТ должна обеспечивать максимальную и стабильную длительную вирусную супрессию ВИЧ = **вирусологически супрессивная схема АРТ**
- **Основная цель АРТ – максимальная и стабильная длительная вирусная супрессия ВИЧ**

# Определение видов вирусологического ответа на АРТ

- Подавление вирусной репликации = вирусная супрессия
- Вирусологическая неудача
- Неполный вирусологический ответ
- Вирусологический всплеск = «блип»
  - при «блипе» незначительное кратковременное повышение ВН выше порога чувствительности тест-системы, не более чем до 1 000 копий/мл (обычно ниже)
  - если это «блип», то при повторном исследовании ВН через 8 недель, ВН вновь должна уже быть «неопределимой»

# Вирусологическая неудача АРТ

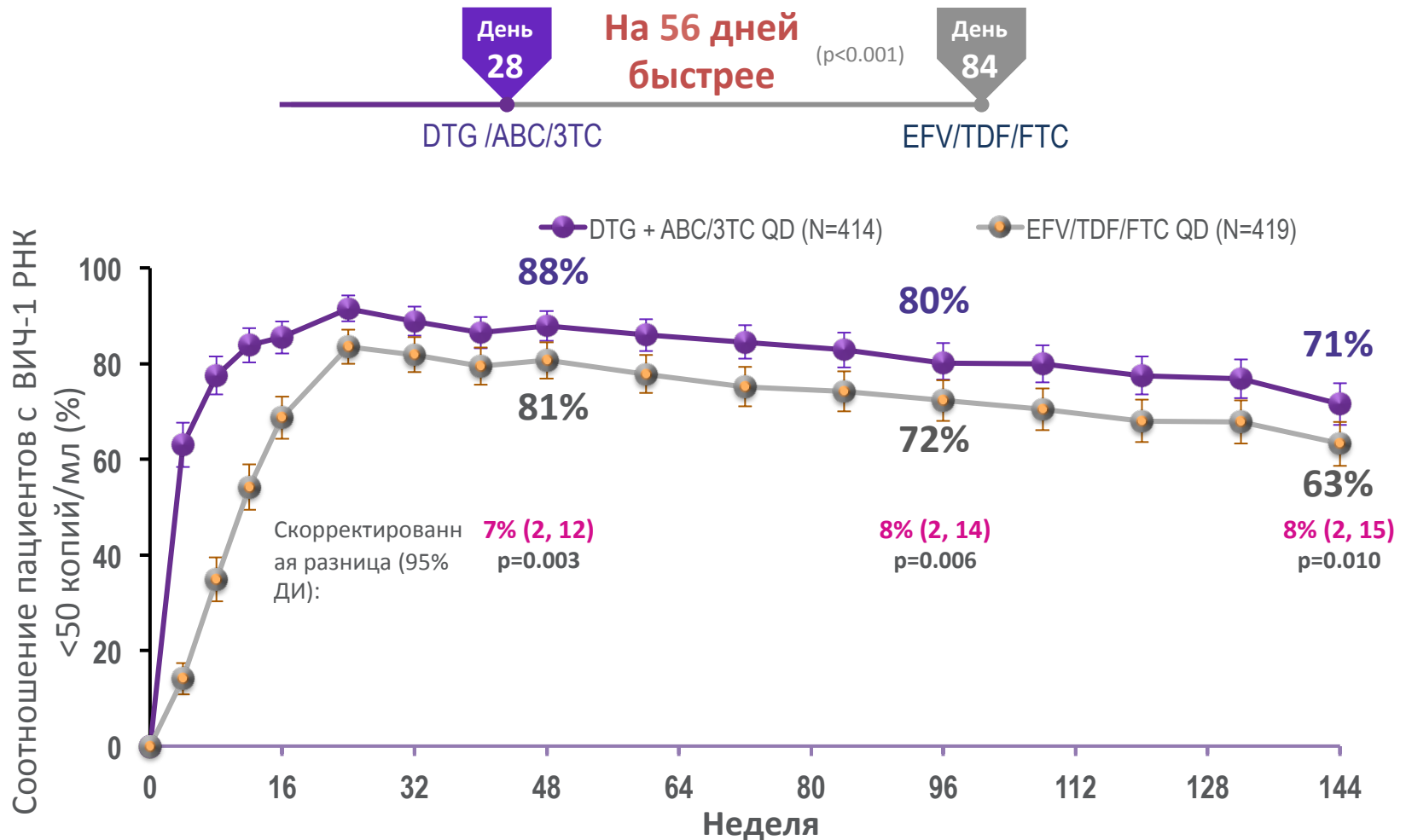
- **Вирусологическая неудача** – неспособность  
1) достичь или 2) сохранить подавление репликации  
ВИЧ на уровне ВН РНК < 200 копий/мл у пациента,  
продолжающего назначенную схему АРТ: начальную  
или модифицированную (измененную/замененную)

