

**Цели антиретровирусной  
терапии.**

**Общая характеристика  
антиретровирусных средств**

# *ЦЕЛИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ*

- *Снижение вирусной нагрузки*
- *Восстановление иммунитета*
- *Повышение качества жизни*
- *Лечебное воздействие*

# **Снижение вирусной нагрузки** до минимально возможного уровня на максимально возможный срок

- **снижается число вирусных частиц**  
– прекращается прогрессирование болезни
- **снижается число мутаций**  
– предотвращается развитие лекарственной устойчивости

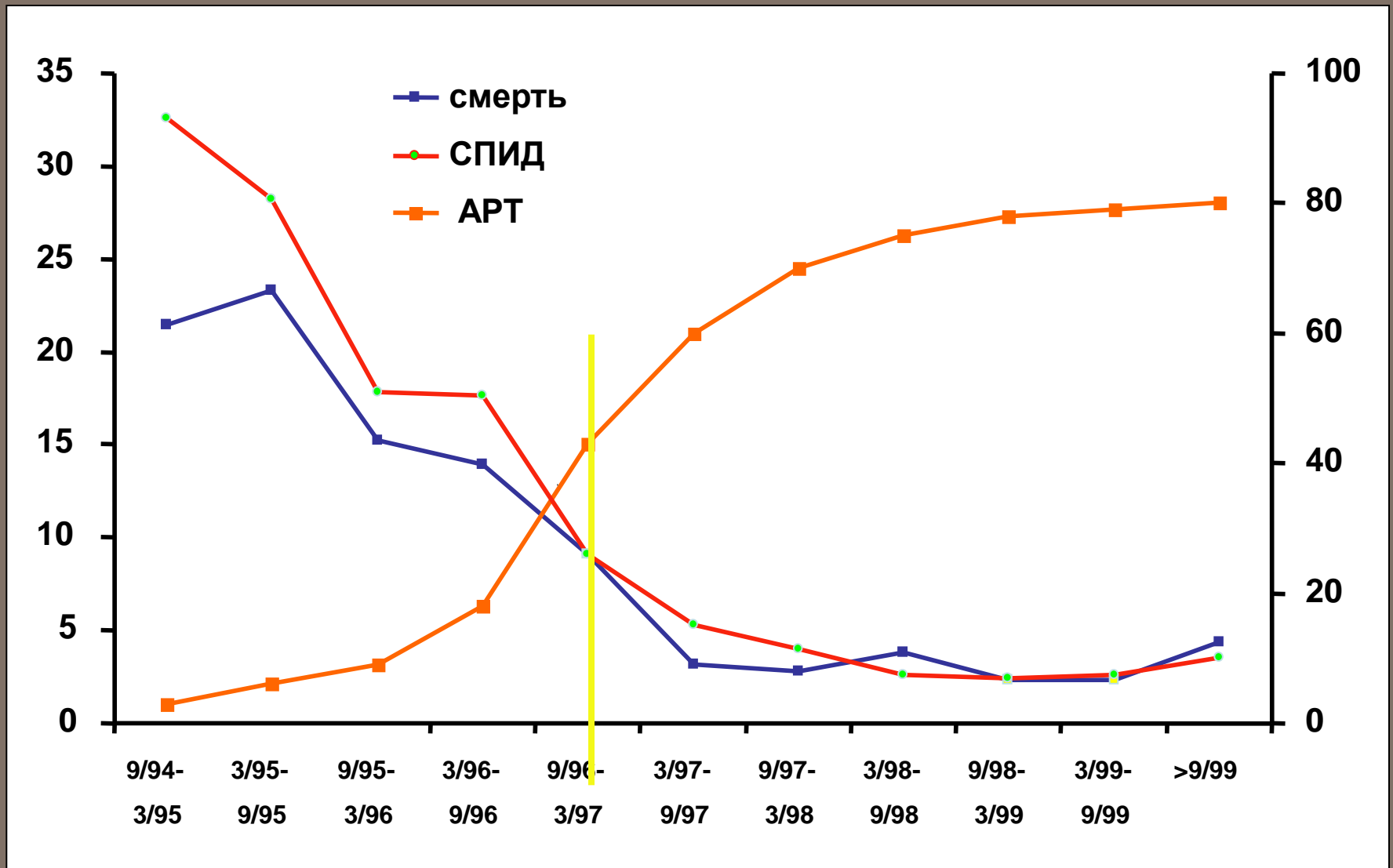
# Восстановление иммунитета

- Лучший показатель восстановления иммунитета – увеличение числа лимфоцитов CD4:
  - обычно оно происходит со скоростью около  $100-150 \text{ мкл}^{-1}$  в год
  - одновременно снижается заболеваемость ОИ
  - отпадает необходимость в медикаментозной профилактике ОИ
- Уменьшение вирусной нагрузки ниже уровня 5000 копий в 1 мл благоприятно сказывается на снижении заболеваемости ОИ

# *Повышение качества жизни*

- Снижение вирусной нагрузки целесообразно, так как инфекция без лечения неизбежно прогрессирует и приводит к смерти
- Трудности лечения:
  - Возможны опасные побочные эффекты (лактацидоз, панкреатит и др.)
  - Пациент должен строго соблюдать схему лечения
    - принимать не менее 95% предписанных доз
  - Лечение стоит дорого

