

*Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения»*

# **Современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции**

*А.В. Кравченко*

*Д.м.н., профессор*

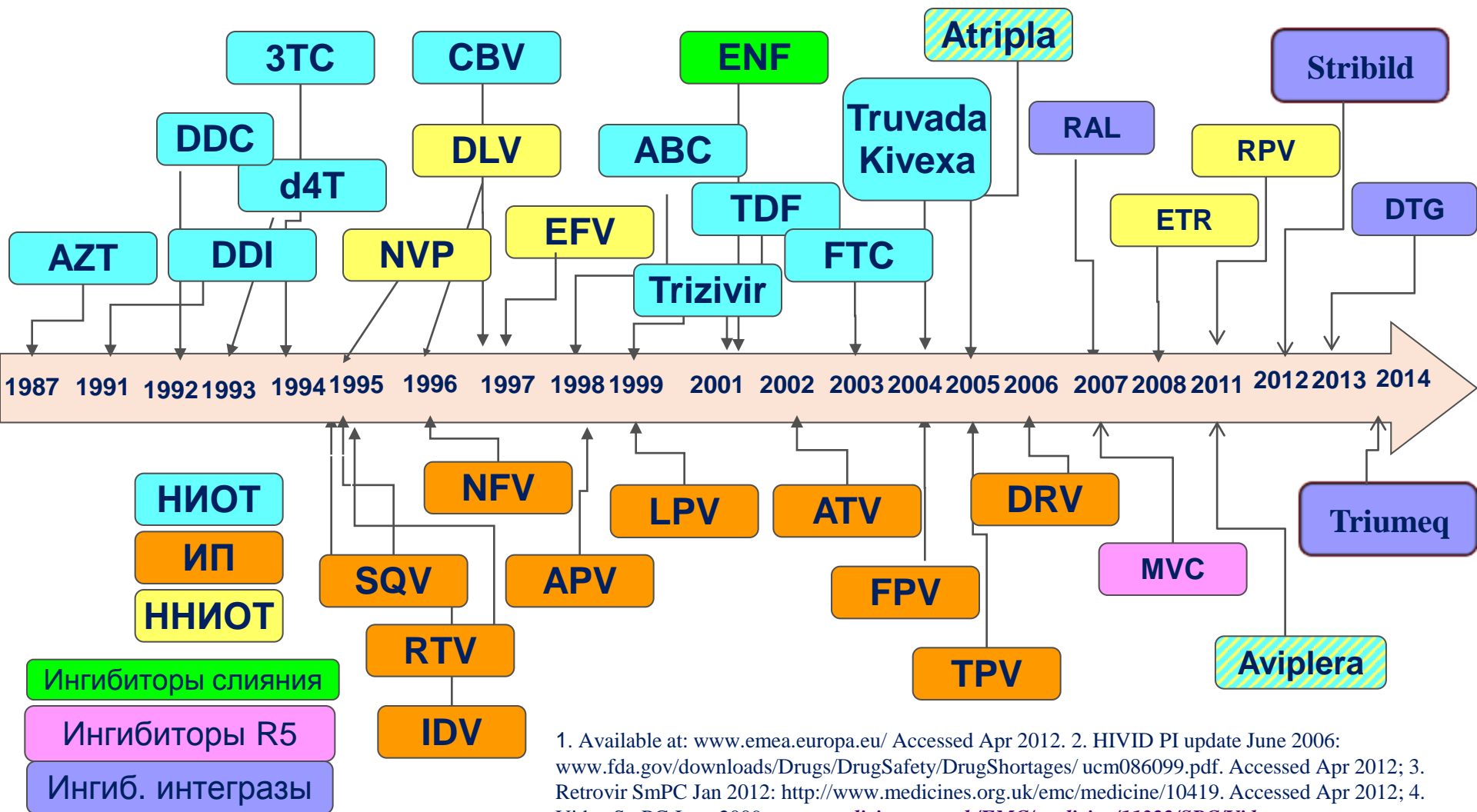
*Федеральный НМЦ ПБ СПИД*

*ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии*

*Роспотребнадзора*

*г. Москва, 3 октября 2014*

# Эволюция АРВТ



1. Available at: [www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/) Accessed Apr 2012. 2. HIVID PI update June 2006: [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm086099.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm086099.pdf). Accessed Apr 2012; 3. Retrovir SmPC Jan 2012: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10419>. Accessed Apr 2012; 4. Videx SmPC June 2009: [www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11322/SPC/Videx++25mg+Chewable+or+Dispersible+Tablet/](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11322/SPC/Videx++25mg+Chewable+or+Dispersible+Tablet/). Accessed Apr 2012

# Эволюция стандартного лечения<sup>1</sup>

1985–1995

- Инфекционное заболевание
- Паллиативное лечение
- Антибактериальная терапия
- Содействие дестигматизации пациента
- Ориентация на выживаемость
- Достижение вирусной нагрузки <10000 копий/мл<sup>2</sup>

1995–2005

- Вирусологические исследования (резистентность ВИЧ)
- Приверженность ВААРВТ
- Разработка АРВП
- Жизнь с ВИЧ
- Проблемы краткосрочной безопасности и переносимости
- Достижение вирусной нагрузки 400–500 копий/мл<sup>2</sup>

2005–2015

- Терапевтическое заболевание
- Сопутствующие заболевания и полипрагмазия
- Проблемы возрастания количества пожилых людей, живущих с ВИЧ
- Превентивное лечение
- Проблемы долгосрочной безопасности и переносимости
- Достижение вирусной нагрузки <50 копий/мл<sup>2</sup>

**Определяемая ВН (уровень РНК ВИЧ-1 >50 копий/мл) более не является приемлемой<sup>3</sup>**

Adapted from: 1. Kallings L and McClure C. 20 Years of the International AIDS Society: HIV Professionals Working Together to Fight AIDS. Available from: [http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/IAS\\_20yearsIAS\\_book.pdf](http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/IAS_20yearsIAS_book.pdf) (Accessed Sep 2013); 2. i-base treatment training manual available at: <http://i-base.info/ttfa/section-2/29-history-of-viral-load-tests/> (Accessed Sep 2013); 3. DHHS Guidelines 2013; Available at: [www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf) (Accessed Sep 2013).

# Цель современной антиретровирусной терапии

- Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больного с ВИЧ-инфекцией, сохранение его трудоспособности

# Задачи антиретровирусной терапии

- Максимальное подавление репликации ВИЧ
- Сохранение или восстановление функции иммунной системы
- Предотвращение развития оппортунистических инфекций
- Снижение риска передачи ВИЧ другим людям