# Неполный вирусологический ответ

- **Неполный вирусологический ответ** – два последовательных результата определения уровня ВН РНК  $> 200$  копий/мл в плазме через 24 недели после начальной схемы АРТ у пациента, у которого еще не было документально подтвержденного подавления (супрессии) ВН на данной схеме АРТ
  - Базовый (исходный) уровень РНК ВИЧ может влиять на время появления ответа; для подавления уровней РНК ВИЧ некоторые схемы АРТ требуют больше времени, чем другие

# ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

Среднее время до вирусологической супрессии было меньше в группе DTG /ABC/ЗТС в сравнении с EFV/TDF/FTC





# Возвратная вирусемия и вирусологический всплеск

- **Возвратная вирусемия** – подтвержденный уровень ВН РНК > 200 копий/мл в плазме после (супрессии) ВН на данной схеме АРТ
- **Вирусологический всплеск** = «блип» – после (супрессии) ВН на данной схеме АРТ
  - одиночный случай незначительного кратковременного повышения ВН выше порога чувствительности тест-системы не более чем до 1 000 копий/мл (обычно ниже),
  - после которого происходит возврат к вирусологической супрессии (уровню ВН ВИЧ < 50 копий/мл = ниже порога чувствительности применяемых современных тест-систем)
  - если это «блип», то при повторном исследовании ВН через 8 недель, ВН вновь должна уже быть «неопределимой»

# Причины неудачи АРТ

- Недостаточное соблюдение режима лечения и непереносимость / токсичность ЛС – причина 28-40% случаев неудачи и прерывания приема схемы АРТ (по данным когортных исследований)
- Сопутствующие заболевания (активное употребление наркотиков, психиатрическое заболевание, нейрокогнитивный дефицит), которые могут влиять на соблюдение режима лечения, снижая приверженность
- Переданная антиретровирусная резистентность
- Приобретенная антиретровирусная резистентность ВИЧ
- Терапевтическая неудача предыдущей схемы (схем) АРТ, которая могла привести к АРВ резистентности
- Прерывание АРТ, в т.ч. вследствие нерегулярного обеспечения пациента необходимым спектром и количеством АРВ лекарственных средств

# Факторы, которые могут привести к неудаче АРТ <sup>1</sup>

- Наличие вируса с резистентностью (переданной или приобретенной)
- Предыдущая терапевтическая неудача, которая привела к резистентности
- Сниженная эффективность схемы АРТ вследствие предыдущего приема пациентом схемы (или схем) АРТ в отсутствие вирусной супрессии (например, функциональная монотерапия)
- Частичное несоблюдение режима приема схемы АРТ, пропуски приема препаратов
- Прерывание АРТ, в том числе и из-за нерегулярности поставок препаратов и отсутствия в УЗО необходимого пациенту спектра и количества АРВ препаратов
- Побочные реакции
- Ненадлежащая фармакокинетика и нежелательные межлекарственные взаимодействия с сопутствующими лекарственными средствами

# Факторы, которые могут привести к неудаче АРТ <sup>2</sup>

- Ненадлежащая вирусологическая мощность схемы АРТ
- Требования к диете и питанию
- Большой объем лекарственных средств для приема и/или частота приемов
- Ошибки врача в назначении
- Стоимость и доступность

# Общие рекомендации в случае вирусологической неудачи АРТ<sup>1</sup>:

- Оценить приверженность к лечению, переносимость, лекарственные взаимодействия
- Если возможно, провести исследования резистентности ВИЧ (если доступно, при ВН > 2 000 копий/мл в плазме на фоне приема текущей схемы АРТ)
- Оценить анамнез АРТ
- Определить терапевтические варианты для дальнейшего применения из активных, потенциально активных комбинаций АРВ-лекарственных препаратов (в соответствии с действующим Клиническим Протоколом)

## Общие рекомендации в случае вирусологической неудачи АРТ<sup>2</sup>:

- **Не следует** переключать пациента на новую схему АРТ немедленно (см. предыдущий слайд),
- **Но не следует** и затягивать продолжение неэффективной схемы АРТ при неудаче лечения, так как продолжение вирусологически неэффективной схемы АРТ сопровождается риском селекции новых мутаций резистентности, ограничивающих терапевтический выбор новых препаратов и схем АРТ в дальнейшем