# Клинические эффекты АРТ

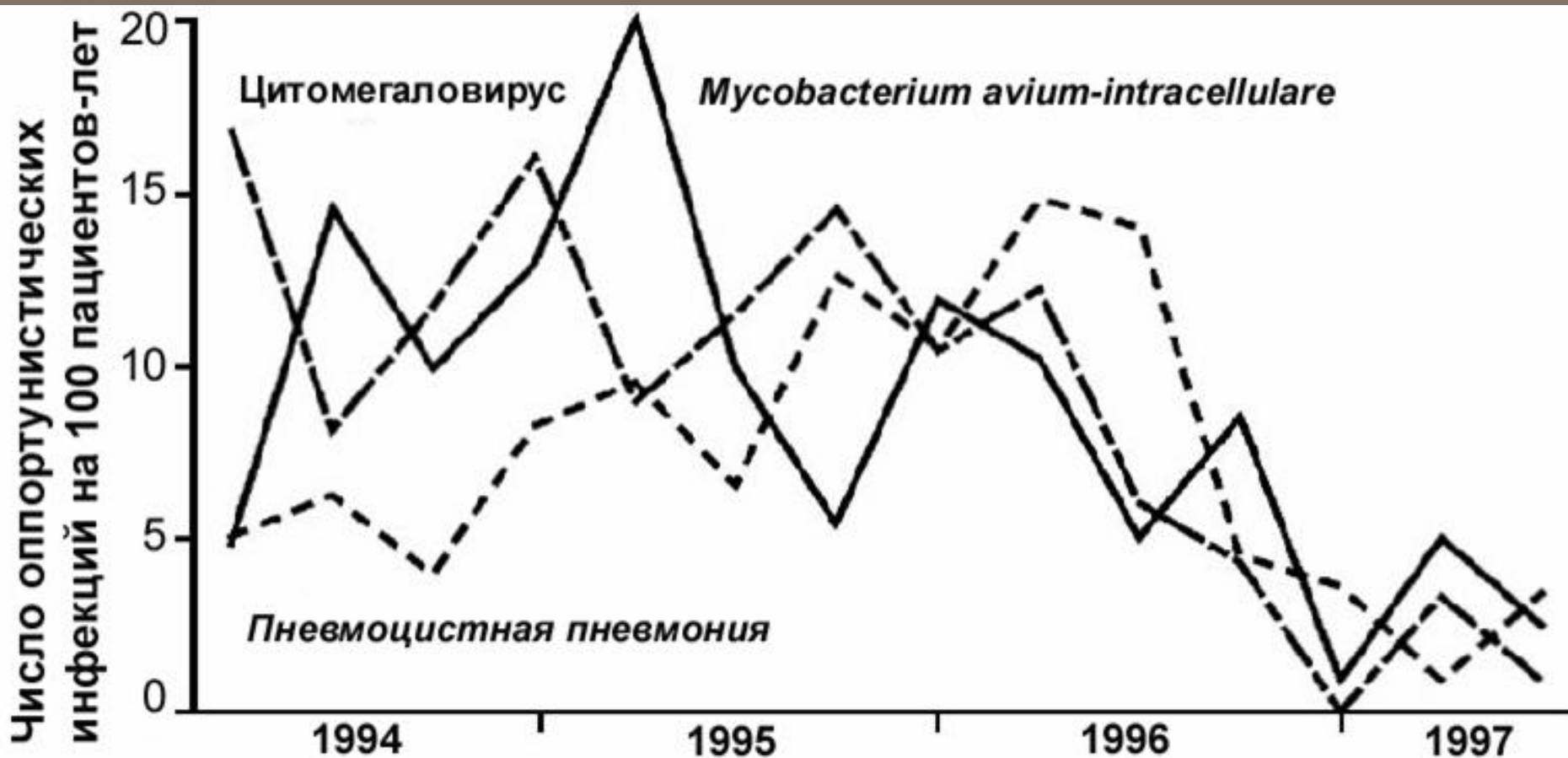


# Снижение смертности с появлением ВААРТ



Palella et al, N Engl J Med 2000

# Снижение заболеваемости ОИ с появлением ВААРТ



Palella et al, N Engl J Med 2000

# Обзор антиретровирусных препаратов

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)
  - механизм действия: аналоги нуклеозидов (“подложный стройматериал”), нуждаются в активации внутри клеток
  - в настоящее время одобрено 7 препаратов
- Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
  - механизм действия: конкурентные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
  - Новый препарат – тенофовир (TDF)
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)
  - механизм действия: неконкурентные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
  - в настоящее время одобрено 3 препарата
- Ингибиторы протеазы (ИП)
  - механизм действия: ингибирование протеазы ВИЧ
  - в настоящее время одобрено 7 препаратов
- Ингибиторы фузии
  - блокирует проникновение ВИЧ-1 в CD4+ лимфоциты
  - Фузеон (энфувиртид) блокирует действие gp 41, защищая CD4+ от инфекции
  - Фузеон может использоваться в комбинации с другими средствами АРТ

