



АРТ: Потенциал применения ИНИ Долутегравир в клинической практике

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

- Начало АРТ, независимо от количества клеток CD4 принесет пользу людям, которые уже инфицированы ВИЧ
 - АРТ является эффективным средством в лечении и сохранении здоровья пациента с ВИЧ
- Факторы, которые могут влиять на выбор схемы АРТ первого ряда, от которых может зависеть эффективность лечения
- Особенности нового класса АРВ лекарственных средств: Ингибиторов переноса цепи интегразой (ИНИ)
- Преимущества ИНИ и роль долутегравира как ключевого АРВ-препарата в сочетании с TDF/FTC (FTC может быть заменен на ЗТС) в начальной схеме АРТ
- ИНИ при ведении пациентов с неудачей 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

- **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.

Преимущества и задачи, связанные с терапией на ранних стадиях

Преимущества

- Сокращение числа смертных случаев^{1,2}
- Сокращение заболеваний, связанных со СПИДом^{1,2}
- Сокращение состояний, не связанных со СПИДом:^{1,2}
 - Заболевания сердца^{1,2}
 - Заболевания почек^{1,2}
 - Заболевания печени^{1,2}
 - Рак, не связанный со СПИДом^{1,2}
 - Неврологические заболевания¹
- Чем младше возраст пациента в начале терапии, тем лучше восстанавливаются CD4-клетки¹
- Сохранение иммунологической функции и усиление восстановления нормального числа CD4-клеток^{1,2}
- Снижение риска передачи ВИЧ^{1,2}

Потенциальные проблемы/вопросы

- Влияние неблагоприятного воздействия на качество жизни и соблюдение предписанного режима терапии¹
- Влияние несоблюдения предписанного режима терапии на эффективность лечения¹
- Влияние развития резистентности на будущие возможные способы лечения¹
- Стоимость, связанная с терапией¹, и финансовые / трудовые ресурсы²
- Необходимость более широкого тестирования²

1.DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in ВИЧ-1-Infected Adults and Adolescents. July 14, 2016. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>

2.Gunthard, H et al. JAMA. 2016;316(2):191-210

АРТ: выбор на сегодняшний день



ACTG 5257: Переносимость движет разницу

Вирусологическая
неудача

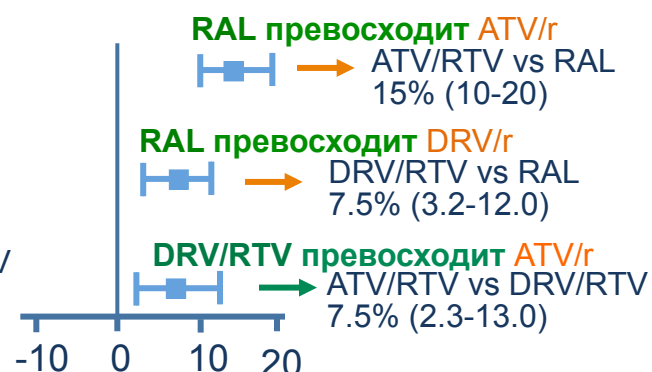
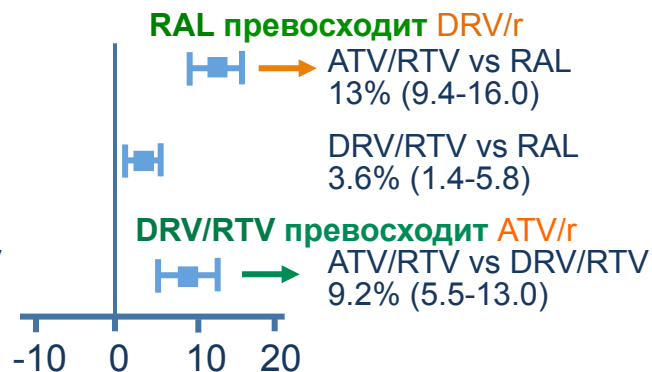
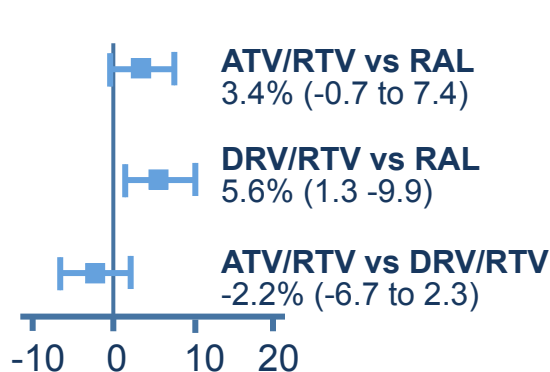
- Режимы равноценны с точки зрения ВН

Неудача переносимости

- Значительно выше частота неудачи лечения на ATV/RTV против RAL или DRV/RTV
- Отчасти из-за высокой доли пациентов с гипербилирубинемией

Композитная конечная точка

- Принимая во внимание и эффективность, и переносимость, RAL превосходит оба усиленных ИП
- DRV/RTV превосходит ATV/RTV



Разница в кумулятивной частоте на 96 нед. (97.5% ДИ)

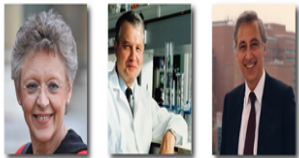
Эволюция и будущее ART

?????



Монотерапия ZDV

Выявление ВИЧ-1



1983

1987



БААПТ

ZDV/3TC

1995

1996

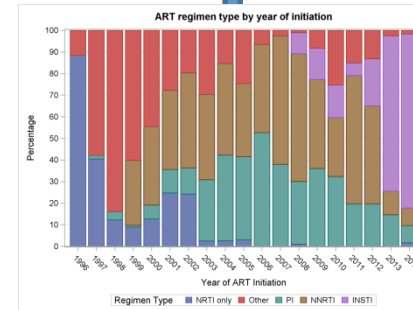


“Режимы одной таблетки”

2006

Инъекционные препараты длительного действия?

