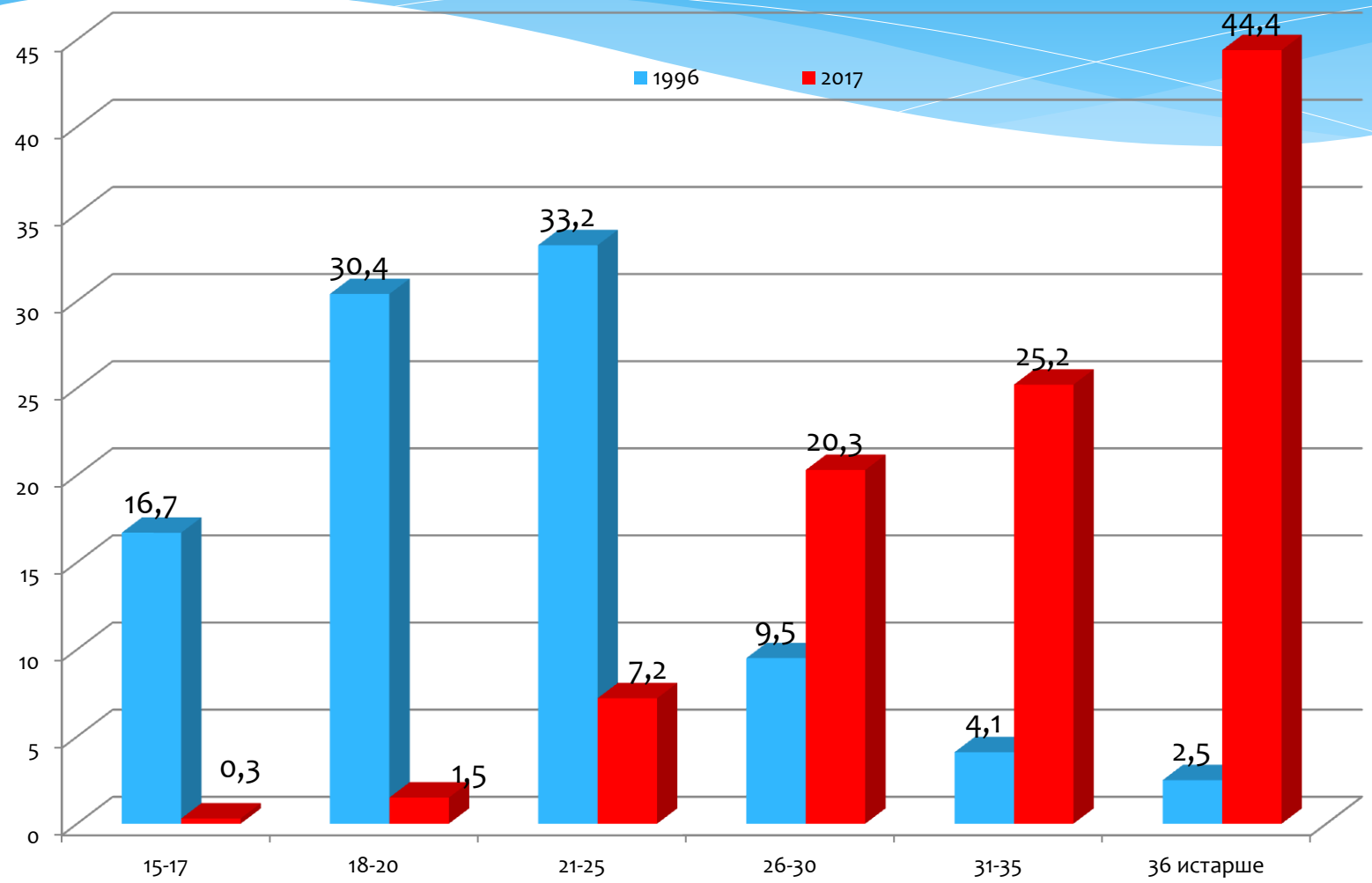
Метаболически благоприятные схемы АРТ у больных ВИЧ-инфекцией с риском сердечно-сосудистых заболеваний

Минаева С.В.

22 марта 2018, совещание врачей инфекционистов, г.Н.Новгород

PHRU/HIV/0317/0001(1)

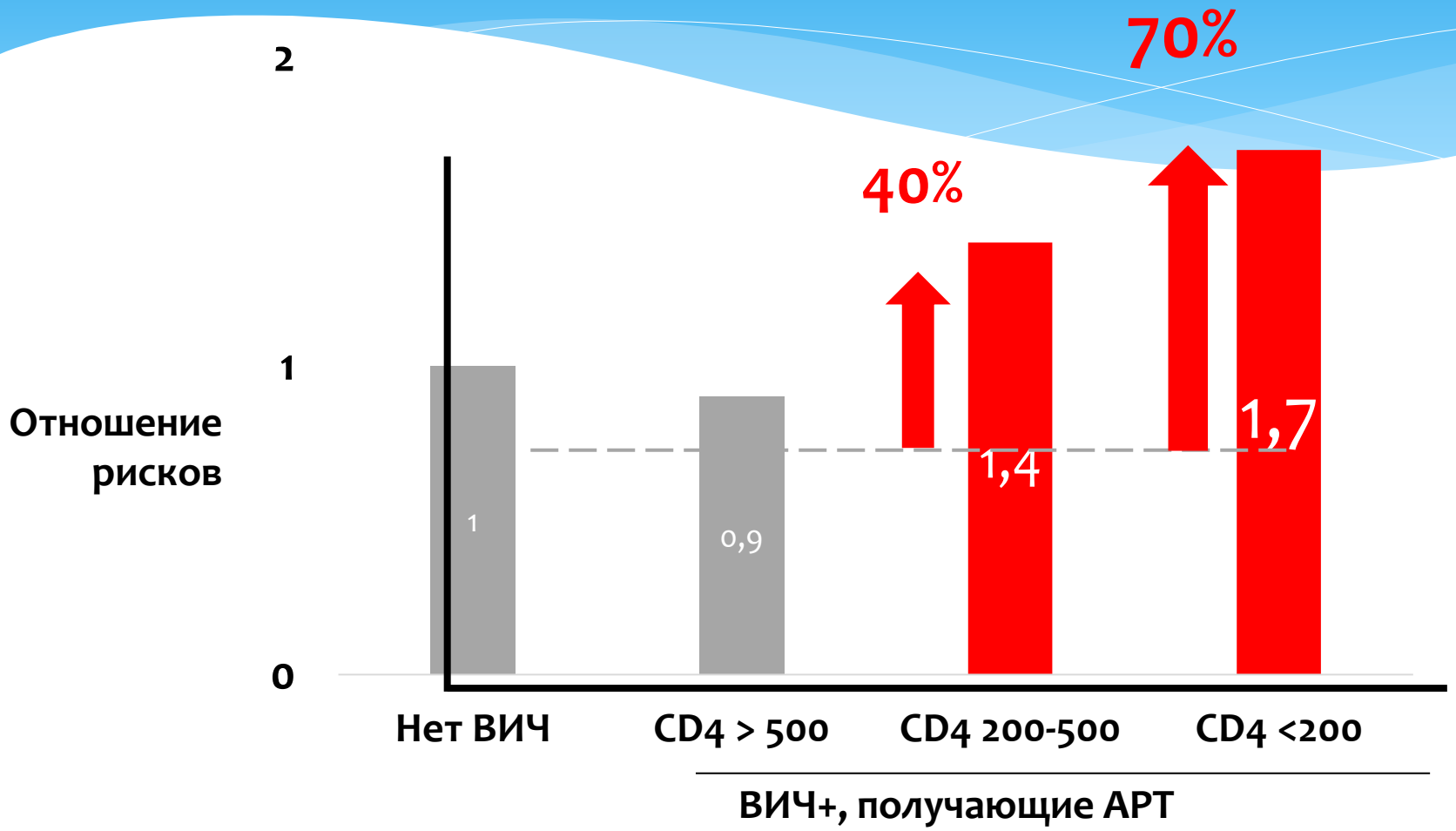
Возрастная структура больных ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области в 1996 и 2017г.г.



Клинический протокол «Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» (2017)

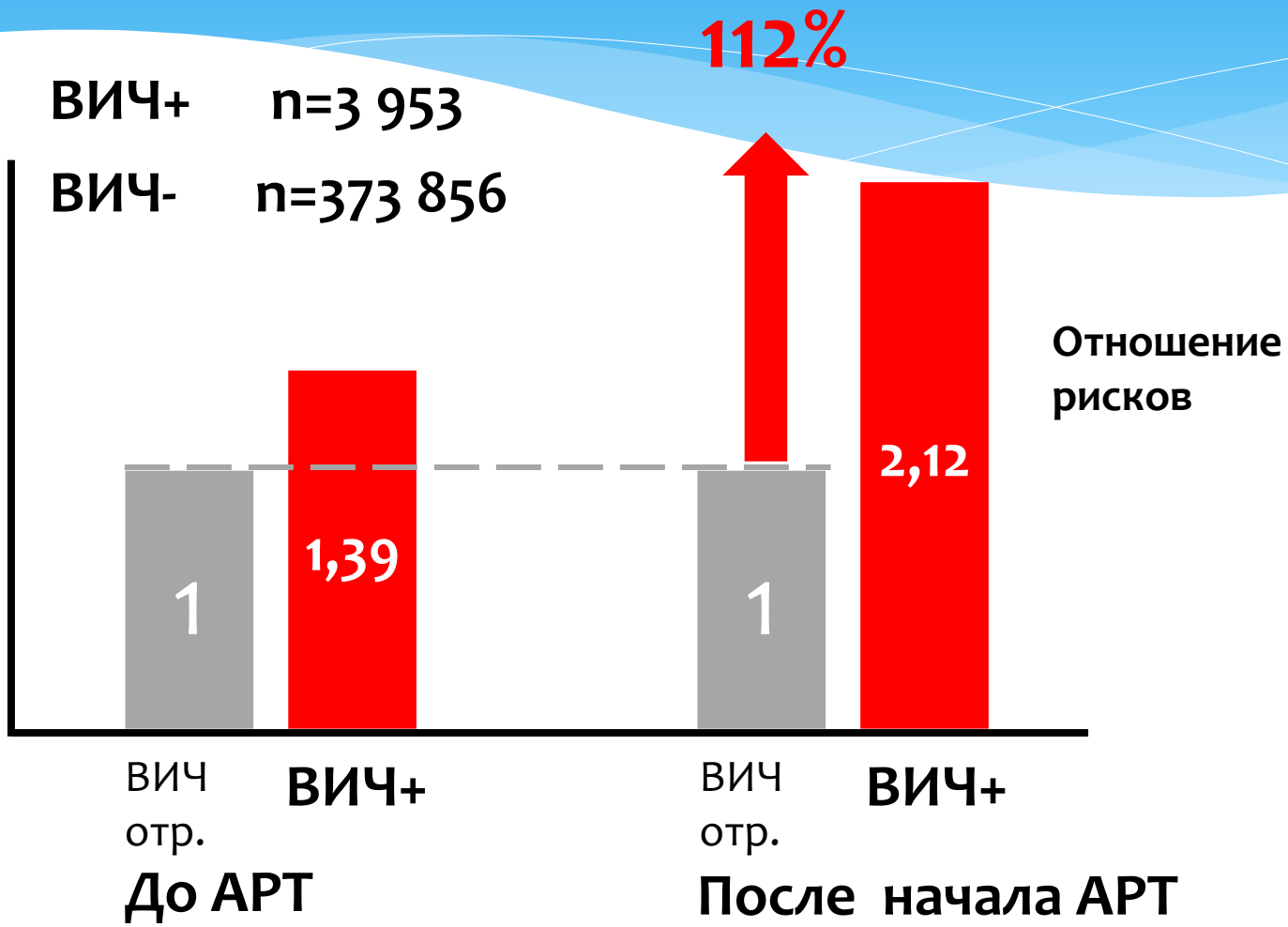
* П.3.2.7. Схемы АРТ, рекомендуемые особым группам пациентов:
* 3.2.7.5. Пациенты старше 50 лет и имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии

Риск ИБС выше у ВИЧ-инфицированных



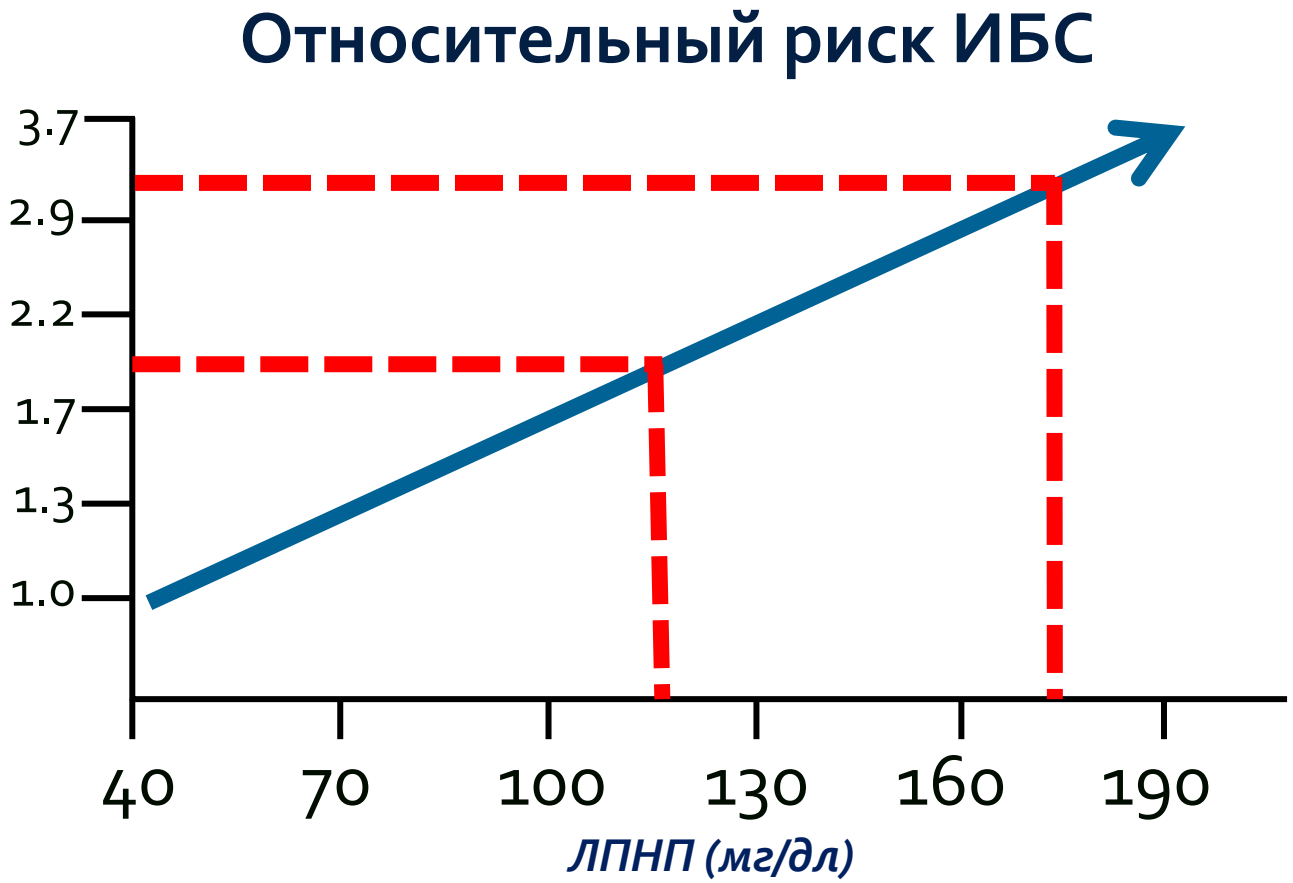
Klein D, et al. CROI 2011. Abstract 810

Начало АРТ повышает риск госпитализации с ИБС



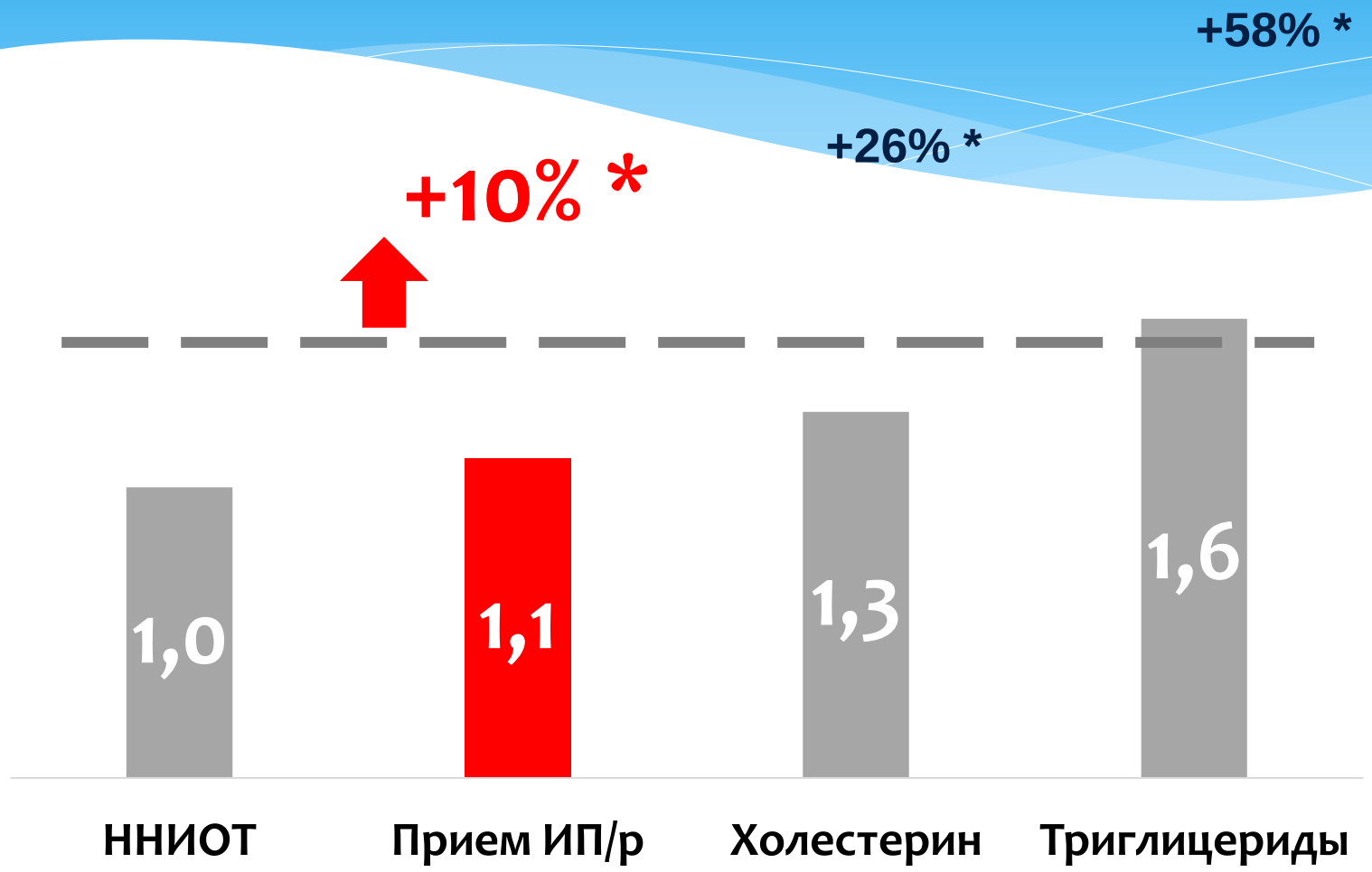
Obel et al. Clin Infect Dis. 2007 Jun 15;44(12):1625-31

Прирост ЛПНП на 30 мг/дл увеличивает риск ИБС на 30%



Grundy SM et al. Circulation. 2004;110:227-239.