# НИОТ\*

- Зидовудин, ламивудин, абакавир, ставудин, диданозин и эмприцитабин
- Умеренная активность против ВИЧ
- Устойчивость развивается постепенно ⇒ медленно
  - Исключение: ламивудин
- \*Зарегистрированы в Украине

# Нуклеотидные ИОТ

- Тенофовир
- Хорошая переносимость
- Активен против вируса гепатита В
  
- \* Не зарегистрирован в Украине

# ННИОТ\*

- Невирапин, ифавиренц
- Высокая активность против ВИЧ
- Устойчивость возникает после одной мутации  $\Rightarrow$  быстро
  
- \* Зарегистрированы в Украине

# ИП\*

- Нелфинавир, индинавир, саквинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир
- Лучше всасываются при приеме во время или после еды
- Активность против ВИЧ высокая
- Устойчивость развивается постепенно  $\Rightarrow$  медленно
- Назначаются с усилителем (ритонавиром), кроме нелфинавира (усилитель – пища)
- \* Зарегистрированы в Украине

# АРВ препараты

## Лицензированные АРВ препараты

### Ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ)

#### Нуклеозидные аналоги (НИОТ)

зидовудин (Ретровир®)

диданозин (Видекс®)

зальцитабин (Хивид®)

ламивудин (Эпивир®)

ставудин (Зерит®)

абакавир (Зиаген®)