Эра Интегразы



2012-13

2017

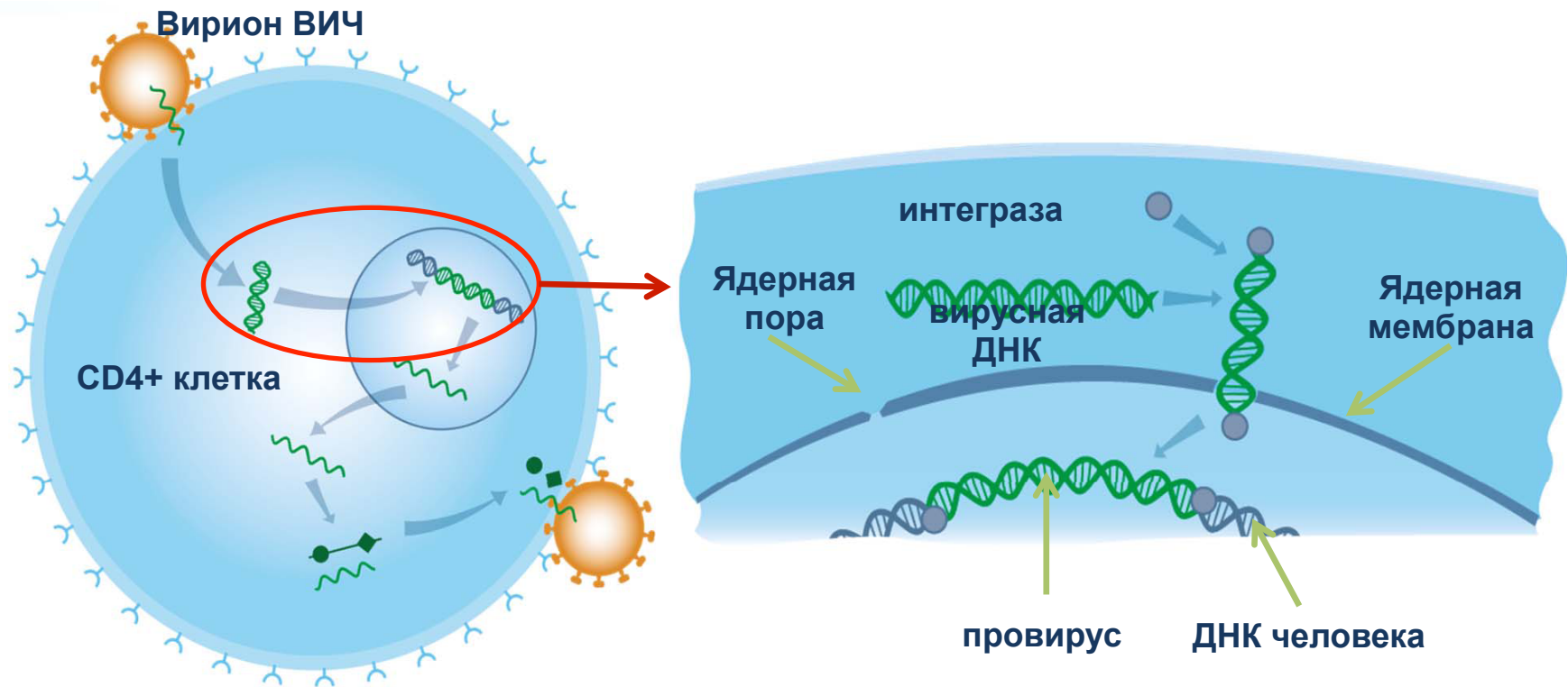
2020

Жизненный цикл ВИЧ-1

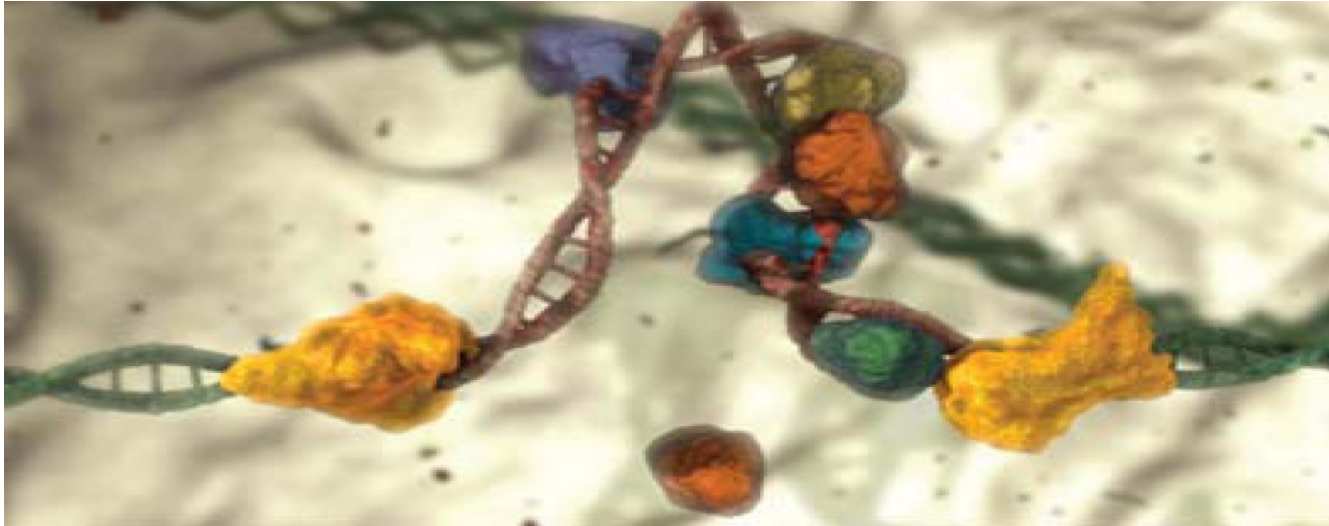
Роль фермента интегразы

Фермент ВИЧ интегразы, необходимый для репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2, вставляет ДНК ВИЧ-1 в хромосому клетки-хозяина благодаря ряду реакций по разрезанию и сшиванию ДНК. Интеграция следует за обратной транскрипцией.

В цикле репликации ВИЧ данный этап является критическим, так как поддерживает наличие и эффективную транскрипцию вирусной ДНК.



Функции интегразы



- Интеграза обеспечивает интеграцию ВИЧ “в три приема”:
 - преработка окончаний вирусной ДНК
 - формирование прединтеграционного комплекса
 - перенос цепи в клеточную ДНК

Структура интегразы ВИЧ

Интеграна состоит из 288 аминокислотных остатков и в ней выделяют 3 домена:

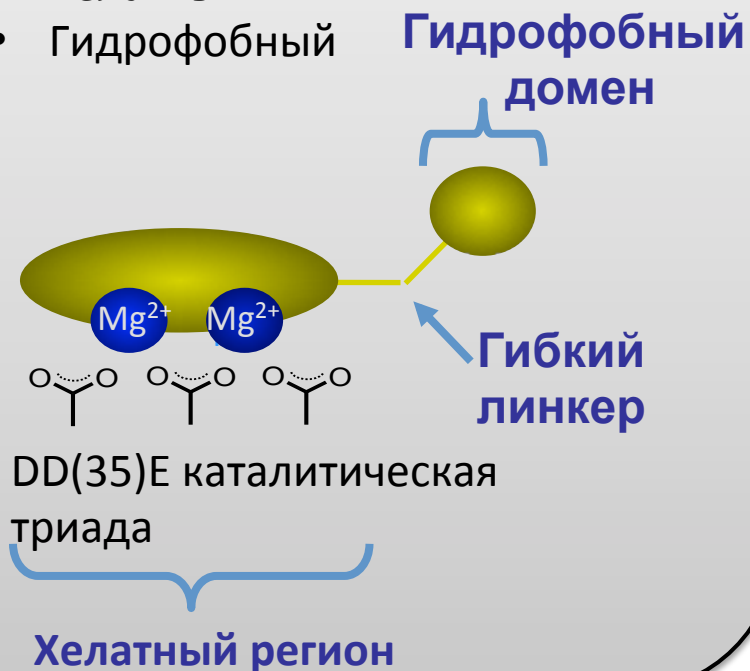


Каталитический домен содержит DDE последовательность, которая отвечает за связывание 2 положительно заряженных ионов магния (Mg^{2+}) – данная способность этого участка является обязательной для ферментативной активности интегразы