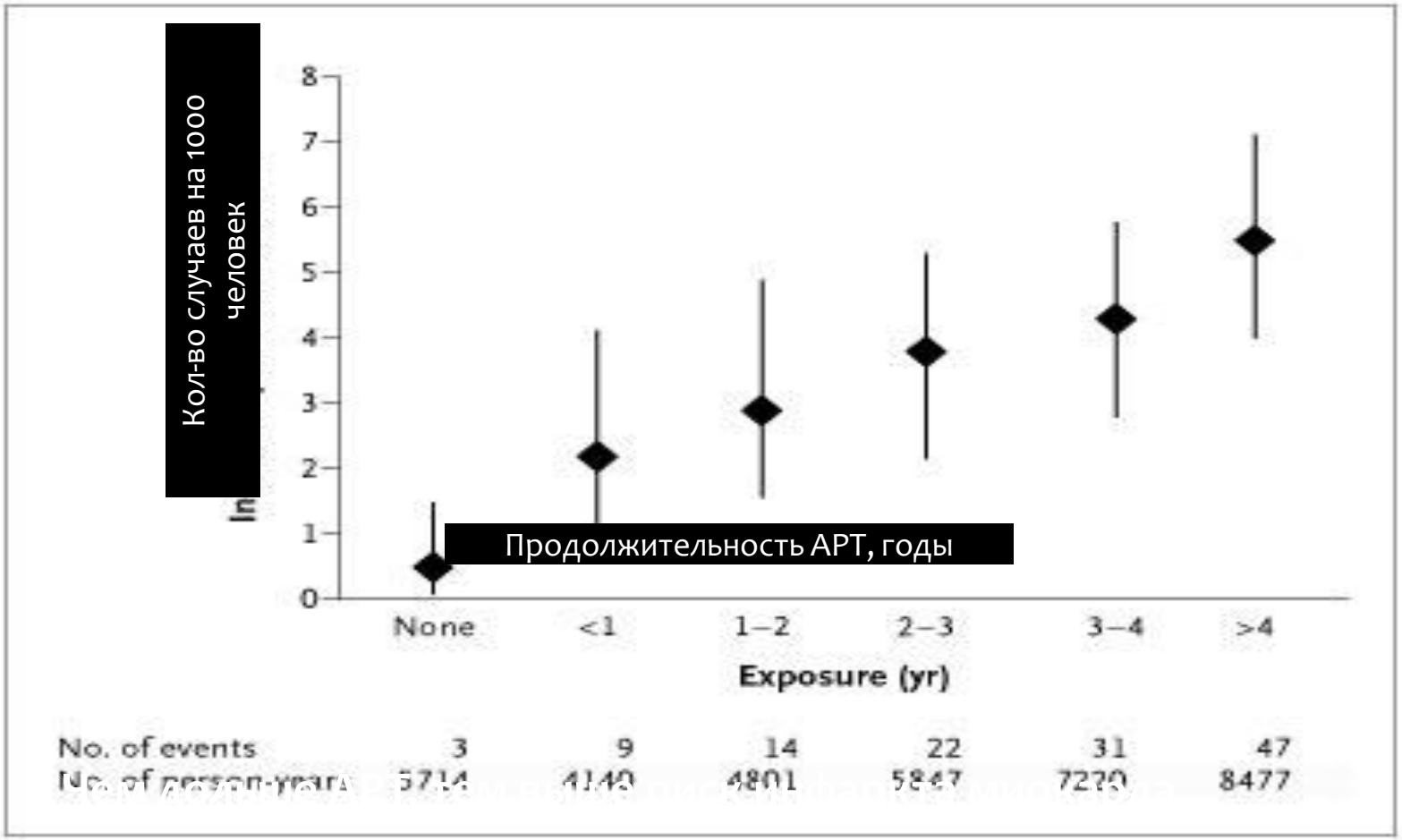
При дислипидемии увеличивается риск инфаркта миокарда



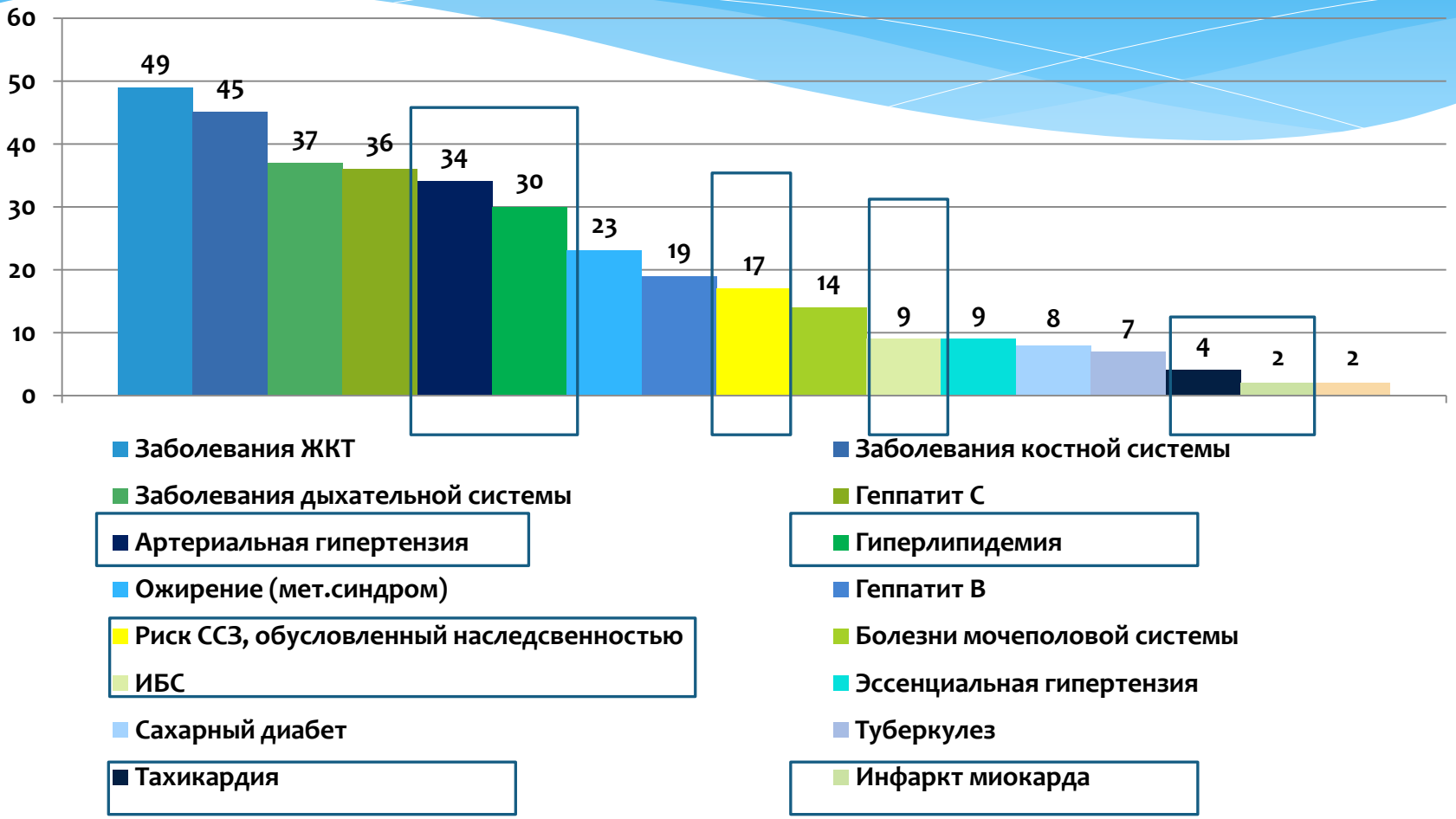
* - p<0,05

Friis-Moller N et al. N Engl J Med. 2007;356:1723-1735.

Прямая зависимость инфаркта миокарда от длительности АРТ



ССЗ - наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов



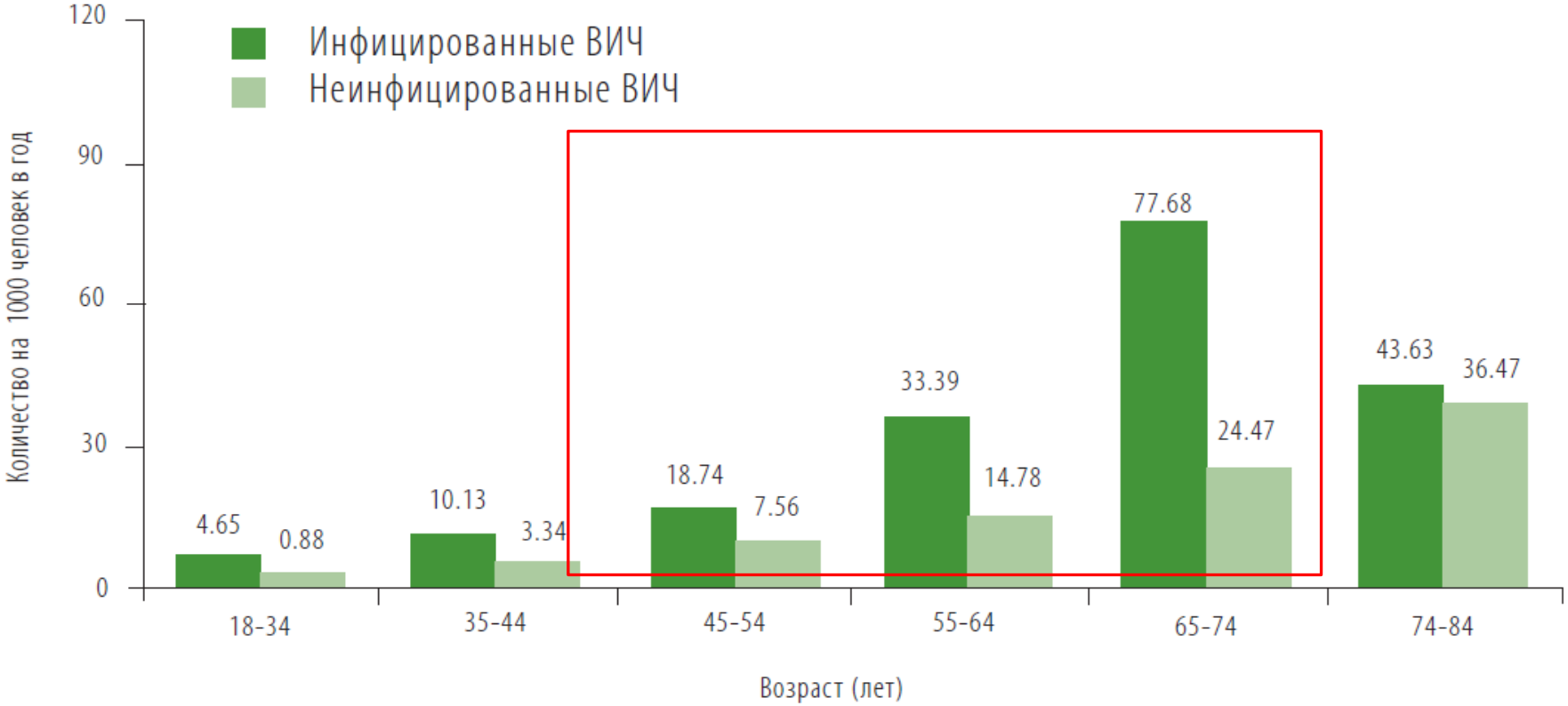
http://www.abstractstosubmit.com/eacs2015/eposter/getfile.php?d=213&t=f&