# Иммунологическая неудача

- Неспособность достичь повышения количества клеток CD4 более чем на 50 клеток/мм<sup>3</sup> в течении первого года АРТ считается иммунологической неудачей
- Неудача лечения, подозреваемая на основе иммунологического показателя, **всегда должна быть подтверждена исследованием ВН** для решения вопроса, необходимо ли сменить схему АРТ
  - ВН ВИЧ «неопределима», это **не** неудача лечения!
    - ✓ Необходимо искать другие возможные причины угнетения функции костного мозга (ЛС, инфекции, новообразования), которые могли быть причиной низкого числа CD4
    - ✓ Следует продолжить использование текущей схемы АРТ

# Неудача АРТ, что делать?

- Если уровень ВН ВИЧ на фоне приема текущей схемы АРТ > 200 РНК копий/мл в плазме, это подтверждает неудачу лечения, предполагая проведение теста на резистентность (если доступно, при ВН > 2 000 копий/мл в плазме *на фоне приема текущей схемы АРТ*)
- Важно оценить приверженность пациента к лечению и нежелательные межлекарственные взаимодействия
- Если доступно, следующая схема АРТ основывается на результатах теста на резистентность
- При невозможности проведения теста на резистентность должна быть проведена эмпирическая смена режима АРТ (на основе действующего национального Клинического Протокола)



# Дифференциальная диагностика «определимой» ВН

- Неприверженность (пациент не принимает АРВ ЛС, не соблюдает режим приема)
- Неблагоприятные лекарственные взаимодействия (пациент принимает АРТ, но не достигаются необходимые уровни АРВ ЛС)
  - Всасывание в ЖКТ
  - Метаболизм в печени
- И плохая приверженность, и неблагоприятные лекарственные взаимодействия в итоге **приведут к резистентности**

# Резистентность ВИЧ

## (лекарственная устойчивость)

- Резистентность – снижение чувствительности вируса к лекарственным препаратам, в сравнении с диким (чувствительным к лекарству) типом вируса
- В основе развития резистентности лежат изменения в геноме ВИЧ (мутации), что влияет на цели (точки влияния) АРВ лекарственных средств

## Определяем причины неудачи, причины «определимой» ВН, выясняем, в чем заключается проблема

- Пробуем контролировать приверженность по меньшей мере 4 недели, чтобы оценить ее уровень, определить ее влияние
  - Практикуется ли какой-либо рискованный тип поведения, мешающий приверженности? Что еще?
- Ищем неблагоприятные лекарственные взаимодействия (например, RIF и NVP, RIF и LPV/rtv и др. )

# Подготовьте пациента к смене схемы

- Подумайте как помочь с приверженностью перед сменой схемы АРТ
- Рассмотрите возможные побочные реакции, чтобы активно бороться с ними, как с препятствиями к соблюдению режима приема
- Перед сменой режима, при неудаче лечения, прерывать АРТ **НЕ НАДО**

# Принципы выбора препаратов для новой схемы АРТ в случае неудачи лечения

- Устранить факторы, препятствующие адекватному ответу на текущую схему (несоблюдение режима терапии, неблагоприятные лекарственные взаимодействия, приводящие к изменению фармакокинетики и фармакодинамики)
- Не прерывать АРТ
- Если при повторном измерении ВН (через 12 недель уровень ВН > 200 РНК копий/мл ), следует сменить схему АРТ (не затягивать пребывание пациента на вирусологически неэффективной схеме АРТ)
- Включить в схему три (не менее двух) АРВ ЛС, обладающие активностью/потенциальной активностью против данной популяции ВИЧ, не ограничиваясь добавлением еще одного АРВ ЛС к неэффективной схеме АРТ