Создание ингибиторов интегразы ВИЧ (ИНИ) нового поколения

Все ИНИ содержат 2 ключевых компонента¹

- Хелатный
- Гидрофобный



Новые ИНИ:
дополнительные требования²

- Антивирусная активность при пМ концентрациях
- Влияния связывание с белками плазмы на эффективность (РАIC50)
- Концентрация выше РАIC90 между приемами препарата
- Оценка эффективности на мутантных штаммах

РА-IC - ингибирующая концентрация, скорректированная на содержание белка

Ингибиторы интегразы (Ии=ИНИ=ИПЦИ) ¹

- новый класс АРВ препаратов
- механизм действия: ингибируют интегразу ВИЧ, препятствуют инкорпорации = «интеграции» вирусной 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 (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 *не рекомендуется* сочетать с рифампицином

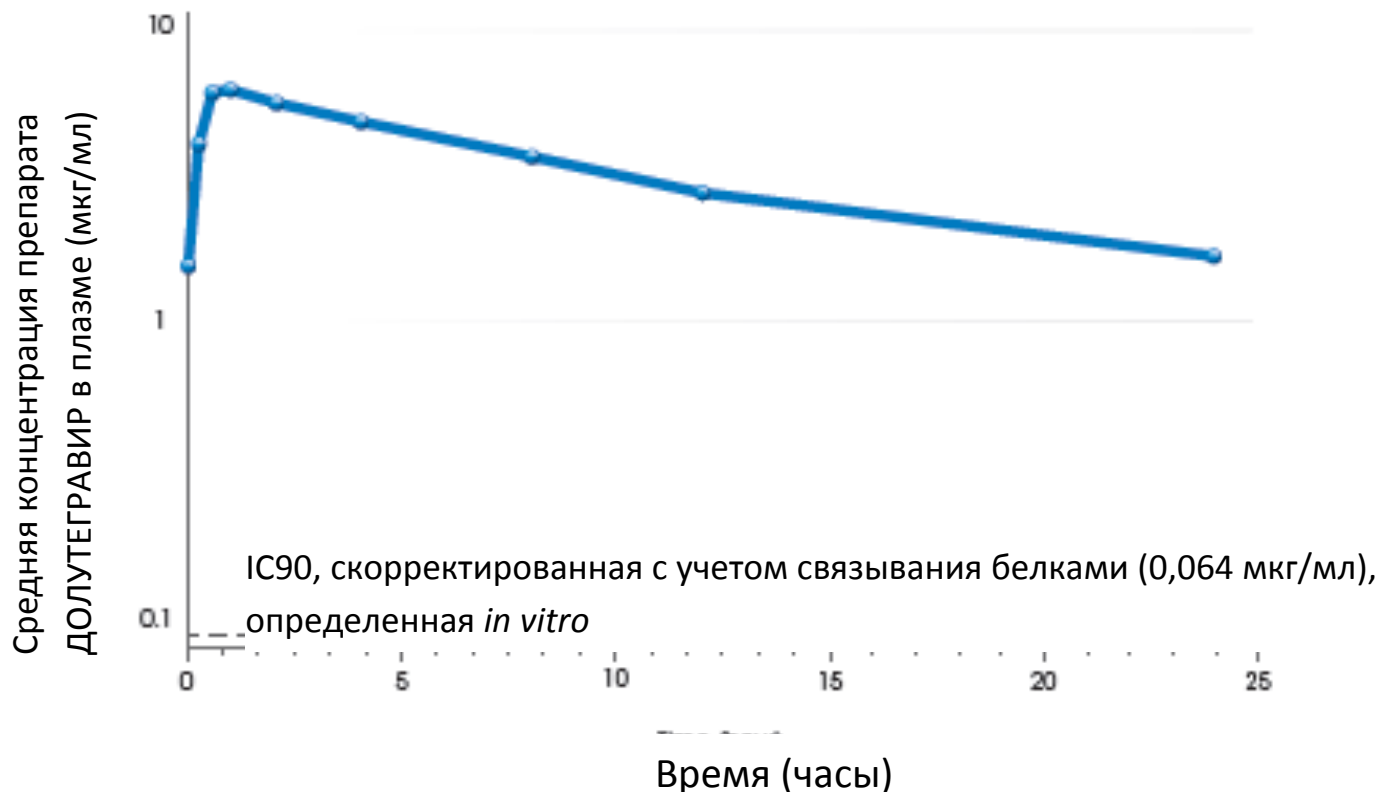
Ингибиторы интегразы ³

- **Долутегравир**

- Рекомендован FDA в августе 2013 года
- В комбинированной форме с фиксированной дозой DTG/ABC/3TC рекомендован в качестве схемы ART для наивных пациентов, согласно современным рекомендациям DHHS-USA, IAS-USA, EACS
- Рекомендован в составе схем кАРТ для наивных пациентов (+TDF/FTC или +TAF/FTC), согласно современным рекомендациям DHHS-USA, IAS-USA, EACS
- Активен против вирусов, устойчивых к RAL и EVG в дозе 50мг дважды в сутки