АРТ и метаболический синдром

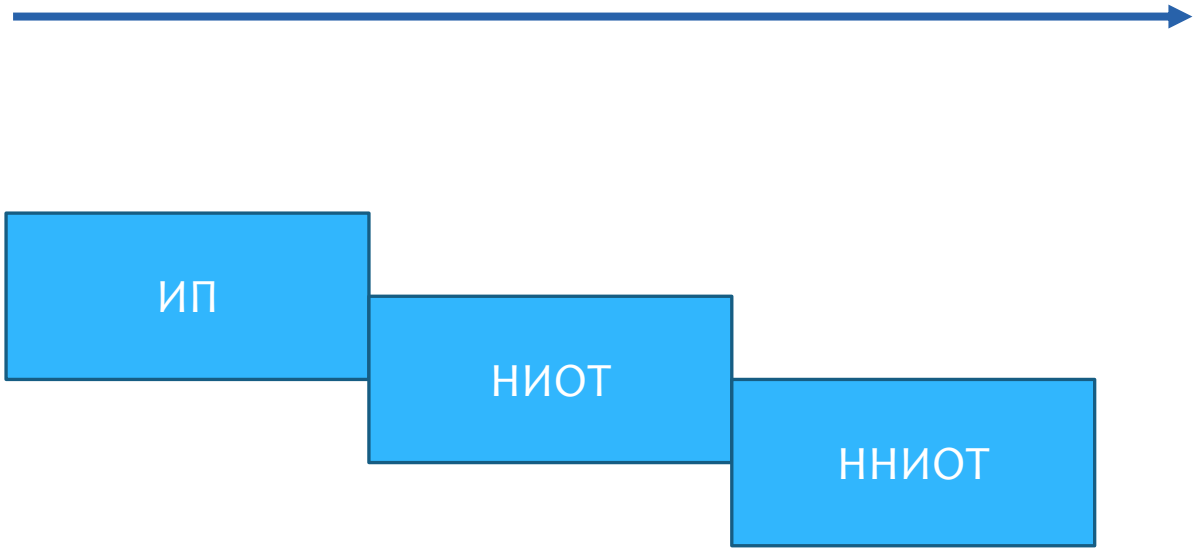
- Нарушение липидного обмена (дислипидемия, липоатрофия, липогиперотрофия)
- Нарушение углеводного обмена
- Использование препаратов класса **ингибиторов протеаз** значительно повышало риск развития метаболического синдрома

Высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Частота инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп с ВИЧ-инфекцией и без нее



Класс ИП в больше степени влияет на метаболические процессы



Источник:

Выбор режима у пациентов с исходными факторами риска ИМ: повышенный уровень липидов в крови

* **EFV продемонстрировал значимое влияние на уровень липидов в исследованиях STARTMRK[1] и ACTG 5202[2]**
* **LPV/RTV продемонстрировал связь с повышенным кумулятивным риском ИМ в исследовании когорты D:A:D, а также влияние на липидный профиль в исследовании ARTEMIS**
* **ATV/RTV и DRV/RTV демонстрируют существенно меньшее влияние на липидный профиль в сравнении с лопинавиром/р [3,4]**

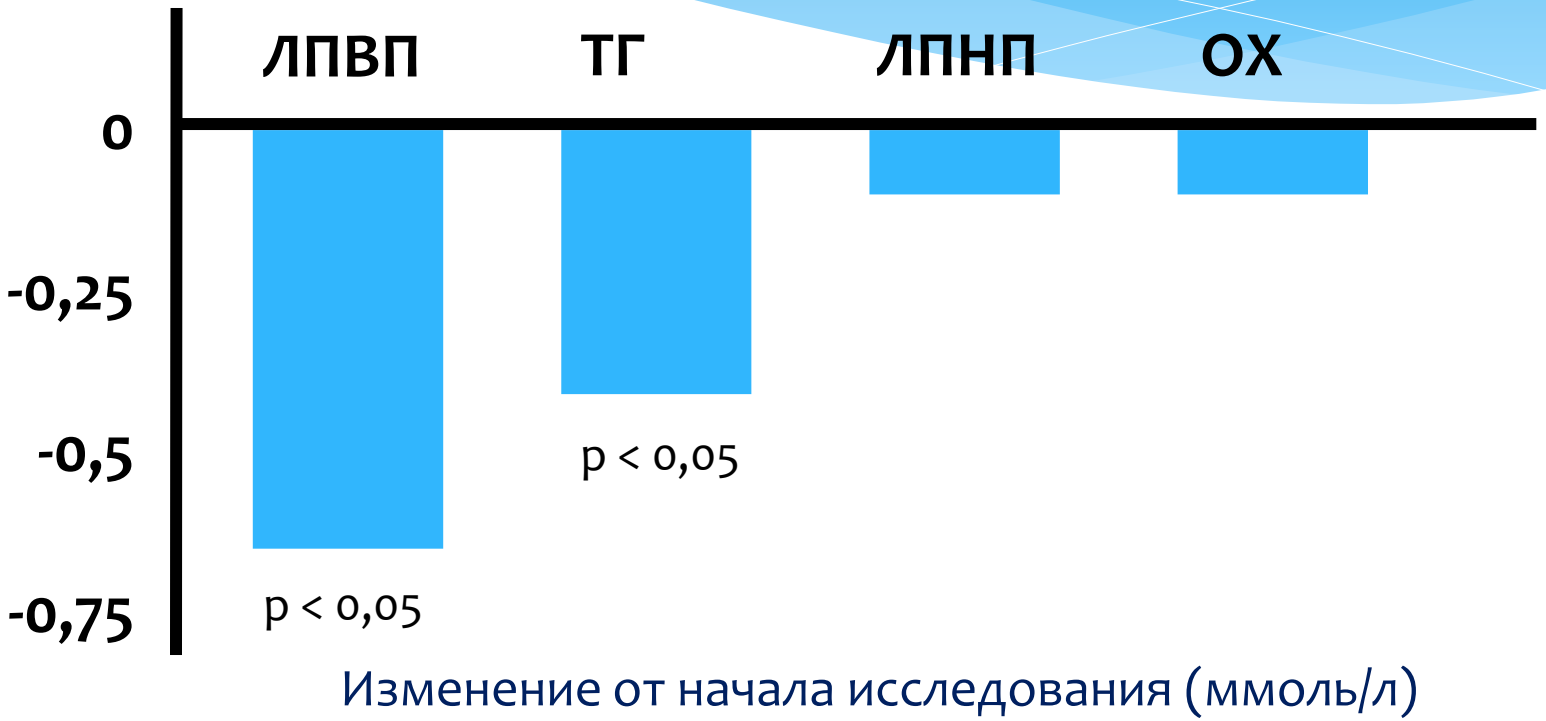
1. Lennox J, et al. Lancet. 2009;374:796-806 2. Daar ES, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445-456.
3. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655. 4. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397.

ЭВИПЛЕРА обладает минимальным влиянием на липидный профиль

- **RPV, в отличие от EFV, в меньшей степени влияет на показатели липидного обмена[1]**
- **Перевод на FTC/RPV/TDF улучшает липидный профиль, измененный на фоне предыдущей схемы как с ИП/r, так и с ННИОТ первого поколения[2]**

1. Cohen C, et al. 6th IAS 2011; Abstract TULBPE032
2. Ocampo et all CHANGES AND TOLERABILITY IN A COHORT OF ADULT HIV-INFECTED PATIENTS SWITCHING TO RPV/FTC/TDF, DUE TO INTOLERANCE TO PREVIOUS cART. http://www.abstractstosubmit.com/eacs2015/eposter/getfile.php?d=367&t=f&

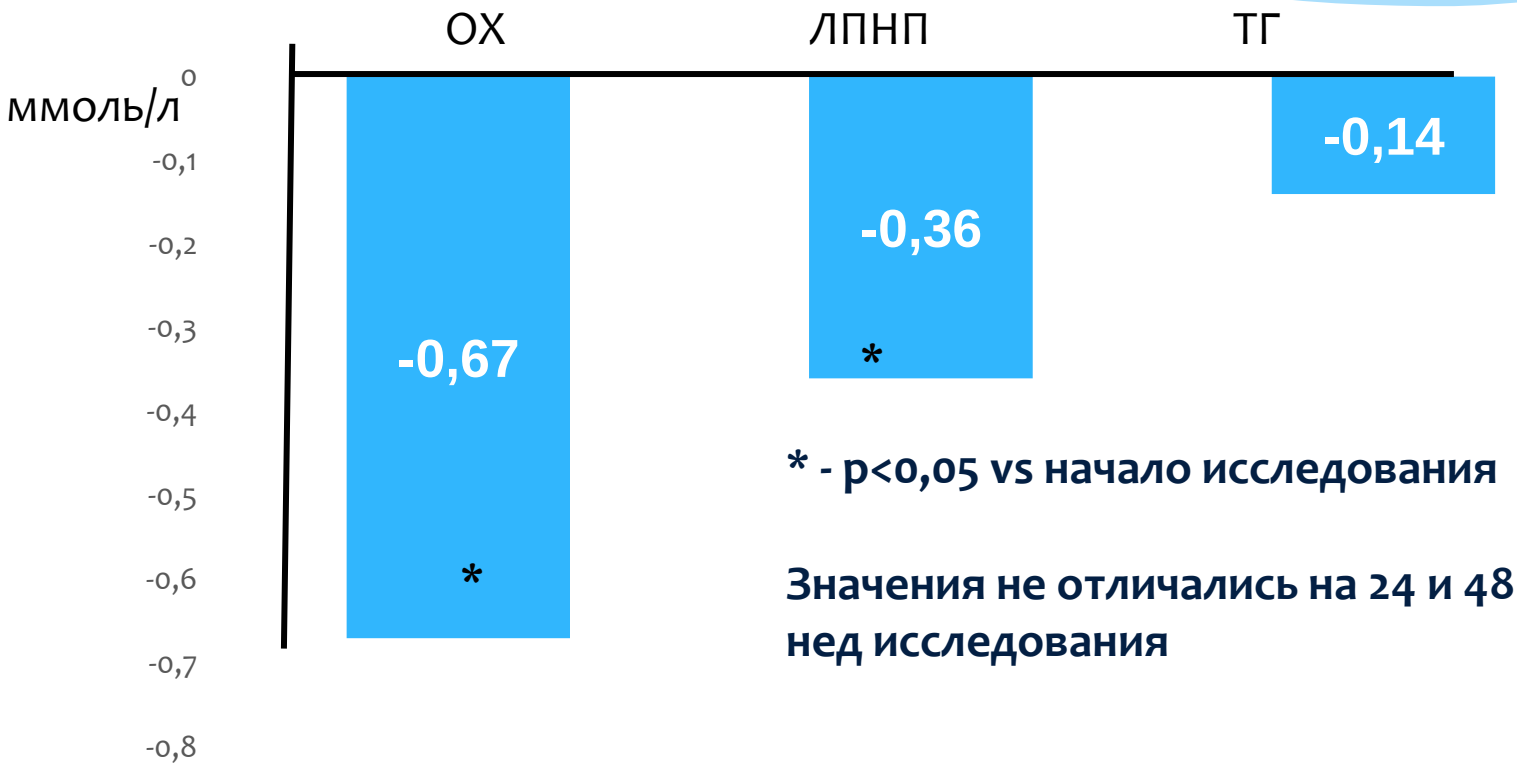
Смена терапии EFV/FTC/TDF → RPV/TDF/FTC (ЭВПЛЕРА) приводит к снижению уровня липидов



