

**Трудности терапии особых групп  
пациентов (туберкулез, гепатит С).  
Лекарственные взаимодействия и  
возможности применения  
ингибиторов интегразы ВИЧ**

**А.В. Кравченко**  
*д.м.н., профессор*

*ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии  
Роспотребнадзора*

*г. Пермь, 29 ноября 2018 г.*

## Рекомендации DHHS, 25 октября 2018: режимы первой линии для большинства пациентов

### ИИ + 2 НИОТ:

- DTG/ABC/3TC<sup>a</sup> (AI)— если HLA-B\*5701 отрицат.
- DTG + тенофовир<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI как для TAF/FTC, так и TDF/FTC)
- BIC/TAF/FTC (AI)
- RAL<sup>c</sup> + тенофовир<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI для TDF/FTC, AII для TAF/FTC)

<sup>a</sup> 3TC может быть назначен вместо FTC и наоборот, если применяют не фиксированные дозы.

<sup>b</sup> TAF и TDF – две формы тенофовира, зарегистрированные FDA. TAF более благоприятно влияет на костную ткань и функцию почек, тогда как TDF ассоциируется с меньшим влиянием на обмен липидов. На выбор препарата влияют безопасность. Доступность и стоимость.

<sup>c</sup> RAL может быть назначен в дозе 400 mg BID или 1200 mg (две таблетки по 600-mg) 1 раз в день

# Рекомендации DHHS, 25 октября 2018:

## режимы первой линии для особых групп пациентов

**Усиленный ИП + 2 НИОТ:** (Для большинства, усиленный DRV предпочтителен, чем ATV)(DRV/c или DRV/r) + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI для DRV/r и AII для DRV/c)

•(ATV/c или ATV/r) + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI)

•(DRV/c или DRV/r) + ABC/3TC<sup>a</sup> —если HLA-B\*5701–отрицат. (BII)

•(ATV/c или ATV/r) + ABC/3TC<sup>a</sup> — если HLA-B\*5701–отрицат. и HIV RNA <100,000 copies/mL(CI для ATV/r и CIII для ATV/c)

**ННИОТ + 2 НИОТ:**EFV + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI для EFV/TDF/FTC и BII для EFV + TAF/FTC)

•RPV/tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI)—если HIV RNA <100,000 copies/mL и CD4 >200 cells/mm<sup>3</sup>

•DOR/TDF<sup>b</sup>/3TC (BI) или DOR + TAF<sup>b</sup>/FTC (BIII)

**ИИ + 2 НИОТ:**RAL<sup>c</sup> + ABC/3TC<sup>a</sup> (CII)—если HLA-B\*5701–отрицат. и HIV RNA < 100,000 copies/mL

•EVG/Cobi/FTC/TAF или TDF (BI)

•**Доступные режимы, когда ABC, TAF и TDF нельзя использовать:**<sup>d</sup> DRV/r + RAL (BID) (CI)—если HIV RNA <100,000 copies/mL и CD4 >200 cells/mm<sup>3</sup>

•DRV/r + 3TC<sup>a</sup> (QD)<sup>e</sup> (CI); DTG + 3TC (QD) (Bi)

<sup>a</sup> 3TC может быть назначен вместо FTC и наоборот, если применяют не фиксированные дозы.

<sup>b</sup> TAF и TDF – две формы тенофовира, зарегистрированные FDA. TAF более благоприятно влияет на костную ткань и функцию почек, тогда как TDF ассоциируется с меньшим влиянием на обмен липидов. На выбор препарата влияют безопасность.

Доступность и стоимость.

<sup>c</sup> RAL может быть назначен в дозе 400 mg BID или 1200 mg (две таблетки по 600-mg) 1 раз в день

<sup>d</sup> Исследуются несколько других режимов АРТ без НИОТ.

<sup>e</sup> LPV/r + 3TC – единственный режим с ИП/r + 3TC, для которого опубликованы данные на 48 недель рандомизированного исследования. Ограничения: прием 2 раза в день, много таблеток и высокая частота НЯ со стороны ЖКТ.