# Неудача схемы АРТ на основе ННИОТ

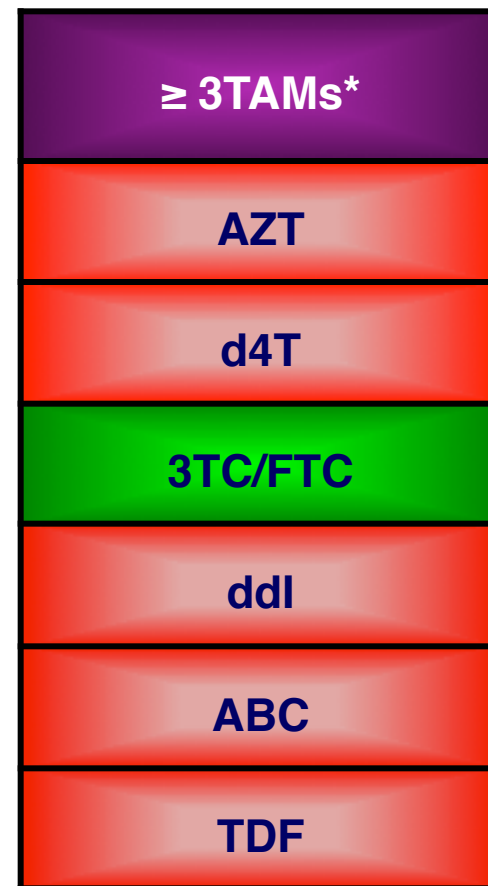
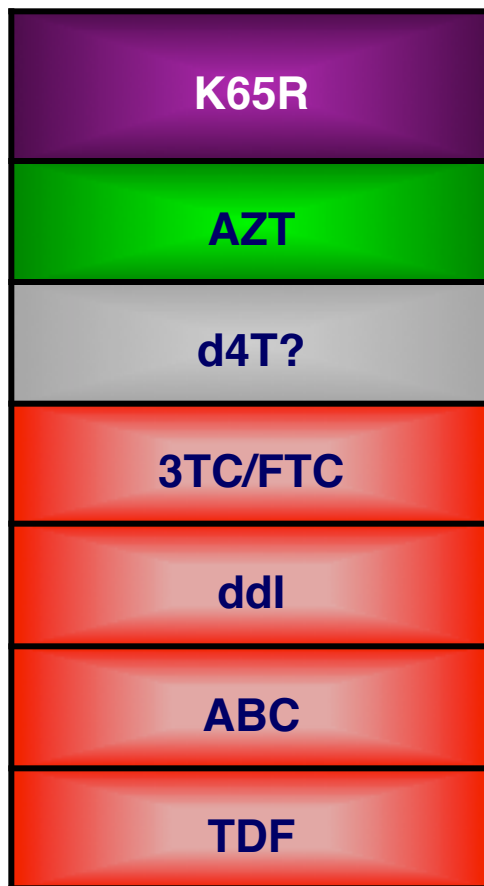
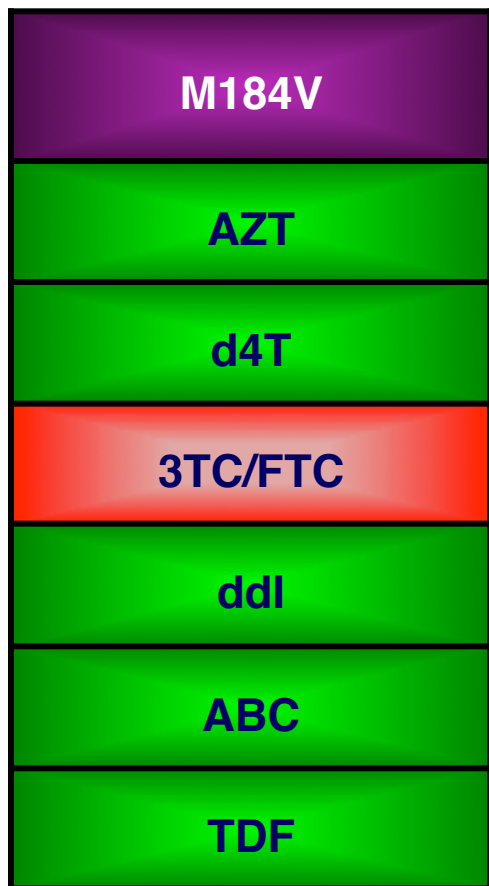
- В отличие от ИП, наличие одной или нескольких мутаций, ассоциированных с ННИОТ, приводит к перекрестной резистентности к эфавирензу и невирапину (ННИОТ первой генерации)
- Назначение ННИОТ второго поколения – этравирин у пациентов с анамнезом применения ННИОТ сопровождается повышением риска вирусологической неудачи лечения, а потому **не является целесообразным**
- **В случае неудачи лечения с применением схемы АРТ на основе ННИОТ (+ 2 НИОТ) рекомендуется назначение не менее одного активного препарата класса НИОТ в сочетании с усиленным ИП**

# Неудача схемы АРТ на основе ИП

У большинства пациентов, у которых наблюдается неудача схемы АРТ в составе 2 НИОТ и усиленного ИП, не обнаруживаются мутации резистентности к ИП

- **Может быть достаточно работы над приверженностью и побочными реакциями**
- **Возможный подход к смене схемы АРТ с усиленным ИП:**
  - Смена препаратов схемы с назначением двух новых НИОТ и нового усиленного ИП с более высоким барьером к резистентности
  - Смена НИОТ- препаратов схемы с назначением новых НИОТ («оптимизация НИОТ-основы») и оставить прежний усиленный ИП

