



Последние новости в сфере лечения ВИЧ-инфекции

Дайджест ВБО «Всеукраинская сеть людей, живущих с ВИЧ»

Выпуск 1

2014

Содержание

Влияние антиретровирусной терапии на уровень смертности, не связанной с ВИЧ-инфекцией, среди ВИЧ-позитивных пациентов.....	2
Частота и типы ошибочного назначения пациентам препаратов АРТ в условиях ограниченных ресурсов	3
Результаты сравнения раннего и более позднего начала АРТ: результаты 3 фазы клинического исследования HPTN 052.....	4
Доказана экономическая эффективность раннего начала лечения ВИЧ-позитивного партнера в серодискордантной паре	6
Передача ВИЧ-инфекции половым путем при неопределяемой нагрузке ВИЧ-позитивного партнера	7

Влияние антиретровирусной терапии на уровень смертности, не связанной с ВИЧ-инфекцией, среди ВИЧ-положительных пациентов

Статья подготовлена по материалам [Official Journal of International AIDS Society](#) и результатам [исследования](#) «Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4R cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals»

Существует уже множество подтверждений того, что АРТ снижает уровень СПИД-ассоциированной смертности. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции во всем мире принимают во внимание преимущества раннего начала лечения, включающие в себя снижение смертности, вызванной СПИДом, а также снижение риска передачи ВИЧ-инфекции. Тем не менее, на фоне снижения СПИД-ассоциированной смертности, заболевания, которые не вызваны ВИЧ-инфекцией, все чаще становятся причинами смерти ВИЧ-положительных пациентов. Вопрос, на который исследователи искали ответ, заключался в следующем: снижает ли АРТ смертность, не вызванную ВИЧ-инфекцией, среди ВИЧ-положительных пациентов до уровня, наблюдаемого у ВИЧ-негативного населения?

Исследователи провели анализ смертности, связанной и не связанной с ВИЧ-инфекцией, среди следующих когорт пациентов:

- раннее начало АРТ при уровне клеток CD4 >350 кл/мкл;
- среднее начало АРТ при уровне клеток CD4 201-350 кл/мкл;
- позднее среднее начало АРТ при уровне клеток CD4 <200 кл/мкл;
- ВИЧ-негативные пациенты (мужчины и женщины).

Анализ включал в себя продолжительность жизни, частоту и относительный риск смерти, обусловленной и не обусловленной СПИДом. Что касается СПИД-ассоциированной смертности, исследование подтверждает то, что уже было известно: позднее начало АРТ связано с более высоким риском смерти от заболеваний, обусловленных СПИДом, также такие пациенты умирают от СПИДа в более молодом возрасте.

Результаты анализа показали, что в большинстве случаев среди мужчин и женщин, начавших АРТ с уровнем CD4 более 350 клеток/мкл, причины смерти были другими, т.е. не СПИД-ассоциированными, по сравнению группами пациентов, начавшими АРТ на более позднем этапе болезни (раннее начало АРТ - 78% смертей были не связаны с диагнозом СПИД, среднее начало АРТ - 74%, позднее начало АРТ - 49%). Более того, соотношение рисков не СПИД-ассоциированной смерти у группы с ранним началом АРТ было таким же, как и у ВИЧ-негативных пациентов.

Отличительная черта этого исследования заключается в том, что его авторы также рассмотрели осложнения, которые возникают у ВИЧ-положительных пациентов и не являются СПИД-ассоциированными. Исследователи пришли к выводу, что сердечно-сосудистые заболевания - наиболее распространенная причина не СПИД-ассоциированной смертности (38%) среди участников исследования, у которых не было ко-инфекции гепатит В/С. Поразительным является тот факт, на заболевания печени приходится почти треть не СПИД-ассоциированных смертей среди ВИЧ-положительных пациентов с гепатитом В или С. Исследователи выражают надежду, что более эффективные методы лечения гепатита С,

постепенно снизят уровень смертности от этого заболевания среди ВИЧ-позитивных пациентов.