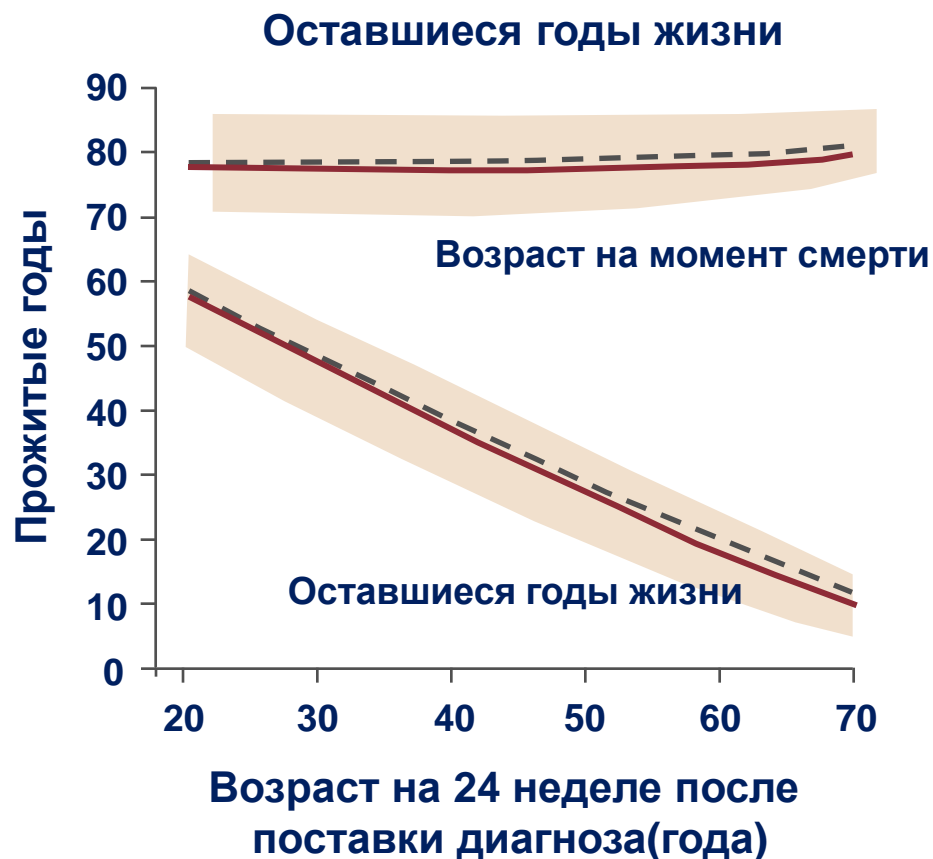
# Выживаемость в Африке после начала ВААРТ

- ВИЧ+ группа прослежена с 1995
- Влияние ВААРТ оценено с 2003
- ВААРТ влияла на частоту и причины летальности

	1995-2000	2003-2006
Пациентов/лет	658	1819
Медиана CD4 клеток	75	93
Смерть (%)	74%	6%
Смертность/1000 пациентов/лет	577.2	34.1
Вероятность выживания через 1 год	54.7%	95%
Вероятность выживания через 2 года	27.5%	93.8%

# Когорта АТНЕНА: Ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-положительных пациентов

- Сравнение ожидаемой продолжительности жизни пациентов когорты АТНЕНА с общей популяцией
- Возраст на 24 неделе после поставки диагноза, страна происхождения и симптомы стадии В были связаны с повышенным риском летального исхода
- Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 25 лет составила 53.1 года для мужчин и 58.1 лет для женщин в общей популяции и 52.7 года для мужчин и 57.8 лет для женщин среди ВИЧ+ бессимптомных пациентов



Затемненные области представляют межквартильный диапазон, а пунктирные линии представляют общую популяцию

# Исследование HTRN 052: сравнение раннего и отложенного начала АРВТ в серодискордантных парах



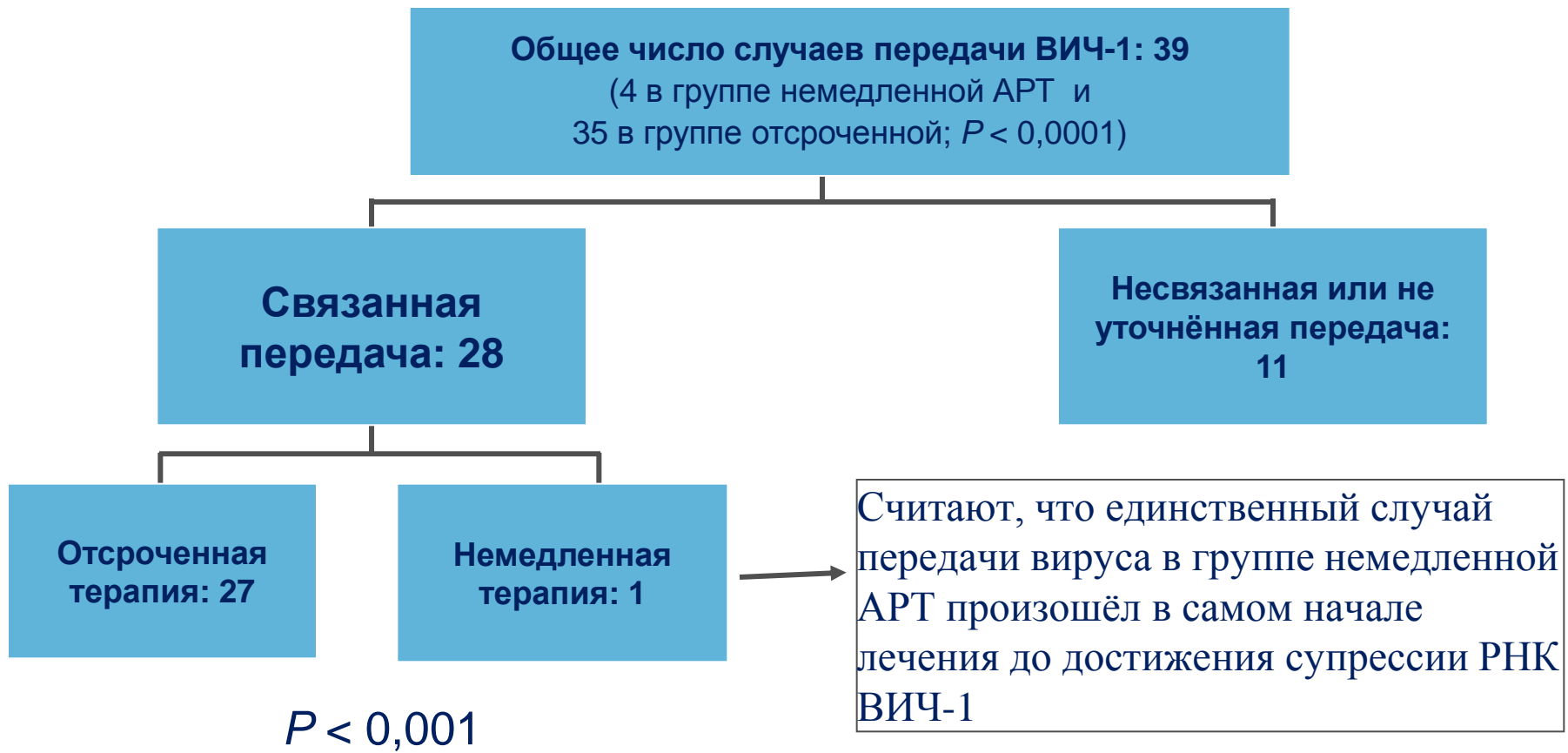
\*На основании 2 последовательно проведенных исследований, ≤ 250 кл/мм<sup>3</sup>.

- Первичная конечная точка: инфицирование партнера
- Первичная клиническая конечная точка: наличие у пациента определенных ВОЗ состояний, характерных для 4 стадии заболевания (легочный ТБ, тяжелые бактериальные инфекции, смерть)
- Все пары были проконсультированы по методам снижения риска и использованию презервативов

*После публикации результатов всем партнерам, инфицированным ВИЧ, было предложено начать АРВТ. Однако более 100 пар наблюдались в динамике после публикации результатов*



# Исследование HPTN 052: у серодискордантных пар передача ВИЧ снижается на 96%



Cohen MS, et al. IAS 2011. Краткий обзор MOAX0102.

Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2011;[заголовок издания Epub].

