



Последние новости в сфере лечения ВИЧ-инфекции

Дайджест ВБО «Всеукраинская сеть людей, живущих с ВИЧ»

Выпуск 4

Дайджест подготовлен аналитическим отделом Всеукраинской сети ЛЖВ

au@network.org.ua

Содержание

10 революционных достижений, изменивших ход эпидемии ВИЧ/СПИД.....	3
Повышение приверженности к АРТ среди молодежи и подростков.....	6
Сравнение применения ранней ограниченной во времени АРТ с отсроченной АРТ среди новорожденных	7
Новые подходы в лечении ко-инфекции ВИЧ/гепатит С.....	8

10 революционных достижений, изменивших ход эпидемии ВИЧ/СПИД

По материалам статьи д-ра Джона Бартлетта, 02 Декабря 2013 (John G. Bartlett, MD – 10 Changes in HIV Care That Are Revolutionizing the Field)

До 1996 года какие-либо изменения в лечении смертельной болезни казались невозможными, но с тех пор был пройден невероятный путь, результатов которого никто не ожидал. Теперь у нас есть 28 антиретровирусных препаратов, огромные базы данных для отслеживания невероятных достижений, армия специалистов по оказанию необходимой помощи, и почти нормальная продолжительность жизни для большинства пациентов, принимающих лечение.

Предлагаем вам обзор 10-ти изменений в тестировании, лечении и уходе в сфере ВИЧ, которые имеют огромное влияние уже сегодня и приведут к невероятным результатам в будущем.

Четвертое поколение тестов на ВИЧ

В новом тесте на антитела к ВИЧ присутствует антиген p24, что обеспечивает выявление заболевания до сероконверсии. Этот тест одобрен в США (FDA) и его использование рекомендовано Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Он рекомендуется для скрининга пациентов, потому что он может обнаружить ВИЧ в начале острой стадии ретровирусного синдрома, в отличие от других тестов, которые позволяют выявлять ВИЧ только через 2-3 месяца после инфицирования.

Проведение теста на определение вирусной нагрузки «в месте наблюдения»

Тестирование на ВИЧ «в месте наблюдения» является очень успешным методом проведения тестирования для выявления ВИЧ. Сейчас возможна диагностика CD4 «в месте наблюдения», что позволяет отслеживать течение заболевания пациента в месте предоставления услуг. Ожидается, что в скором времени, так же появятся тесты на определение вирусной нагрузки «в месте наблюдения». Хотя точное время этой разработки пока неизвестно.

Появление теста на определение вирусной нагрузки «в месте наблюдения» позволит пациентам самостоятельно контролировать свою вирусную нагрузку, что облегчит ведение ВИЧ-позитивных пациентов в амбулаторных условиях и сократит число необходимых визитов пациентов в медицинские учреждения для проведения медицинского обследования, за исключением выявления токсичности препаратов, сопутствующих заболеваний и осложнений, вызванных ВИЧ-инфекцией. Долгосрочная цель - возможность самопомощи пациентов сродни лечению диабета.

При ранней антиретровирусной терапии возможно достижение «функционального излечения»

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что резервуары хронической ВИЧ-инфекции являются существенным и, вероятно, важным фактором в активации иммунной системы и нашей неспособности достичь излечения, несмотря на подавление вируса в традиционном методе лечения.

Следует обратить внимание на то, что «излечение» теперь описано в 2-х категориях: «стерилизационное излечение», в котором вирус устраняется, и «функциональное

излечение», в котором вирус продолжает присутствовать, но пациент не нуждается в антиретровирусной терапии.

История «Берлинского пациента», которому проводилась трансплантация стволовых клеток, рассматривается как единственный случай достижения стерилизационного излечения. История «ребенка из Миссисипи» считается функциональным излечением, потому что был достигнут вирусологический контроль без АРТ в течение более чем 1 года после проведения необходимого лечения в течение определенного периода после рождения ребенка.