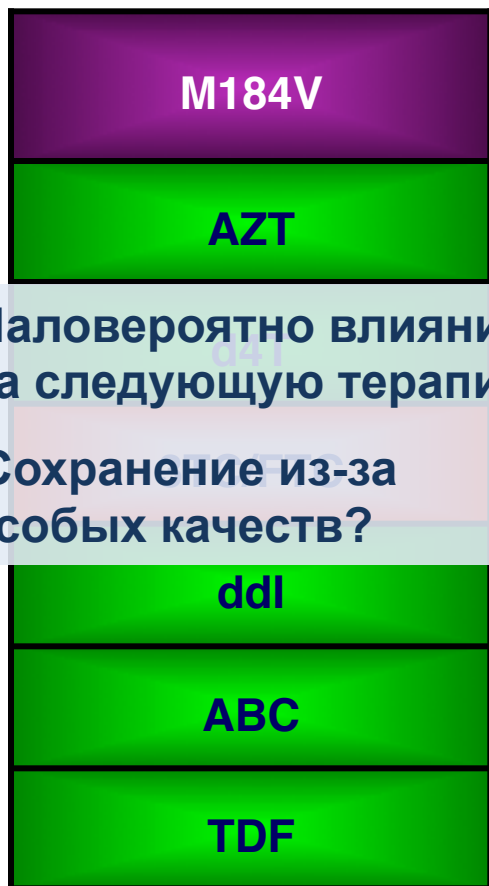
# Перекрестная резистентность к НИОТ



■ чувствительный    ■ резистентность/возможность резистентности



# Перекрестная резистентность к НИОТ



 чувствительный       резистентность/возможность резистентности

## Рекомендации относительно назначения новой схемы АРТ в случае неудачи лечения

- Следует **избегать** использования ННИОТ у пациентов с анамнезом лечения ННИОТ
- Выберите 1 активный, усиленный ритонавиром ИП
- Следует продолжить прием ЗТС или FTC, несмотря на известную, или возможную резистентность
- Выберите новые потенциально активные НИОТ на основе анамнеза лечения и/или результатов исследования резистентности ВИЧ
- При резистентности ко всем НИОТ рассмотрите режимы: ИНИ (ралтегравир, долутегравир) + ИП/rtv

## Рекомендации по эмпирическому назначению схем АРТ второго ряда в случае доказанной неудачи АРТ первого ряда <sup>(1)</sup>

Схема АРТ первого ряда, на основе ННИОТ	Соответствующая схема АРТ второго ряда
<b>ННИОТ</b>	<b>Усиленный ИП</b>
(EFV или NVP) + одна из комбинаций двух НИОТ, указанных ниже	LPV/rtv или другой усиленный ИП, например, ATV/rtv или DRV/rtv
<b>+ 2 НИОТ</b>	<b>+ см. ниже схемы для смены НИОТ</b>
TDF + FTC (или ЗТС <sup>1</sup> )	<b>основная:</b> AZT + ЗТС <sup>1, 2</sup> (или FTC) + TDF или
	<b>альтернативные:</b> AZT + ЗТС <sup>1, 2</sup> + ddl или AZT + ЗТС <sup>1, 2</sup> + ABC
AZT <sup>3</sup> (или d4T) <sup>3</sup> + ЗТС <sup>1</sup>	<b>основная :</b> TDF+ ЗТС <sup>1, 2</sup> ( $\pm$ AZT) <sup>2</sup> или
	<b>альтернативные :</b> ddl + ABC или ddl + ЗТС <sup>1, 2</sup>
ABC + ЗТС <sup>1</sup>	<b>основная :</b> ABC + ЗТС <sup>1, 2</sup> + AZT или
	<b>альтернативные :</b> AZT + ЗТС <sup>1, 2</sup> + ddl или AZT + ЗТС <sup>1, 2</sup> + TDF ( $\pm$ ABC)

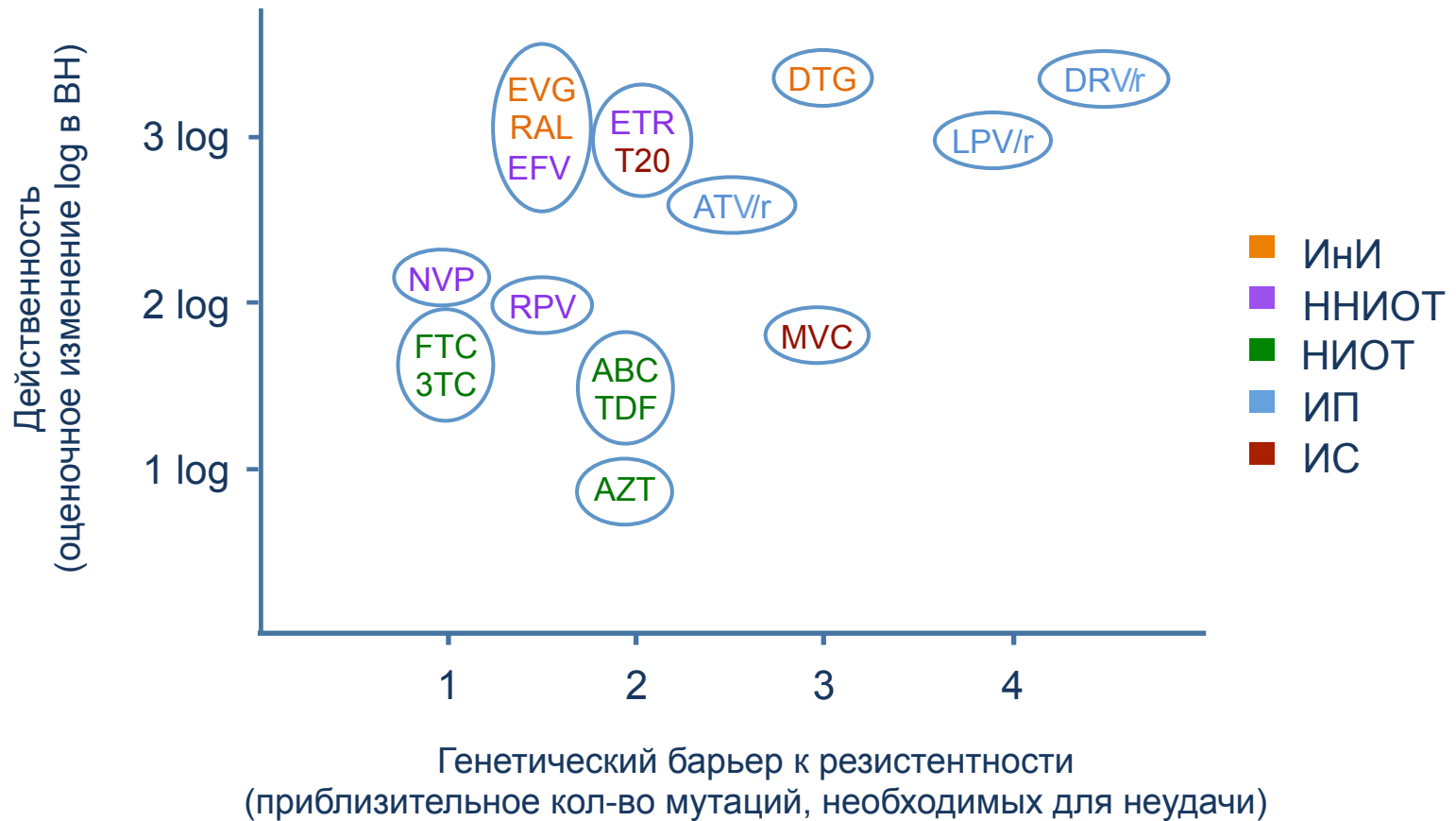
Адаптировано из: Клинический протокол антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции взрослых и подростков (третье издание, переработанное и дополненное), утвержден Приказом МЗ Украины от 12.07.10 № 551

## Рекомендации по эмпирическому назначению схем АРТ второго ряда в случае доказанной неудачи АРТ первого ряда <sup>(2)</sup>

Схема АРТ первого ряда, на основе ИП/rtv <sup>4</sup>	Соответствующая схема АРТ второго ряда
<b>ИП/rtv<sup>4</sup></b>	<b>новый ИП/rtv<sup>4</sup></b>
LPV/rtv + одна из комбинаций двух НИОТ, указанных ниже	<b>основная :</b> DRV/rtv <b>альтернативные :</b> LPV/rtv
ATV/rtv + одна из комбинаций двух НИОТ, указанных ниже	<b>основная :</b> DRV/rtv <b>альтернативные :</b> LPV/rtv
<b>+ 2 НИОТ</b>	<b>+ см. ниже схемы для смены НИОТ</b>
TDF + FTC (или ЗТС <sup>1</sup> )	<b>основная :</b> AZT + ЗТС <sup>1,2</sup> (или FTC) + TDF или <b>альтернативные :</b> AZT + ЗТС <sup>1,2</sup> + ddl или AZT + ЗТС <sup>1,2</sup> + ABC
AZT (или d4T) + ЗТС <sup>1</sup>	<b>основная :</b> TDF+ ЗТС <sup>1,2</sup> (±AZT) <sup>2</sup> или <b>альтернативные :</b> ddl + ABC или ddl + ЗТС <sup>1,2</sup>
ABC + ЗТС	<b>основная :</b> ABC + ЗТС <sup>1,2</sup> + AZT или <b>альтернативные :</b> AZT + ЗТС <sup>1,2</sup> + ddl или AZT + ЗТС <sup>1,2</sup> + TDF (±ABC)

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

# Генетический барьер к резистентности отдельных АРВ-препаратов

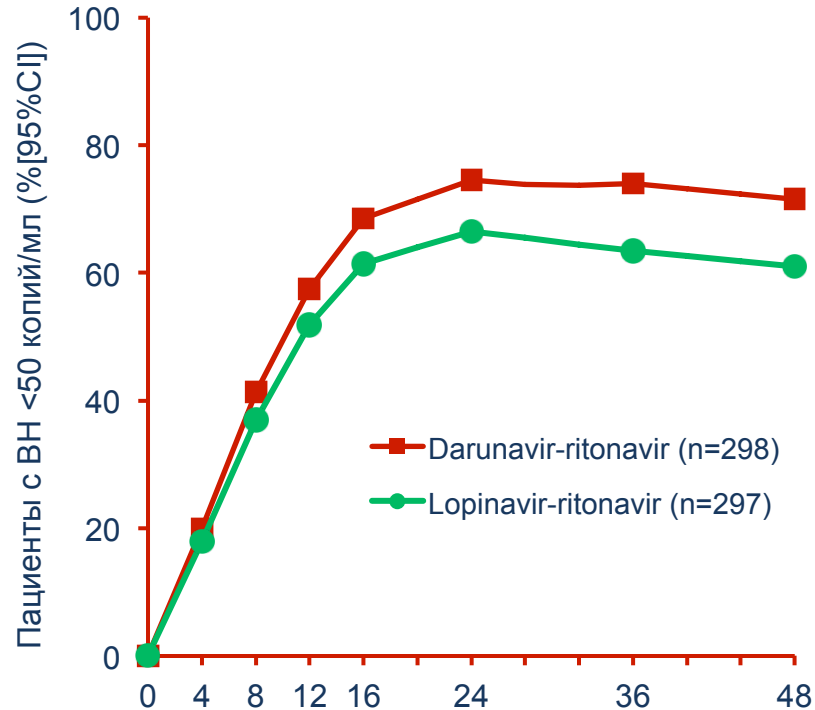
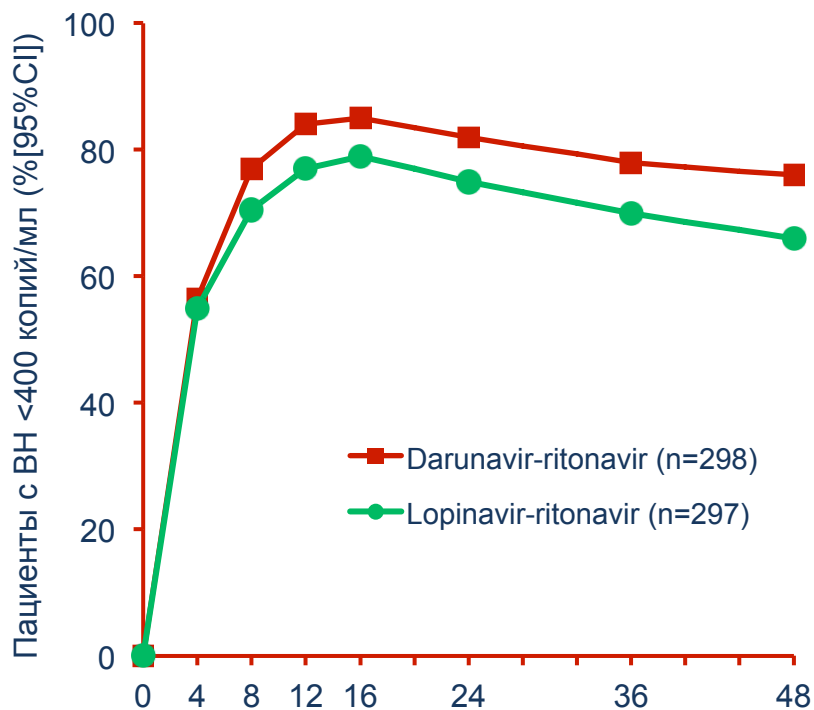


АРВ-препараты, находящиеся в одном эллипсе, приблизительно равны по силе действия и генетическому барьеру к резистентности