# Показания для назначения антиретровирусной терапии ФНМЦ СПИД, 2013

Клинические стадии ВИЧ-инфекции: Стадии 2В, 4 и 5	Число CD4+ клеток, 10 <sup>9</sup> /л (1/мкл)	Уровень РНК ВИЧ (ПЦР), копий/мл	Рекомендации
Есть	Любое	Любой	Лечение
Нет	< 0,35 (350)	Любой	Лечение
Нет	> 0,35 (350)	> 100 000	Лечение
	< 0,5 (500)	< 100 000	Лечение для отдельных категорий пациентов <sup>А</sup>
Нет	> 0,5 (500)	Любой	Лечение для отдельных категорий пациентов <sup>В</sup>

А - пациенты старше 50 лет; больные ХГС; больные с хроническим заболеванием почек; больные туберкулезом.

В – больные ХГВ, если показано его лечение; пациенты с выраженной анемией или тромбоцитопенией, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции; пациенты с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики); беременные

# Иммунная активация связана с воспалением и повреждением сосудов

Повышенные уровни воспалительных факторов:

- IL-6, D-димер, фибриноген, С-реакт белок



Ассоциированы с заболеваниями, в том числе:

- Оппортунистические инфекции<sup>1</sup>
- Летальность<sup>2,3</sup>



Иммунная активация и воспаление:

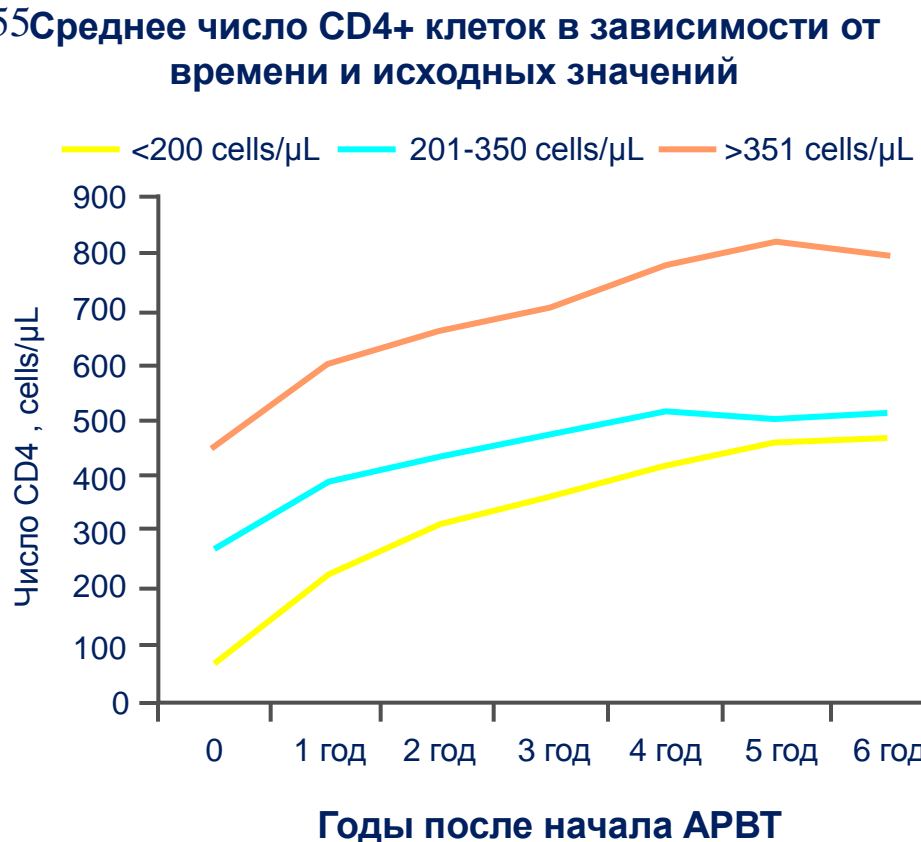
- Связано с сосудистым повреждением<sup>4</sup>



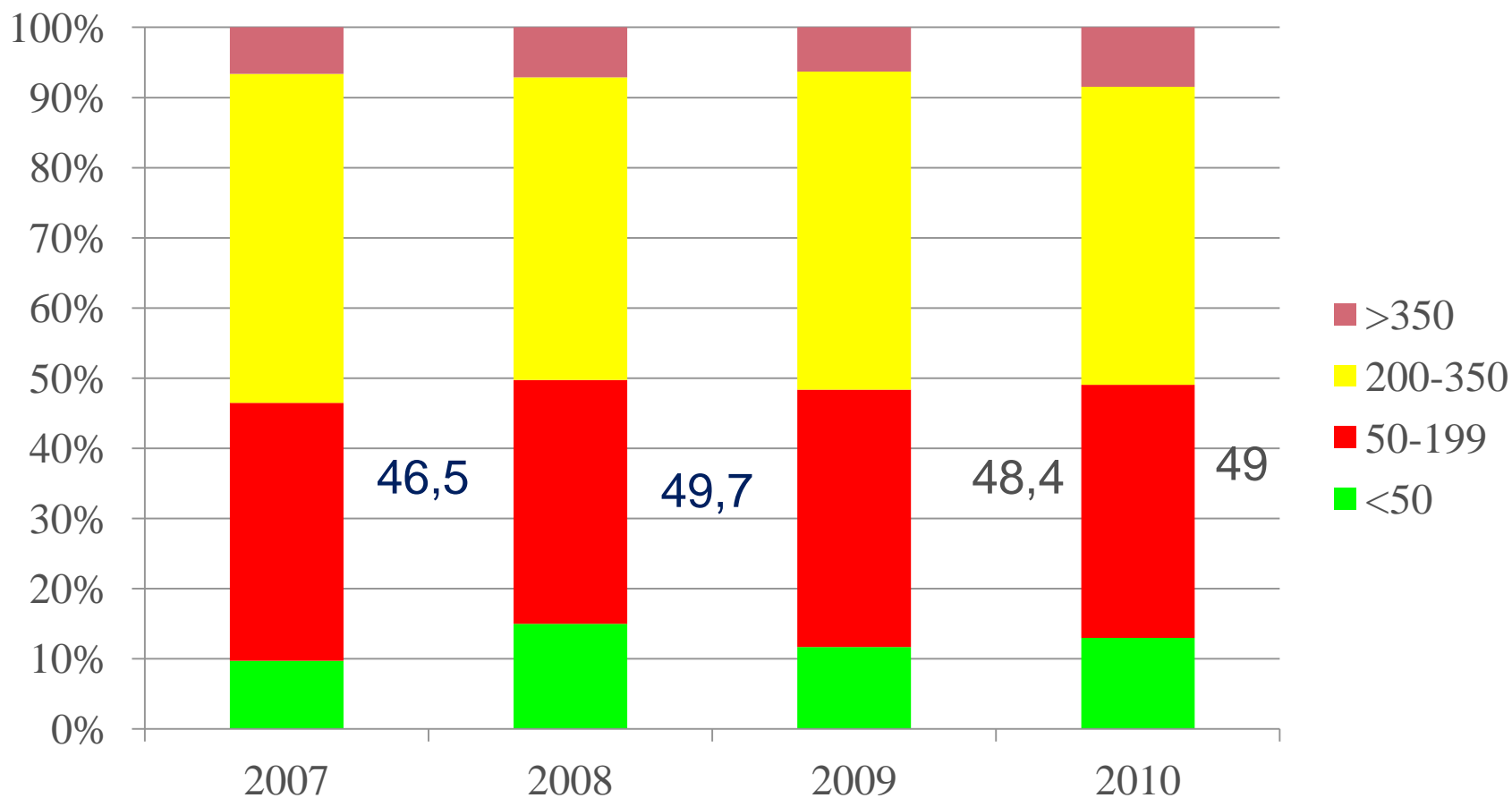
1. Rodger AJ, et al. J Infect Dis 2009;200:973-983; 2. Kuller LH, et al. PLoS Med 2008;5:e203; 3. Tien PC, et al. JAIDS 2010;55:316-362; 4. Baker JV, et al. Eur Heart J 2011;32:945-951.