#### Ненуклеозидные аналоги (ННИОТ)

делавирдин (Рескриптор®)

невирапин (Вирамун®)

ифавиренц (Сустива®)

### Ингибиторы протеазы (ИП)

саквинавир (Фортоваза®)

индинавир (Криксиван®)

ритонавир (Норвир®)

нелфинавир (Вирасепт®)

ампренавир (Агенераза®)

лопинавир (Калетра®)

# Побочные эффекты отдельных АРВ препаратов

# Зидовудин (ретровир) (1)

- Доза: 300 мг 2 раза в сутки
- Угнетение костного мозга:
  - у 5-10% пациентов развивается анемия, реже нейтропения, тромбоцитопения
- Расстройства ЖКТ (краткосрочные)
- Расстройства ЦНС
- Изменение цвета ногтей

# Зидовудин (2)

- **Наблюдение за состоянием пациента:**
  - Повторить общий анализ крови через 2 недели после начала терапии, затем – ежемесячно на протяжении 6 месяцев, далее 1 раз в 3 мес (если ситуация стабильная).
- **Лечение:**
  - При выраженной анемии ( $Hb \leq 80$  г/л) и/или нейтропении (общее количество лейкоцитов  $\leq 1,5 \times 10^9$ /л) заменить зидовудин на ставудин.
  - Для коррекции анемии используют эритропоэтин; при лейкопении назначают гранулоцитарный или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Зидовудин (З)

- Расстройства ЖКТ: *тошнота, рвота, диарея*
  - Наблюдение за состоянием пациента:
    - Легкие расстройства ЖКТ развиваются часто, но почти всегда после первого месяца приема препарата состояние пациента улучшается
    - Тактика:
      - - Объяснить причину и рассказать об особенностях этого побочного эффекта
      - - Определить уровень АЛТ через 2 недели, затем ежемесячно на протяжении 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца – с целью дифференциальной диагностики как проявлений гепатотоксичности

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Зидовудин (4)

- **Симптомы со стороны ЦНС:** *головные боли, миалгия, утомляемость, бессонница*
  - Наблюдение за состоянием пациента:
    - 90% пациентов могут переносить эти побочные эффекты
    - Тактика:
      - Предупредить пациента о возможности этих побочных эффектов и объяснить, что они не опасны и обычно вскоре проходят. Если пациент не может их переносить, заменить зидовудин на ставудин.
- (Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Ставудин (Зерит)

- Доза: 40 мг 2 раза в сутки
- Периферическая полинейропатия в 20% случаев (риск увеличивается в сочетании с диданозином)
  - Заменить ставудин на другой НИОТ, не обладающий нейротоксичностью (зидовудин, абакавир); симптомы обычно исчезают через 2-3 недели после отмены препарата
- Лактацидоз с жировой дистрофией печени
  - В тяжелых случаях – отмена всех АРВ препаратов до исчезновения симптомов.
  - В менее тяжелых случаях после выздоровления можно назначить другие НИОТ, за исключением *диданозина, ставудина и зальцитабина*.
- Липоатрофия
  - Возможно некоторое улучшение состояния при замене на абакавир или зидовудин

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Диданозин (Видекс)

- **Доза:** 200 мг 2 раза в сутки (таблетки по 100 мг), принимать натощак
- **Панкреатит (дозозависим)**
  - Чаще при приеме комбинации со ставудином
  - Прием всех АРВ препаратов приостанавливают до исчезновения симптомов панкреатита.
  - АРТ возобновляют, заменив ставудин на другой НИОТ, не оказывающий токсичного действия на поджелудочную железу (зидовудин, абакавир).
  - Быстрое выздоровление после отмены препарата
- **Периферическая полинейропатия**
- **Лактацидоз с жировой дистрофией печени**
  - Чаще у беременных, принимающих комбинацию диданозина и ставудина.

