



Последние новости в сфере лечения ВИЧ-инфекции

Дайджест ВБО «Всеукраинская сеть людей, живущих с ВИЧ»

Выпуск 3

Дайджест подготовлен аналитическим отделом Всеукраинской сети ЛЖВ

au@network.org.ua

Содержание

Долутегравир	3
Возможности излечения от ВИЧ	3
Ралтегравир и беременность.....	5
Доконтактная профилактика.....	6
АРВ в форме фиксированной комбинации в одной таблетке.....	7

Долутеграви́р

Информация была представлена на 53 конференции по антибактериальным агентам и химиотерапии, состоявшейся 10-13 сентября 2013 года в Денвере (Колорадо). Обзор подготовлен доктором David H. Shepp, MD

Долутеграви́р, ингибитор интегразы, является новейшим дополнением к арсеналу антиретровирусной терапии. Наряду с другими препаратами этого терапевтического класса он характеризуется безопасностью, хорошей переносимостью, высокой активностью и быстрым подавление репликации ВИЧ. Его преимуществом является прием раз в сутки без фармакокинетического усилителя и более высокий генетический барьер к резистентности. Исследователи сообщили о результатах рандомизированного открытого исследования [FLAMINGO](#), длившегося 48 недель, на основе сравнения долутеграви́ра (DTG) 50 мг в день и дарунави́ра усиленного ритонави́ром (DRV/R) 800/100 мг ежедневно. Для схемы лечения, исследователи выбрали тенофови́р / эмтрицитабин у 67% пациентов. Остальные получали абакави́р / ламивуди́н.

В каждую группу исследования вошли 242 пациента, которые ранее не получали лечения. В начале исследования у пациентов каждой группы вирусная нагрузка была выше 100 000 копий. Среднее значение CD4 перед началом лечения составило 395 клеток. 18 (7%) пациентов выбыли из первой группы: трое из-за побочных эффектов, двое из-за неэффективности лечения, два пациента по решению исследователей и 6 пациентов были потеряны для наблюдения. 29 (12%) пациентов выбыли из второй группы: девять из-за развития побочных эффектов, двое из-за неэффективности лечения, трое по решению исследователей и 10 пациентов были потеряны для наблюдения. На 48 неделе исследования уровень РНК ВИЧ составил <50 копий/мл у 90% пациентов первой группы (DTG) и у 83% пациентов второй группы (DRV/R). В среднем уровень CD4 увеличился на 210 клеток в обеих группах.

Исследователи предположили, что превосходство долутеграви́ра над дарунави́ром подтверждается такими показателями, как уменьшение числа прерываний лечения, лучшим ответом среди пациентов с изначальной вирусной нагрузкой выше 100000 копий. Это исследование поддерживает применение АРТ на основе долутеграви́ра в качестве терапии первой линии.

Возможности излечения от ВИЧ

Информация была представлена на 53 конференции по антибактериальным агентам и химиотерапии, состоявшейся 10-13 сентября 2013 года в Денвере (Колорадо). Обзор подготовлен доктором David H. Shepp, MD

В то время как современная антиретровирусная терапия (АРТ) может непрерывно подавлять ВИЧ до очень низкого уровня, скрытые резервуары остаются, которые могут способствовать возобновлению ВИЧ-инфекции, в случае прекращения приема АРТ. Ряд исследований в области ВИЧ-инфекции посвящены поиску альтернатив пожизненному приему АРТ. Речь идет о методах лечения, которые направлены на максимальное подавление репликации ВИЧ, а затем очистку латентного резервуара, что приведет к излечению. Этот подход, вероятно, будет наиболее успешным, когда репликация ВИЧ будет полностью подавлена, и размер латентного резервуара станет как можно меньшим. Чтобы помочь определить пациентов, отвечающих этим критериям, было проведено [долгосрочное исследование](#) количественного показателя ВИЧ ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови и ВИЧ РНК в плазме с использованием сверхчувствительного анализа у пациентов, начавших прием АРТ. Исследователи отобрали 181 пациента, у которых был