# Рекомендации EACS 2018, октябрь: Версия 9.1

## рекомендуемые режимы первой линии ART

Схема лечения	Дозировка	Меры предосторожности	Требования к питанию
<b>2 NRTIs + INSTI</b>			
ABC/3TC/DTG <sup>(1, 2, 3)</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). DTG 50 mg bid with rifampicin.	None None
TAF/FTC <sup>(4)</sup> or TDF/FTC <sup>(11)</sup> + DTG <sup>(1)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken 2h after BIC (fasting conditions) whereas Ca, Mg, Fe or multivitamins supplements can be administered simultaneously with food.	None
TAF/FTC/BIC <sup>(12)</sup>	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd	Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. Co-administration of RAL 1200 mg qd with Ca containing antacids or with Ca, Mg, Fe supplements is not recommended. Use RAL 400 mg bid instead. RAL <sup>(13)</sup> 400 or 800 mg bid with rifampicin.	None
TAF/FTC <sup>(4)</sup> or TDF/FTC <sup>(11)</sup> + RAL <sup>(13)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablets qd or + RAL 400 mg, 1 tablet bid	Only if CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L and HIV-VL < 100,000 copies/mL. PPI contraindicated; H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.	With food
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>			
TAF/FTC/RPV <sup>(14)</sup> or TDF/FTC/RPV <sup>(15)</sup>	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd	Monitor in persons with a known sulfonamide allergy.	With food
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>			
TAF/FTC <sup>(4)</sup> or TDF/FTC <sup>(11)</sup> + DRV/c <sup>(16)</sup> or + DRV/r <sup>(17)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd or TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg, 1 tablet qd		

# Рекомендации EACS 2018, октябрь: Версия 9.1

## альтернативные режимы первой линии АРТ

Схема лечения	Дозировка	Меры предосторожности	Требования к питанию
<b>2 NRTIs + INSTI</b>			
ABC/3TC <sup>(1, 2)</sup> + RAL <sup>(1v)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablets qd or + RAL 400 mg, 1 tablet bid	Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. Co-administration of RAL 1200 mg qd with high dose Ca not recommended. RAL <sup>(1v)</sup> 400 or 800 mg bid with rifampicin.	None
TAF/FTC/EVG/c <sup>(III, v)</sup> or TDF/FTC/EVG/c <sup>(III, 4c)</sup>	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).	With food
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>			
ABC/3TC <sup>(1, 2)</sup> + EFV <sup>(1v)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + EFV 600 mg, 1 tablet qd	Only if HIV-VL < 100,000 copies/mL.	At bed time or 2 hours before dinner
TDF/FTC/EFV <sup>(1v, 1v)</sup>	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tablet qd		
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>			
ABC/3TC <sup>(1, 1)</sup> + ATV/c <sup>(vii, 9a)</sup> or + ATV/r <sup>(vii, 1c)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg 1 tablet qd or + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Only if HIV-VL < 100,000 copies/mL.	With food
ABC/3TC <sup>(1, 1)</sup> + DRV/c <sup>(v)</sup> or + DRV/r <sup>(v)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Monitor in persons with a known sulfonamide allergy.	With food
TAF/FTC <sup>(10)</sup> or TDF/FTC <sup>(11)</sup> + ATV/c <sup>(vii, 1c)</sup> or + ATV/r <sup>(vii, 1c)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg, 1 tablet qd or + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd		With food
<b>Other combinations</b>			
[DTG <sup>(8)</sup> + 3TC] <sup>(iii, xii)</sup>	DTG 50 mg, 1 tablet qd + 3TC 300 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). Only if HIV-VL < 500,000 copies/mL	None
[RAL + DRV/c <sup>(v)</sup> or + DRV/r <sup>(v)</sup> ] <sup>(10)</sup>	RAL 400 mg, 1 tablet bid + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Only if CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L and HIV-VL < 100,000 copies/mL. Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended.	With food

## ВОЗ июль 2018: схемы АРТ

Пациенты	1-я линия АРТ	2-я линия АРТ	3-я линия АРТ
Взрослые и подростки (включая женщин и девочек-подростков беременных или способных забеременеть) <sup>a</sup>	2 НИОТ + DTG <sup>b</sup>	2 НИОТ + ATV/r или LPV/r	DRV/r <sup>g,h</sup> + DTG <sup>i</sup> + 1–2 НИОТ (если возможно используйте генотипирование для оптимизации терапии)
	2 НИОТ + EFV <sup>c</sup>	2 НИОТ + DTG <sup>b</sup>	
Дети	2 НИОТ + DTG	2 НИОТ + ATV/r или LPV/r	
	2 НИОТ + LPV/r	2 НИОТ + DTG <sup>e</sup>	
	2 НИОТ + ННИОТ	2 НИОТ + DTG <sup>f</sup>	

# Рекомендации ФНМЦ 2017: особые группы пациентов

Для некоторых категорий пациентов рекомендуются конкретные схемы АРТ поскольку для них эти схемы являются оптимальными (наиболее эффективными, безопасными или переносимыми).

1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией.
2. Женщины детородного возраста, не исключающие рождениребенка на фоне АРТ.
3. Беременные.
4. Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем CD4+-лимфоцитов.
5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного или углеводного обмена.
6. Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами.
7. Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз.
8. Пациенты, получающие лечение ХГС.
9. Пациенты с ХГВ.
10. Пациенты с туберкулезом.
11. Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.
12. Пациенты, инфицированные ВИЧ-2.