Таким образом, у ВИЧ-позитивных пациентов, начавших прием АРТ с уровнем CD4 более 350 клеток/мкл, риск смерти, не связанной с основным заболеванием, такой же как и у ВИЧ-негативных пациентов.

Частота и типы ошибочного назначения пациентам препаратов АРТ в условиях ограниченных ресурсов

В Нигерии было проведено [исследование](#), которое позволило оценить частоту и виды медицинских ошибок, медицинские вмешательства и результаты лечения пациентов, проходящих курс антиретровирусной терапии (АРТ).

Для проведения исследования были отобраны 14 государственных лечебных учреждений, предоставляющих бесплатную антиретровирусной терапию пациентам в соответствии с национальным протоколом лечения ВИЧ-инфекции. Оценка включала когорту амбулаторных пациентов, получающих АРТ в период с февраля 2009 по март 2011 года. В отношении всех пациентов на АРТ, которые в среднем раз в два месяца обращались в медицинские учреждения для получения антиретровирусных препаратов, исследователи проводили стандартный скрининг для выявления медицинских ошибок. Скрининг проводился с использованием специально разработанного инструмента - ежедневного листа фармацевтической помощи, который заполняли фармацевты, выдавая АРТ препараты. Все возможные или фактические ошибки в лечении, которые были выявлены, а так же предпринятые меры для их исправления фиксировались в ежедневном листе фармацевтической помощи.

В исследовании приняли участие 6882 пациента, 67% из них были женщинами. Большинство участников исследования были старше 15 лет (93,5%). Всего состоялось 110 070 визитов участников в медицинские учреждения для получения АРВ препаратов (в среднем 16 визитов на одного участника). Таким образом, наблюдение за пациентами велось в течение 9172,5 человеко-лет. Число фармацевтических препаратов, отпущенных участникам, составило 305 584 (в среднем 2,8 наименования на одного пациента).

По результатам исследования частота медицинских ошибок составила 40,5 на 100 человеко-лет. Основными выявленными медицинскими ошибками были:

- назначение некорректных схем АРТ (26,4%);
- возможное изменение воздействия препарата при применении в комбинации с другими препаратами или присутствующее противопоказание применения комбинации препаратов (19,8%);
- назначена ненадлежащая продолжительность и/или частота приема препаратов (16,6%).

Осуществляемые вмешательства включали в себя: связь с врачом, сделавшим назначение, для уточнения назначения/устранения ошибки (67,1% случаев) и консультирование пациентов (14,7% случаев). Всего в 97,4% случаев потенциальная/фактическая ошибка и назначения АРВ препаратов были исправлены.

Исследователи обратили внимание на то, что комбинации лекарственных препаратов должны быть тщательно подобраны для обеспечения безопасности пациентов и рационального использования этих лекарственных средств. Также комбинации антиретровирусных препаратов используются для пост-контактной профилактики и профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. С целью профилактики АРВ-препараты применяются в течение определенного времени в соответствии с указанным протоколом. Случаи назначения ненадлежащей продолжительности приема АРВ препаратов связаны с пациентами, получающими их с целью профилактики, в то время как ненадлежащая дозировка связана как с пациентами, получающими АРТ пожизненно, так и с теми, кто получает профилактику.

Таким образом, при лечении ВИЧ-инфекции на фоне пожизненного приема АРТ возникает высокая вероятность одновременного применения нескольких лекарственных средств, что может стать большой нагрузкой для организма пациента, и следовательно требует высокого профессионализма медицинских кадров. В своей совокупности эти факторы повышают риск возникновения ошибок в назначении лекарственных средств пациентам.

Полученные результаты исследования будут полезными при планировании и реализации интервенций, направленных на улучшение качества систем здравоохранения в странах с ограниченными ресурсами.

Результаты сравнения раннего и более позднего начала АРТ: результаты 3 фазы клинического исследования HPTN 052

[Журнал «Ланцет»](#) опубликовал последние результаты третьей фазы клинического исследования HPTN 052.