Предполагается, что лечение на ранних стадиях острой инфекции значительно снижает резервуары ВИЧ. Таким образом, раннее применение АРТ в настоящее время становится важным приоритетом в контексте лечения ВИЧ.

Профилактика ВИЧ

Всеобщий охват АРТ в настоящее время является общепринятой стратегией преодоления ВИЧ в США и будет рекомендован Всемирной организацией здравоохранения другим странам, при наличии необходимых ресурсов. Двойная цель этой стратегии заключается в улучшении состояния как индивидуального здоровья пациентов так и здоровья населения в целом. Математическое моделирование показало, что АРТ является эффективной стратегией профилактики. Доконтактная профилактика является более новым вариантом стратегии по профилактике и показывает хорошие результаты в клинических испытаниях, но проблема соблюдения режима приема препаратов, может сделать этот подход более трудно осуществимым на практике.

Устранение гепатита С в когорте ко-инфицированных пациентов

Около 30%-35% людей с ВИЧ-инфекцией ко-инфицированы гепатитом С. В Соединенных Штатах гепатит С является основной причиной печеночной недостаточности и смертности, вызванной заболеваниями печени, что в настоящее время превышает смертность от ВИЧ-ассоциированных болезней.

Изменение в результатах лечения гепатита С в настоящее время практически гарантированы, с возникновением новых лекарств. Ожидается, что это позволит вылечить большинство пациентов ко-инфицированных гепатитом С.

Формула «P4P4P» для преодоления проблем, описанных в каскаде «Гарднера»

Каскад Гарднера хорошо известен в ВИЧ сообществе. К сожалению, он демонстрирует неутешительные результаты в системе лечения и ухода при ВИЧ-инфекции. Несмотря на наличие мощных препаратов для практически всех больных, только около 28% из около 1,1 миллиона американцев с ВИЧ-инфекцией достигли неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Основные вопросы, которые возникают при рассмотрении результатов каскада, - это какие ошибки в предоставлении медицинской помощи имеют место на каждом этапе каскада: тестирование, привлечение в систему медицинского наблюдения, удержания в системе, приверженность к АРТ. Много статей было написано об этом каскаде, а так же были описаны возможные методы решения проблем на каждом этапе.

Потенциальным прорывом в этой тупиковой ситуации, является формула «P4P4P» (pay for performance for patients), или «оплата вознаграждения по результатам для пациентов», которая предлагает финансовое или другое вознаграждение, за привлечение пациентов в

тестирование, медицинское наблюдение, удержание в системе предоставления помощи, и достижение пациентами снижения вирусной нагрузки. В настоящее время этот подход изучается в контролируемом испытании, которое проведется в Вашингтоне, округ Колумбия, и Бронксе, Нью-Йорк.

На горизонте новые подходы в терапии ВИЧ

Все больше энтузиазма по поводу использования нанотехнологий для разработки новых антиретровирусных лекарственных форм, что позволит облегчить контроль над вирусом. Например, препараты длительного действия рилпивирин (rilpivirine LA) и новый ингибитор интегразы GSK744. Эти препараты принимаются парентерально и их терапевтический эффект длится 1-3 месяца. Оба препарата в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний для применения среди лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции (как доконтактная профилактика) и пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции.

Предполагается, что эти препараты принесут новый метод лечения ВИЧ, который полностью отличается от сегодняшнего. Это метод особенно привлекателен для применения среди групп пациентов, для которых ежедневный прием таблеток является большой проблемой.

Новая парадигма предоставления помощи

Кажется очевидным, что реформа здравоохранения в США будет иметь большое влияние на медицинское обслуживание в целом, и предоставление медицинской помощи в сфере ВИЧ в частности. Одним из ключевых вопросов является определение того, кто будет обеспечивать предоставление медицинской помощи ВИЧ+ пациентам. Будут ли это делать, прежде всего, узкие специалисты по ВИЧ, будут ли эти услуги составляющей первичной помощи, или будет ли какая-то смесь, как в случае с диабетом?