# Абакавир (АВС)

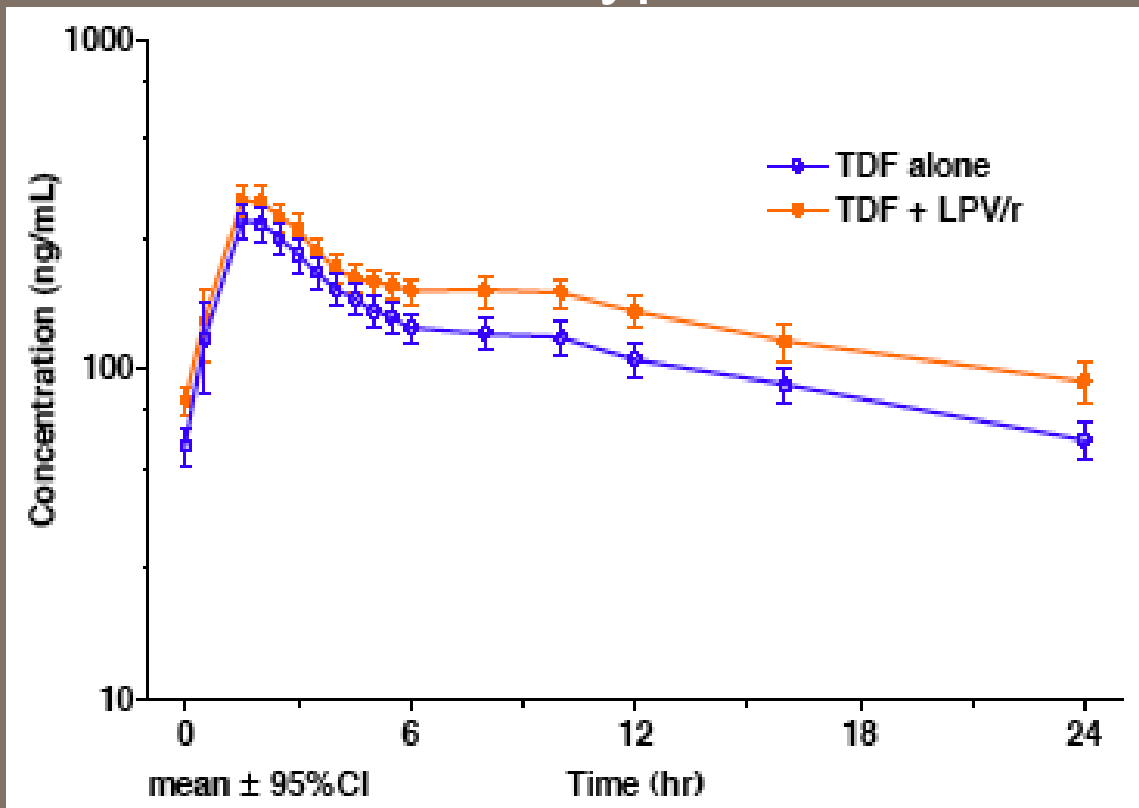
- **Доза:** 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз/сут
- Комбинированный препарат Тризивир (АВС+3ТС+AZT)
- **Гиперчувствительность 2-5%**
  - Лихорадка, тошнота, рвота, анорексия
  - Кореподобная сыпь
  - Кашель, одышка
- **Нельзя возобновлять прием препарата, отмененного по причине развития реакции гиперчувствительности**
- **Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, анорексия) – контроль АЛТ**
- **Расстройства ЦНС (головные боли)**

# Тенофовир (TDF)

- Доза: 300 мг 1 раз в сутки (таблетки по 300 мг)
- Обычно хорошо переносится
- Побочные эффекты:
  - Потенциальная нефротоксичность
    - Следует регулярно мониторировать функцию почек
    - Почечная недостаточность очень редко (<1%)
    - Дозировку TDF следует подбирать пациентам с почечной недостаточностью индивидуально (клиренс креатинина <50)
- Взаимодействие с диданозином
  - TDF повышает уровни диданозина
    - Повышенный риск токсичности диданозина
    - Требуется снижение дозы диданозина (250 мг)
- Калетра повышает уровень TDF
  - Клиническая значимость не установлена