С середины 1990-х годов нам известно, что количество РНК ВИЧ в плазме приводит к развитию СПИД или смерти у пациентов, которые не получают соответствующего лечения. Антиретровирусная терапия (АРТ) может снизить количество РНК ВИЧ в плазме до неопределяемого уровня. Кроме того, АРТ приводит к поразительному снижению уровней заболеваемости и смертности среди ВИЧ+ пациентов. Однако, время, когда следует начинать АРТ, остается предметом длительной дискуссии.

Хотя результаты исследований показывают хорошие результаты лечения при начале АРТ до того, как уровень клеток CD4 у пациентов не стал ниже 200 клеток/мкл, существовала некоторая неопределенность относительно наилучшего времени начала лечения у бессимптомных пациентов с более высокими уровнем клеток CD4. Клиницисты должны найти баланс между риском задержки начала АРТ и риском возможного вреда, связанного с преждевременным влиянием АРТ на организм пациента, в том числе побочных эффектов, количества таблеток, стоимости лечения и возможности развития резистентности ВИЧ. Другие вопросы, которые являются предметом дискуссии, включают расширение доступа к лечению ВИЧ с целью профилактики по сравнению с использованием проверенных и относительно дешевых стратегий профилактики ВИЧ. Эти споры становятся все более сложными и несут в себе риск возникновения конфликта между общей целью общественного здравоохранения и клиническими потребностями отдельных пациентов.

В журнале «Ланцет» Беатрис Гринштейн и ее коллеги опубликовали последние результаты клинического исследования HPTN 052, в котором приняли участие 1763 ВИЧ-положительных пациента и их ВИЧ-негативные партнеры. Участники исследования были случайным образом распределены в одну из двух групп: раннее начало АРТ (при числе лимфоцитов CD4 350-550 клеток/мкл) или задержка начала АРТ (лечение начиналось, когда уровень лимфоцитов CD4 падал ниже 250 клеток/мкл).

Результаты показали, что у меньшего количества пациентов, находившихся в группе раннего начала АРТ по сравнению с теми, кто находился в группе с задержкой начала АРТ, имели место:

- первичные клинические проявления (57 человек против 77 человек);
- СПИД-индикаторные проявления (40 против 61);
- случаи туберкулеза (17 против 34).

Эти данные показывают очевидные преимущества раннего начала АРТ для пациентов, когда число лимфоцитов CD4 превышает 400 клеток/мкл.

Таким образом, сейчас все дискуссии о полезности раннего начала АРТ теперь должны принимать во внимание полученные результаты исследования и рассматривать этот вопрос с одной стороны как результаты лечения для отдельного пациента, с другой - как результаты для системы общественного здравоохранения.

Авторы статьи считают необходимым решить некоторые проблемные вопросы, прежде чем принимать решение относительно оптимального подхода для расширения программ по лечению ВИЧ.

Во-первых, существует много пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с бессимптомным протеканием заболевания, которые не знают о своем ВИЧ-статусе, таким образом, реализация универсальных программ по скринингу является приоритетной задачей. Такая стратегия несет в себе преимущества не только для здоровья ВИЧ-положительных пациентов, поскольку в ином случае их случаи останутся незамеченными до развития клинических проявлений заболевания, но и для здоровья других людей, которым они могли бы ненамеренно передать вирус. Следует отметить, что раннее выявление ВИЧ-инфекции также является предпосылкой для раннего начала АРТ.

Во-вторых, существует потребность в неотложном перенаправлении в программы лечения сразу после установления диагноза, с целью предотвращения потери пациентов для последующего наблюдения.

В-третьих, необходимо реализовывать стратегии, направленные на обеспечение высокого уровня приверженности пациентов к АРТ, чтобы приведет к долгосрочной вирусологической супрессии и предупредить развитие резистентности ВИЧ к препаратам АРТ.