Mills A, et al. 18th Annual Conference of the British HIV Association 18-20 April 2012 Birmingham, UK. Poster P 186.

NVP+TDF/FTC → TDF/RPV/FTC снижение уровня липидов

Изменение уровня липидов к 24 нед исследования

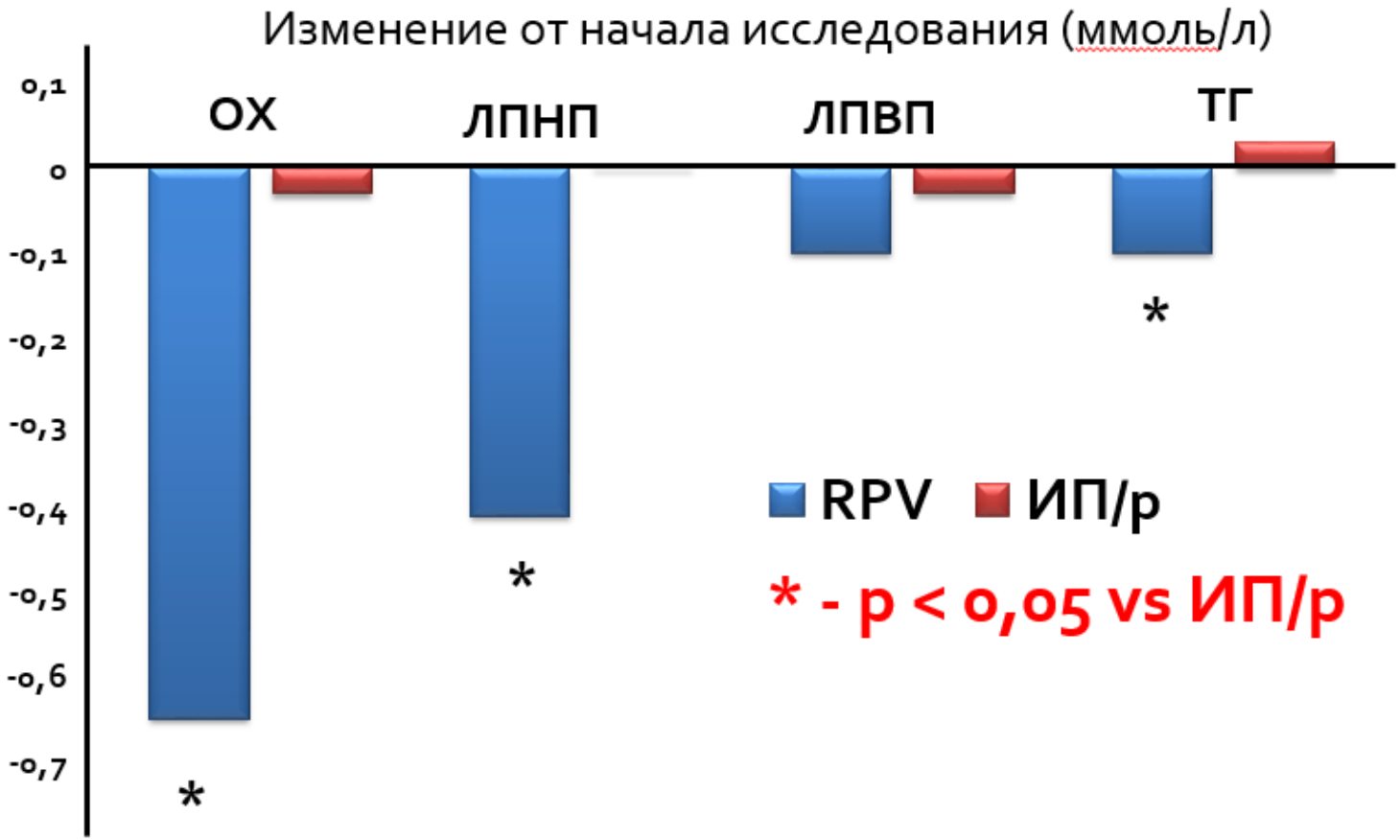


*** - p<0,05 vs начало исследования**

Значения не отличались на 24 и 48 нед исследования

Rokx et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]

ИП/р+2НИОТ → RPV/TDF/FTC
улучшение липидного профиля



SPIRIT

Fisher et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV infection; November 11–15, 2012; Glasgow, UK. Abstract no P285.

Переключение с ИП/r на Эвиплеру: исследование SPIRIT

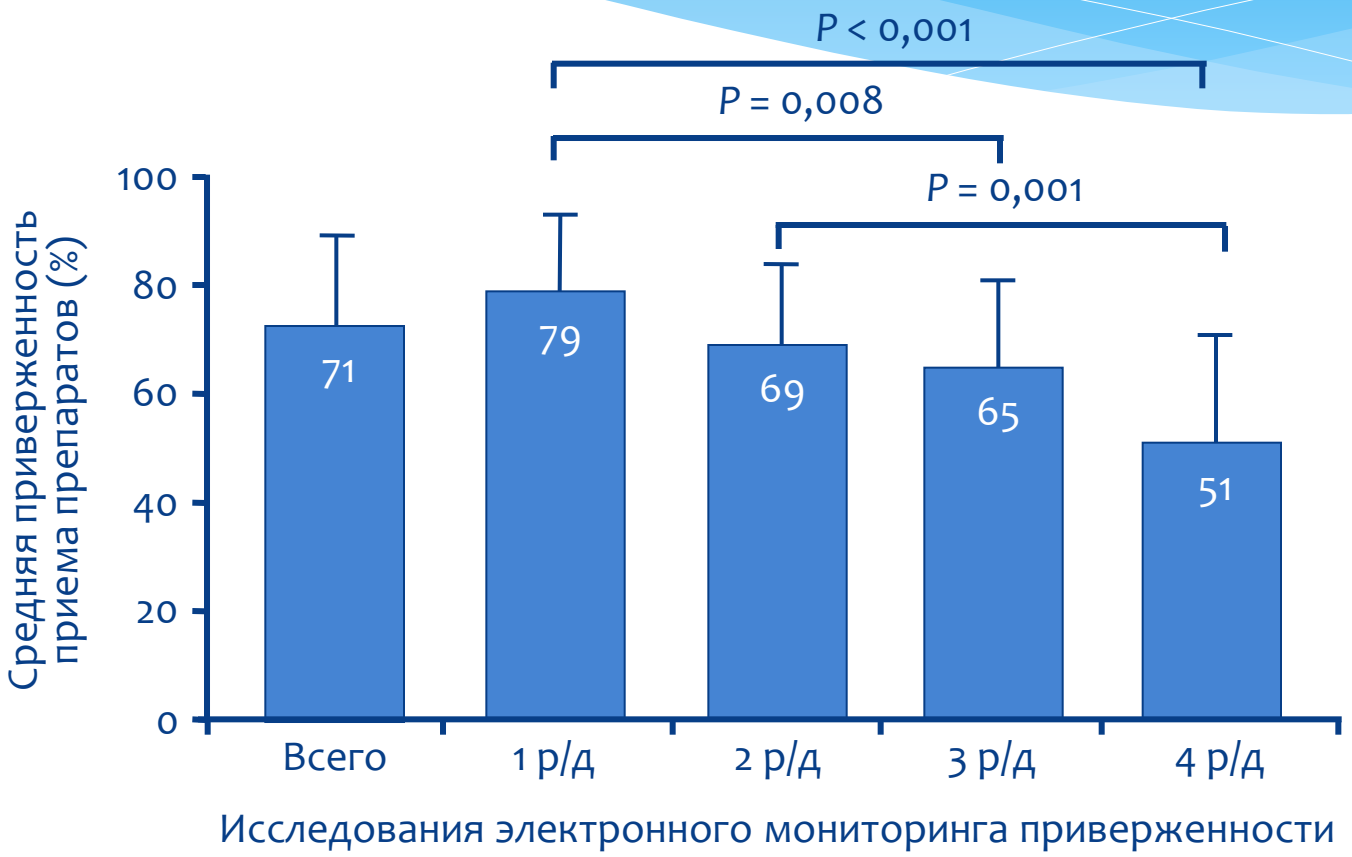
- **Симплификация режима обеспечивает**:
  - Улучшение качества жизни[1-3]
  - Повышение приверженности лечению[1-3]
  - Снижение риска вирусологической неудачи[1-3]
  - Долговременное снижение токсичности[1-3]

- **RPV/FTC/TDF – безопасный режим в 1 таблетке** [4]

- **SPIRIT** – первое исследование, проводимое с целью оценки безопасности и эффективности переключения с усиленного ИП (ИП+RTV) - на упрощенный режим с ОТС RPV/FTC/TDF у пациентов с вирусологической супрессией

1. Claxton, Clin Ther. 2001;23(8): 1296-1310; 2. Stone, J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36(3); 3. DHHS Guidelines. February 12, 2013; 4. COMPLERA. Product Monograph Gilead Sciences Canada, Inc, Mar 2013