# Восстановление иммунитета у пациентов с длительной вирусной супрессией

- Длительное исследование (6 лет) с участием 655 пациентов с РНК ВИЧ <400 к/мл
- Результаты
  - Только пациенты, которые начинают АРВ терапию с исходным числом CD4+ клеток >350 cells/mm<sup>3</sup> достигают нормальные значения CD4+ клеток
  - Низкое исходное значение CD4+ ассоциировалось с низким приростом клеток, несмотря на вирусную супрессию
- Заключение
  - Отложенное начало АРВТ у пациентов с низкими CD4+ клетками приводит к недостаточному иммунному восстановлению
  - Лучшее восстановление иммунитета может быть достигнуто, если пациент начинает АРВТ с числом CD4+ клеток >350 cells/mm<sup>3</sup>

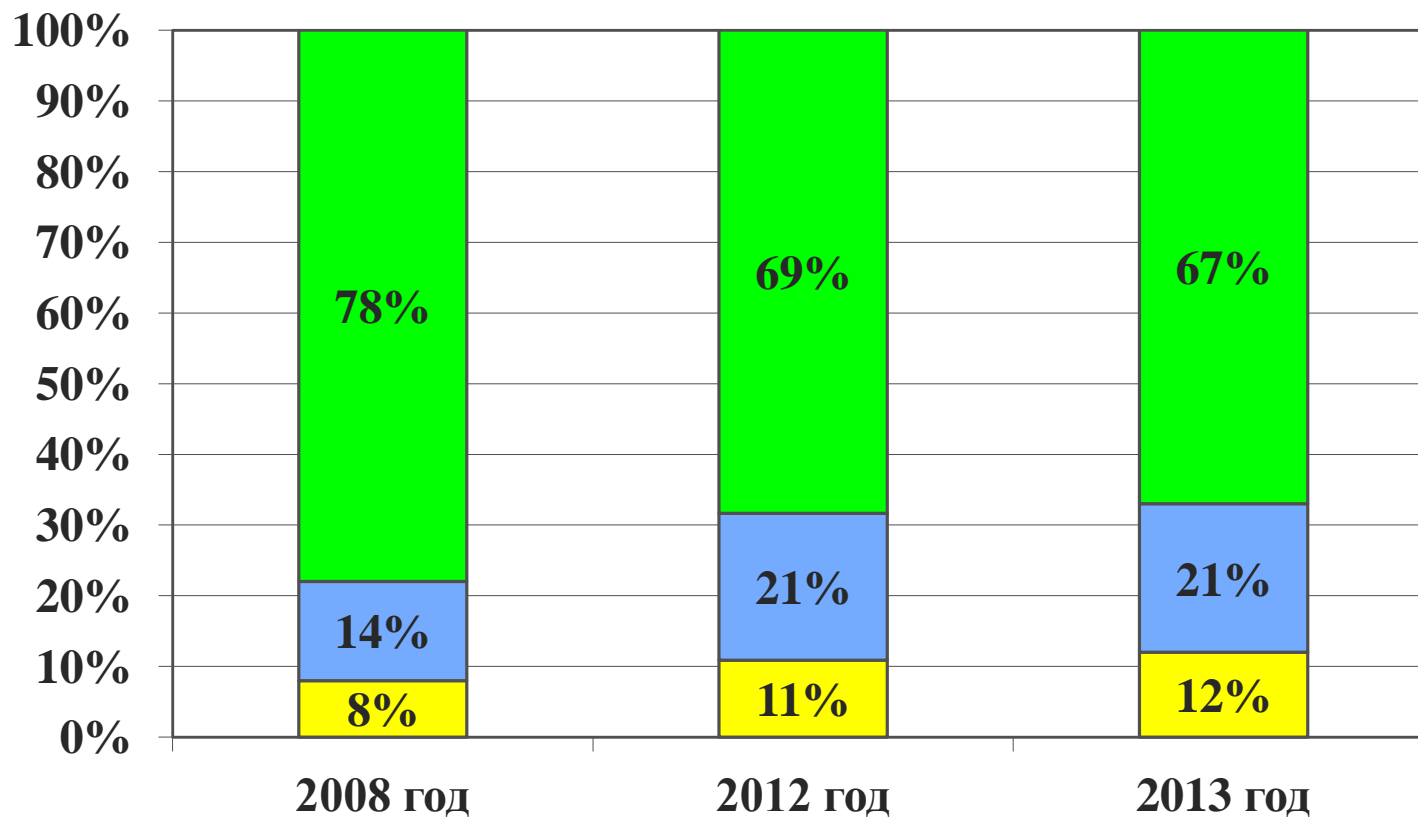


# Распределение больных ВИЧ-инфекцией в РФ по количеству CD4-лимфоцитов на момент начала АРВТ



Информация получена из 83 территориальных центров СПИД: 2007 – 16735; 2008 – 17085; 2009 – 16772; 2010 – 20455 больных начали АРВТ

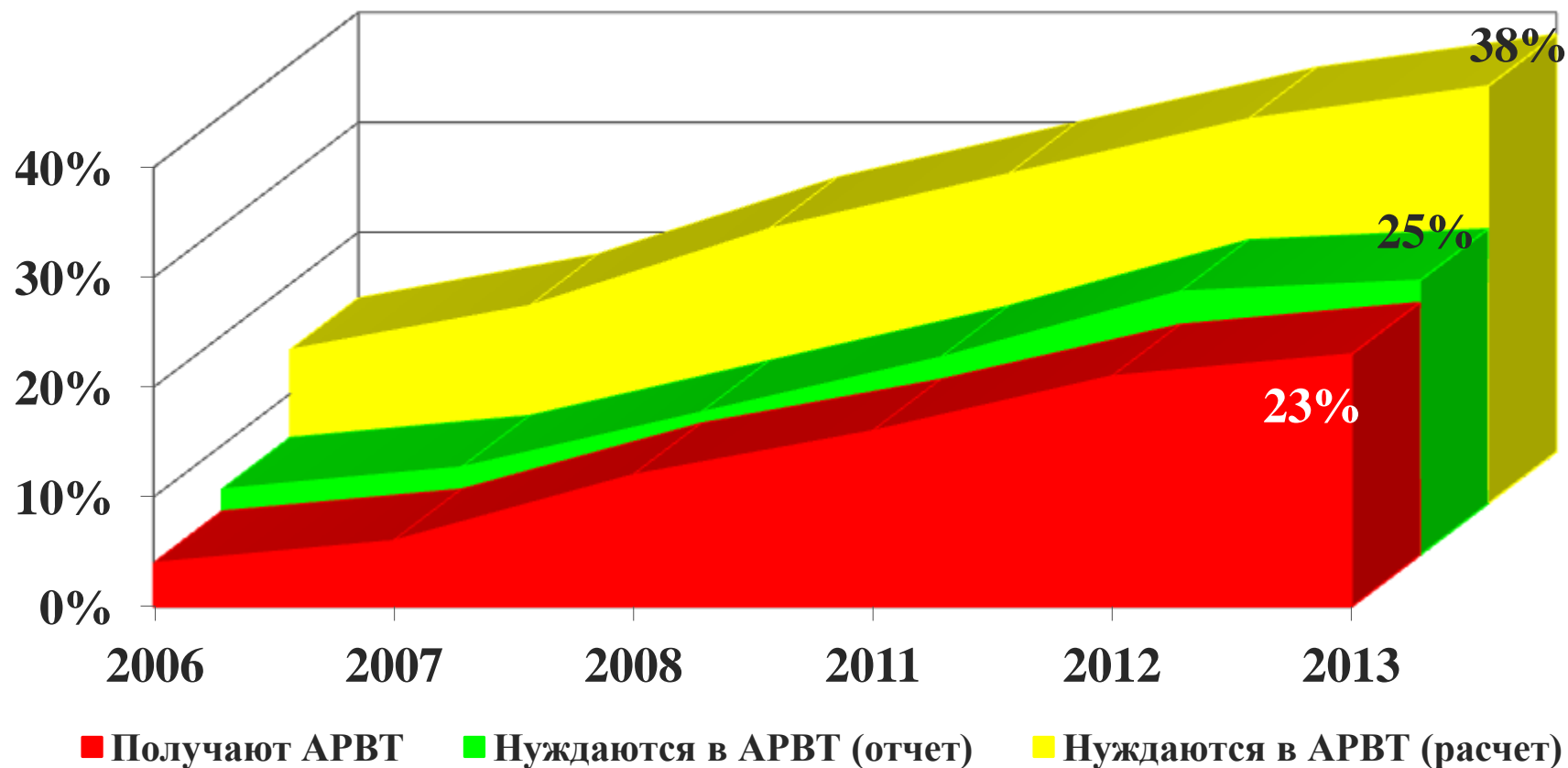
# Контингенты пациентов, начавших получать АРВТ