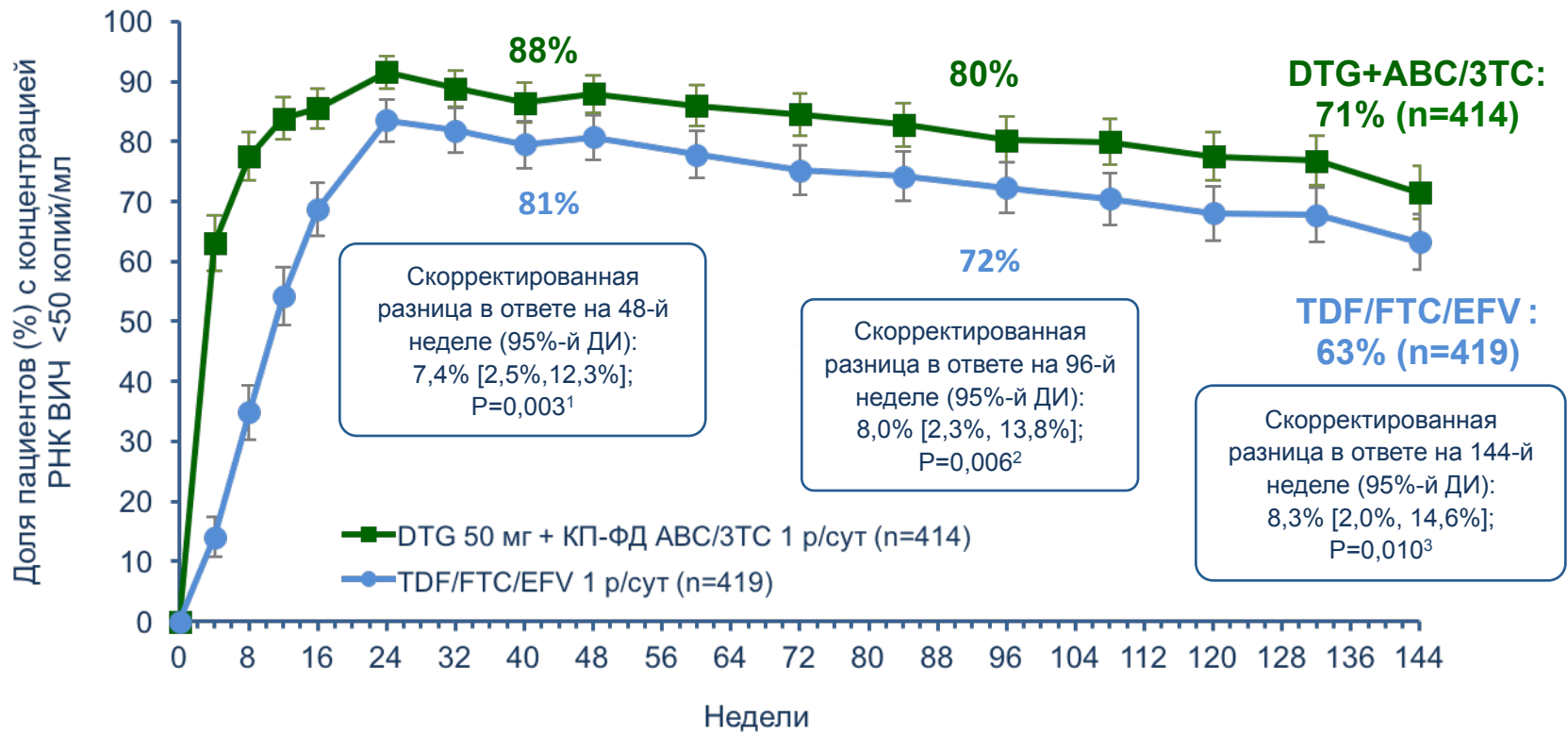
DTG ИМЕЕТ ПРЕДСКАЗУЕМЫЙ И СТАБИЛЬНЫЙ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

В равновесном состоянии через 24 часа после приема DTG концентрация препарата в плазме превышает IC₉₀ в 19–25 раз



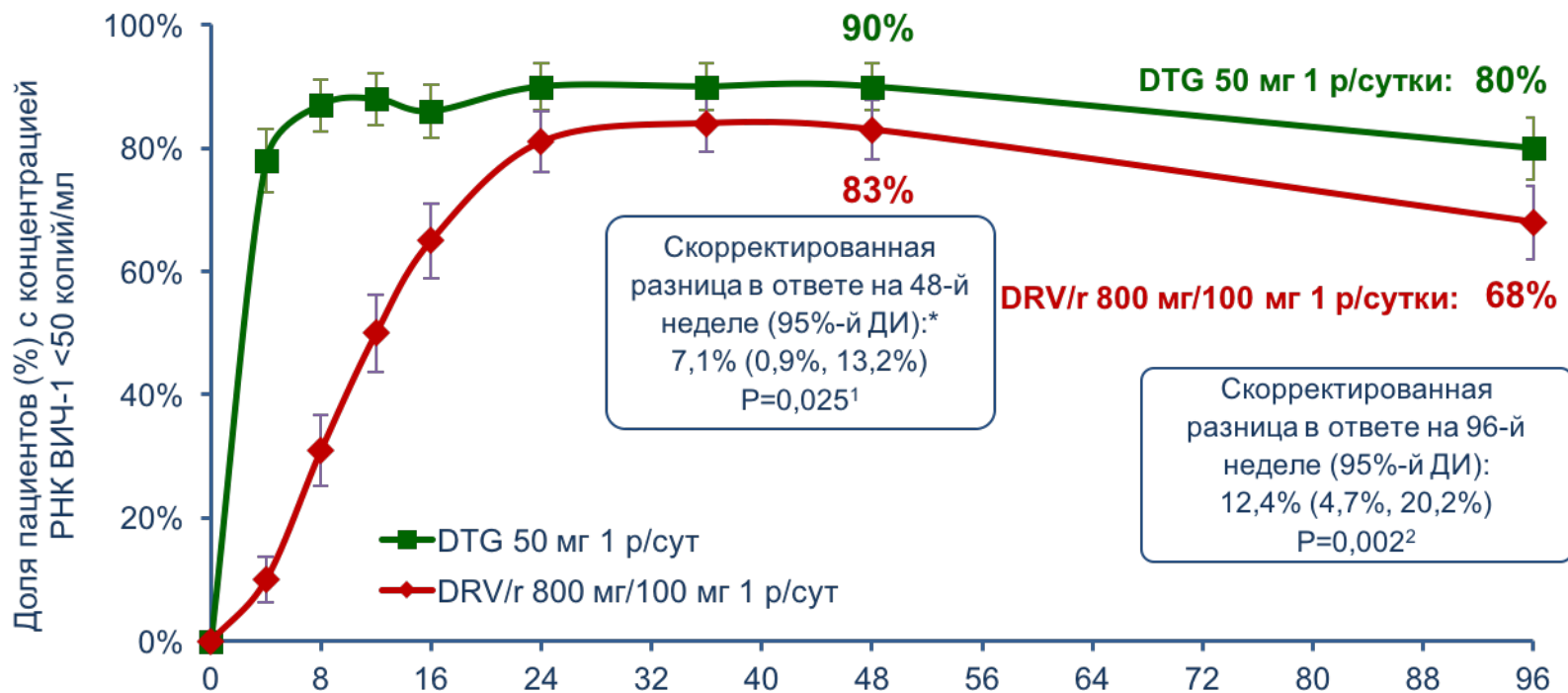
SINGLE: режим АРТ на основе долутегравира превосходит по эффективности TDF/FTC/EFV