Приверженность у пациентов с хроническими заболеваниями, для которых необходим пожизненный прием лекарственных средств, обратно пропорциональна кратности, принимаемых в течение дня препаратов



U. Laufs, V.Rettig-Ewen, M. Böhm. Strategies to improve drug adherence //European Heart Journal. - 2010, Volume 32, Issue 3 Pp. 264-268.
http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/3/264.full

Плохая приверженность режиму лечения способствует повышению риска передачи устойчивых штаммов ВИЧ

Пациенту необходимо принять 95% и более назначенных доз препаратов

Если больной принимает препараты 1 раз в день, то 95% приверженности означает пропуск не более 1 дозы в месяц

Если больной принимает препараты 2 раза в день, то 95% приверженности означает пропуск не более 3-х доз в месяц

Беляева В.В, Кравченко А.В. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВЫСОКОАКТИВНОЙ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ. Пособие для врачей. 2004, С.42

Мета-анализ клинических исследований

Назначение фиксированных комбинаций доз снижает риск несоблюдения терапии на **24-26%** (1)

Фиксированные комбинации доз дают специалистам возможность для более **эффективного ведения** хронических заболеваний, требующих пожизненной терапии (2)

С целью улучшения приверженности лечению и достижения лучшего клинического исхода, при лечении хронических состояний необходимо отдавать предпочтение фиксированным комбинациям доз с однократным режимом приема (1, 2, 3)

1. ANTIRETROVIRAL TREATMENT OF ADULT HIV INFECTION. JAMA, July 25, 2012—Vol 308, No. 4;
2. Bangalore S. et al. The American Journal of Medicine. 2007; 120, с. 713-719.
3. Willig J et al AIDS. 2008 October 1; 22(15): 1951–1960. doi:10.1097/QAD.0b013e32830efd79

ЭВИПЛЕРА

Резюме

- Хорошая переносимость и удобство режима. 1 таблетка в сутки

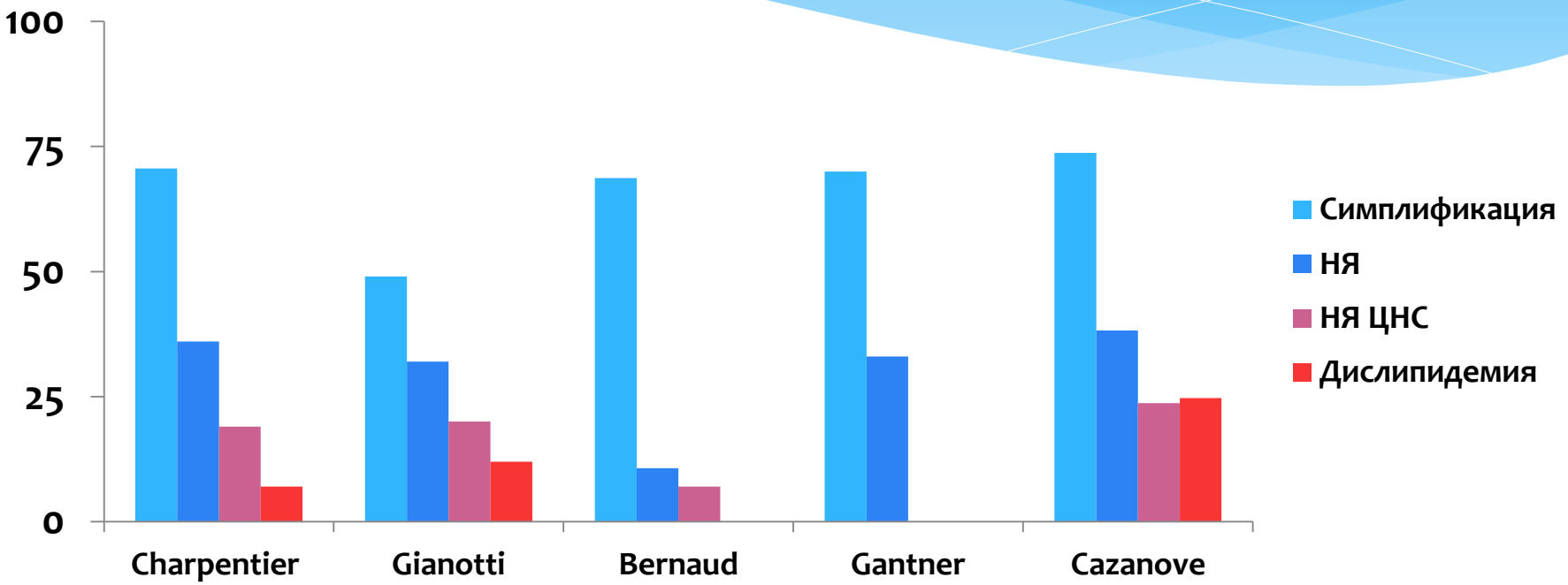
- Благодаря хорошей переносимости, Эвиплера - оптимальный вариант для переключения вирусологически супрессированных пациентов, получающих ИП/р, NVP или EFV

- Наиболее удобная схема для терапии пациентов, ранее не получавших АРТ, с ВН < 100 000 к/мл

Реальный клинический опыт использования Эвиплеры

В каких случаях чаще всего происходит переключение на режим STR

Помимо симплификации, НЯ – основная причина переключения с предыдущих режимов АРТ в реальной практике

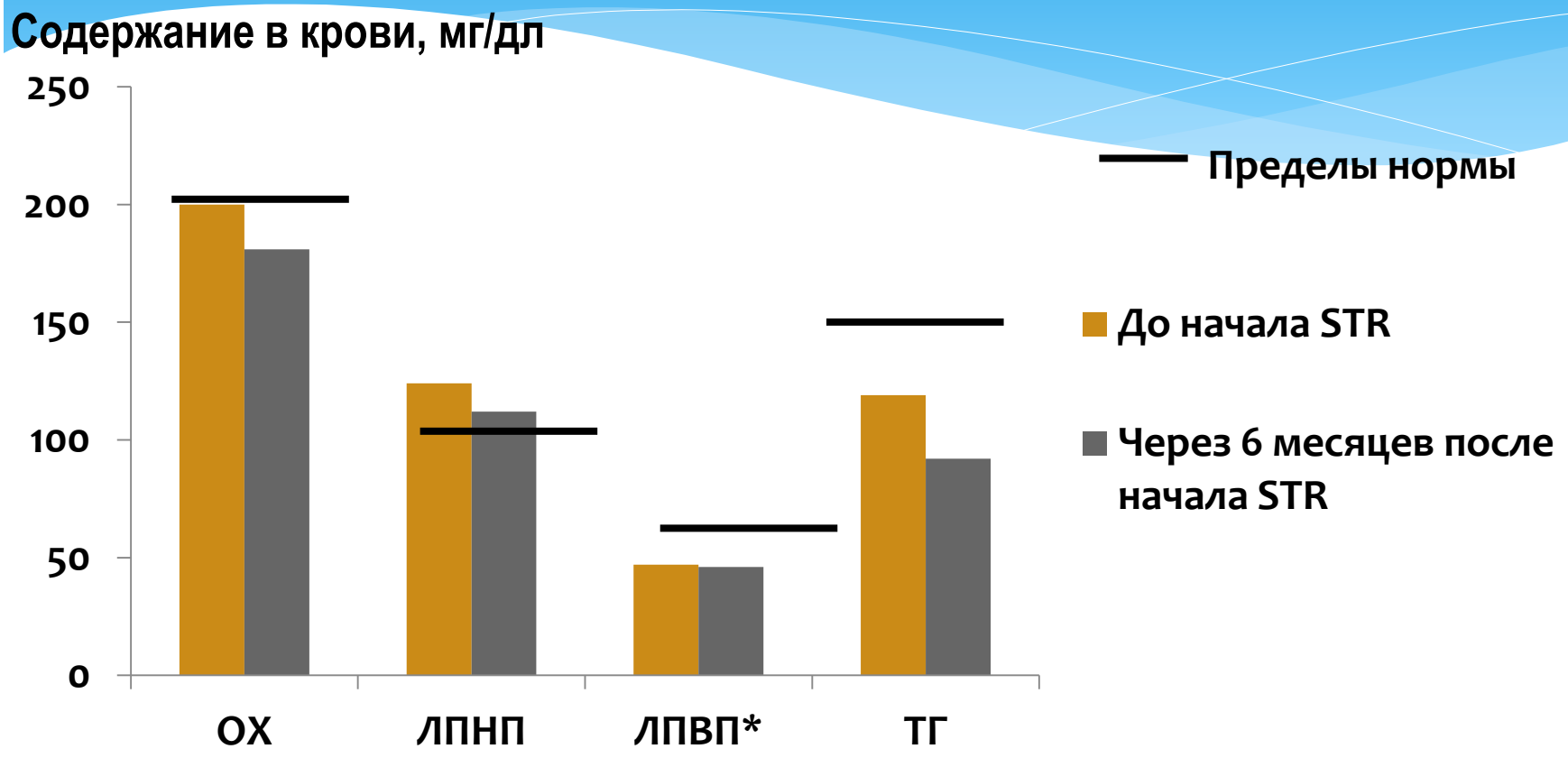


Причины переключения с предыдущих режимов АРТ, %

1. Charpentier C. et al. A W96 Follow-Up. PLOS One, 2015
2. Gantner P. et al. Switching to FTC, TDF and RPV as STR in VS HIV-1-infected patients: a cohort study. *HIV Medicine*, 2014;
3. Bernaud C C. et al. *INFECTIOUS DISEASES*, 2016 48 (10), 754–759
4. Gianotti N. et al. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18;20037
5. Cazanave C. et al. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 12, 2(1)