К сожалению, эти проблемы существуют в условиях высокого уровня стигмы в отношении ВИЧ+ людей и уязвимых к ВИЧ групп. В результате, эти люди, как правило, неохотно проходят тестирование на ВИЧ и часто потеряны для последующего медицинского

наблюдения до начала АРТ, или такие пациенты сталкиваются со структурными барьерами, которые препятствуют их доступу к лечению или приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, результаты клинического исследования HPTN 052 стоят на пересечении двух вопросов. С одной стороны четкое понимание влияния уровня концентрации РНК ВИЧ в плазме крови на развитие болезни, а с другой - преимущества раннего начала АРТ, включающие снижение передачи ВИЧ и хорошие клинические результаты лечения пациентов. Перевод этих знаний в плоскость глобальных действий в сфере общественного здравоохранения остается актуальным вопросом.

Доказана экономическая эффективность раннего начала лечения ВИЧ-позитивного партнера в серодискордантной паре

По материалам статьи Карлоса дель Рио в журнале [NEJM Journal Watch](#)

Результаты исследования HPTN 052 показали, что раннее начало приема антиретровирусной терапии АРТ (при числе лимфоцитов CD4 350-500 клеток/мкл) ВИЧ-инфицированным партнером в серодискордантной паре связано с 96% снижением передачи ВИЧ-инфекции ВИЧ-негативному партнеру по сравнению с поздним началом АРТ. Более того, в группе раннего начала АРТ были зафиксированы хорошие клинические результаты лечения пациентов.

Используя данные исследования HPTN 052 и с помощью микромоделирования заболевания «ВИЧ-инфекция», его развития и лечения, исследователи спроектировали экономическую эффективность раннего начала АРТ, по сравнению с отсроченным началом АРТ, в серодискордантных парах в Южной Африке и Индии. Эти страны были выбраны по той причине, что в них проживает большое число ВИЧ-позитивных людей, но они различаются по экономическим условиям: Южная Африка классифицируется как страна со средним уровнем дохода, а Индия - с низким уровнем доходов. Экономические результаты применения АРТ были определены как экономия, возникающая в результате снижения затрат и увеличения продолжительности жизни. Также экономические результаты определялись как эффективные или высокоэффективные на основании размера затрат как части от ВВП страны.

В целом, расчеты показали, что раннее начало АРТ повышает выживаемость ВИЧ-позитивных пациентов, предотвращает развитие оппортунистических инфекций (например, туберкулеза) и уменьшает количество проектируемых случаев передачи вируса ВИЧ-негативным партнерам. В краткосрочной перспективе уменьшилось использование относительно дорогой медицинской помощи в Южной Африке, что приведет к значительной экономии средств раннем начале АРТ через 5 лет. В Индии, расходы на АРТ перевешивают относительно недорогую стоимость медицинской помощи, следовательно раннее начало АРТ хоть и не приведет к экономии средств, но будет экономически эффективным через 5 лет. Моделирование показало, что в обеих странах раннее начало АРТ является высокоэффективным с точки зрения экономики страны в долгосрочной перспективе. Важно отметить, что в обеих странах, клинический эффект раннего начала АРТ у отдельных ВИЧ-позитивных пациентов был намного больше, чем клинический эффект мероприятий, направленных на профилактику новых случаев ВИЧ-инфекции.

Передача ВИЧ-инфекции половым путем при неопределяемой нагрузке ВИЧ-позитивного партнера

В начале марта 2014 года в Бостоне, штат Массачусетс США, состоялась очередная Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI 2014).

На конференции были представлены промежуточные результаты международного исследования [«PARTNER»](#). Целью этого исследования является количественная оценка риска передачи ВИЧ-инфекции при незащищенном половом контакте в дискордантных парах при неопределяемой вирусной нагрузке у ВИЧ-позитивного партнера, принимающего АРТ. В отличие от исследования HPTN-052, ориентированного на гетеросексуальные пары, около 40% пар, участвующих в исследовании «PARTNER», являются гомосексуальными. Участниками исследования стали пациенты 75 лечебных заведений в странах Западной Европы.