- Режим DTG + ABC/ЗТС 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



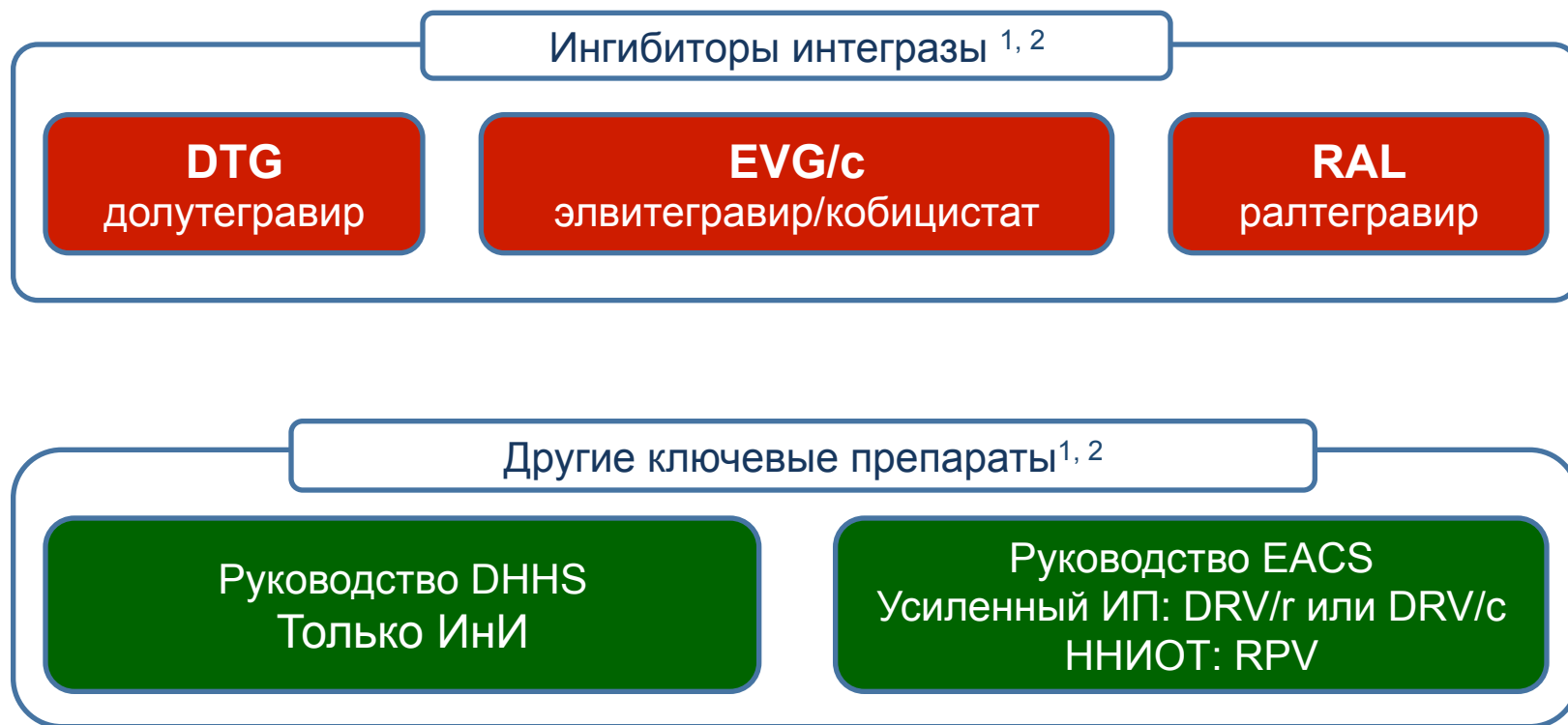
1. По материалам Walmsley *et al. N Engl J Med* 2013; 369:1807–18
2. По материалам Walmsley *et al.* Постер представлен на: 21-й CROI 2014. Постер 543;
3. По материалам Parra *et al.* Представлено на: 54-й ICAAC 2014. H-647a

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

В руководствах DHHS и EACS ингибиторы интегразы составляют большинство рекомендуемых ключевых препаратов для применения в начальной схеме кАРТ для большинства пациентов (октябрь 2017)



DHHS = Министерство здравоохранения и социальных служб США; DRV/r = дарунавир/ритонавир; EACS = Европейское клиническое общество по изучению СПИД а; ННИОТ = ненуклеозидный 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. Октябрь 2017 г..

2. Европейское клиническое общество по изучению СПИДа. Руководства. Версия 9.0. Октябрь 2017 г.

Рекомендованные схемы начальной АРТ для большинства взрослых пациентов, Украина ² (Проект нового Клинического Протокола 2017 – 2018)

| Режим | Дозировка | Ограничения приема пищи | Предостережения |
|----------------------|---|-------------------------|---|
| 2 НИОТ + ИНИ | | | |
| TDF/FTC + DTG | TDF ^b /FTC ^a 300/200 мг, 1 таб. 1р/сут. + DTG 50 мг, 1 таб. 1р/ сут. | Нет | <ul style="list-style-type: none"> • 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. |

^a ЗТС может быть заменен на FTC и наоборот

^b Пациентам с оценочным уровнем клиренса креатинина > 60 мл/мин (TDF)

Рекомендации DHHS: начальная АРТ у беременных

| Статус в руководстве | НИОТ | ИП | ИНИ | ННИОТ |
|--|---------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|
| Предпочтительный | ЗТС/АВС FTC/TDF ЗТС + TDF | АТV/RTV* DRV/RTV*† | RAL*§ | |
| Альтернативный | ЗТС/ZDV | LPV/RTV*† | | EFV* RPV*‡ |
| Недостаточно данных, чтобы рекомендовать | FTC/TAF | FPV | DTG EVG/COBI | |

* В дополнение к основе из 2-НИОТ.

† При беременности должны использоваться два раза в день. ‡Только если перед лечением РНК ВИЧ-1 $\leq 100\,000$ копий/мл и количество клеток CD4+ ≥ 200 клеток/мм³.

§Если существуют предпосылки к плохой приверженности или возможность прерывания АРТ после родов, с целью снижения риска резистентности, ИП является более предпочтительным, чем ИНИ.

Тзерато: результаты родоразрешения во время начала АРТ первого ряда при беременности: DTG в сравнении с EFV

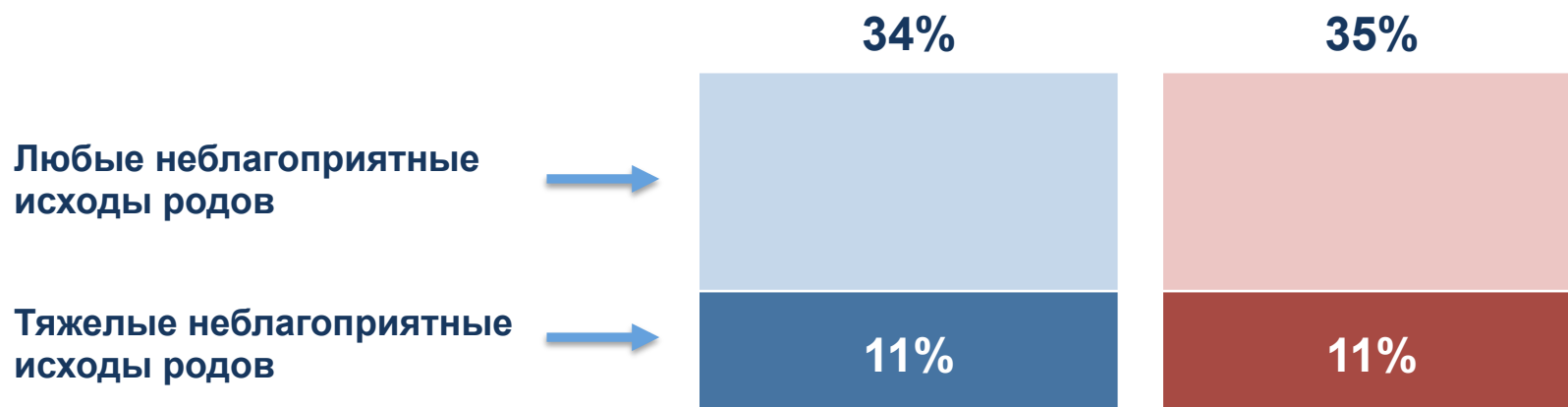
- Проспективное когортное исследование в Ботсване ВИЧ-инфицированных женщин, начинающих АРТ EFV/FTC/TDF в сравнении с DTG/FTC/TDF во время беременности (n = 5 438)