Безопасность применения при риске ССЗ

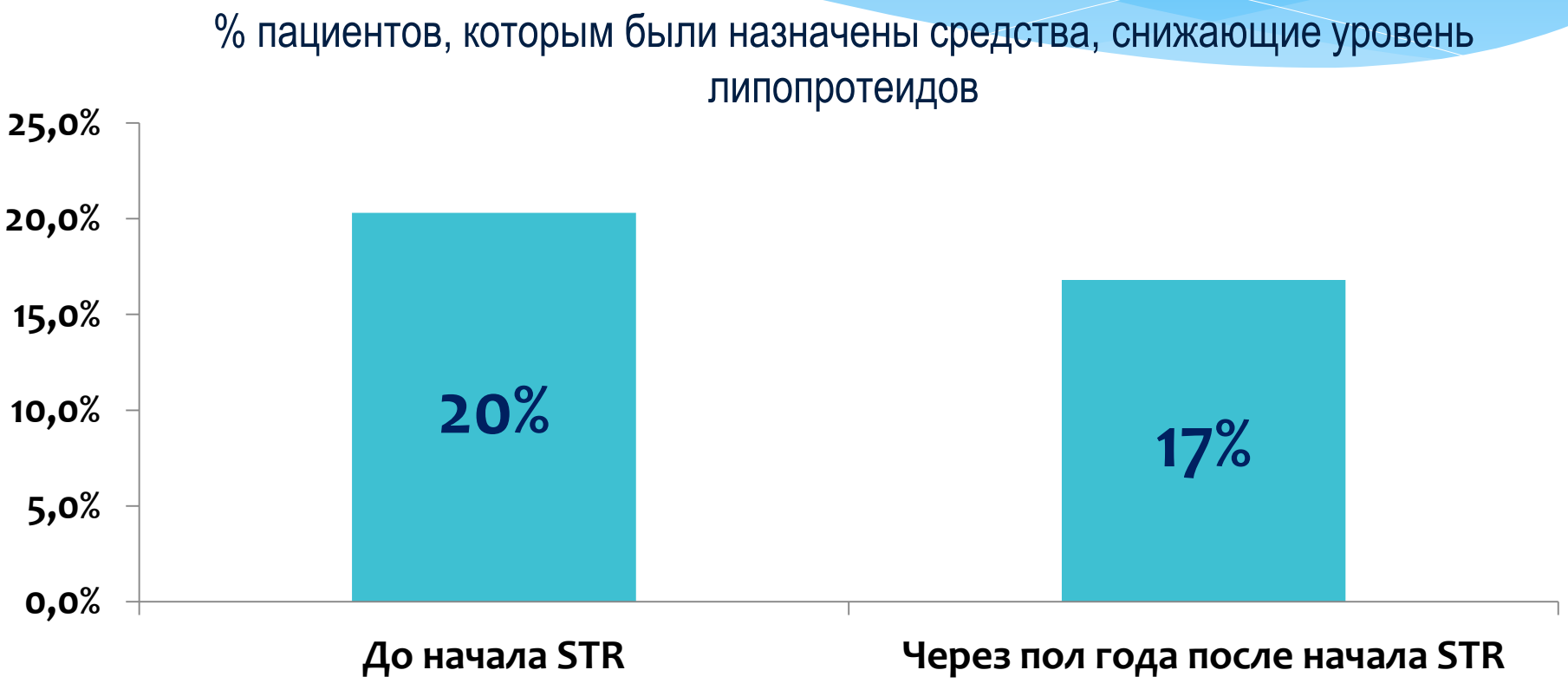
Эвиплера не оказывает негативного влияния на липидный профиль



*не менее 60мг/дл

Cazanave C. et al. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 12, 2(1)

Переключение на режим STR не приводило к увеличению частоты назначения терапии, снижающей уровень липопротеидов



Cazanave C. et al. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 12, 2(1)

«Пока нет лекарства, которое бы полностью избавило человечество от вируса иммунодефицита, но разработаны препараты, способные поддерживать жизнеспособность пациента. ВИЧ-инфекция постепенно становится частью жизни человека, поэтому ему нужно научиться жить с этой болезнью. На сегодняшний день основная задача медицины – предоставить лечение, которое будет высокоэффективным и безопасным. Именно поэтому на рынок выходят новые препараты, которые подавляют уровень вируса в крови, а также позволяют пациентам значительно упростить режим лечения, одним из таких препаратов является рилпивирин»

Доктор Кельвин Дж. Коэн (США), главный исследователь 96-недельного двойного слепого рандомизированного клинического исследования III фазы, посвященного изучению эффективности и безопасности рилпивирина

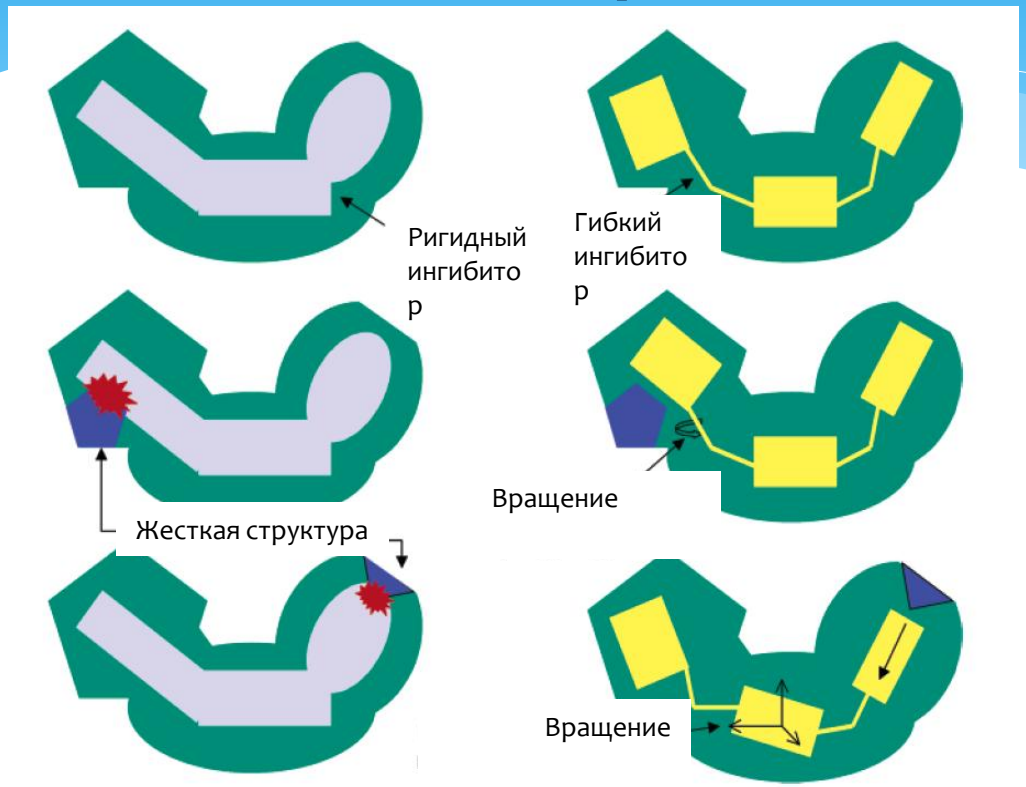
«Внедрение в практику новых схем лечения с применением препаратов, имеющих улучшенный профиль безопасности и назначаемых по одной таблетке один раз в день, значительно повышает приверженность пациентов терапии и позволяет им максимально долго оставаться на режиме первой линии без развития устойчивости ВИЧ. Это существенно улучшает прогноз для пациента и сохраняет в резерве большое количество препаратов, которые могут быть назначены для второй и последующих линий терапии».

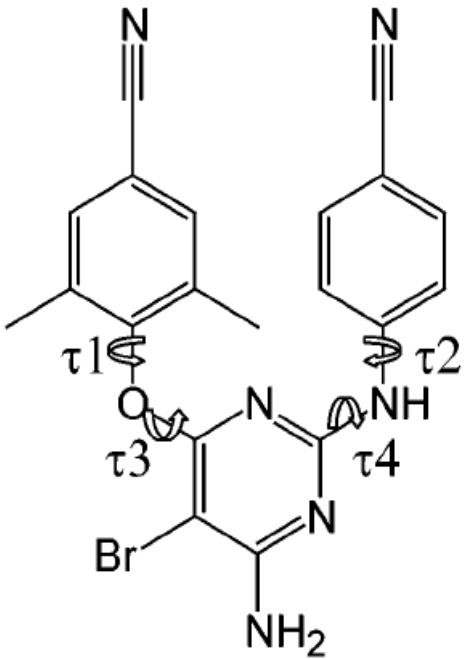
Юрин Олег Геральдович, д.м.н., профессор, заместитель руководителя Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии

Интеленс

Для пациентов с нарушением липидного профиля и вирусологической неудачей в анамнезе

Гибкость молекулы этравирина позволяет преодолеть резистентность к ННИОТ первого поколения



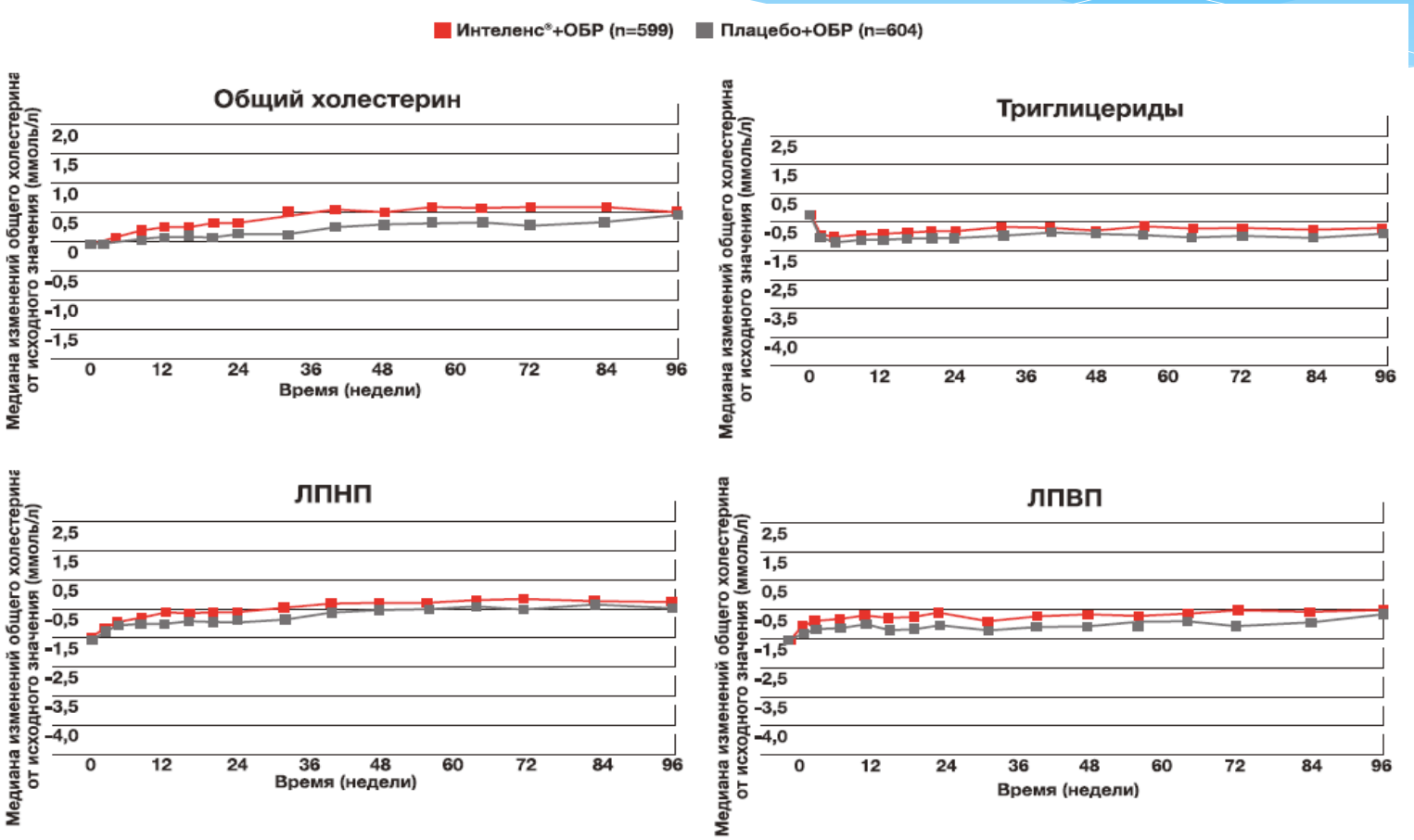


В отличие от ННИОТ первого поколения **этравирин** может вращаться и блокировать обратную транскриптазу в различных конформациях, **влияя на резистетные штаммы ВИЧ**

Das K et al. J Med Chem 2004; 47:2550–2560.

Интеленс- минимальное воздействие на липидные показатели, сопоставимое с плацебо в сочетании с базовым режимом

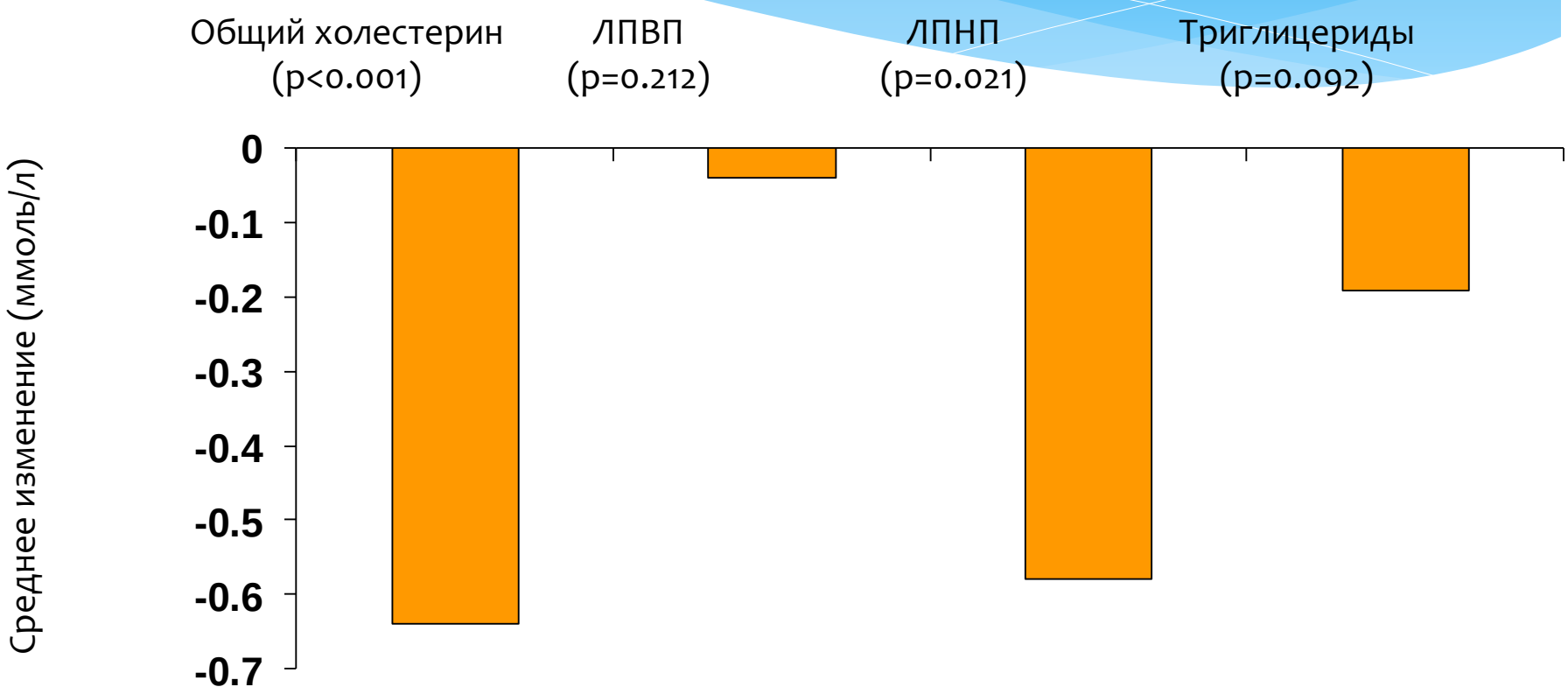
- Влияние ETR+ОБР на показатели липидного профиля сопоставимо с плацебо+ОБР



Girard PM et al. HIV Med 2012; 13(7): 427-435

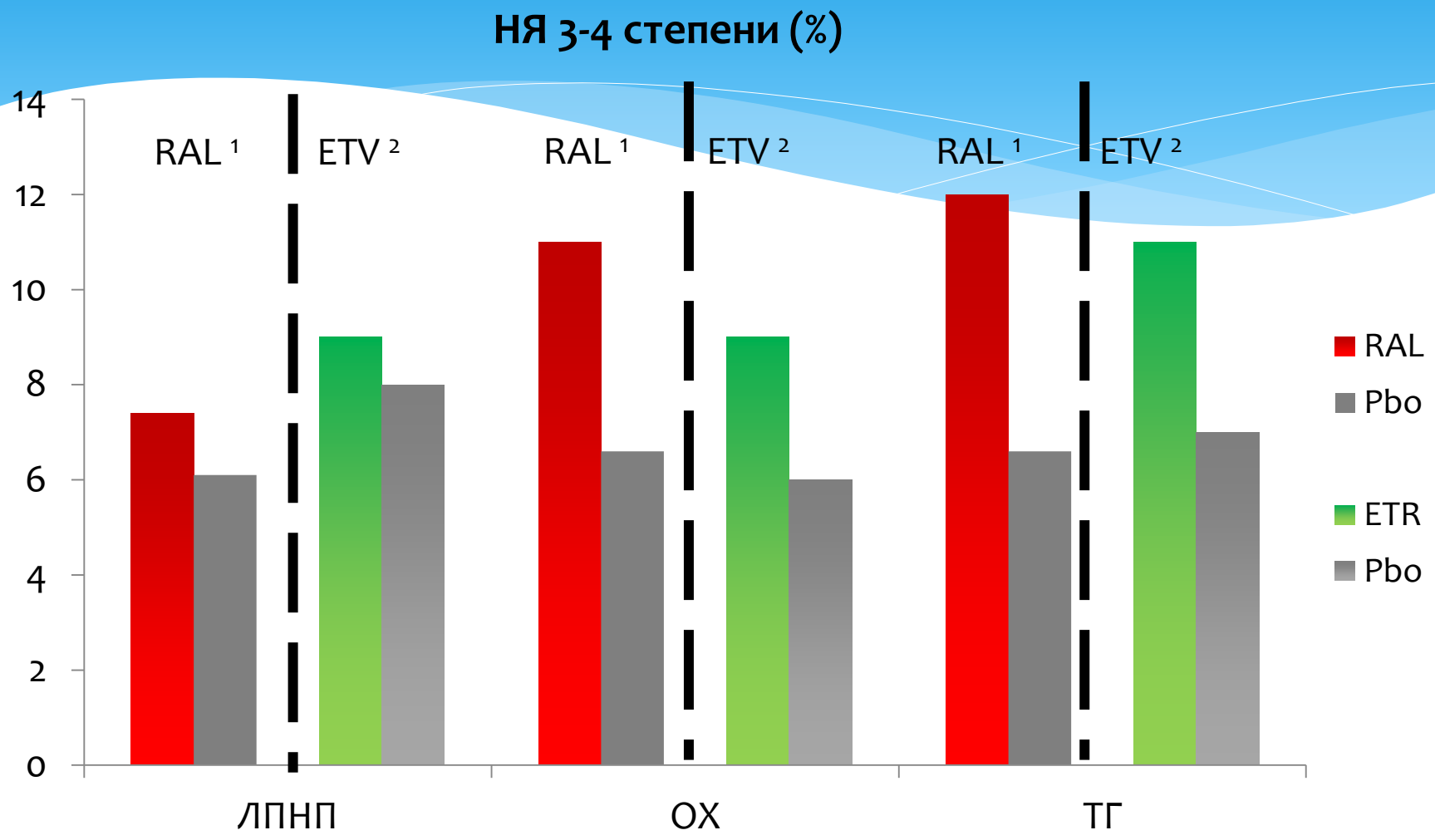
Интеленс®- более благоприятное влияние на липидные показатели, по сравнению с EFV

UK Switch исследование: изменения уровня липидов после переключения с EFV на ETR



Waters L, et al. *XVIII IAS*, Vienna 2010, #MOPDB103
Waters L, et al. *3rd BHIVA*, London 2010, #07

Влияние RAL и ETR на липидный профиль сопоставимо в течении 96 нед терапии



1. Adapted from Steigbigel R et al. Clinical infectious Diseases 2010; 50:605–12
2. Katlama C et al. Antiviral therapy 2010; 15(7):1045-52

ЭВИПЛЕРА и ИНТЕЛЕНС в отечественных рекомендациях

Больные с риском сердечно-сосудистой патологии нуждаются в назначении препаратов, в наименьшей степени влияющих на липидный и углеводный обмен.

- **RPV и ETR из группы ННИОТ**, RAL, NVP, а также антагонист CCR5-рецепторов MVC в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен. Поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов.

Покровский В.В. и соавт. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией//Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №6, 2015