■ Умерли на АРВТ ■ Прервали АРВТ ■ Продолжают АРВТ

# Охват АРВТ больных ВИЧ-инфекцией

(процент от числа живых зарегистрированных пациентов)



# ВЫБОР АРТ 1-Й ЛИНИИ

- **ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕПАРАТОМ:**

- Удобство (число таблеток в сутки, кратность приема, требования по совместному приему пищи/жидкости);
- Переносимость
- Фармакокинетика
- Риск ранних побочных эффектов

- **ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ:**

- Исходное количество CD4+ лимфоцитов/РНК-ВИЧ;
- Планирование беременности;
- Коморбидные факторы (ХВГ, ТВс и т.д.);
- Сопутствующие заболевания: психиатрические заболевания, заболевания ССС, заболевание почек;
- Генетические: HLA-B\*5701;
- Мотивация и готовность больного к пожизненной терапии!!!



# Рекомендации по выбору препаратов в схеме АРВТ у взрослых и подростков с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВП (Резюме)

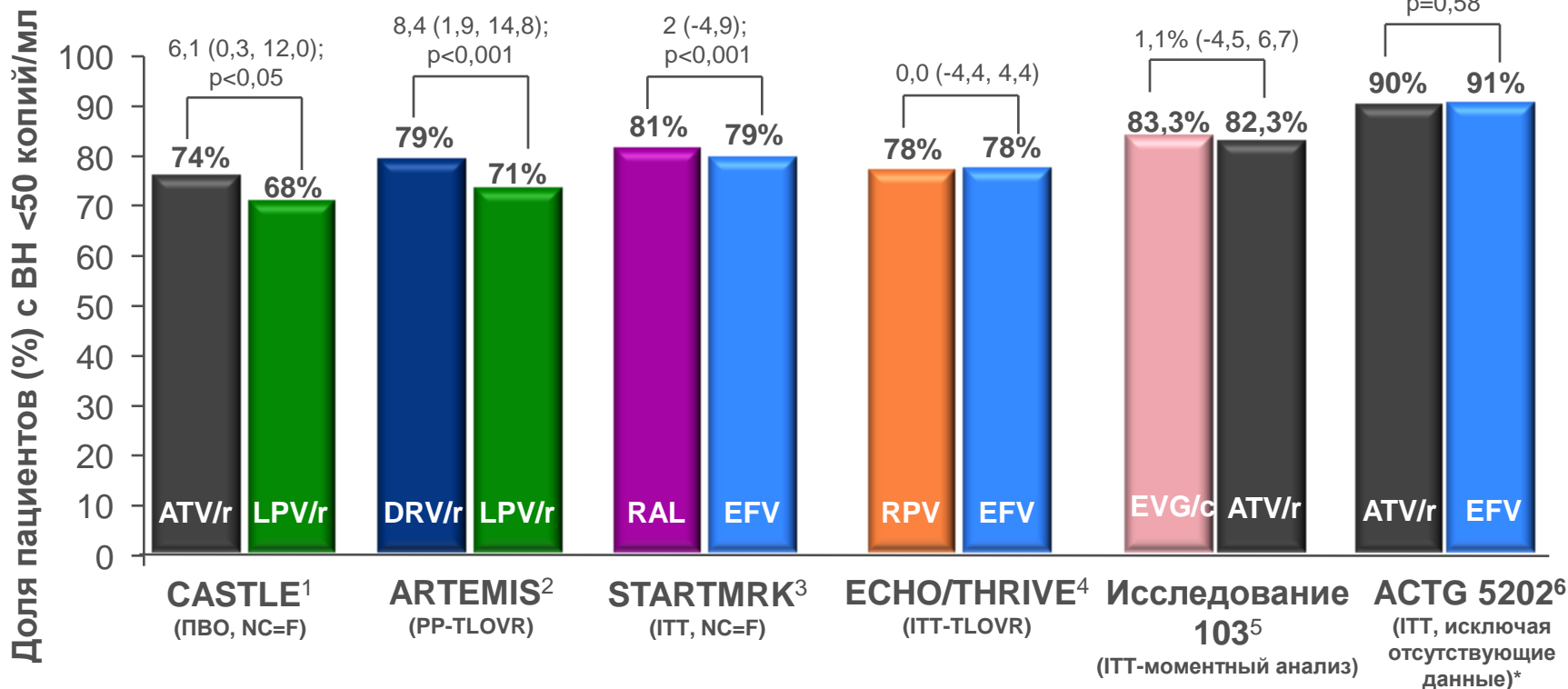
Руководство	Предпочтительный режим		Альтернативный режим	
	2 НИОТ	3-й компонент	2 НИОТ	3-й компонент
ЕАСС 2014 (Европ. клинич. общество по СПИДу)	АВС/ЗТС ТДФ/ФТС	ЕFV, RРV или ИП/р: АТV/г, DRV/г (1 р/д) или RAL,	ZDV/ЗТС ddI+ЗТС или ФТС ТДФ+ЗТС	NVP, FVP/г (1 и 2 р/д), LPV/г (1 и 2 р/д), SQV/г (2 р/д), MVC
	ТДФ/ФТС	ЕVГ/COBI		
IAS-USA 2012 (Межд. общ-во по СПИДу для США)	ТДФ/ФТС АВС/ЗТС	ЕFV или АТV/г	АВС/ЗТС	FVP/г, LPV/г, MVC
	ТДФ/ФТС	DRV/г или RAL		
DHHS 2014 (Департамент по здравоохран. и соц. развитию США)	ТДФ/ФТС АВС/ЗТС	ЕFV, RРV или ИП/р: АТV/г 1 р/д, DRV/г 1 р/д, RAL, DTG, EVG/cobi	АВС/ЗТС ТДФ/ФТС	LPV/г 1 или 2 р/д
			АВС/ЗТС	DRV/г, RAL
ВОЗ, 2013	ZDV/ЗТС ТДФ/ФТС или ЗТС	ЕFV	ZDV/ЗТС	ЕFV
			ТДФ/ФТС или ЗТС	NVP
Россия, 2013	Ф-АЗТ или АВС, или ТДФ, или ZDV + ЗТС, или ТДФ/ФТС	ЕFV	d4Т или ddI + ЗТС	NVP, RРV или ИП: АТV; АТV/г; DRV/г; FPV/г; LPV/г; SQV/г или RAL или MVC