достигнут и поддерживался уровень ВИЧ РНК <50 копий/мл. Анализы проводились через 24 месяца (базовый уровень) после начала АРТ, затем через 36 и 48 месяцев. Более низкий уровень ВИЧ ДНК коррелировал с возможностью достижения ВИЧ РНК в плазме < 2,5 копий/мл. Так же у пациентов, начавших лечение во время начальной стадии ВИЧ-инфекции, более низкий уровень ВИЧ ДНК достигался чаще, а также чаще достигался уровень ВИЧ РНК в плазме < 2,5 копий/мл. Это исследование предоставляет новые доказательства того, что раннее начало АРТ и максимальное подавление ВИЧ в плазме помогают выявить пациентов с низким уровнем резервуаров ВИЧ ДНК в периферической крови. Такие пациенты могут быть наиболее подходящими кандидатами для проведения вмешательства, направленного на очистку ВИЧ резервуара.

В альтернативном подходе «функциональное излечение» может быть достигнуто, если репликация ВИЧ ограничена простимулированным иммунным ответом хозяина или с помощью клеток CD4 модифицированных методом генной инженерии, что позволяет вызвать устойчивость к инфекции, даже если у пациента остается низкий уровень репликации ВИЧ и скрытый резервуар. Исследователи из Сангамо БиоСаиенсис сообщили [о последствиях адаптивного переноса CCR5-модифицированных аутологических Т-клеток](#). Участниками исследования стали 10 ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших полностью подавляющую вирус АРТ. Через восемь недель после получения инфузии генетически модифицированных Т-клеток, АРТ была прервана.

Три пациента были исключены из анализа после обнаружения у них вируса Х4. У всех остальных семи участников наблюдалось повышение вирусной нагрузки во время прерывания лечения. У одного пациента наблюдалась повторная супрессия РНК ВИЧ до неопределяемого уровня, который оставался необнаруживаемым в течение 8 недель прерывания АРТ. У другого пациента наблюдалась временная повторная супрессия вируса до неопределяемого уровня, а затем он продолжал оставаться в диапазоне 1000 копий в течение почти 11 месяцев прерывания АРТ. У всех других пациентов наблюдалось повышение вирусной нагрузки, остававшееся на высоком уровне, хотя у одного из них еще не закончился период запланированного 16-недельного перерыва в лечении, на момент представления доклада. Документировано, что у пациентов, получавших лечение по этой технологии, после инфузии генетически модифицированных клеток, число CD4 лимфоцитов резко возрастало, увеличиваясь на > 1000/мм³ за один месяц, а затем медленно снижалось, но при этом оставалось выше по сравнению с исходным показателем, полученным за год до этого.

Остается много вопросов в отношении данного терапевтического подхода. Поскольку очень немногие пациенты получали лечение таким методом, а контрольной группы нет, трудно определить, была ли контролируемая вирусемия у нескольких пациентов результатом описанного вмешательства или она возникла спонтанно, или же, как результат контрольного наблюдения и последующего лечения. Для того, чтобы быть альтернативой АРТ, данное лечение должно приводить к подавлению вируса у сравнимого по величине и долгосрочности процента пациентов, что еще не было продемонстрировано. Рост числа лимфоцитов CD4 является впечатляющим, но только небольшая часть этих клеток содержит генетическую модификацию. Необходимо выявить механизм, приводящий к увеличению числа не модифицированных Т-клеток, и их функциональные характеристики. Кроме того, необходимо изучить долгосрочную безопасность инфузий генетически модифицированных Т-клеток.

Ралтегравир и беременность

Информация была представлена на 53 конференции по антибактериальным агентам и химиотерапии, состоявшейся 10-13 сентября 2013 года в Денвере (Колорадо). Обзор подготовлен доктором David H. Shepp, MD

Одним из самых больших достижений в преодолении эпидемии ВИЧ является почти полная ликвидация передачи ВИЧ от матери к ребенку в развитых странах мира. Этого удалось достичь путем всеобщего тестирования на ВИЧ во время беременности и применения АРТ у инфицированных женщин. Оптимальное ведение ВИЧ-позитивной женщины в период беременности требует знания с одной стороны того, как беременность влияет на фармакокинетику антиретровирусных препаратов, а с другой - адекватной информации о безопасности лечения для матери и ребенка. Ралтегравир (RAL) является эффективным препаратом, который хорошо переносится, поэтому рекомендуется для использования среди небеременных пациентов, но в настоящее время разрешается для использования во время беременности только в особых случаях. Ралтегравир классифицируется Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) как препарат категории «С» для применения в период беременности, причиной чему стало формирование добавочных ребер у крыс после воздействия высокой дозы препарата. Данные о безопасности применения ралтегравира у людей в период беременности являются неизученными. Таким образом, необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности применения ралтегравира во время беременности.

Исследователи сообщили [о результатах лечения](#) 31 беременной женщины, которые наблюдались в специализированной клинике в Париже. В схеме их лечения использовался ралтегравир во время беременности. Препарат применялся в основном из-за непереносимости или плохой приверженности пациенток к предыдущему режиму лечения. Большинство (74%) начали прием ралтегравира в третьем триместре. Среднее значение вирусной нагрузки до начала приема препарата было 17 765 копий/мл, в среднем снизившееся до 41 копии через 71 день. Трансплацентарное проникновение ралтегравира было очень хорошим. Не было выявлено отрицательного воздействия препарата на матерей или новорожденных, в том числе пороков развития плода, но только у 5 женщин препарат применялся в первом триместре. Ни один ребенок не был заражен ВИЧ. Следует принять во внимание тот факт, что 64% женщин получали ингибиторы протеазы, все пациентки получали зидовудин (AZT) в предродовой период, у 65% пациенток было проведено кесарево сечение и все новорожденные получили 4-недельный курс АРТ. Таким образом, влияние ралтегравира на профилактику передачи ВИЧ оценить сложно.

Авторы доклада изучили данные из Реестра АРТ, применяемой во время беременности, и выявили 3 случая пороков развития после 119 случаев применения ралтегравира в схеме лечения в первом триместре и 6 пороков развития после 109 случаев применения ралтегравира в схеме лечения во время второго или третьего триместра. Также, у одной пациентки был зарегистрирован подтвержденный случай гепатита, спровоцированный приемом ралтегравира. Необходимо много лет, чтобы накопить достаточно данных о безопасности и эффективности лекарственных средств, применяемых во время беременности, поэтому клиницисты должны быть осторожными, меняя сложившуюся практику ведения ВИЧ-позитивных пациенток. Это исследование вносит небольшой, но обнадеживающий вклад в создание схемы лечения с применением ралтегравира, у более широкого диапазона беременных женщин с ВИЧ.

Доконтактная профилактика

Информация была представлена на 53 конференции по антибактериальным агентам и химиотерапии, состоявшейся 10-13 сентября 2013 года в Денвере (Колорадо)ю Обзор подготовлен доктором David H. Shepp, MD

По результатам проведенных клинических исследований ежедневное применение тенофовира и эмтрицитабина (TDF/FTC) ВИЧ-отрицательными лицами с высоким риском инфицирования является эффективным методом в снижении риска заражения ВИЧ.

Эффективность доконтактной профилактики (ДоКП) впервые была продемонстрирована среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ). Временные рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), опубликованные в январе 2011 года, предложили ограниченное использование ДоКП среди МСМ с высоким риском инфицирования. Последующие испытания, которые включали женщин, показали, как положительные, так и отрицательные результаты (отрицательные результаты объяснялись низким уровнем приверженности).