# Тенофовир и ИП

- LPV/r, ATV, ATV/r повышают уровень TDF в плазме на 32-55%.
- В настоящее время клиническое значение повышения уровня TDF не изучено



\* Kearney B, 43rd ICAAC, Chicago, IL, Sept 14, 2003, A1617; Agarwala S, #16 and Hoetelmans R, #18; 6th Workshop on Clin Pharm of HIV Therapy, Quebec, Canada, April 28, 2005.

# Ифавиренц (Стокрин)

- Доза: 600 мг один раз в сутки
- Противопоказан во время беременности
- Сыпь у 10% пациентов, редко тяжелая (<1%)
- Гепатотоксичен
- У 40% пациентов легкие или умеренные симптомы со стороны ЦНС; обычно исчезают со временем; у 3-10% пациентов расстройства ЦНС служат показанием к отмене препарата
  - Головокружение
  - Патологические сновидения
  - Сонливость
  - Бессонница
- Рекомендовать прием препарата перед сном

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Невирапин (Вирамун) (1)

- Доза: 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки
- Нельзя назначать одновременно с рифампицином или кетоконазолом
- Сыпь
  - У 15-20% пациентов легкая сыпь.
  - У 7% пациентов приходится отменять препарат.
  - Легкая сыпь (пятна, папулы или сухое шелушение кожи) - прием невирапина продолжать, но не увеличивать дозу до исчезновения сыпи.
  - Тяжелая сыпь (пузырьки, язвы, мокнутие, поражение слизистых) - прием невирапина следует прекратить (заменить невирапин на ифавиренц или нелфинавир).

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Невирапин (Вирамун) (2)

- **Гепатотоксичность** – 12,5 % случаев.
- При наличии у пациента вирусного гепатита (В или С) риск гепатотоксичности увеличивается.
- **Наблюдение за состоянием пациента:**
  - Определить уровень АЛТ через 2 недели, затем каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев после начала терапии, затем каждые 3 месяца.
- **Тактика:**
  - Если активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 5 раз, необходимо временно прекратить прием всех АРВ препаратов, подождать возвращения АЛТ к норме, затем начать новую схему АРТ.

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Нелфинавир (Вирасепт)

- Таблетки по 250 мг
- Доза: 1250 мг 2 раза в сутки
- Диарея
  - У 10-30% пациентов в начале приема препарата
  - В большинстве случаев диарея проходит без лечения
  - Рекомендовать пить достаточно жидкости, не допускать обезвоживания; можно назначить противодиарейные препараты.
- Нарушения обмена липидов
  - Контроль уровня липидов
- Гипергликемия с инсулинорезистентностью
  - Контроль уровня глюкозы
- В случае непереносимости – замена на препарат класса ННИОТ: ифавиренц или невирапин, или ИП - калетра

(Министерство здравоохранения Украины, Клинические протоколы “АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков”, 2006)

# Лопинавир/ритонавир (калетра)

- Обычно хорошо переносится
- Побочные эффекты со стороны ЖКТ встречаются у 15-25% случаев
  - Тошнота, диарея, боли в области живота
  - Часто уменьшаются при приеме с пищей
- Побочные эффекты
  - Гиперлипидемия (Триглицериды >холестерин)
  - Контроль уровня липидов 1 раз на 6 месяцев
  - Повышенные печеночные пробы
  - Контроль уровня трансаминаз 1 раз на 3 месяца
  - Гипергликемия с инсулинорезистентностью
  - Контроль уровня глюкозы 1 раз на 3 месяца
  - Возможность лекарственного взаимодействия
- В случае непереносимости - замена на препарат класса ННИОТ: ифавиренц или невирапин, или ИП - нелфинавир