# Рекомендации ФНМЦ 2017: особые группы пациентов

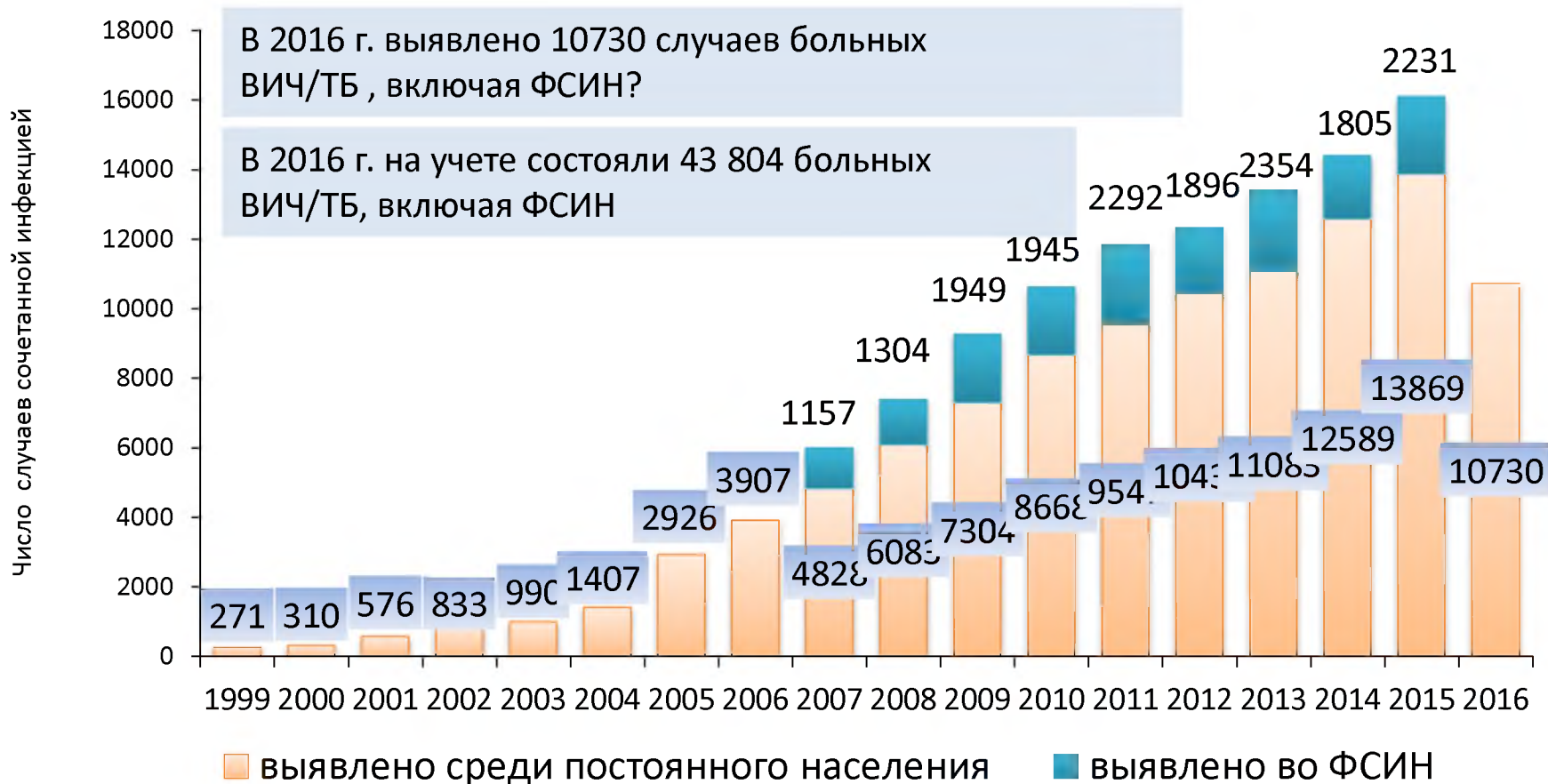
Особые группы пациентов	Рекомендуемые схемы АРТ
Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией	Ф-АЗТ или АВС, или TDF + ЗТС или FTC
Женщины, у которых на фоне АРТ не исключены беременность и рождение ребенка	Любой уровень CD4+ - ATV/r или LPV/r в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC CD4+-от 50 до 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ – NVP в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC
Беременные	ATV/r или LPV/r в сочетании с ZDV/ЗТС или Ф-АЗТ + ЗТС
Пациенты с исходно низким (< 50 клеток/мкл) количеством CD4+-лимфоцитов	ATV/r или DRV/r, или LPV/r в сочетании с АВС или TDF + ЗТС, или FTC
Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии	NVP, или ATV/r, или DRV/r, или EFV или RPV, или ИИ в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV, или TDF (при отсутствии признаков нарушения минерализации костей и/или патологии почек), или АВС + ЗТС или FTC
Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)	LPV/r или DRV/r (1200/200 мг в сутки), или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV + ЗТС