В 2012 году обновленные рекомендации предложили использование ДоКП среди женщин группы высокого риска. В настоящее время недостаточно информации о том, как ДоКП используется в США сейчас. Исследователи [проанализировали](#) данные розничных аптек за период с января 2011 по март 2013, одновременно используя коды для препаратов и диагноза с целью выявления применения TDF/FTC пациентами, не получавшими АРТ. Были выявлены 1774 вероятных пациента, использовавших ДоКП. Использование ДоКП заметно увеличилось в 2012 году. 14% участников были моложе 25 лет. Удивительно, но 48% пользователей ДоКП были женщины. Почти 2/3 рецептов были выписаны медицинскими работниками, которые не имели опыта применения TDF/FTC для лечения ВИЧ инфекции. Результаты исследования ограничены точностью записи данных в аптеках и кодов диагноза, но предполагается, что текущее использование ДоКП недостаточно в отношении лиц, принадлежащих к самым высоким группам риска (например, молодые МСМ), и что многие медики назначают ДоКП, не имея клинического опыта в сфере ВИЧ. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. Если эти данные подтвердятся, могут потребоваться дополнительные усилия в сфере обучения для назначения соответствующей целевой ДоКП среди лиц с высоким риском инфицирования.

Эффективность ДоКП, применяемой внутрь, сильно зависит от уровня соблюдения режима ежедневного приема. Даже в клинических испытаниях, которые могут представлять «лучший сценарий», уровень приверженности ДоКП среди участников исследований был недостаточным. Приверженность и, следовательно, эффективность, в клинической практике может быть значительно ниже. Кроме того, использование инъекционных гормональных контрацептивов ассоциируется с повышенным риском заражения ВИЧ, и может снизить эффективность ДоКП у женщин.

Чтобы уменьшить зависимость эффективности ДоКП от высокого уровня приверженности проводятся исследования в отношении препаратов длительного действия для местного нанесения или парентеральных противовирусных препаратов. Исследователи сообщили о [доклиническом исследовании](#) воздействия интравагинального кольца (ИВК), в состав которого входит тенофовир, для использования в ДоКП. Для исследования были выбраны женские особи короткохвостых макаков. Применение ИВК показало, что уровень продуцирования тенофовира в цервика-вагинальной жидкости в течение 28 дней превышал 1000 нг/мл, т.е. достиг того же уровня, который необходим для ДоКП по результатам исследований применения оральных препаратов для людей. По истечении первой недели после введения ИВК еженедельно вводился вирус иммунодефицита обезьян шести

подопытным макакам с ИВК и 6 животным из контрольной группы. Интравагинальные кольца меняли каждые 4 недели. Также в анализ были включены данные по шести дополнительным макакам из группы исторического контроля. По истечении 16 недель ни одна из макак с ИВК не была инфицирована. [Во втором эксперименте](#), для изучения влияния гормональной контрацепции на эффективность ДокП, вводился инъекционно депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) каждые 3 недели. Инъекции начали вводить за 4 недели до первого вирусного заражения всех шести контрольных животных. Только 1 животное из 6 животных с ИВК заразилось. Причины, по которым профилактика на основе ИВК не сработала, находятся в стадии расследования, но это не было связано с недостаточным уровнем тенофовира в цервика-вагинальной жидкости.

Результаты этих исследований показывают, что применение интравагинального кольца (ИВК), в состав которого входит тенофовир, является для женщин перспективной альтернативой ежедневного перорального приема ДокП. Клинические испытания ИВК для использования женщинами, как ожидается, начнутся в ближайшие несколько месяцев.

АРВ в форме фиксированной комбинации в одной таблетке

Информация была представлена на научной конференции [IDWeek](#), состоявшейся в Сан-Франциско 2-6 октября 2013г. Абстракт 168

Кападиа С., Грант Р., Ходдер С. (Kapadia S., Grant R., Hodder S.)

Вирусологический ответ лучше при приеме АРВ в одной таблетке в форме фиксированной комбинации по сравнению со схемами из нескольких таблеток среди ВИЧ-инфицированных.