# Мета-анализ: Исходы в зависимости от начальной схемы АРВТ

	Всего (n=40,124)	Рекомендации DHNS*		
		Рекомендуемые (n=5677)	Альтернативные (n=8556)	Другие (n=25,891)
Средняя продолжительность (недели)	82	99	86	77
Эффективность АРВТ (%)	60	75	65	55
Отмена АРВТ (%)				
Всего	25	20	25	27
НЯ	8.1	5.3	7.3	9.0
Решение больного	11.0	9.0	11.0	11.0
Неудача вирусол.	3.5	3.6	2.8	3.7
Другое	4.7	3.4	4.5	5.0

\*Различие в средней эффективности рекомендуемых и альтернативных режимов - 10% (7.6-15.4;  $P<0.001$ ). Сходная эффективность между рекомендуемыми режимами АРВТ (DHNS), однако отмечена тенденция к большей эффективности схем с RAL.

# Процентная доля пациентов, достигших ВН <50 копий/мл на 96 неделе прямых сравнительных РКИ



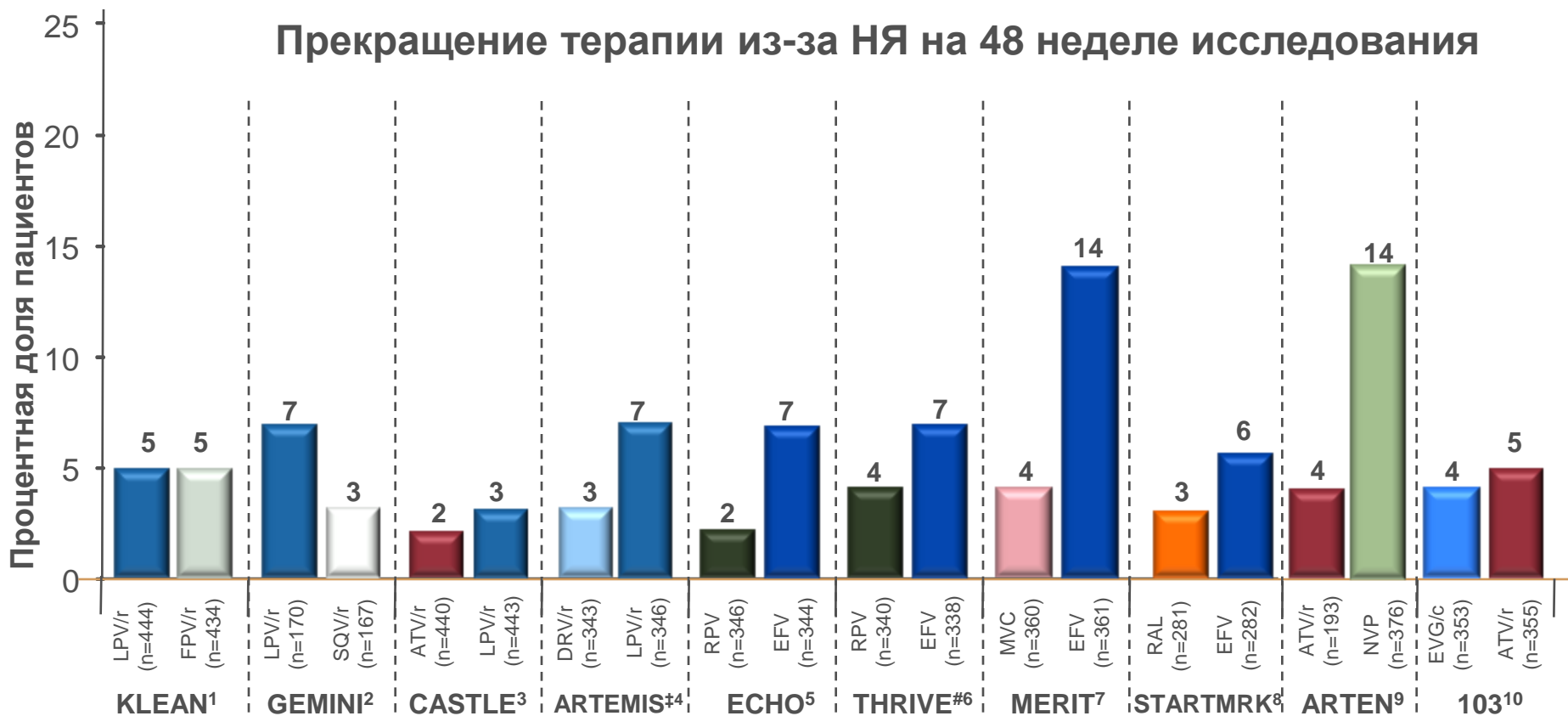
ПВО: подтвержденный вирусологический ответ; NC=F: неполная эквивалентность вирусологической неудачи; PP: согласно протоколу; TLOVR: время до потери вирусологического ответа; ITT: выборка участников исследования, рандомизированных в определенную группу

Первичная конечная точка ВН <50 копий/мл для всех исследований, кроме обозначенного (\*), где снижение ВН<50 копий/мл являлось вторичной конечной точкой

**Прямые сравнения результатов исследований невозможны**

1. Molina J-M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:323–32; 2. Mills AM, et al. AIDS 2009;23:1679–1688; 3. Lennox JL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:39–48; 4. Cohen C, et al. AIDS 2013;27:939–50; 5. Rockstroh J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62:483–86; 6. Daar ES, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445–56.

# Низкая частота прекращения терапия из-за НЯ на 48 неделе современной АРВТ



НЯ = нежелательные явления; На рисунке представлены данные различных исследований, которые не могут подвергаться прямому сравнению; ‡ представлены результаты после средней экспозиции 56 недель; # к случаям прекращения терапии отнесены также случаи летального исхода

Adapted from 1. Eron J, et al. Lancet 2006; 368: 476–82; 2. Walmsley S, et al. Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(4):367-74; 3. Molina J-M, et al. Lancet 2008;372:646–55; 4. De Jesus E, et al. ICAAC 2007 Oral abstract H-718b; 5. Molina J-M, et al. Lancet 2011;378:238–46; 6. Cohen CJ, et al. Lancet 2011;378:229–37; 7. Cooper J et al. J Infect Dis 2010; 201:803–813; 8 Lennox JL, et al. Lancet 2009;374:796-806; 9. Soriano V, et al. Antivir Ther 2011;16:339–48; 10. DeJesus E, et al. Lancet 2012;379:2429-38.