| Неблагоприятный исход родов, n (%) | DTG (n = 845) | EFV (n = 4593) | aRR* (95% CI) |
|---|---------------|----------------|---------------|
| Любой | 291 (34.4) | 1606 (35.0) | 1.0 (0.9-1.1) |
| • Серьезный | 92 (10.9) | 519 (11.3) | 1.0 (0.8-1.2) |
| Рождение мертвого плода | 18 (2.1) | 105 (2.3) | 0.9 (0.6-1.5) |
| Смерть новорожденного (< 28 дней) | 11 (1.3) | 60 (1.3) | 1.0 (0.5-1.9) |
| Ранние роды (< 37 нед.) | 149 (17.8) | 844 (18.5) | 1.0 (0.8-1.1) |
| • Очень ранние роды (< 32 нед.) | 35 (4.2) | 160 (3.5) | 1.2 (0.8-1.7) |
| Низкая масса для гестационного возраста (вес < 10-го перцентиля) | 156 (18.7) | 838 (18.5) | 1.0 (0.9-1.2) |
| • Очень низкая масса для гестационного возраста (вес < 3-го перцентиля) | 51 (6.1) | 302 (6.7) | 0.9 (0.7-1.2) |

- Пациенты, получающие АРТ в первом триместре (DTG, n = 116; EFV, n = 396)
- Выявлена одна серьезная врожденная аномалия (дисплазия скелета в группе EFV)
- Исследователи выявили одинаковые риски неблагоприятного исхода родов при начале АРТ во время беременности как с DTG, так и с EFV

* Для DTG в сравнении с EFV; скорректировано по возрасту материнства, образованию, количеству беременностей.

Неблагоприятные и тяжелые неблагоприятные исходы родов, Ботсвана, IAS 2017



| | DTG/TDF/FTC (N=845) | EFV/TDF/FTC (N=4593) |
|---|------------------------|-------------------------|
| Любые неблагоприятные исходы родов сОР* (95% ДИ) | 1.0 (0.9,1.1) | ref |
| Тяжелые неблагоприятные исходы родов сОР* (95% ДИ) | 1.0 (0.8,1.2) | ref |

*Модели скорректированы по возрасту матерей, уровню образования и количеству беременностей

Ботсвана, репортирование май 2018

- Дефекты нервной трубки у 0.9% (4/426) новорожденных: матери начали принимать DTG перед беременностью и принимали DTG во время зачатия
- Дефекты нервной трубки у 0.1% (14/11 173) новорожденных: матери начали принимать другие режимы АРТ перед беременностью и принимали другие режимы АРТ во время зачатия
- FDA: Специалисты здравоохранения должны информировать женщин детородного возраста о потенциальном риске дефектов нервной трубки, когда применяемый режим АРТ с долутегравиром используется во время зачатия и в начале беременности. Дефекты нервной трубки возникают на ранних сроках беременности, прежде чем многие женщины даже узнают, что они беременны. По этой причине женщины детородного возраста должны обсудить со своим врачом другие схемы АРТ, не содержащие долутегравир.
- FDA, EMEA, WHO, DHHS: Женщины детородного возраста, которые решают принять схему, содержащую долутегравир, должны последовательно использовать эффективные методы контроля беременности (контрацепция) при лечении ВИЧ-инфекции. (Мониторинг будет продолжен в рамках наблюдательного исследования в Ботсване).

Лекарственные взаимодействия АРВ ЛС с оральными противозачаточными средствами

| АРВ препарат | Действие на ОПС | Рекомендации по дозировке |
|---------------------------|---|---|
| RPV [1,2] | Этинилэстрадиол AUC ↑ 14% Норэтиндрон: без существенных изменений | Регулировка дозы не требуется |
| EVG/COBI TDF/FTC [1,3] | Этинилэстрадиол AUC ↓ 25% Норгестимат ↑ | Взвесить риски и преимущества норгестимата ↑ и рассмотреть альтернативный контрацептив |
| DTG [4] | Нет клинически значимого взаимодействия | Регулировка дозы не требуется |
| ATV/rtv [1,2] | Этинилэстрадиол AUC ↓ Норгестимат ↑ | ОПС должно содержать ≥ 35 мкг этинилэстрадиола |
| DRV/rtv [1,2] | Этинилэстрадиол AUC ↓ 44% Норэтиндрон AUC ↓ 14% | Рекомендуются дополнительные методы контрацепции |
| EFV [1,2] | Не действует на этинилэстрадиол Активные метаболиты норгестимата ↓ | В дополнение к гормональной контрацепции следует использовать надежный метод барьерной контрацепции |
| RAL [1,2] | Нет клинически значимого взаимодействия | Регулировка дозы не требуется |

1. DHHS Adult Guidelines. February 2013.
2. DHHS Perinatal Guidelines. July 2012.
3. TDF/FTC/EVG/COBI [package insert].
4. Dolutegravir [package insert].