# Генетический барьер к резистентности отдельных АРВ-препаратов

## Исследование TITAN:

DRV/r продемонстрировал лучшую вирусологическую эффективность, чем LPV/r



# Third conference on antiretroviral drug optimization (CADO 3)

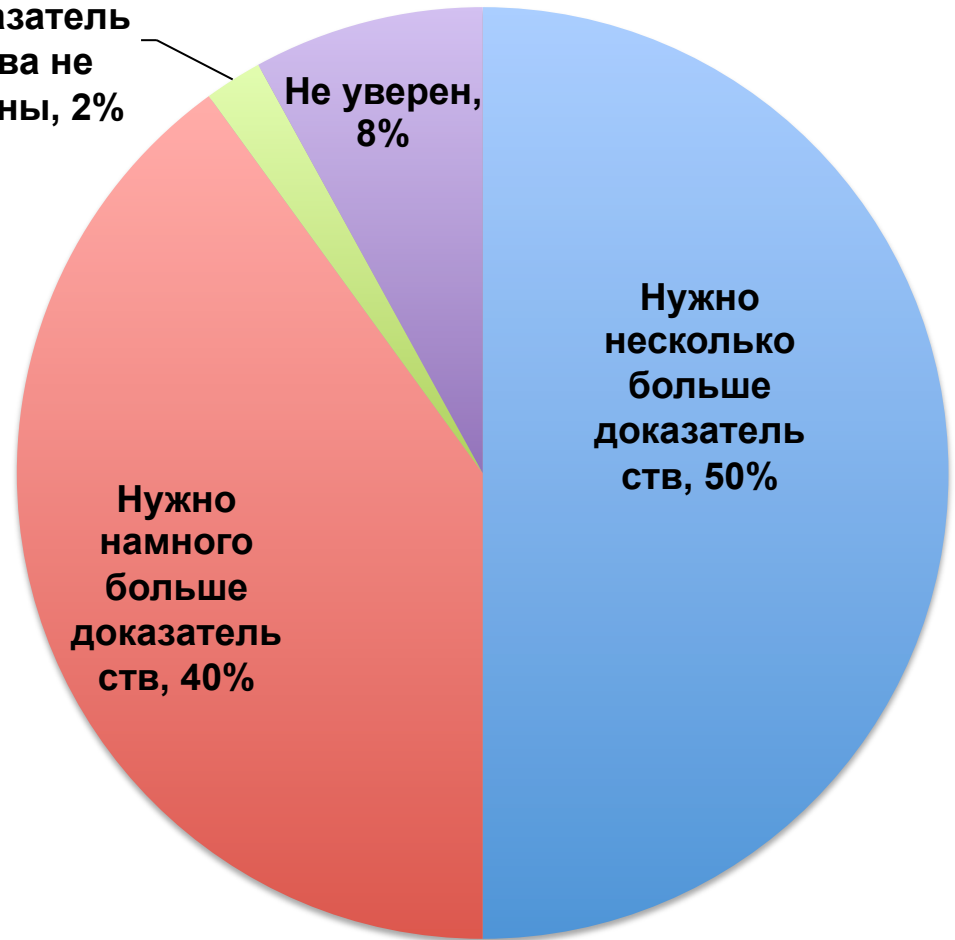
Предоставили ли результаты исследования DAWNING достаточно поддержки для применения TDF/3TC/DTG как режима второго ряда для пациентов с определяемой ВН ВИЧ на лечении режимом первого ряда? (n=40)

Дополнительные доказательства не нужны, 2%

Не уверен, 8%

Нужно намного больше доказательств, 40%

Нужно несколько больше доказательств, 50%



# Third conference on antiretroviral drug optimization (CADO 3)

Если бы тестирование на резистентность было доступно, достаточно ли было бы текущих доказательств для рекомендации TDF/3TC/DTG как режима второго ряда для пациентов с определенной ВН ВИЧ на лечении режимом первого ряда? (n=35)





## Ключевые положения (1)

- Стандартная схема АРТ должна обеспечивать максимальную и стабильную длительную вирусную супрессию ВИЧ
- **Вирусологическая неудача** – неспособность 1) достичь или 2) сохранить подавление репликации ВИЧ на уровне снижения ВН РНК < 200 копий/мл у пациента, продолжающего назначенную схему АРТ: начальную или модифицированную (измененную/замененную)
- Неудача лечения, подозреваемая на основе иммунологического/клинического критериев, **всегда должна быть подтверждена исследованием ВН для решения вопроса смены схемы АРТ**

## Ключевые положения (2)

- Важно устранить факторы, препятствующие адекватному ответу на текущую схему (несоблюдение режима терапии, неблагоприятные лекарственные взаимодействия, приводящие к изменению фармакокинетики и фармакодинамики)
- Не прерывать АРТ
- Сменить неэффективную схему АРТ необходимо, не ограничиваясь добавлением еще одного антиретровирусного препарата к неэффективной схеме АРТ
- Смена схемы АРТ производится с включением в схему трех (не менее двух) антиретровирусных препаратов, обладающих активностью/потенциальной активностью против данной популяции ВИЧ, на основании результатов теста на резистентность или (при невозможности) с использованием «эмпирических» стратегий АРТ второго ряда в соответствии с Клиническим Протоколом

# БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара  
можно посмотреть на нашем сайте:



**Центр Знаний**  
knowledge.org.ua