



Практические аспекты лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Проблемы ко-инфекции

ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
Министерства здравоохранения Нижегородской области
ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, К.М.Н.
Минаева С.В.

Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ко-инфекции ВИЧ и туберкулез. Организация ранней диагностики, профилактики, диспансерного наблюдения и лечения»
13 апреля 2023 г. Нижний Новгород.



- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».
- АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».



Законодательная основа

1. Федеральный Закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
Статья 37. Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи, применение клинических рекомендаций
2. Постановление Правительства РФ от 17 ноября 2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6 – 9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
3. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (приказ МЗРФ от 08.11.2012 №689н)
4. Клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых» КР 79 (2020)
5. Клинические рекомендации МЗ РФ «Туберкулез у взрослых», КР 943, 2022
6. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ (2022) под ред. акад. В.В. Покровского



Принципы АРТ

1

Добровольность – осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ АРТ и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием

2

Своевременность – как можно более раннее начало АРТ, особенно при выявлении неотложных показаний к ней

3

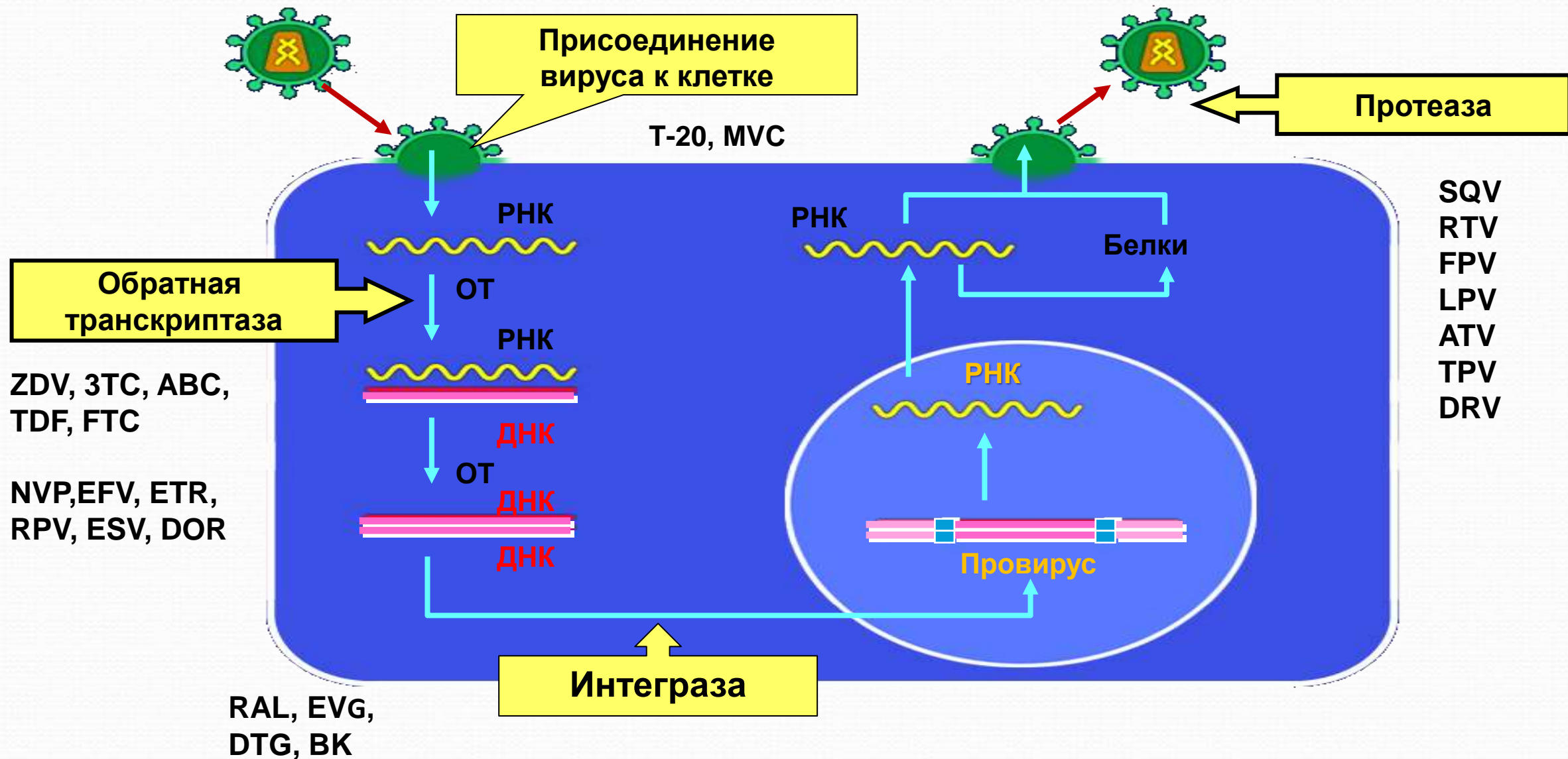
Адекватность – тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций

4

Непрерывность – постоянный прием антиретровирусных препаратов



Механизм действия АРВ препаратов





Последовательность назначения схем АРТ

Схема первого ряда

схемы, назначаемые пациентам, которые **ранее не получали АРТ** или у которых АРТ возобновляется после **перерыва** + схемам первого ряда относятся схемы измененные вследствие развития **побочных эффектов**

Схема второго ряда

режимы АРТ, применяемые в случае **неэффективности схем первого ряда**.
Этим они отличаются от схем, которые назначают особым категориям больных или при непереносимости ранее получаемой схемы

Схема третьего ряда

назначают при **неэффективности схем второго ряда**

Схема резерва (схемы спасения)

нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов, включают в себя препараты разных групп, подбор которых осуществляется индивидуально



Приоритетность выбора схем АРТ

Предпочтительные – схемы, оптимальные по совокупности параметров:

1. эффективность
2. безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов)
3. переносимость (наименьшая частота развития побочных эффектов)
4. удобство приема
5. экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов

Альтернативные – схемы, уступающие предпочтительным по какому-либо параметру, или менее изученные

Приемлемые – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами



Критерии оценки эффективности АРТ

- **Клинические критерии** эффективности лечения – оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний – являются наиболее доступными для практического врача и объективными в долгосрочном плане. У пациентов с тяжёлым иммунодефицитом признаки клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции в течение первых 3 – 6 мес АРТ обычно не рассматривают как признак её неэффективности.
- При краткосрочном наблюдении клинические критерии недостаточно достоверны из-за характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамики заболевания, невозможности быстрого восстановления угнетенного иммунитета. Обострение течения имеющихся вторичных заболеваний или появление новых после начала АРТ может быть проявлением синдрома восстановления иммунной системы. Особенно это характерно для пациентов с количеством CD4 + -лимфоцитов < 50 клеток/мкл. Поэтому признаки клинического прогрессирования ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ в течение первых 12 нед. обычно не рассматриваются как признак ее неадекватности.



Критерии оценки эффективности АРТ

- **Вирусологическая эффективность** - максимальное подавление вирусной репликации является основной целью АРТ, поэтому снижение количества РНК ВИЧ в плазме до неопределяемого уровня является её важнейшей задачей и показателем вирусологической эффективности.
- При хорошем эффекте АРТ уже к 4–8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (то есть на 1 lg10), к 12–16-й неделе – ниже 400 копий/мл, а через 24 нед. – ниже 50 копий/мл (ниже уровня определения).
- В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны разовые подъемы, не превышающие 1000 копий/мл.



Критерии оценки эффективности АРТ

- **Иммунологическая эффективность** - восстановление иммунной системы - также является важной задачей АРТ. Этот процесс происходит медленно и существенно зависит от степени иммунодефицита на момент начала АРТ. К сроку 12–24-я нед. можно ожидать повышения уровня CD4 + -лимфоцитов. Ожидается повышение уровня CD4 + -лимфоцитов в среднем на 5–10 клеток/мкл в 4 нед.
- По мере повышения уровня CD4 + -лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).
- У пациентов, начинающих лечение на фоне тяжёлого иммунодефицита (CD4 <200 мкл⁻¹), восстановление иммунного статуса может происходить в течение недель, месяцев, а иногда и лет.



Особые категории :

1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией.
2. Женщины детородного возраста, не исключающие рождение ребенка на фоне АРТ.
3. Беременные.
4. Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов.
5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного или углеводного обмена.
6. Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами.
7. Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз.
8. Пациенты, получающие лечение ХГС.
9. Пациенты с ХГВ.
10. **Пациенты с туберкулезом.**
11. Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.
12. Пациенты, инфицированные ВИЧ-2.



Критерии начала АРВТ и ПТТ:

1. АРВТ необходима всем больным ко-инфекцией.
2. Если больной ВИЧ-инфекцией наивный в отношении АРВТ на дату выявления туберкулеза – начинают применение АРВП через 2 недели после начала ПТТ. Вне зависимости от числа CD4⁺-лимфоцитов.
3. В случае туберкулезного менингоэнцефалита АРВТ начинают в течение 8 недель после начала ПТТ.
4. При наличии НЯ, связанных с ПТТ, межлекарственных взаимодействий АРВП и ПТП, при условии числа CD4⁺-лимфоцитов более 50 кл/мкл, начало АРВТ можно отложить на 2-3 месяца.
5. Профилактика синдрома восстановления иммунной системы у лиц с туберкулезом с CD4 менее 100 клеток/мкл, которые начали ПТТ до АРТ, одновременное начало АРТ и профилактического введения преднизолона, может снизить риск ТБ-ассоциированного СВИС на 30%. Преднизолон назначается в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, затем по 20 мг в сутки в течение еще двух недель.



Выбор третьего препарата у Особых категорий:

группа	препараты
1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией	На общих основаниях
2. Женщины детородного возраста, не исключающие рождение ребенка на фоне АРТ	ATV/r LPV/r RAL
3. Беременные.	ATV/r LPV/r RAL DTG (со 2 трим. Бер.)
4. Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем CD4 ⁺ -лимфоцитов	DTG RAL ATV/r DRV/r LPV/r DOR
5. Пациенты старше 50 лет/ имеющие нарушения липидного или углеводного обмена	RAL, DTG, NVP, ESV, RPV, DOR ETR, ATV
6. Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами	RAL DTG LPV/r DRV/r
7. Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз	при № и повышении не более чем в 2,5 раза ВГН – EFV RPV DOR ESV; при повышении более чем в 2,5 раза ВГН –DTG RAL ИП/r
8. Пациенты, получающие лечение ХГС	
9. Пациенты с ХГВ	
10. Пациенты с туберкулезом	RAL, DTG, ИП, и все ННИОТ (кроме RPV)
11. Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек	можно использовать предпочтительные схемы АРТ с коррекцией доз
12. Пациенты, инфицированные ВИЧ-2	DRV/r, LPV/r



АРВ и противотуберкулезные препараты

	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
First Line and Second Line Drugs	Amikacin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^b	↔	
	Capreomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^{?a}	↔	↔	↑ ^{?a}	↑ ^{?a}	↑ ^{?b}	↔	
	Clofazimine	↔ ^c	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Cycloserine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ethambutol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ethionamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Isoniazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Kanamycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^b	↔
	Moxifloxacin	↑ ^c	↔	↔ ^c	↓	↓	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Para-aminosalicylic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ [?]	↑ [?]	↑ [?]	↔
	Pyrazinamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rifabutin	↑	↑ ↑50%	↑	↓38%	↓37%	↑17%	↓ ^e	f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rifampicin	↓72%	↓	↓	↓26%	↓	↓58%	↓80%	↓ ^g	↓54% ^h	↓40%	↓	↔	↔	↔	↓47%
	Rifapentine	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓ ^g	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Streptomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^b	↔



Схемы АРТ первого ряда

Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых
 Год утверждения: 2020

Предпочтительная схема		Альтернативные схемы		Особые случаи	
Нуклеозидная основа	Третий препарат	Нуклеозидная основа	Третий препарат	Нуклеозидная основа	Третий препарат
TDF + 3TC TDF + FTC	EFV DTG (50 мг x 2) ESV	ABC + 3TC TDF + 3TC	EFV 400 DTG	TDF, ABC, ZDV, Ф-АЗТ, 3TC, FTC	ATV/r, LPV/r, DRV+r, RAL (400 мг x 2), RPV/TDF/FTC, ETR, EVG/c/FTC/TAF BIC/FTC/TAF, DOR

Новые противотуберкулезные препараты

Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. 2022.

Национальная ассоциация.

Клинические рекомендации МЗ РФ «Туберкулез у взрослых», КР 943, 2022

- ПТП

Бедаквилин

Деламанид

- Антимикробные препараты

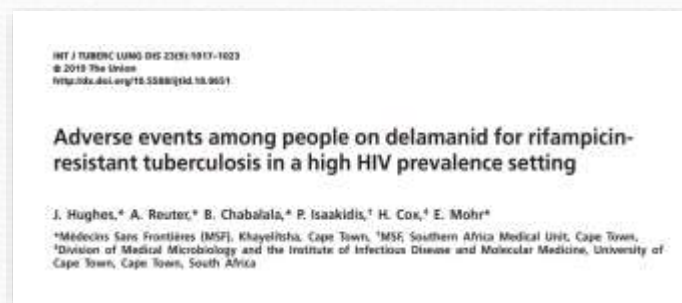
Линезолид

Моксифлоксацин



БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИД У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-и/ТБ

По результатам ряда исследований показано, что нежелательные реакции деламанида у больных с ВИЧ сходны с таковыми в общей популяции (диспепсия, пролонгация QTcF, миалгии) и их частота не выше, чем у ВИЧ-негативных лиц



Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>

Akkerman O et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. Int J Infect Dis. 2019 Jun;83:72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30953827.

Hughes J, Reuter A, Chabalala B, Isaakidis P, Cox H, Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2019 Sep 1;23(9):1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651. PMID: 31615610.

Mohr-Holland E, Reuter A, Furin J, et al. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. EClinicalMedicine. 2020;20:100290. Published 2020 Mar 3. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100290

ДЕЛАМАНИД И АРВ-ПРЕПАРАТЫ

01

Отсутствие категорично негативных лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами.

02

Не обнаружены лекарственные взаимодействия Dlm с EFV и TDF.

03

Применение деламанида совместно с LPV/r - приводило **к увеличению** Стах препарата на 18% и увеличению экспозиции DM-6705 на 25-30%, что может повышать кардиотоксичность терапии. Рекомендован более тщательный мониторинг ЭКГ при условии совместного назначения.

Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, Paccaly A, Shoaf SE, Patil S, Geiter L. Delamanid Coadministered with Antiretroviral Drugs or Antituberculosis Drugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):5976-85. doi: 10.1128/AAC.00509-16. PMID: 27458223; PMCID: PMC5038266.
Li F, Lu J, Ma X. CYP3A4-mediated lopinavir bioactivation and its inhibition by ritonavir. Drug Metab Dispos. 2012 Jan;40(1):18-24. doi: 10.1124/dmd.111.041400. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21953914; PMCID: PMC3250054.

Esmail A, Sabur NF, Okpechi I, Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. J Thorac Dis. 2018 May;10(5):3102-3118. doi: 10.21037/jtd.2018.05.11. PMID: 29997980; PMCID: PMC6006072.

Лекарственные взаимодействия АРВП и ПТП

	DTG	RAL	BIC/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TAF	EFV	DOR	ETV	RPV	DRV/r	ATV/r	LPV/r
бедаквилин	◆	◆	◆	■	■	◆	■	▲	■	■	■
деламанид	◆	◆	◆	■	▲	◆	◆	▲	■	■	■
линезолид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
моксифлоксацин	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	■	■	■	■

- ✗ Комбинация этих препаратов не рекомендуется
- Потенциальное взаимодействие – комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема
- ▲ Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности – комбинация этих препаратов возможна, постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема, вероятно, не потребуется
- ◆ Не ожидается клинически значимых взаимодействий



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