Аргументы в пользу перехода на первичный уровень медицинской помощи включают тот факт, что лечение ВИЧ-инфекции в настоящее время гораздо проще и более 50% пациентов с ВИЧ сейчас старше 50 лет, поэтому заболевания, связанные со старением пациентов, также должны приниматься во внимание.

Эволюция этических вопросов в предоставлении помощи

Этика лечения ВИЧ в контексте реформы системы здравоохранения США является хорошим примером развивающегося противоречия, которое может оказать важное влияние на выбор препаратов лечения ВИЧ в будущем (конфликт обязательств врача перед пациентом и плательщикам налогов). Скорее всего, такая ситуация приведет к новому и очень неудобному процессу принятия решений. С одной стороны врачи должны помнить, что клятва обязывает их быть сторонниками интересов конкретного пациента, с другой стороны, все признают, что доктора работают в обществе, которое «кричит» за более низкие расходы на здравоохранение.

Генерические препараты для лечения ВИЧ

Лечение ВИЧ-инфекции является дорогостоящим, с ежегодными затратами в среднем 25 000 – 30 000 дол. США на пациента в год, из которых 67% -70% тратится на антиретровирусные препараты. В Соединенных Штатах идет реформа здравоохранения, в то же время возможно устранение патентных требований на препараты первого ряда для лечения ВИЧ. Ожидаемый результат - оказание большого давления для использования генерических препаратов для

лечения ВИЧ-инфекции. Анализ затрат при использовании генерического эфавиренца плюс генерический ламивудин и брендовый тенофовир показывает потенциальную экономию по сравнению с применением Atripla ®. Экономия составит от 6 000 дол. США на одного пациента в год, или около 940 миллионов дол. США в год. При переходе на новые схемы пациентам придется принимать 3 таблетки один раз в день вместо 1 таблетки один раз в день. Это станет трудным переходом для некоторых пациентов, но фактор «удобства пациентов» может быть не воспринят плательщиками налогов в отношении такого объема затрат.

Повышение приверженности к АРТ среди молодежи и подростков

В США проведено [пилотное исследование](#), цель которого - оценить осуществимость, приемлемость и предварительную эффективность интерактивных текстовых сообщений-напоминаний, рассылаемых ВИЧ-позитивным молодым людям в возрасте 14-29 лет, демонстрирующим низкую приверженность к АРТ. Для пилотирования этой интервенции исследователи отобрали молодых людей, имеющих сложности с формированием приверженности к АРТ, так как рассылаемые напоминания могли принести им наибольшую выгоду. Учитывая отсутствие каких-либо экспериментальных данных, предложенное исследование носило разведывательный характер и направлено на оценку начальной эффективности.

Это проспективное пилотное исследование проведено на базе комьюнити центра, предоставляющего медицинские услуги молодежи, живущей с ВИЧ/СПИД. Критерии отбора включали ВИЧ-положительный серологический статус, возраст 14-29 лет, использование личного сотового телефона, владение английским языком и нахождение на АРТ с задокументированной низкой приверженностью. Количество участников – 25 человек, 92% из них мужчины (23), 60% (15) чернокожие, 84% (21) заразились половым путем.

В начале исследования его участники встречались с координатором для разработки собственных персонализированных СМС сообщений, которые были запрограммированы через веб-сайт Intelecare и рассылались ежедневно в указанное время. Каждый участник также разработал текст индивидуального дополнительного сообщения, которое отправлялось 1 час спустя с целью оценить принял ли он лекарства. Участники должны были отправлять ответ с помощью текстовых сообщений: 1, если они приняли лекарства, и 2, если они этого не сделали. Пациенты имели возможность разработать текст сообщения, который бы позволил сохранить конфиденциальность, если они не хотели раскрывать свой ВИЧ статус. В течение всего периода исследования участники также могли в любое время связаться с координатором исследования, чтобы изменить текст сообщения. Кроме того, организаторы исследования, попросили участников связаться с координатором в случае, если предоставление им услуг мобильной связи было прервано, для перепрограммирования рассылаемых сообщений.