# Рекомендации ФНМЦ 2017: особые группы пациентов

Особые группы пациентов	Рекомендуемые схемы АРТ
Пациенты с ВИЧ-2	DRV/r, или LPV/r в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС или FTC
Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ (B+D)	АЛТ/АСТ не более 2,5 норм - EFV в сочетании с TDF + (ЗТС или FTC) АЛТ/АСТ более 2,5 норм - RPV или ИП/r или ИИ в сочетании с TDF + (ЗТС или FTC)
<b>Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС</b>	<b>АЛТ/АСТ не более 2,5 норм - EFV или RPV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC</b> <b>АЛТ/АСТ более 2,5 норм - ИП/r, или RAL, или DTG в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC</b>
Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек	TDF не рекомендуется больным с почечной недостаточностью. При применении IDV, ATV и, возможно, DRV - повышенная вероятность развития почечнокаменной болезни. Препараты из групп ИП (кроме IDV) и ННИОТ практически полностью выводятся печенью, поэтому при почечной недостаточности у пациента необходимо корректировать суточную дозу только препаратов группы НИОТ
<b>Пациенты с ВИЧ - инфекцией и туберкулезом</b>	<b>EFV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC</b>

## Впервые выявленные случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в РФ, 1999-2016 гг. (включая ФСИН с 2007 г.)



Умерло из выявленных в 2016 г. 2642 пациента (24,6%),

Источник: форма № 61

# Лечение ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом

# Рекомендации Российского научного общества инфекционистов, 2017

CD4-лимфоциты, клетки/мкл	Когда начинать АРТ?
<50	После того как ПТТ будет хорошо переноситься, как можно раньше (в течение 2-3 недель) присоединяют АРТ
≥50	Начинают лечение туберкулеза. АРТ присоединяют в течение первых 2-3 мес. При наличии НЯ на ПТТ, существенных лекарственных взаимодействий между АРТ и ПТТ, низкой приверженности пациента к лечению, АРТ можно присоединить после окончания интенсивной фазы ПТТ.

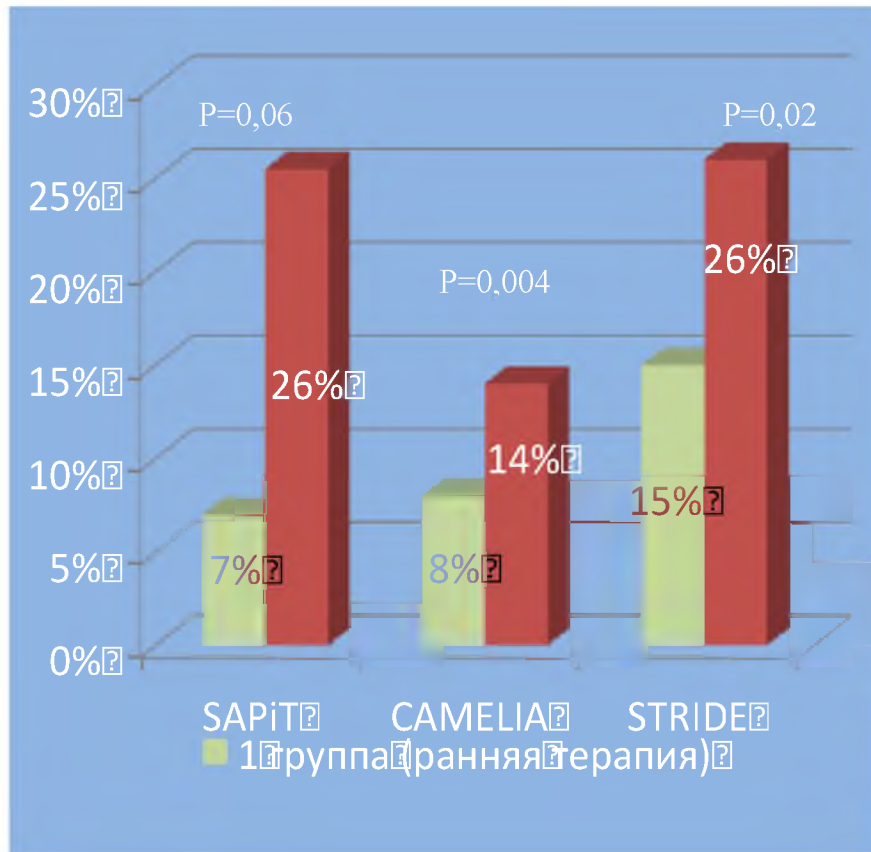
*Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией //Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы, 2017.- №6, приложение.*