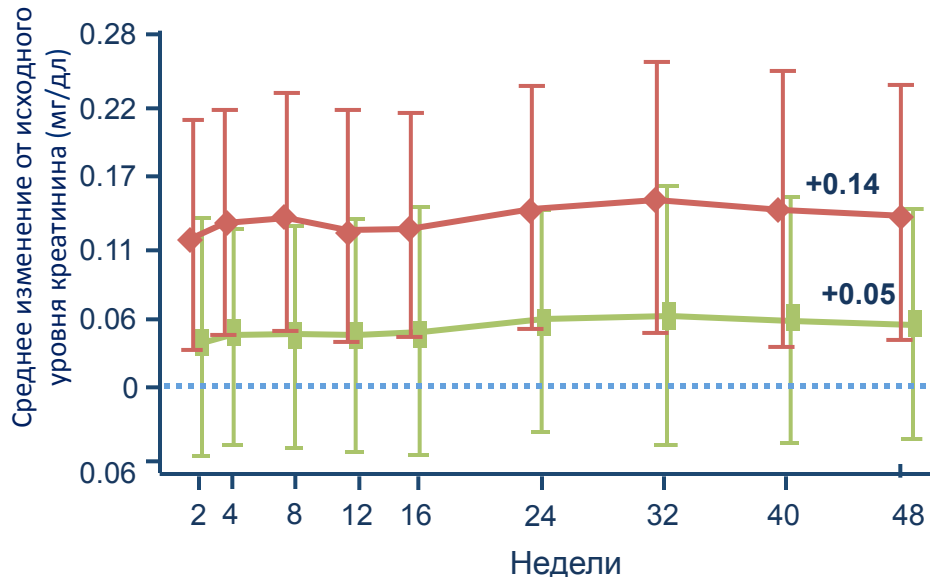
Особенности режима АРТ: DTG+TDF/FTC

- Высокая противовирусная активность
- Безопасность и хорошая переносимость
- Простой режим дозирования: долутегравир (DTG) 50мг, 1 табл. 1 раз в сутки + комбинация TDF/FTC 300мг/200 мг, 1 табл. 1 раз в сутки; всего – 2 табл. 1 раз в сутки
- В НИОТ-основе схемы АРТ вместо FTC 200 мг можно использовать ЗТС 300 мг (готовится к выпуску генерическая форма в одной таблетке TLD:
 - TDF 300 мг/ЗТС 300 мг/DTG 50 мг, 1 табл. 1 раз в сутки
- Отсутствие ограничений по приему пищи и жидкости
- Высокий барьер к антиретровирусной резистентности
- Низкая вариабельность ФК и мало нежелательных лекарственных взаимодействий



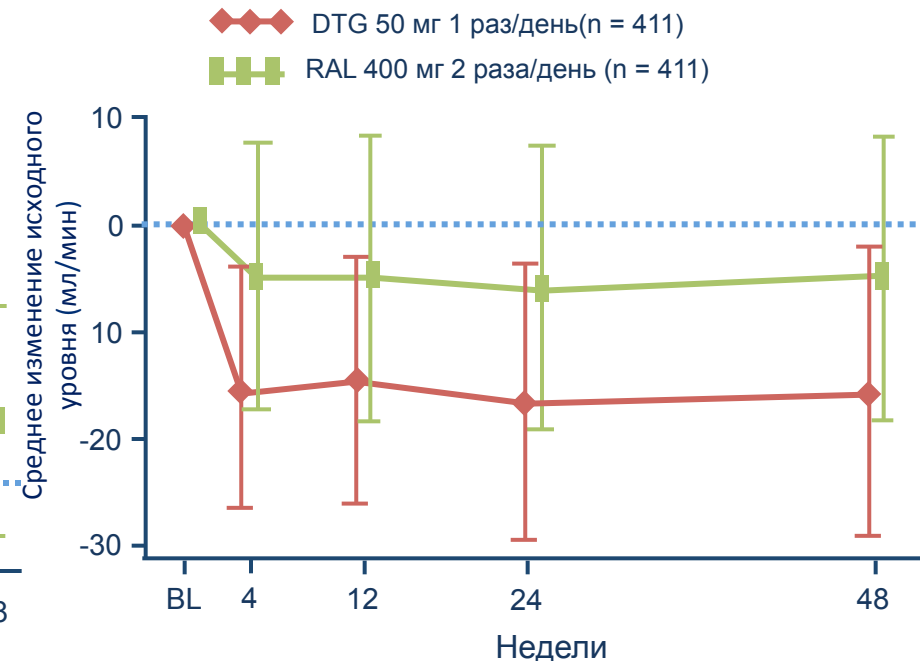
SPRING-2: Изменения показателя сывороточного креатинина и клиренса креатинина

Изменения показателей сывороточного креатинина, средние значения (\pm стандартное отклонение) [1]



Исходный (мг/мл): **DTG** 0.85 против **RAL** 0.85

Изменения клиренса креат., средние (\pm CO) [2]

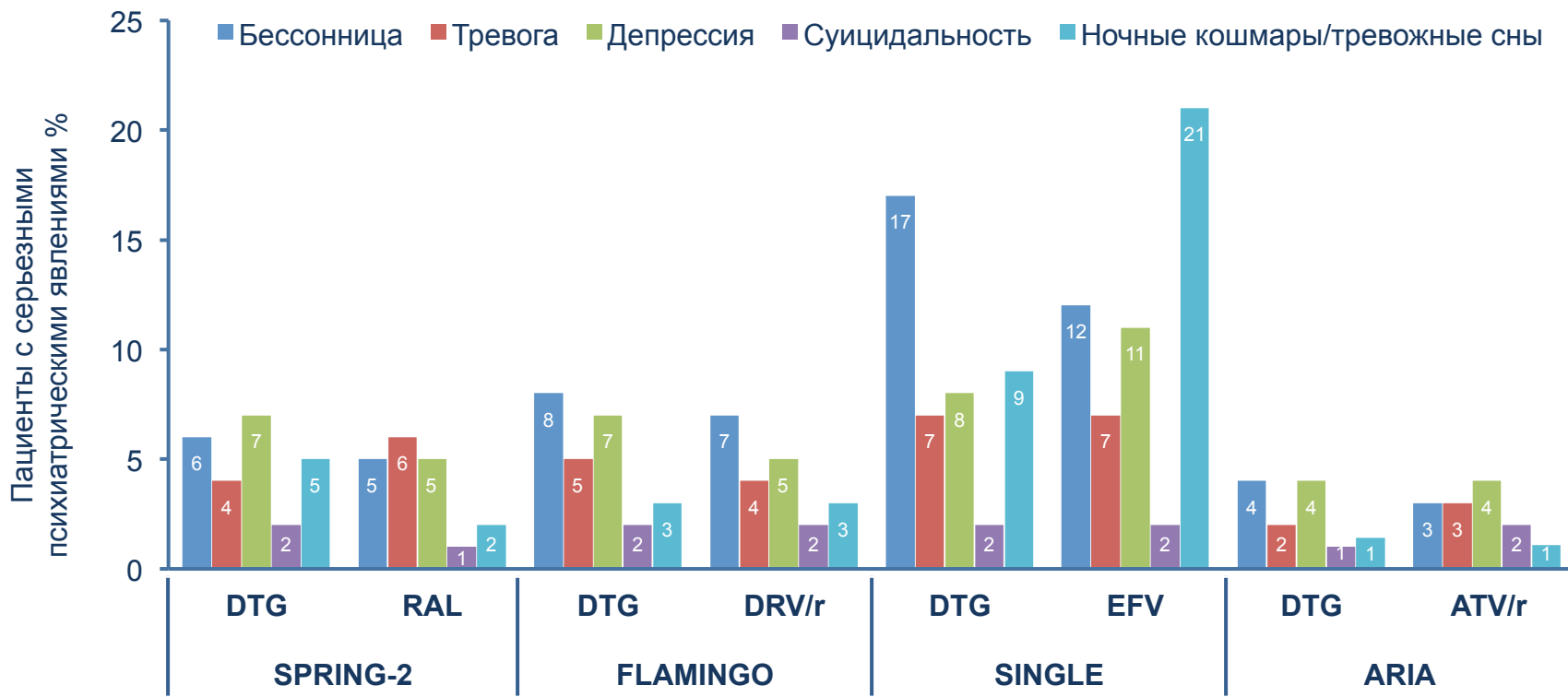


Исходный (мл/мин): **DTG** 125 против **RAL** 128

- DTG увеличивает уровень креатинина сыворотки доброкачественным ингибированием транспортера 2 органического катиона, который отвечает за канальцевую секрецию креатинина [3]***