# Основная схема 1 ряда

## Схема

**Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или TDF/FTC  
+ EFV**

- **Противопоказания – беременность (1 триместр),  
планируемая беременность.**
- **Не желательно – Лица работающие по ночам,  
снижение гемоглобина, гранулоцитопения**

# Альтернативные схемы АРВТ первой линии:

Назначают пациентам «особых категорий»:

- Пациентам с анемией или гранулоцитопенией.
- Женщинам детородного возраста, не исключающим рождение ребенка на фоне АРВТ
- Беременным
- Пациентам с низким уровнем CD4 клеток (менее 50 клеток/мкл).
- Пациентам старшего возраста (старше 50 лет) или имеющим нарушения липидного и углеводного обмена.
- Пациентам, страдающим хроническими вирусными гепатитами или имеющим повышенный уровень aminotransferаз.
- Больным туберкулезом, получающим ПТТ
- Пациентам с нейрокогнитивными расстройствами
- Больным с ВИЧ-2

## **Больные с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (<50 клеток/мкл)**

- **2НИОТ + 1 бустированный ИП**
- **ABC/ЗТС, TDF/FTC или TDF+ЗТС (в стандартных дозировках) +**
- **ATV/r или DRV/r или LPV/r (в стандартных дозировках)**

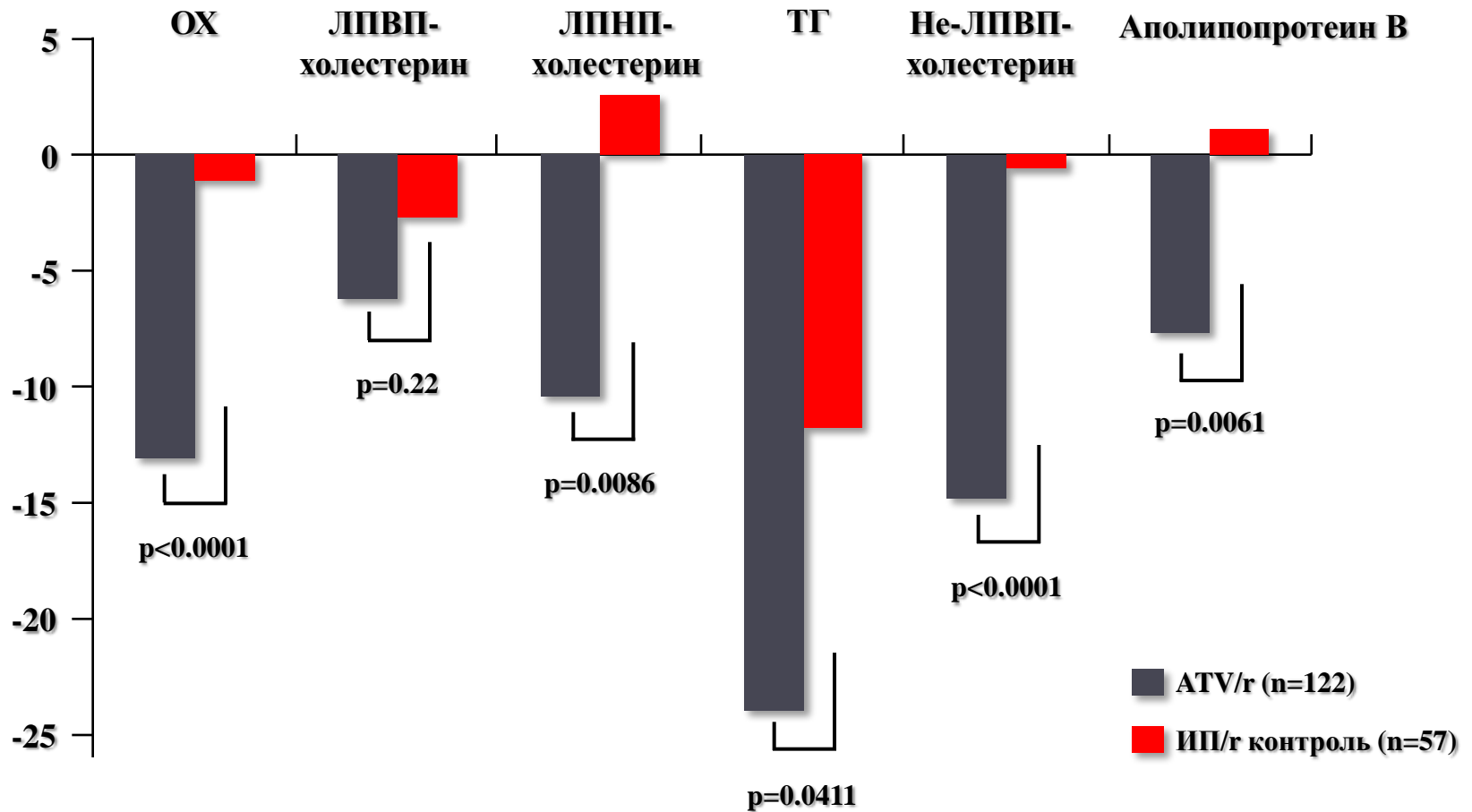
## **Больные старше 50 лет; наличие заболеваний сердечнососудистой системы и/или с нарушений липидного, углеводного обмена**

- **Схема 2НИОТ (TDF или ABC + 3ТС в стандартных дозировках или TDF/FTC) + 1ННИОТ (EFV или NVP\* в стандартных дозах) или 1ИП (ATV 0,4 г. x 1 раз/сутки или ATV/г или DRV/г или SQV/г в стандартных дозах) или 1 ИИ (RAL 0,4 г. x 2 раза в сутки) (B1).**

**\*- Назначать женщинам при количестве CD4+лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам - <400 клеток/мкл.**



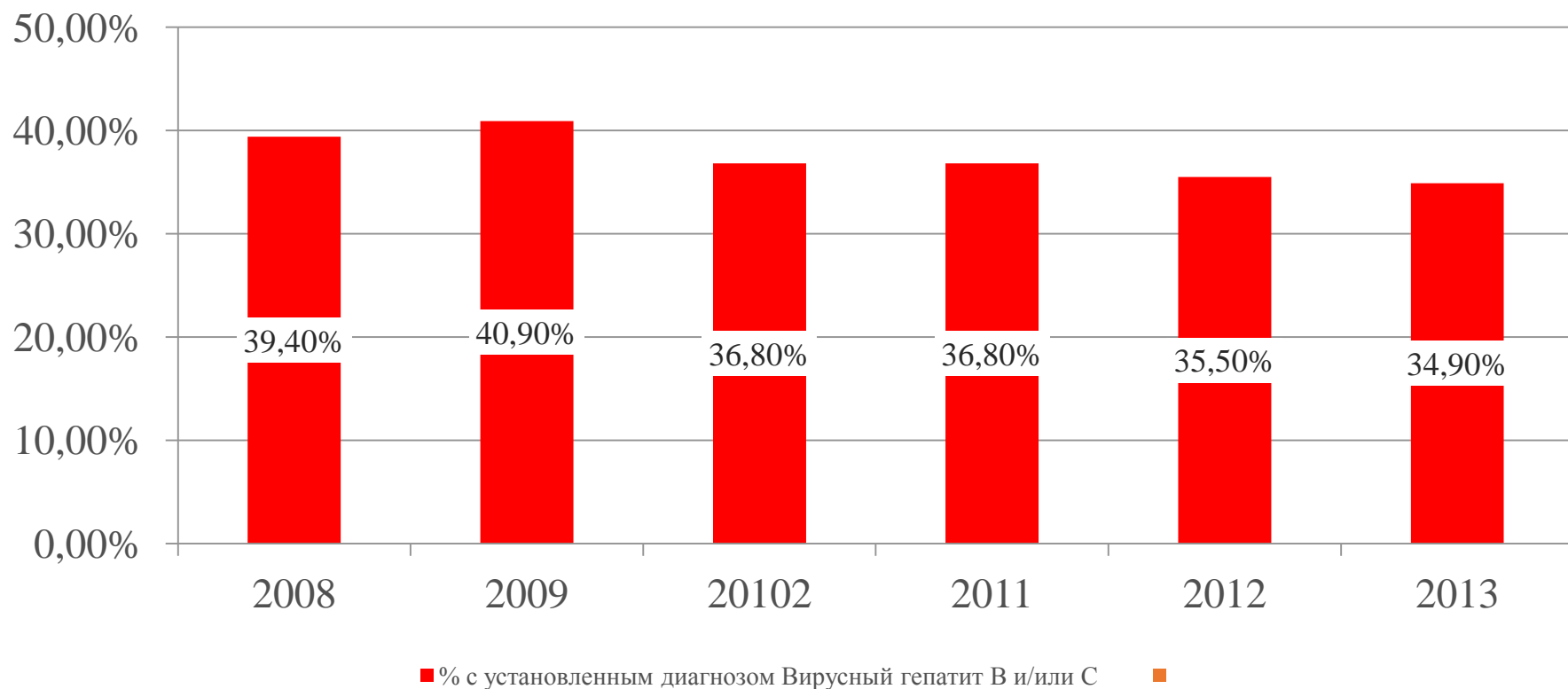
# ReAL: Переключение на ATV/r с других ИП приводит к улучшению липидного профиля