# Характеристики базовых исследований по эффективности АРВТ у больных ВИЧ/ТБ

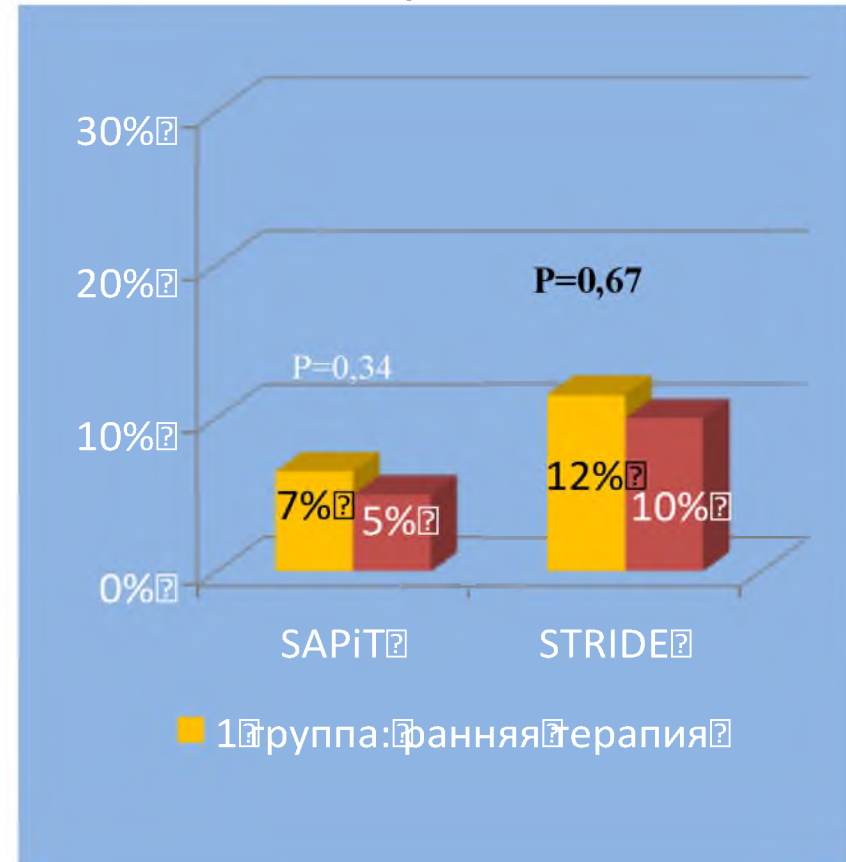
Исследование	Страна	Ключевые критерии включения	Медиана CD4+ (клеток/мкл)	Первичные точки
SAPIT	Южная Африка	Мокрота + CD4 < 500	150 (77-254)	СПИД или смерть
CAMELIA	Камбоджа	Мокрота + CD4 < 200	25 (10-56)	Смерть
STRIDE	Интернациональное	Клинически ТБ CD4 < 250	77 (36-145)	СПИД или смерть

# Влияние времени начала АРВТ на исходы (смерть/СПИД) в зависимости от степени иммуносупрессии

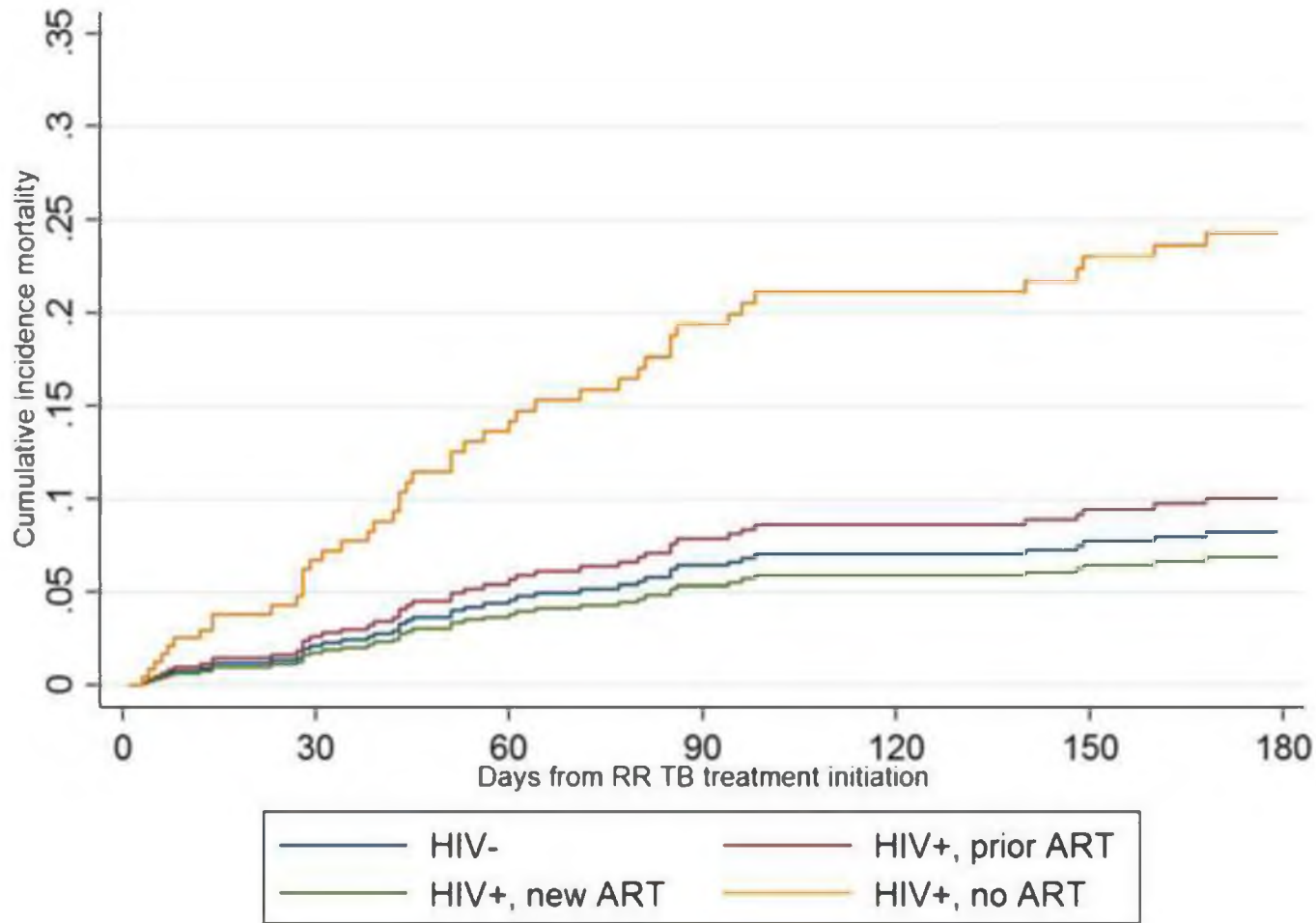
Доля летальных исходов при кол-ве CD4+лимфоцитов < 50 клеток/мкл.  
(для STRIDE смерть или СПИД)