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

Психические нарушения в схемах с DTG у взрослых, ранее не получавших АРТ (выводы клинических испытаний)

- Большинство пПР DTG были низкой степени (G1/2), и только несколько привели к прерыванию лечения
- Показатели бессонницы, о которых сообщалось в исследовании SINGLE – 17%), могут быть обусловлены двойным слепым сравнением с EFV и проактивным использованием опросника по ЦНС
- DTG 1p/сутки хорошо переносился с низкой частотой пПР в 4 клинических исследованиях фазы III/IIIb (n = 1 315) у пациентов, наивных к лечению

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.

www.hiv-druginteractions.org



www.hiv-druginteractions.org

[Interaction Charts](#)

[News & Archive](#)

[About Us](#)

[Pharmacology Resources](#)

[Links](#)

[Meetings](#)

[Feedback](#)

[Home](#)

LATEST ARTICLES

Drug Interactions - Combined oral contraceptives and ART

Review - Update on drug interactions.

Drug Interactions - Buprenorphine and DRV/r or FPV/r.

Drug Interactions - New studies on efavirenz and rifampicin.

Case Reports - Contraceptive failure with etonogestrel implants and efavirenz.

Drug Interactions - Sirolimus (rapamycin) and ART.

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Expanded General Anaesthetics Section
The General Anaesthetics section has been expanded to include muscle relaxants and additional genera...

[>>more](#)

Rilpivirine

Interactions with rilpivirine and comedications are now available on the website and the HIV iCharts...

[>>more](#)

FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow [hivinteractions](#) on Twitter.

DRUG INTERACTIONS CHARTS

Trade Names Now Included

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

[CLICK HERE](#)

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

13TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON CLINICAL PHARMACOLOGY OF HIV



This meeting will be held in Barcelona (April 16-18, 2012), prior to the EASL International Liver Congress. Given the many new approved and investigational compounds for viral hepatitis therapy, this topic is also included in the meeting program.

The program includes plenary presentations on: pre-exposure HIV prophylaxis, management of the high viral load HIV+ patient, HIV eradication strategies, managing drug-drug interactions in hepatitis C, state of the art treatment and pharmacologic challenges for treatment of hepatitis B. There will also be clinical case discussions. For registration and abstract submission details, please see the conference website.

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

The interaction charts are available



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
European AIDS Clinical Society



11 International Congress on
Drug Therapy in
HIV Infection
11-15 November 2012, Glasgow, UK

SUPPORTED BY



Elton John AIDS Foundation

ASSOCIATED SITES



www.hep-druginteractions.org

A reliable guide to drug-drug interactions in

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.

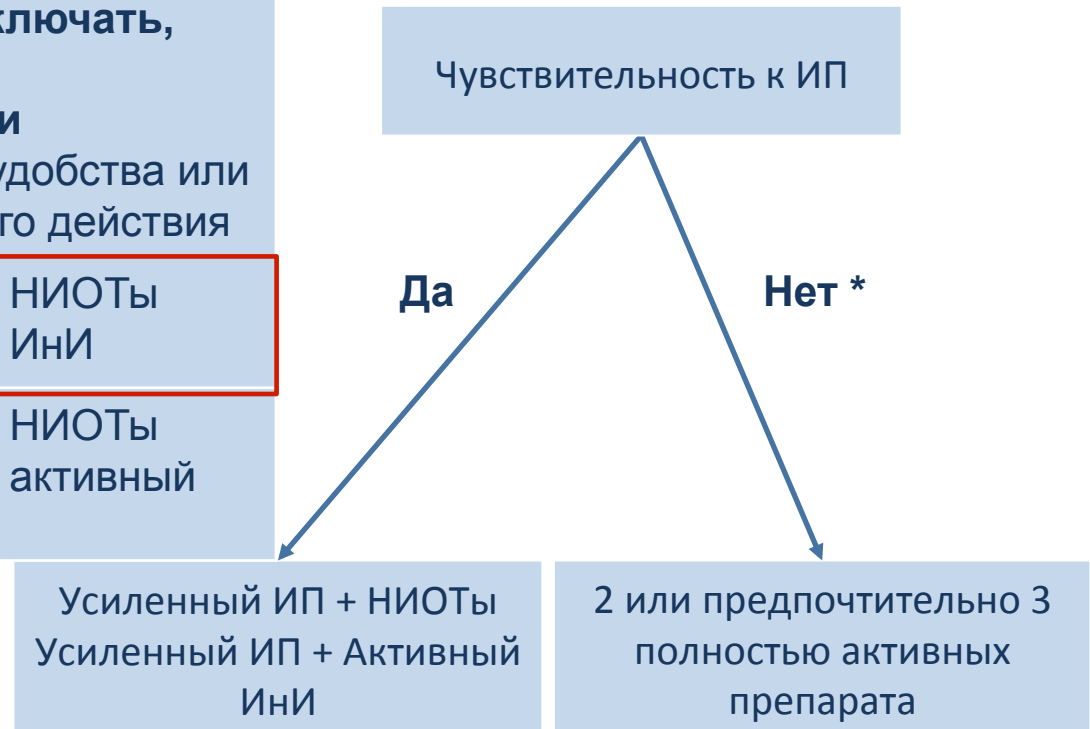
Table 1. Statistical comparison of metformin PK parameters with and without dolutegravir

| 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) |

Методические рекомендации DHHS: ведение пациентов с неэффективностью АРТ

| <u>Неработающий «ключевой» АРВ (+ НИОТы)</u> | Что делать, на что переключать |
|--|---|
| • Усиленный ИП | Можно не переключать, обеспечение приверженности Изменение для удобства или из-за токсического действия |
| • ННИОТ | Усиленный ИП + НИОТы Усиленный ИП + ИНИ |
| • ИНИ | Усиленный ИП + НИОТы Усиленный ИП + активный ИНИ † |

Второй ряд и не только



* Редко, обычно у пациентов получавших не усиленный ИП

† Если выявлена резистентность к RAL или EVG, можно назначать DTG+ усиленный ИП

Ключевые положения

- Раннее начало АРТ, независимо от количества CD4 – лимфоцитов обуславливает требования к схеме АРТ:
 - Наряду с высокой вирусологической эффективностью, минимум токсичности, минимум нежелательных межлекарственных взаимодействий, минимум рисков резистентности
- Сейчас – эра ИНИ, которые ингибируют интегразу ВИЧ, препятствуют инкорпорации/«интеграции» вирусной ДНК в ДНК хозяина и соответствуют современным требованиям к АРТ
- Всегда следует назначать стандартную схему АРТ, правильно выбрав ее из схем лечения, в соответствии с действующим Клиническим Протоколом

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua