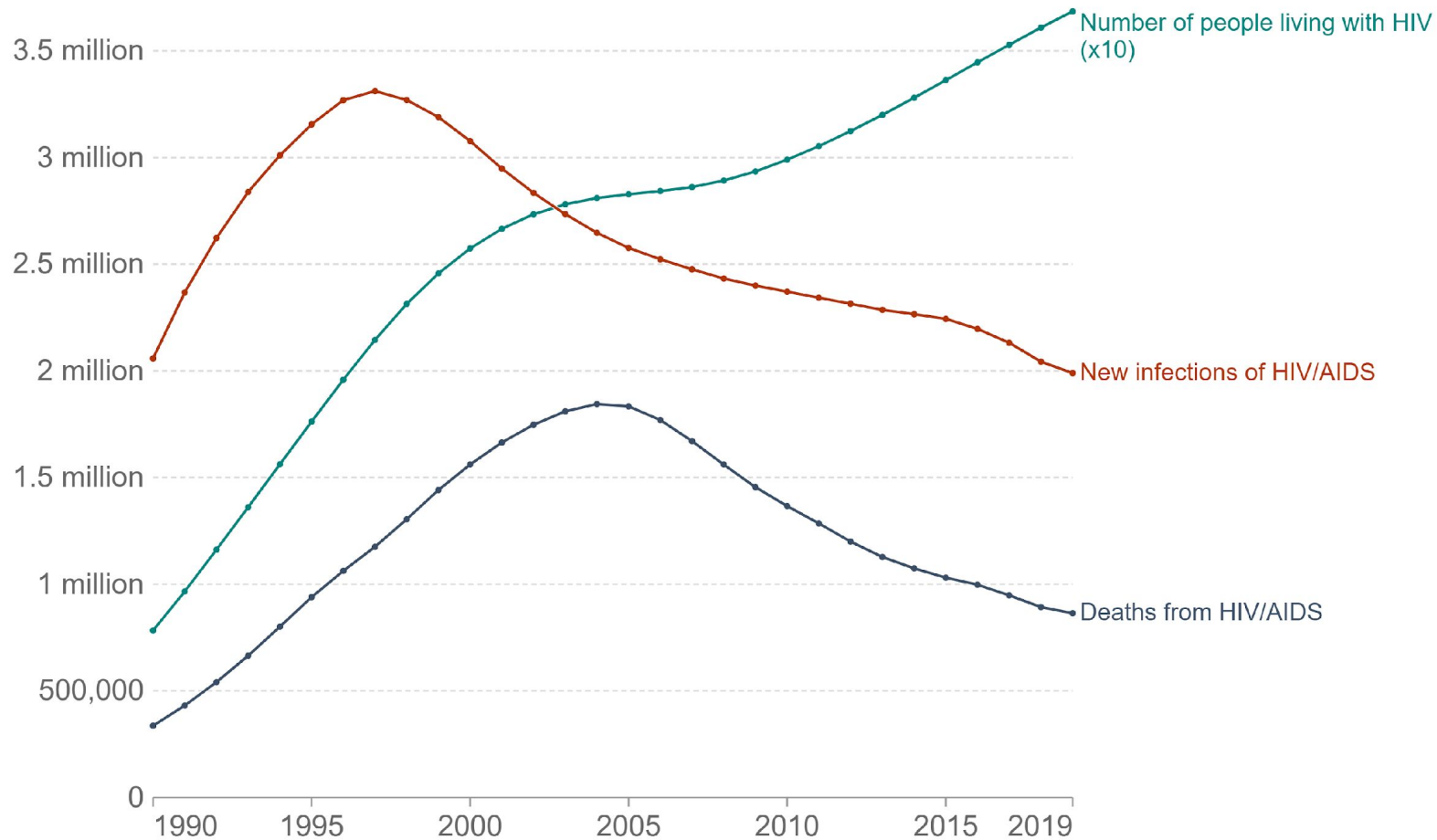
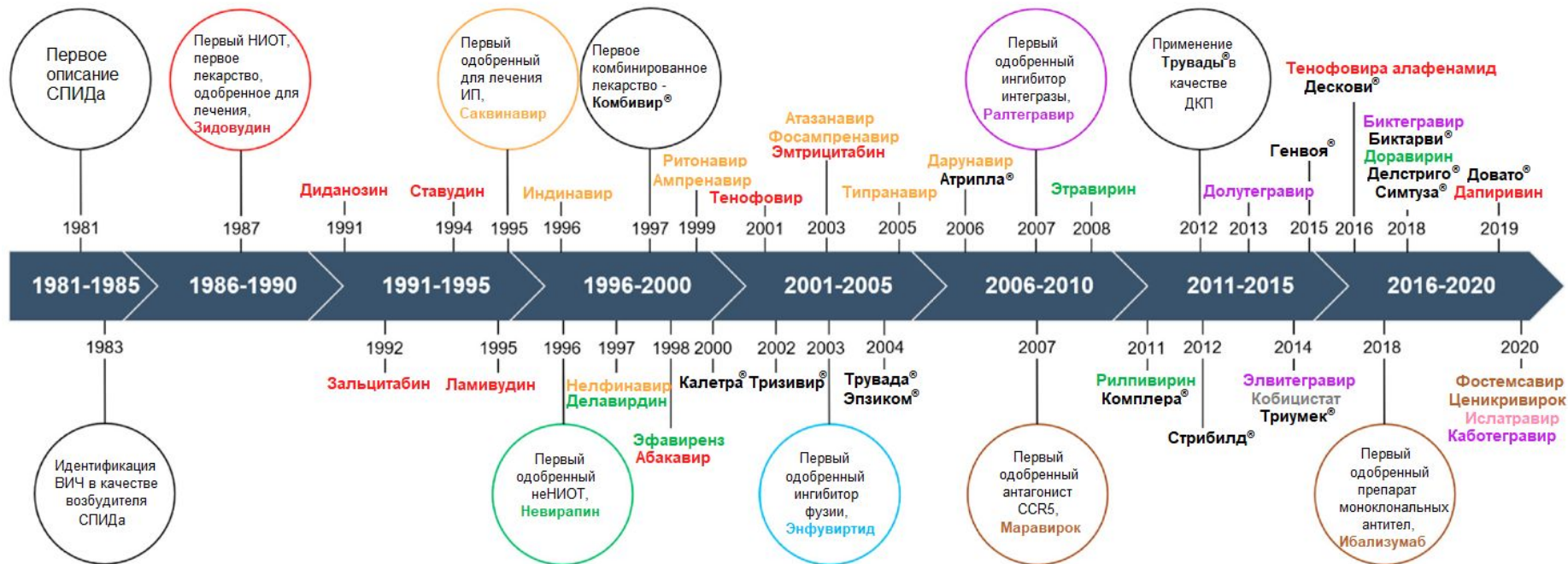


Лечение ВИЧ

Основы и современные подходы. Душенок Анастасия

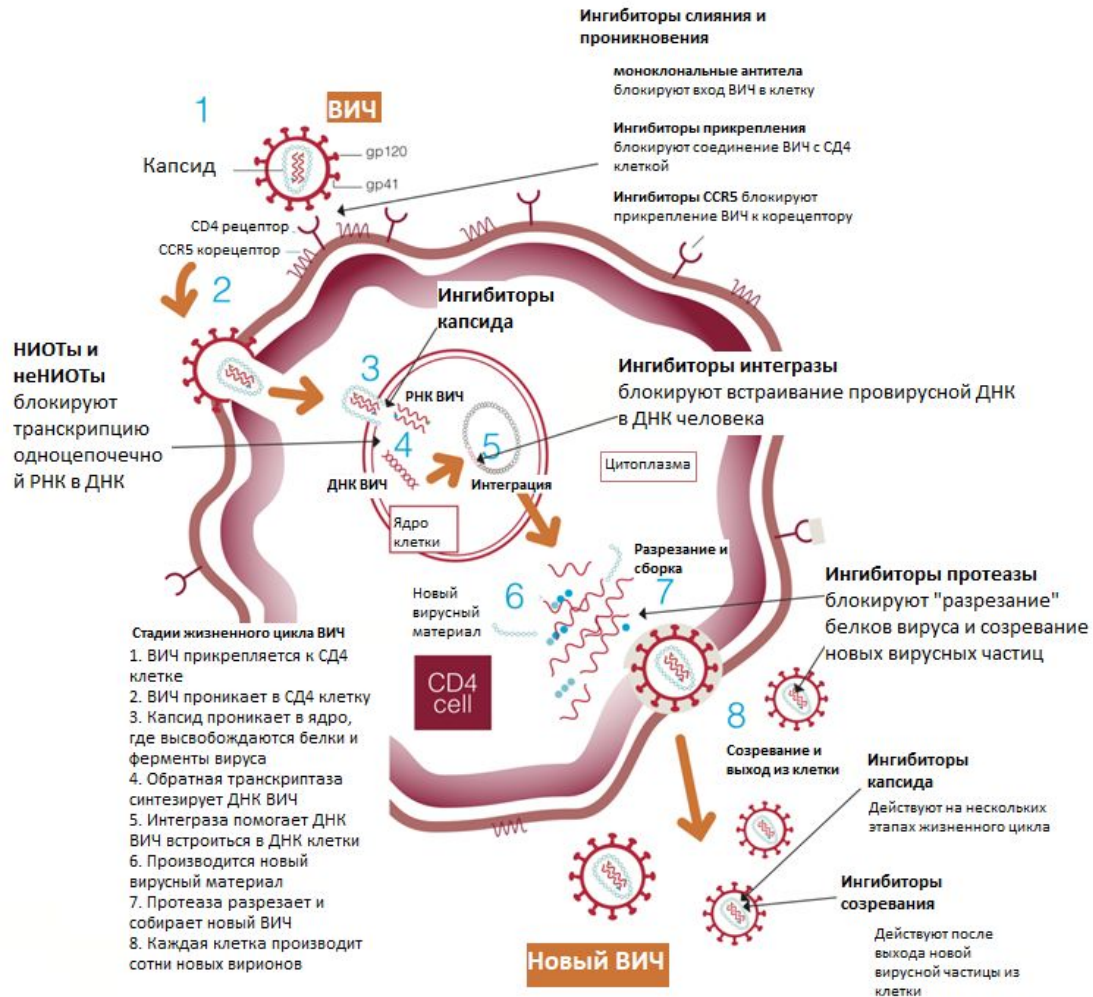


ЭВОЛЮЦИЯ АРТ



ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ

1. Присоединение и слияние
2. Обратная транскрипция
3. Интеграция
4. Репликация и сборка
5. Отпочковывание и созревание



<https://i-base.info/guides/wp-content/uploads/2017/06/ART-in-pictures-2-HIV-lifecycle.png>

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

- Зидовудин
- Ламивудин
- Эмтрицитабин
- Абакавир
- Тенофовира
дизопроксила
фумарат
- Тенофовира
алафенамид

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

- Невирапин
- Этравирин
- Эфавиренз
- Элсульфавирин
- Рилпивирин
- Доравирин

Ингибиторы протеазы

- Ритонавир
- Атазанавир
- Лопинавир
- Дарунавир

Ингибиторы интегразы

- Элвитегравир
- Ралтегравир
- Долутегравир
- Биктегравир
- Каботегравир

ИНГИБИТОРЫ ВХОДА

- Антагонист CCR5 - Маравирок (Целзентри)
- Ингибитор прикрепления (HIV gp120) - Фостемсавир (Рукобия)
- Ингибитор прикрепления (host CD4 cell) - Ибализумаб (Трогарзо)

Архив:

- Ингибитор фузии (HIV gp41) - Энфувиртид (Фузеон)

ИСЛАТРАВИР

- НИОТ
- Декабрь 2021 - исследования временно приостановлены из-за соображений безопасности (лимфопения)
- Декабрь 2022 - исследования продолжены в меньших дозах
- В настоящее время - 3я фаза клинических испытаний ФКД с доравирином для ежедневного приема и 2я фаза еженедельного приема в комбинации с ленакапавиром в сниженных дозах
- Разработка формулы для ДКП (пероральный прием 1 раз в месяц) прекращена

КАБОТЕГРАВИР + РИЛПИВИРИН

Cabenuva

- ИИ+нНИОТ
- Европа (одобрена в декабре 2020) – каждые 1-2 месяца
- Канада (первая одобрила) и США (январь 2021) – только 1 раз в месяц
- Одобрена в России, но пока не используется

ЛЕНАКАПАВИР

Sunlenca

- Новый класс препаратов - ингибиторы капсида
- Одобрена FDA в конце 2022 года
- Два раза в год, но требует обязательного приема и таблетированных препаратов
- Одобрен только для людей, чей вирус стал устойчивым к другим препаратам

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АРВТ

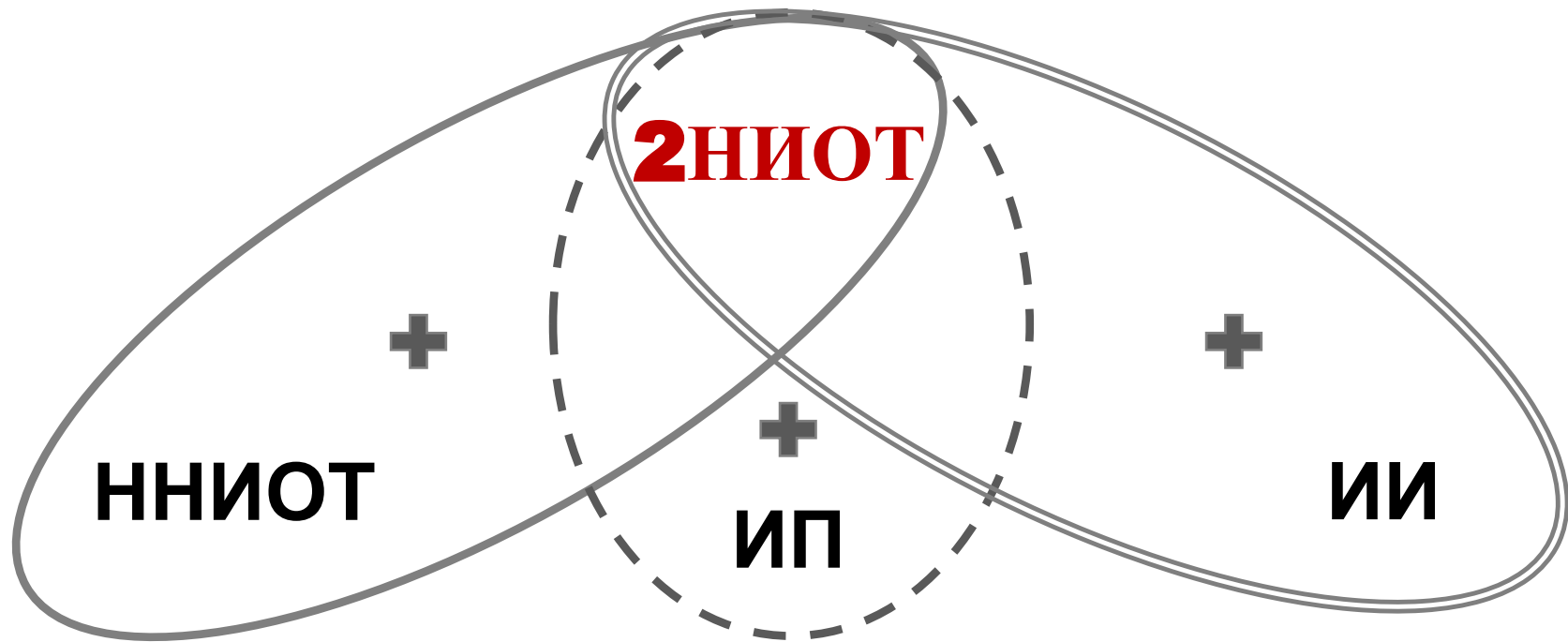
КОГДА, КОМУ, КАК

- Начало АРТ независимо от ИС
- Начало АРТ для “элитных контроллеров” с целью снизить риски хронического воспаления
- Безотлагательный старт (беременность, низкий уровень CD4+, возраст 50+, острая инфекция)
- Тестирование на резистентность в идеале для всех! (или, как минимум, старт со схем с высоким барьером резистентности)

Необходимо отсрочить старт:

	Начало АРТ
Общие рекомендации	Как можно скорее и в течение 2 недель после начала лечения оппортунистической инфекции
Туберкулез	Как можно скорее и в течение 2 недель после начала лечения ТБ, независимо от количества CD4
– Туберкулезный менингит	АРТ следует отложить на 4 недели, но можно начать в течение первых 2 недель у ЛЖВ с туберкулезным менингитом и CD4 < 50 (100) клеток/мкл
Криптококковый менингит	Отложить начало АРТ в течение, по крайней мере, 4 недель (некоторые специалисты рекомендуют отсрочку на 6–10 недель при тяжелом криптококковом менингите)

СТАНДАРТНЫЕ КОМБИНАЦИИ АРТ



ТРЕТИЙ КОМПОНЕНТ. ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ ВЫБОР?

ВН и ИС

Оппортунисты и
сопутствующие

коррекция дозы
взаимодействия

Резистентность
Тип ВИЧ - 1,2

Образ жизни

Наличие
на складе

Стоимость

Беременность

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

Предпочтительные режимы	Альтернативные режимы	Особые случаи
<p>Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир</p>	<p>Тенофовир + ламивудин + эфавиренз 400 мг</p>	<ul style="list-style-type: none">• Тенофовир+ ламивудин/эмтрицитабин + эфавиренз 600 мг• Зидовудин+ламивудин+эфавиренз 600 мг• Тенофовир+ ламивудин/эмтрицитабин + ралтегравир• Тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир• Абакавир + ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир• Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин + бустированный ингибитор протеазы

РЕКОМЕНДАЦИИ EACS

Предпочтительные схемы

1. Абакавир + ламивудин + долутегравир
 2. Тенофовира алафенамид + эмтрицитабин + биктегравир
 3. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир
 4. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + ралтегравир
-
1. Ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир
-
1. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + доравирин

Альтернативные схемы

1. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + эфавиренз
2. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + рилпивирин
3. Тенофовир/тенофовира алафенамид + ламивудин/эмтрицитабин + дарунавир + ритонавир/кобицистат

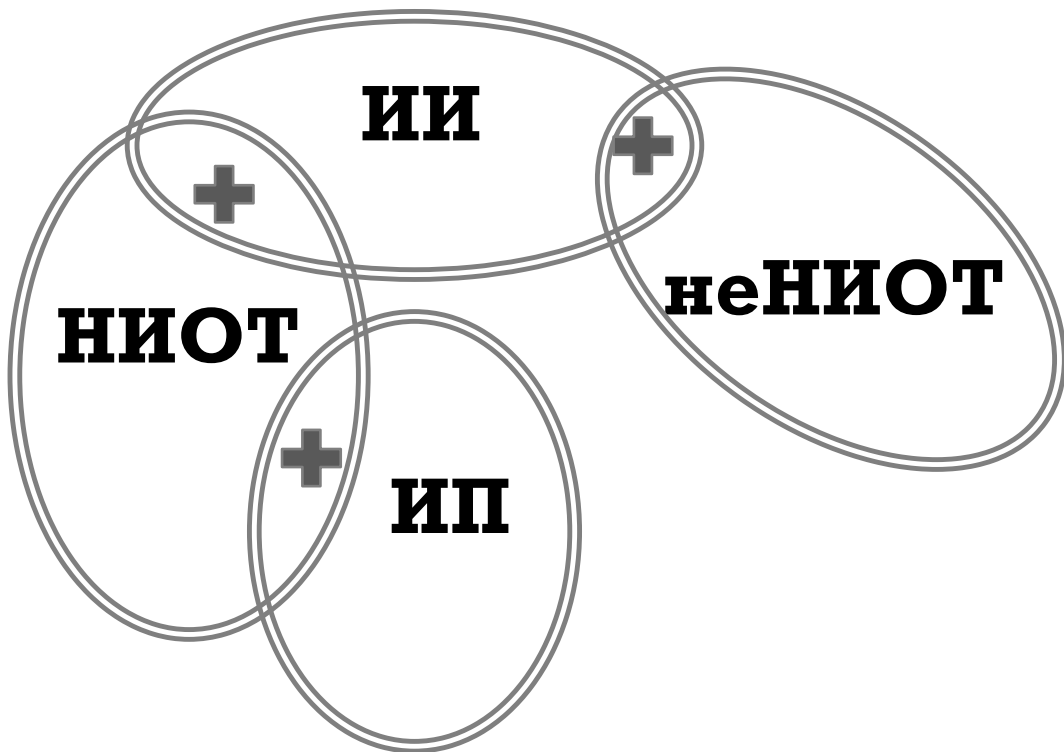
РЕКОМЕНДАЦИИ В РФ

Предпочтительная схема	Альтернативные схемы	Особые случаи
<ol style="list-style-type: none">1. Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин + эфавиренз2. Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин + долутегравир3. Тенофовир + ламивудин/эмтрицитабин + элсульфавирин	<ol style="list-style-type: none">1. Абакавир + ламивудин + долутегравир2. Тенофовир + ламивудин + эфавиренз 400 мг	<ol style="list-style-type: none">1. Схемы, в состав которых входят тенофовир, абакавир, зидовудин, азидотимидин, ламивудин, эмтрицитабин и усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы2. Тенофовир + эмтрицитабин + элвитегравир + кобицистат3. Тенофовира алафенамид + эмтрицитабин + биктегравир4. Доравирин

ЭЛПИДА

- Элсульфавирин, нНИОТ
- В 2017 году одобрен в России - на этапе 48 недель фазы $\frac{2}{3}$ - 90 человек
- исследование продолжено до 96 недель (наблюдательное, разная НИОТ-основа, несоответствие данных исследования, опубликованных в России и в мире, несоответствие данных по эффективности в КИ и постмаркетинге)
- Не рекомендован в мире
- Межлекарственные взаимодействия неизвестны (кроме некоторых)
- Профиль резистентности неизвестен (?)
- Нежелательный эффекты (на основании имеющихся результатов КИ): головная боль, яркие кошмарные сновидения, головокружение, нарушения сна, сонливость, депрессия

ДВОЙНЫЕ СХЕМЫ



- Долутегравир + ламивудин/эмтрицитабин
- Дарунавир/р + ламивудин/эмтрицитабин
- Долутегравир + рилпивирин
- Каботегравир + рилпивирин
- Дарунавир/р + рилпивирин*
- Дарунавир/р + долутегравир*

*маленькие исследования

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДОЗ (ФКД)

- **Рекомендуется** предпочтительно использовать АРВП в составе фиксированных комбинаций доз (ФКД) для повышения приверженности терапии, удобства приёма [127] (2А)

<http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2022/11/KR79.pdf>

7.5.4 Adherence support

Adherence support interventions should be provided to people on ART (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*).

The following interventions have demonstrated effectiveness in improving adherence and virological suppression:

- peer counsellors (*moderate-certainty evidence*);
- mobile phone text messages (*moderate-certainty evidence*);
- reminder devices (*moderate-certainty evidence*);
- cognitive behavioural therapy (*moderate-certainty evidence*);
- behavioural skills training or medication adherence training (*moderate-certainty evidence*); and
- **fixed-dose** combinations and once-daily regimens (*moderate-certainty evidence*).

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РФ

БИКТАРВИ:

Биктегравир BIC 50 +
Тенофовира алафенамид TAF 25 +
Эмтрицитабин FTC 200

ГЕНВОЯ

Элвитегравир EVG 150 +
Кобицистат Cobi 150 +
Тенофовира алафенамид TAF 10 +
Эмтрицитабин FTC 200

ДОВАТО:

Долутегравир DTG 50 +
Ламивудин 3TC 300

ДЕЛСТРИГО:

Доравирин DOR 100 +
Тенофовира TDF 300 +
Ламивудин 3TC 300

ДЖУЛУКА:

Долутегравир DTG 50 +
Рилпивирин RPV 25

ЭВИПЛЕРА:

Рилпивирин RPV 25 +
Тенофовир TDF 300 +
Эмтрицитабин FTC 200

ВЫБИРАЕМ ТРЕТИЙ КОМПОНЕНТ

Оппортунистические заболевания - лечение и профилактика:

отложить начало АРТ при туберкулезном и криптококковом менингитах

ПЦП, ЦМВ, токсоплазмоз, кандидоз, туберкулез других локализаций, МАС-инфекция - лечение и профилактику начинаем вместе с АРТ (межлекарственные взаимодействия + баланс риск/польза)

Сопутствующие заболевания:

ХГВ - схема всегда с TDF или TAF

ЦП класс С - противопоказаны ABC, NVP, не рекомендованы: EFV, Элпида, EVG, BIC, ИП/r

ХБП, остеопороз - TAF или отказ от тенофовира

ССЗ - ограничено применение ABC и ИП/r

Ментальные расстройства, попытки суицида в анамнезе - нельзя EFV

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

The screenshot shows the top section of the HIV Drug Interactions website. It features a purple header with the University of Liverpool logo and the text 'HIV Drug Interactions'. To the right, there are buttons for 'Interaction Checker' and 'Apps'. Below the header is a navigation menu with links for 'About Us', 'Interaction Checkers', 'Prescribing Resources', 'Videos', 'Site News', 'Contact Us', and 'Support Us'. A blue banner below the menu contains text about 'New Prescribing Resources'.

Having trouble viewing the interactions? Click here for the Interaction Checker Lite.

HIV Drugs	Co-medications
<input type="text" value="abaca"/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="radio"/> A-Z <input checked="" type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade
<input checked="" type="checkbox"/> Dolutegravir (DTG) <input type="checkbox"/> [i]	<input checked="" type="checkbox"/> Amitriptyline
<input checked="" type="checkbox"/> Rilpivirine (RPV) <input type="checkbox"/> [i]	<input checked="" type="checkbox"/> Cefixime

Report ID:	
Date Produced:	16 May 2021
Antiretroviral Treatment	Co-medications
Abacavir (ABC)	Amitriptyline
Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)	Ascorbic Acid (Vitamin C) [alone]
Darunavir + ritonavir (DRV/r)	Cefixime
Dolutegravir (DTG)	Dexamethasone
Doravirine (DOR)	Ethinylestradiol
Efavirenz (EFV)	Metformin
Emtricitabine (FTC)	Omeprazole
Raltegravir (RAL)	
Rilpivirine (RPV)	
Tenofovir-DF (TDF)	

Drugs that should not be coadministered (RED)

Rilpivirine (RPV) + Dexamethasone

Coadministration is contraindicated with systemic dexamethasone (except as a single dose) as significant rilpivirine plasma concentrations may occur. Rilpivirine is primarily metabolized by CYP3A4 and has inducing effects on drug metabolizing enzymes. Dexamethasone is a dose dependent CYP3A4 inducer and decreases rilpivirine concentrations due to induction of CYP3A4. In the specific case of patients being treated with short term dexamethasone for COVID-19 please refer to www.covid19-druginteractions.org for additional information.

Rilpivirine (RPV) + Omeprazole

Coadministration is contraindicated as significant decreases in rilpivirine plasma concentrations may occur. Rilpivirine (150 mg once daily) and omeprazole (20 mg once daily) were coadministered, rilpivirine exposure decreased by ~40% and omeprazole exposure decreased by ~14%. [Note: this interaction study has been performed at a higher than the licensed dose for rilpivirine assessing the maximal effect on the co-administered drug. The recommendation is applicable to the licensed dose of rilpivirine 25 mg once daily.]

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Efavirenz (EFV) + Dexamethasone

Coadministration has not been studied but may decrease dexamethasone concentrations due to the inducing effect of efavirenz. Dexamethasone is unlikely to alter efavirenz exposure significantly as rifampicin (a strong inducer) had only a modest effect on efavirenz exposure. Monitor steroid effect.

Efavirenz (EFV) + Ethinylestradiol

The effect of efavirenz on ethinylestradiol exposure varies according to the hormonal contraceptive method. Efavirenz decreased the exposure of ethinylestradiol containing ethinylestradiol/norgestimate (0.035/0.25 mg) but had no effect on the Cmax, AUC or Cmin of ethinylestradiol containing etonogestrel/ethinylestradiol (120/15 µg/day) in women (600 mg once daily) decreased in ethinylestradiol concentrations were markedly decreased and therefore use of hormonal contraceptives may be reduced. Monitor contraceptive efficacy.

Dolutegravir (DTG) + Metformin

Coadministration of metformin (500 mg twice daily) was studied with dolutegravir (50 mg once or twice daily) in 15 subjects. Coadministration with once daily dolutegravir increased metformin Cmax and AUC by 66% and 79%, whereas coadministration with twice daily dolutegravir increased metformin Cmax and AUC by 111% and 145%. A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of dolutegravir with metformin in order to maintain glycaemic control. The US Prescribing Information suggests limiting the total daily dose of metformin to 1000 mg when starting metformin or dolutegravir. Monitoring renal function during coadministration and monitoring blood glucose when starting and stopping coadministration is recommended. As metformin is eliminated renally, patients with moderate renal impairment may be at increased risk for lactic acidosis due to increased metformin concentrations.

Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Metformin

Coadministration of multiple dose of metformin (850 mg once daily followed by 500 mg twice daily) and 500 mg once daily was studied in 32 subjects. Metformin Cmax and AUC were not significantly affected by BIC/FTC/TAF. There was no effect on MATE1 and MATE2 reduction.

Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) + Dexamethasone

Coadministration has not been studied. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4. No effect on dexamethasone is expected. Emtricitabine and tenofovir alafenamide do not interact with CYP3A4. No effect on dexamethasone is expected. Emtricitabine and tenofovir alafenamide do not interact with CYP3A4. No effect on dexamethasone is expected. Emtricitabine and tenofovir alafenamide do not interact with CYP3A4. No effect on dexamethasone is expected.

Darunavir + ritonavir (DRV/r) + Ethinylestradiol

Coadministration of an oral contraceptive (ethinylestradiol/etonogestrel) with darunavir/ritonavir (600/100 mg twice daily) decreased the exposure of ethinylestradiol, norethindrone AUC, Cmax and Cmin decreased. Contraceptive measures are recommended. Patients should be clinically monitored for signs of oestrogen deficiency.

Darunavir + ritonavir (DRV/r) + Dexamethasone

Coadministration has not been studied but may decrease dexamethasone concentrations due to the inducing effect of darunavir/ritonavir. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4.

Doravirine (DOR) + Dexamethasone

Coadministration has not been studied. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4. Dexamethasone is a substrate of CYP3A4 and is a moderate inducer of CYP3A4.

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Darunavir + ritonavir (DRV/r) + Amitriptyline

Coadministration has not been studied. Amitriptyline is metabolised predominantly by CYP2D6 and CYP2C19. Darunavir/ritonavir could potentially increase amitriptyline exposure, although to a limited extent. No a priori dosage adjustment is recommended.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Efavirenz (EFV) + Amitriptyline

Efavirenz (EFV) + Omeprazole

Efavirenz (EFV) + Metformin

ОСОБЕННОСТИ

Зверобой (<1мг), чеснок (кроме RAL), грейпфрутовый сок (RPV,DOR)

Мультивитамины, антациды, энтеросорбенты

Алкоголь, психоактивные вещества

Лечение ОРВИ - только симптоматическое! Исключение -
грипп/ковид-19

Нельзя иммуностимуляторы

Элпида - проверка “вручную” в инструкции и учитывая особенности фармакокинетики

*Взаимосвязь с едой: независимо от приема пищи (НИОТ, ИИ), натошак (EFV), с едой (ИП/г, RPV)

**Рвота, пропуск приема, дробление

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ОЗНАЧАЕТ, ЧТО ПАЦИЕНТ

- вовремя принимает лекарство
- принимает его в необходимой предписанной дозе
- соблюдает рекомендации по сочетанию с пищей
- избегает клинически значимых межлекарственных взаимодействий

Приверженность = количество принятых таблеток/количество таблеток, которые должны быть приняты x100

Для того, чтобы АРТ сохраняла свою эффективность, приверженность должна быть более 95%

Если приверженность 70-95%, вирус может выработать мутации устойчивости к лекарствам (резистентность) - это легко увидеть: будет расти вирусная нагрузка

Основные АРТ-ассоциированные НЯ

НИОТ

ABC - ИБС, ССГ
ZDV - рабдомиолиз,
дислипидемия,
липоатрофия,
анемия
TDF - снижение
СКФ, МПК
TAF - набор веса

ИП

тошнота, диарея,
дислипидемия,
нефролитиаз,
снижение СКФ
(бустеры)
ATV -
гипербилирубинемия,
DRV, LPV - ИБС

нНИОТ

депрессия, нарушение
сна, головная боль,
сыпь,
EFV -дислипидемия,
снижение
концентрации витД,
гинекомастия
RPV - снижение СКФ
NVP - ССГ

ИИ

набор веса
головная боль
нарушение сна
снижение СКФ
тошнота
RAL -
рабдомиолиз

ВЫБИРАЕМ ТРЕТИЙ КОМПОНЕНТ

Нагрузка и статус:

Двойная схема DTG/ЗТС - нагрузка менее 500000коп/мл

Схема с RPV - Сд4+ более 200кл/мкл, нагрузка менее 100000коп/мл

ВИЧ-2:

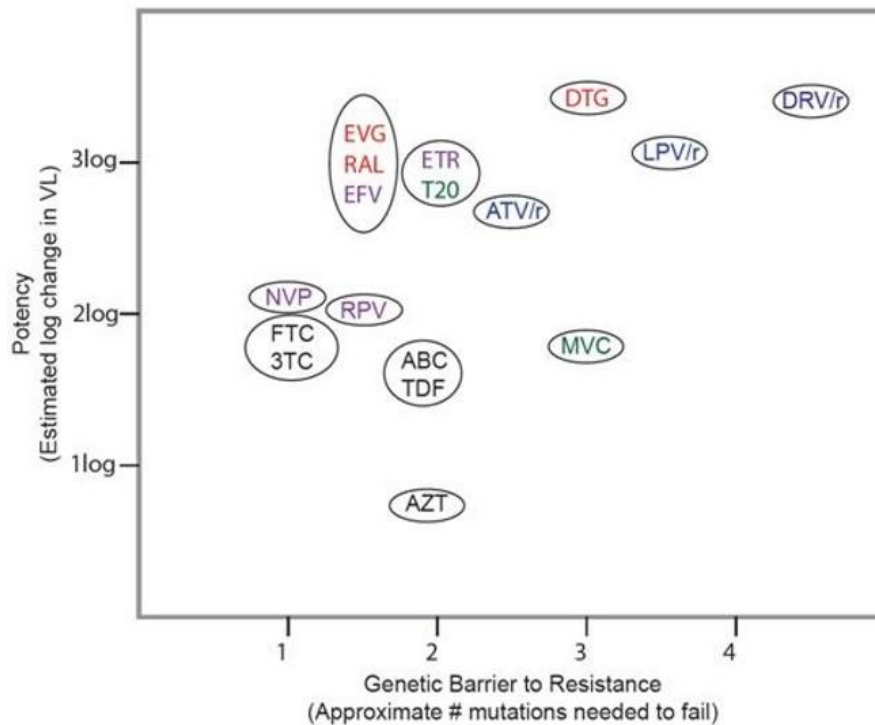
не работают неНИОТ - EFV, RPV, DOR, элпида

Резистентность:

Неудача ДКП - нельзя двойной режим DTG/ЗТС

Либо тест на резистентность на старте, либо только препараты с высоким барьером резистентности

БАРЬЕРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ АРВТ



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

1560 нуклеотидных последовательностей, 1998-2017гг.

Уровень распространения мутаций, ассоциированных с прогностической лекарственной устойчивостью низкого, среднего и высокого уровня, - 11,1%(рилпивирин, невирапин, эфавиренз).

Тактика ВОЗ: при превышении уровня мутаций более 10% рассмотреть возможность инициации АРТ с долутегравир-содержащих режимов.

ВЫБИРАЕМ ТРЕТИЙ КОМПОНЕНТ. БЕРЕМЕННОСТЬ

У беременных с нагрузкой <50 коп/мл на момент родов риск передачи ВИЧ значительно ниже (0,09 против 1,0%), чем если нагрузка 50-399 коп/мл (Великобритания, 2000-2011гг., 12486 новорожденных)

Для женщин с определяемой вирусной нагрузкой в момент зачатия и ближе к родам - риск передачи выше (1,08%), чем если нагрузка подавлена уже при зачатии (0 случаев передачи среди 5482 новорожденных, 2015)

Женщины, которые начали АРТ после наступления беременности и к моменту родов имели подавленную нагрузку - риск передачи 0,57% и увеличивается прямо пропорционально отсрочке старта (2022, Франция)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566097/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36037040/>

<https://www.eatg.org/hiv-news/croi-2022-zero-vertical-transmissions-from-over-5000-pregnant-women-with-undetectable-hiv-in-france/>

ВЫБИРАЕМ ТРЕТИЙ КОМПОНЕНТ. БЕРЕМЕННОСТЬ

Рекомендации РФ:

- 2НИОТ + ИП/г
- EFV, DTG после 8 недели беременности
- не рекомендованы двойные режимы DTG/3ТС, DTG/RPV, небустированные ИП, EVG/с, TAF, NVP

EACS:

- предпочтительные DTG, RAL, DRV/r, альтернативные EVF, RPV*

DHHS:

- предпочтительные DTG, DRV/r, альтернативные RAL, ATV/r, EFV, RPV

Нет данных по безопасности и эффективности: BIC, DOR

http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2022/02/vich_u_beremennyh_klin_rek_mz_rf_2021.pdf

<https://eacs.sanfordguide.com/art/eacs-pregnancy-and-hiv>

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/recommendations-arv-drugs-pregnancy-what-to-start-regimens-naive>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ

Основная цель АРТ сократить количество копий вируса ниже порога определения тест систем – **неопределяемая вирусная нагрузка**

Вирусологическая эффективность:

- снижение вирусной нагрузки в 100 раз за первый месяц лечения
- достижение неопределяемого уровня

Иммунологическая эффективность – рост ИС

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

- Контроль общего анализа крови
- Контроль биохимического анализа:
 - Состояние почек
 - Состояние печени
- Контроль плотности костной ткани, расчет риска переломов
- Контроль липидного профиля, расчет сердечно-сосудистых рисков
- Контроль веса/формы тела

ЗАМЕНА СХЕМЫ

Учитывать результаты теста на резистентность, учитывать межлекарственные взаимодействия, учитывать наличие ХГВ, репродуктивный потенциал

На фоне подавленной нагрузки - безопасно

Стартап-синдром

После смены оценить эффективность через 4-8 недель

Можно вернуться на старую схему при необходимости

Главное - подавленная вирусная нагрузка

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

При возникновении вопросов - dushenok@h-clinic.ru