Доля летальных исходов при кол-ве CD4+лимфоцитов > 50 клеток/мкл.  
(для STRIDE смерть или СПИД)



# Кумулятивный риск смерти в период противотуберкулезной терапии (ЮАР, n=578)



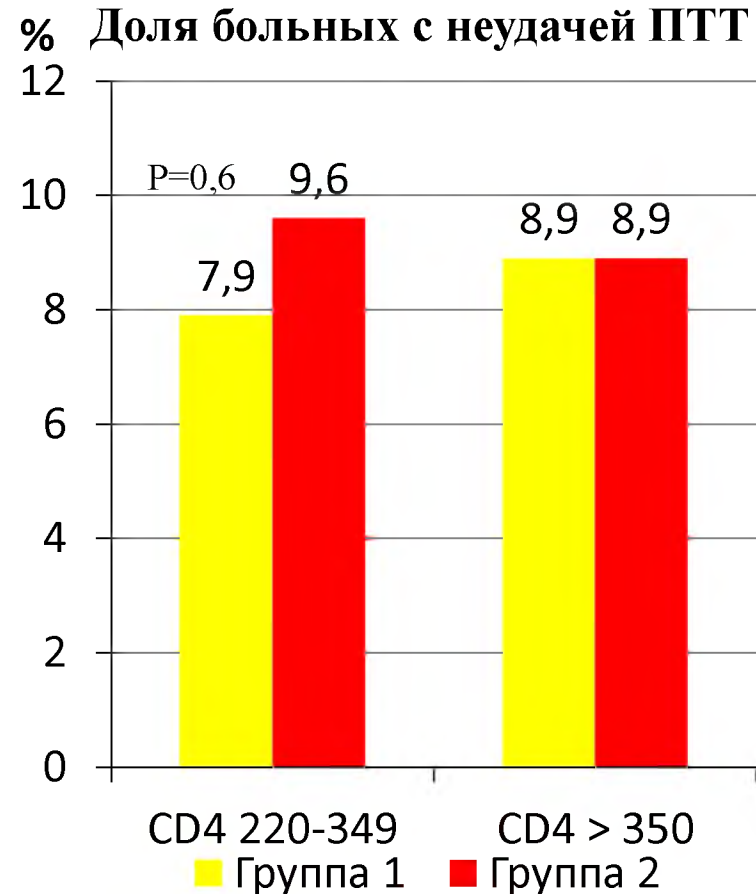
# Раннее и отложенное начало АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ТБ при количестве CD4-лимфоцитов > 200 клеток/мкл

- В 2008-2013 гг. было проведено крупное многоцентровое (26 центров – Южная Африка, Танзания, Уганда, Замбия), рандомизированное, плацебо контролируемое исследование
- 1675 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, подтвержденным выделением культуры МБТ.
- 1 группа: 834 больных, которым АРВТ была назначена через 2 недели после начала ПТТ;
- 2 группа: 841 больной - через 2 недели ПТТ начали получать плацебо, а АРВТ была назначена через 6 месяцев (после завершения курса ПТТ).
- Все больные были стратифицированы по исходному количеству CD4+-лимфоцитов – 220-349 клеток/мкл и  $\geq 350$  клеток/мкл.
- Конечной точкой исследования была неудача ПТТ, рецидив ТБ или все случаи смерти в течение 12 месяцев после начала ПТТ.