Среди пациентов, начавших впервые принимать АРВ, по истечении 6 месяцев уровень вирусологического ответа оказался лучше у тех, кто принимал препараты в одной таблетке в форме фиксированной комбинации (режим одной таблетки – РОТ) по сравнению с пациентами, получавшими терапию по схеме, состоящей из нескольких таблеток (режим множественных таблеток – РМТ). Таковы результаты сравнения результатов лечения 186 пациентов, проведенного Медицинской школой Рутгерс (Нью-Джерси).

С лицензированием препаратов атрипла, комплера и стрибилд (Atripla, Complera и Stribild), режим одной таблетки стал основой антиретровирусной терапии. Существует предположение, что одна таблетка, которую необходимо принимать один раз в день, приведет к улучшению приверженности и, следовательно, приведет к улучшению клинических результатов. До сих пор исследования, посвященные этой гипотезе, изучали только уровень госпитализации пациентов с РОТ и другими режимами приема АРВ. Исследователи из Рутгерс провели сравнительный анализ амбулаторных карт 2008-2012 для оценки вирусологической супрессии по истечении 6 месяцев после начала приема АРВ на основе РОТ или РМТ, среди пациентов ранее не принимавших АРВ.

Был проведен анализ данных 186 пациентов, ранее не принимавших АРВ, через 6 месяцев после начала приема ими АРВ. Все пациенты принимали препараты в течении 6 месяцев по схеме, изначально им назначенной. Среди них 81 (44%) принимали препараты РОТ и 105 препараты РМТ. В группе РМТ преобладали женщины – 49% по сравнению с 26% в группе РОТ. (Исследователи предположили, что клиницисты избегают назначение женщинам режимов АРТ, в состав которых входит эфавиренц, включая препарат атрипла, из-за их потенциальной тератогенности). Учасники групп значительно не отличались по

другим показателям, таким как средний возраст, этническое происхождение, средний уровень вирусной нагрузки и CD4 до начала лечения. Среди пациентов на POT 77 (95%) принимали препарат атрипла (эфавиренц, тенофовир, эмтрицитабин). 85 (81%) пациентов на PMT принимали бустированный ингибитор протеазы, 19 (18%) принимали ингибитор интегразы, и 1 пациент принимал ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Через 6 месяцев после начала лечения у 62 из 81 пациента группы POT и 63 из 105 пациентов из группы PMT вирусная нагрузка была на неопределяемом уровне (77% против 60%). Также в среднем в группе POT показатель увеличения количества клеток CD4 был выше по сравнению с группой PMT, хотя статистически разница оказалась незначительной (+ 143 против +122). Уровень вирусологического ответа значительно не отличался среди женщин в обеих группах (67% в группе POT против 61% в группе PMT). Но уровень ответа среди мужчин был значительно выше в группе POT по сравнению с группой PMT (80% против 59%).

Исследователи также определили риск наличия определяемой вирусной нагрузки через 6 месяцев лечения POT и PMT. В первом анализе были рассчитаны данные с поправкой на возраст, пол, и исходную вирусную нагрузку. Результат показал, что PMT вдвое увеличивал вероятность и риск определяемой вирусной нагрузки. Во втором анализе были рассчитаны данные с поправкой на возраст, пол, исходную вирусную нагрузку и расу/этническое происхождение. Результат этого анализа показал, что PMT втрое увеличивал вероятность и вдвое увеличивал риск определяемой вирусной нагрузки.

Данное исследование – нерандомизированное и относительно небольшое, поэтому факторы, которые не учитывались в этом анализе, могли повлиять на уровень вирусологических ответов в обоих режимах приема препаратов. Наличие наркотической зависимости и психических заболеваний у меньшинства этой группы, тоже могло повлиять на полученные результаты. Исследователи проводят анализ этих факторов. Они также отметили, что наблюдение является краткосрочным.

С учетом этих поправок, команда Rutgers предложила, что POT связан с лучшим краткосрочным вирусологическим ответом в группе.