## Рекомендации Европейского общества по СПИДу по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: медикаментозная коррекция уровня липидов

Класс препаратов	Препарат	Дозировка	Применение совместно с АРВТ	
			Усиленные ИП	ННИОТ
Статины	<b>Аторвастатин</b>	10 – 80 мг 1 р.д	Начать с меньшей дозы (max 40 мг)	Увеличение дозы
	Флювастатин	20 – 80 мг 1 р.д	Увеличение дозы	Увеличение дозы
	Правастатин	20 – 80 мг 1 р.д	Увеличение дозы	Увеличение дозы
	<b>Рузувастатин</b>	5 – 40 мг 1 р.д.	Начать с меньшей дозы (max 20 мг)	Начать с меньшей дозы
	<b>Симвастатин</b>	10 - 80 мг 1.р.д.	<b>Противопоказан</b>	Увеличение дозы
Фибраты	<b>Фенофибрат</b>	145 мг 1 р.д.	Нет лекарственных взаимодействий	

# Доля больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, у которых установлен диагноз хронического гепатита С и/или В



В 2008-2013 гг. от терминальной стадии болезни печени В России умерло 12516 больных ВИЧ-инфекцией. Лечение ХВГ получило 12,1% больных.

*А.В. Кравченко и соавт., 4 ЕЕСААС, 2014*

По данным учетной формы №61

# ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С

*(протоколы ННОИ по АРВТ, 2013)*

- **2НИОТ (TDF + 3ТС в стандартных дозировках) + 1ННИОТ (EFV в стандартных дозах) или 1ИП\*** (ATV/r или DRV/r или LPV/r или SQV/r в стандартных дозах) **или 1 ИИ\*** (RAL в стандартной дозировке) (B1)
- \*- при уровне АЛАТ и/или АсАТ > 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН) использовать предпочтительно
- При невозможности использования TDF в схему АРВТ можно включить ФАЗТ (при отсутствии анемии) или АВС (при суточной дозе RBV > 13,6 мг/кг) (B2).
- Не рекомендуется сочетание RBV и ddI (увеличение вероятности декомпенсации заболевания печени) или ZDV (увеличение частоты развития анемии) (B4), а также RBV и d4T (повышение вероятности развития стеатоза печени)(C4).

# **ВИЧ-инфекция и хронический гепатит В, В+D, D (протоколы ННОИ по АРВТ, 2013)**

- **2НИОТ (TDF + 3ТС в стандартных дозировках) + 1ННИОТ (EFV в стандартных дозах) или 1ИП\* (ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r в стандартных дозах) или 1 ИИ\* (RAL в стандартной дозировке) (B1)**
- \*- при уровне АлАТ и/или АсАТ > 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН) использовать предпочтительно
- При развитии резистентности ВГВ к ламивудину в схему АРВТ необходимо включить тенофовир. В качестве альтернативы возможно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сутки как 4-го препарата, дополнительно к АРВТ. Кроме того, у больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и ХГВ) при развитии почечной патологии возможна замена тенофовира другим препаратов из группы НИОТ и добавление энтекавира в дозе 1 мг/сутки для лечения ХГВ (B2).

# Рекомендации Российского научного общества инфекционистов, 2013

CD4-лимфоциты, клетки/мкл	Когда начинать АРВТ
<100	После того как ПТТ будет хорошо переноситься, как можно раньше (в течение 2-3 недель) присоединяют АРВТ
100–350	В течение 2 месяцев (возможно после окончания интенсивной фазы ПТТ ). При снижении количества CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл АРВТ назначают незамедлительно.
>350	Если на фоне ПТТ количество CD4-клеток становится <350 кл/мкл. Присоединить АРВТ после ОКЛ вне зависимости от количества CD4-клеток (профилактика рецидива ТБ)

# Предпочтительные схемы АРВТ первого ряда у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом:

- **Предпочтительная схема:** ZDV (TDF или ABC) + ЗТС + или TDF/FTC + EFV (в стандартных суточных дозировках). При массе тела больного 60 кг и более суточную дозу EFV следует увеличить до 800 мг/сутки.

# Альтернативные и приемлемые схемы АРВТ первого ряда у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

## Альтернативные схемы:

- 3 НИОТ (ZDV + 3ТС + ABC) в стандартных дозах. При исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл предпочтительно использовать комбинированную форму (ZDV/3ТС/ABC – 1 табл. x 2 раза в день). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (ZDV/3ТС + EFV).
- 2 НИОТ (ZDV + 3ТС в стандартных дозах) + NVP 0,2 г. (1 табл.) x 1 раз в день в течение 14 дней, далее по 0,2 г. x 2 раза в день. В сочетании с RIF уровень NVP в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов).
- TDF (ZDV) + 3ТС (в стандартных дозах) + RAL 0,8 г. (2 табл.) x 2 раза в день.
- MVC 600 мг 2 раза в день +2 НИОТ (ZDV или ABC + 3ТС в стандартных дозах)

Одновременный прием RIF и ингибиторов протеазы ВИЧ, усиленных стандартной дозой RTV (100-200 мг/сутки), противопоказан.

## Приемлемые схемы:

- У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен ENF 90 мкг x 2 раза в день подкожно (в течение 6 месяцев).
- У больных туберкулезом, получающих лечение рифампицином, возможно использование 2 препаратов НИОТ (в стандартных дозах) + ИП – LPV/r (800/200) x 2 раза/сутки или LPV/r (0,4/0,1 г) + RTV (0,3 г.) x 2 раза в сутки или SQV (0,5 г.) + RTV (0,4 г.) x 2 раза в сутки .



# Выводы

У больных ВИЧ-инфекцией при снижении количества CD4+-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл:

- Возрастает риск развития вторичных заболеваний и смерти
- Возрастает риск прогрессии хронических заболеваний печени
- Повышается риск заболеваний почек и развития остеопороза
- Повышается риск развития онкологических заболеваний, как связанных, так и не связанных с ВИЧ-инфекцией
- Восстановление количества CD4+-лимфоцитов в процессе АРВТ менее значимо, по сравнению с пациентами, у которых лечение начали при числе CD4+-лимфоцитов – более 500 клеток/мкл