# Результаты

- Неудача ПТТ (конечная точка исследования) была отмечена у 65 из 767 (8,5%) больных 1 группы и у 71 из 771 (9,2%) – 2 группы (ОШ – 0,91; 95%; ДИ 0,64-1,30;  $p=0,9$ ).
- Частота летальных исходов также достоверно не различалась ( $p=0,23$ ) у больных обеих групп. Развитие НЯ 3–4 степени наблюдали у 149 из 834 (18%) пациентов 1 группы и у 174 из 841 (21%) – 2 группы ( $p=0,37$ ).
- ВСВИС имел место у 10% больных обеих групп, что, вероятно, связано с достаточно высоким ( $> 200$  клеток/мкл) исходным количеством CD4+-лимфоцитов у всех пациентов.



# АРВТ и туберкулезный менингит

Необходима осторожность при назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией с туберкулезным менингитом, так как в этих случаях при немедленно начатой АРВТ наблюдалось больше тяжелых побочных эффектов и клинического ухудшения, связанного со ВСВИС по сравнению с началом АРВТ через 2 месяца после начала противотуберкулезного лечения

Torok ME et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(11):1374–1383.

# Схемы АРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получающих рифампицин

**Предпочтительная схема:** - зидовудин (или тенофовир или абакавир или фосфазид) + ламивудин (или TDF/FTC) + эфаверенз (в стандартных суточных дозировках)

При массе тела больного 60 кг и более суточную дозу эфавиренза увеличить не следует.

# Взаимодействие препаратов группы рифампицина и антиретровирусных препаратов

- Препараты группы Рифампицина различаются по своей активности индукции СУР450<sup>1</sup>
  - Рифампицин – наиболее активен
  - Рифапентин - средняя активность
  - Рифабутин – неактивен
- Рифабутин обладает сопоставимой активностью с рифампицином по воздействию на МБТ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis (Review) 2*

# Рифампицинсодержащий режим и назначение в схеме АРТ ИП ВИЧ, ННИОТ или ингибитора интегразы

- При назначении в составе АРТ ингибитора протеазы ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки). ИП совместно с рифампицином использовать не рекомендуется.
- При использовании в схеме АРТ Эфавиренза или Ралтегравира, целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)
- **Этравирин** не рекомендуется использовать совместно с рифампицином;
- **Рилпивири**н не рекомендуется использовать совместно с рифампицином и рифабутином;
- Что назначить если в схеме противотуберкулезной терапии необходимо оставить рифампицин? (например для парентерального введения или нет возможности его замены на рифабутин).
- Взаимодействие ингибиторов интегразы и рифампицина

Препараты	AUC	Рекомендации
BIC	↓ 75%	Не назначать
DTG	↓ 54%	50 мг 2 р/день
EVG/Cobi	Не исследовали	Не назначать
RAL	↓ 40%	800 мг 2 р/день

# **Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности 2 доз ралтегравира и эфавиренза для лечения больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) : Исследование ANRS 12 180 REFLATE TB.**