Исследование длилось 24 недели. Критериями результативности интервенции были осуществимость, приемлемость и приверженность. Самооценка приверженности определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) и анкеты ACTG (AIDS Clinical Trial Group). Так же измерялся уровень вирусной нагрузки и клеток CD4 в качестве биомаркеров приверженности и прогрессирования заболевания на 0, 12 и 24 неделе.

Главным результатом стало изменение уровня приверженности. На 12-й и 24-й неделе исследования средние показатели визуальной аналоговой шкалы и ответы на вопросы

анкеты ACTG значительно увеличились по сравнению с базовым уровнем. Улучшение приверженности было замечено еще на 6-й неделе и поддерживалось на протяжении всего периода исследования. Так в среднем показатели визуальной аналоговой шкалы увеличились с 74,7 (базовое значение) до более чем 90,0. Существенного изменения показателей вирусной нагрузки и CD4 клеток не было зарегистрировано, хотя наблюдалась тенденция к улучшению этих биомаркеров. Из 25 участников, 21 (84%) пробыли в исследовании до конца, и 20 из 21 (95%) участников, завершивших исследование, указали на то, что предлагаемая интервенция действительно помогает избежать пропусков приема препаратов.

Таким образом, это пилотное исследование показало осуществимость и приемлемость предлагаемой интервенции, которая приводит к значительному улучшению приверженности пациентов к АРТ.

Сравнение применения ранней ограниченной во времени АРТ с отсроченной АРТ среди новорожденных

Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. The Lancet, Volume 382, Issue 9904, Pages 1555 - 1563, 9 November 2013

В Южной Африке проведено [рандомизированное исследование CHER](#), в котором были сопоставлены результаты применения ранней ограниченной во времени интретровирусной терапии и отсроченной антиретровирусной терапии среди ВИЧ-позитивных новорожденных.

ВИЧ-инфекция приводит к высокой смертности и быстрому прогрессированию заболевания у детей. При отсутствии лечения около половины младенцев умирают в возрасте до 2-х лет. Хотя ранняя антиретровирусная терапия спасает жизни детей, прием АРВ препаратов длится на протяжении всей жизни. В условиях ограниченных ресурсов количество схем АРТ недостаточное, и еще меньшее их количество доступно для лечения младенцев из-за ограничений в фармакокинетических свойствах и лекарственных формах, а так же риска развития резистентности после воздействия препаратов, применяемых для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку. Суммарный эффект лечения в растущем ребенке вызывает беспокойство, а долгосрочные результаты фармаконадзора недоступны. Таким образом, ученые предположили, что по сравнению с отсроченной АРТ, стратегия применения ранней ограниченной во времени АРТ поможет предотвратить развитие заболевания и позволит последующие безопасное прерывание приема АРТ в течение определенного периода, таким образом сохраняя будущие варианты лечения.

Это открытое рандомизированное контролируемое исследование проводилось среди бессимптомных ВИЧ-позитивных детей младше 12 недель. 377 детей, ранее не получавших АРТ, были случайным образом распределены в одну из трех групп: отсроченная АРТ (ART-Def), незамедлительная АРТ в течение 40 недель (ART-40W) или незамедлительная АРТ в течение 96 недель (ART-96W), с последующим прерыванием лечения. Критерии начала АРТ в группе ART-Def и повторного инициирования после перерыва в других группах были CD4% меньше чем 25% при рождении или CD4% меньше чем 20%, или степень тяжести заболевания (стадия В или С) в соответствии с определением Центров по контролю и профилактике заболеваний. Комбинированная терапия, включающая лопинавир-ритонавир, зидовудин и ламивудин, была первой линией лечения при первичном и повторном начале

приема АРТ. Первичной конечной точкой была неудача лечения АРТ первой линии (иммунологическая, клиническая или вирусологическая) или смерть.