По состоянию на 1 ноября 2013 года 1110 пар были отобраны для участия в исследовании. Медицинские работники подчеркивали необходимость постоянного использования презервативов во время каждого визита пациента, но при анализе данных считались только периоды незащищенного секса, в течение которых у ВИЧ-положительного пациента вирусная нагрузка была ниже 200 копий/мл, а партнер не использовал до- или пост-контактную профилактику. Каждые 6 месяцев партнеры заполняли опросник рискованного поведения. Так же определялся уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-положительных партнеров, а ВИЧ-отрицательные партнеры проходили тестирование на ВИЧ. В случае, если у изначально ВИЧ-отрицательного партнера выявлялся ВИЧ, исследователи проводили филогенетическое сравнение вируса с вирусом партнера, чтобы определить, произошло ли заражение от наблюдаемого партнера.

Таким образом, критериями для отбора данных для расчета промежуточных результатов были:

- случаи практики незащищенного полового контакта;
- неиспользование до-контактной и/или пост-контактной профилактики;
- уровень вирусной нагрузки менее 200 копий/мл.

В промежуточный анализ были включены данные по 767 парам, суммарный период наблюдения дискордантных пар составил 894 года. Среди них были 282 МСМ пары, 245 гетеросексуальных пар с негативным партнером мужчиной и 240 гетеросексуальных пар с негативным партнером женщиной. Среднее значение лет пребывания на АРТ составило 5, 7, и 10 лет соответственно, а уровень приверженности - 97%, 94%, и 94%. За период наблюдения оценочное число половых актов в гетеросексуальных парах составило 28000, а в гомосексуальных — 16400. В среднем у ВИЧ-отрицательных партнеров (МСМ, гетеросексуальных мужчины и женщин) было 43, 37 и 37 половых контактов в год без презерватива. Следует отметить, что случаи незащищенного секса со случайными партнерами были у 34% МСМ, 3% мужчин и 4% женщин из гетеросексуальных пар.

Во время исследования были зафиксированы случаи сероконверсии у негативного партнера, однако генотипирование показало, что во всех случаях источником инфицирования не был партнер, включенный в исследование. Таким образом, до сих пор в исследовании PARTNER не было зарегистрировано ни одного случая передачи ВИЧ-инфекции от партнера с неопределяемой вирусной нагрузкой.

Проведенный статистический анализ дал следующие расчетные данные: с 95% вероятностью в парах, чья сексуальная активность примерно соответствовала таковой, наблюдаемой в изучаемых группах, максимально возможный риск передачи ВИЧ-инфекции может составлять 0,45% в год для гетеросексуальных пар и 1% - для гомосексуальных. В реальной жизни подобные риски обычно считают околонулевыми.

При рассмотрении отдельных подгрупп максимальные риски передачи ВИЧ-инфекции от партнера с неопределяемой вирусной нагрузкой увеличивались следующим образом: максимальный расчетный риск передачи в паре практикующей вагинальный секс с эякуляцией составлял бы 2% в год; 2,5% - для принимающей стороны при анальном сексе; 4,5% - для принимающей стороны при анальном сексе с эякуляцией.

«В целом риск передачи ВИЧ является крайне низким (при условии предыдущих незащищенных половых контактов без передачи ВИЧ) при анальном или вагинальном сексе без презерватива с ВИЧ-позитивным человеком, получающим АРТ, у которого уровень вирусной нагрузки ниже 200 копий/мл», - заключают исследователи. Но «остается неопределенность в отношении верхней границы риска, особенно для принимающей стороны при анальном сексе с эякуляцией». Они отметили, что дополнительное наблюдение за MSM-парами продолжится в исследовании «PARTNER 2» в течение 2014-2017, что должно обеспечить более точные оценки риска передачи ВИЧ в этой группе.