34 младенца (9%) были потеряны для наблюдения. Среднее время для начала АРТ в группе ART-Def составило 20 недель. Среднее время для повторного начала АРТ после прерывания составило 33 недели в группе ART-40W и 70 недель в группе ART-96W. В конце исследования 19% папциентов из группы ART-40W и 32% пациентов из группы ART-96W не была назначена повторная АРТ. 3 ребенка из группы ART-Def, 3 ребенка из группы ART-40W и 1 ребенок из группы ART-96W перешли на АРТ второй линии.

Результаты проведенного исследования показывают, что в долгосрочной перспективе ранняя ограниченная во времени АРТ у младенцев приводит к лучшим результатам, чем отсроченная АРТ. Во время планового перерыва после первичной терапии, быстрое развитие заболевания не было зарегистрировано, что наблюдалось в группе с отложенной АРТ, возможно, потому что дети, получившие раннюю ограниченную во времени АРТ были старше, когда прием АРТ был прекращен, чем те, кто не начал АРТ в группе ART-Def. Другое объяснение состоит в том, что раннее начало АРТ ограничивает резервуары ВИЧ-инфекции и вирусное разнообразие и в то же время сохраняет иммунную реакцию. Кроме того, в группе отсроченного лечения было наибольшее количество смертей, случаев вторичных заболеваний и госпитализаций. Таким образом, с точки зрения системы здравоохранения, ранняя ограниченная во времени АРТ была менее затратной, чем отложенная АРТ.

Новые подходы в лечении ко-инфекции ВИЧ/гепатит С

Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, et al. Sofosbuvir and Peginterferon alfa-2a/Ribavirin for Treatment-Naive Genotype 1–4 HCV Infected Patients who are HIV Coinfected with HIV. ID Week 2013, San Francisco, CA, October 2-6, 2013, abstract 714

Приблизительно от одной четверти до одной трети всех ВИЧ-положительных пациентов ко-инфицированы ВГС. Прогрессирование фиброза ускоряется в ко-инфицированных пациентах, что приводит к увеличению потребности в эффективных методах лечения в этой группе населения. В то же время, эффективность лечения рибавирином и пегилированным интерфероном остается на невысоком уровне. Ограниченные данные позволяют предположить улучшение ответа на лечение тройной терапией, на основе ингибиторов протеазы ВГС первого поколения телапревира или боцепревира. Это лечение по-прежнему остается недоступным для многих пациентов с сочетанной инфекцией по причине повышенной токсичности, сложности схемы приема и различных аспектов лекарственного взаимодействия.

Исследования новых непосредственно действующих противовирусных препаратов, позволяют предположить, что лечение в скором времени будет гораздо проще и эффективнее среди моно-инфицированных пациентов, но данные по лечению ко-инфицированных пациентов крайне ограничены. Ученые сообщили о результатах [пилотного исследования](#) применения тройной терапии, длившейся 12 недель, на основе нуклеотидного ингибитора полимеразы ВГС NS5B софосбувира (SOF), рибавирина и пег-интерферона у 23 ко-инфицированных пациентов. Участники исследования ранее не получали лечения ВГС, были нецирротическими пациентами и могли принимать АРТ на основе с тенофовира, эмтрицитабина и третьего агента, любого из 5 препаратов наиболее часто используемых.

Все генотипы HCV были допущены в исследование, но в 15 случаях был генотип 1a и в 4 случаях - 1b четыре. Излечение (SVR12) было достигнуто в 91%. 2 неудачи лечения включали в себя один рецидив после завершения терапии и один отказ от лечения, после 6 недель терапии. Побочные эффекты были схожи с теми, которые обычно наблюдаются при лечении рибавирином и пег-интерфероном или антиретровирусными препаратами.

Несмотря на то, что это исследование небольшое, его результаты являются существенными для группы пациентов преимущественно с генотипом 1. Необходимо большее количество данных для подтверждения полученных результатов, а так же для определения оптимальной терапии для пациентов с другими генотипами ВГС, отличными от генотипа 1, и пациентов с циррозом печени.

Предполагается, что софосбувир будет одобрен для клинического использования к концу 2013 года, что сделает этот режим доступным для многих со-инфицированных пациентов, нуждающихся в более эффективной терапии.