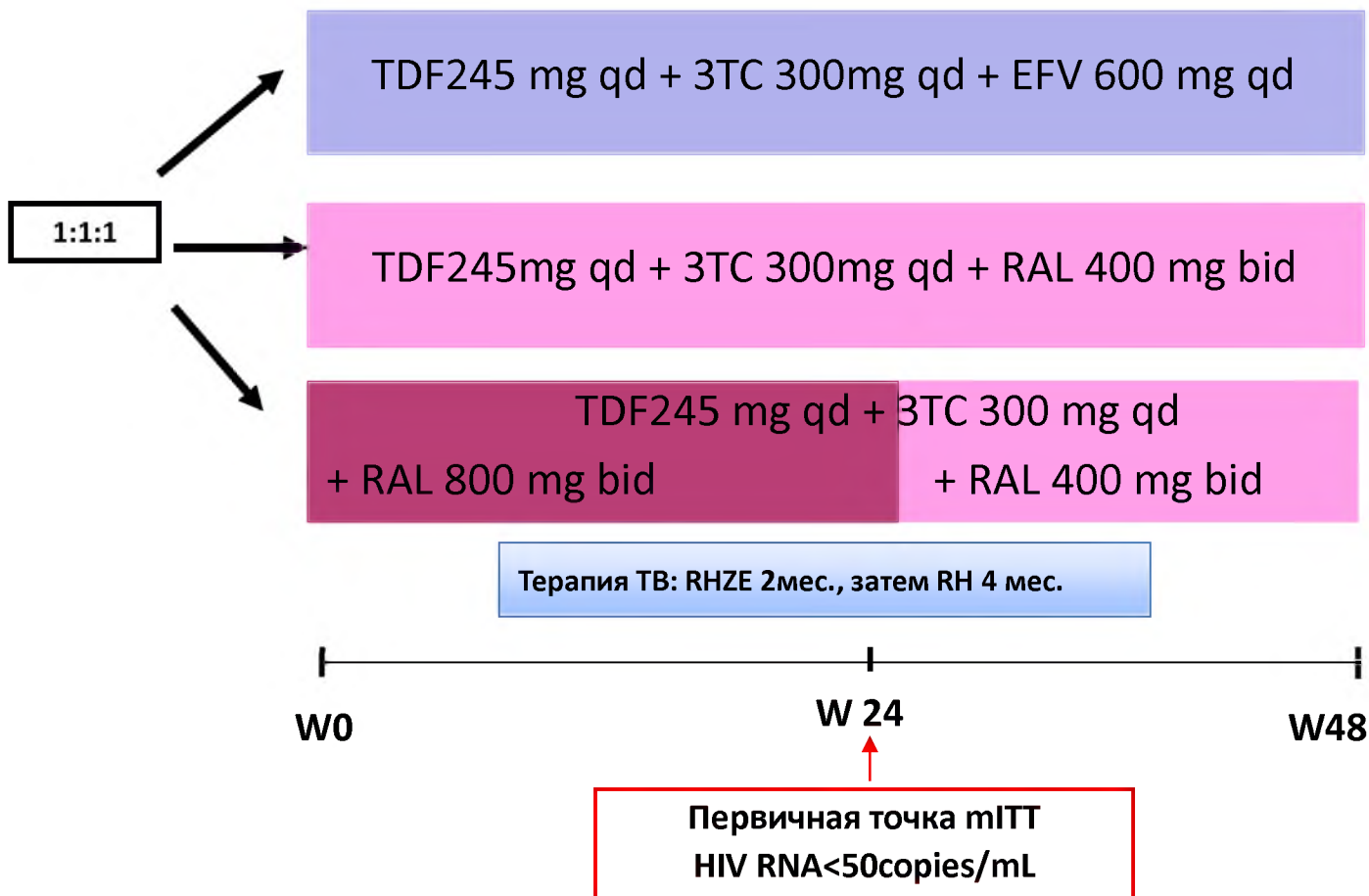
**B. Grinsztejn<sup>1</sup>, N. De Castro<sup>2,3</sup>, V. Arnold<sup>4</sup>, V. Veloso<sup>1</sup>, M. Morgado<sup>5</sup>,  
JH. Pilotto<sup>6</sup>, C. Brites<sup>7</sup>, JV. Madruga<sup>8</sup>, N. Barcellos<sup>9</sup>, BR Santos<sup>10</sup>, C. Vorsatz<sup>1</sup>,  
C. Grondin<sup>4</sup>, M. Santini-Oliveira<sup>1</sup>, O. Patey<sup>11</sup>, C. Delaugerre<sup>2,3</sup>, G. Chêne<sup>4</sup>,  
J-M. Molina<sup>2,3</sup> and the ANRS 12 180 Reflate TB study group.**

1 Laboratory of Clinical Research on STD/AIDS, IPEC, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, 2 University of Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM U941, 3 Hospital Saint-Louis, AP-HP, France, 4 INSERM U897 and University Bordeaux Segalen, 5 Laboratory of AIDS and Molecular Immunology, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, 6 Department of STD/AIDS, Nova Iguacu, Brazil, 7 Laboratory of Research in Infectious Diseases, Salvador de Bahia, Brazil, 8 Research Unit for Treatment of STD/AIDS, Sao Paulo, Brazil, 9 Department of Care and Therapy, Porto Alegre, Brazil, 10 Department of Infectious Diseases, Porto Alegre, Brazil, 11 Department of Internal and Tropical Medicine, Villeneuve St George, France.

# Дизайн исследования

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование II фазы

- РНК ВИЧ > 1000 ср/mL
- Не получали АРВТ
- Подтвержденный или возможный ТБ
- Терапия, включающая RIF



Размер выборки : 51 больной в каждой группе,  
80% вероятность достичь ≥70% успеха к 24 неделе

# Эффективность через 24 недели

Первичная точка	EFV N = 51			RAL 400 N = 51			RAL 800 N = 51		
	n	%	[95% CI]	n	%	[95% CI]	n	%	[95% CI]
<b>Успех</b>	32	<b>63</b>	[49-76]	39	<b>76</b>	[65-88]	40	<b>78</b>	[67-90]
<b>Неудача</b>	19	37	[24-51]	12	24	[12-35]	11	22	[10-33]
Вирусологическая неудача	15			12			4		
НЯ, приведшие к прерыванию терапии	2			0					
Смерть	2			0			2		
Прерывание /Потеря из-под наблюдения	0			0			2		

Первичная точка : РНК ВИЧ<50 ср/mL к W20 и W24, mITT (M=F, D/C=F)



# Резистентность к препаратам к 24 неделе

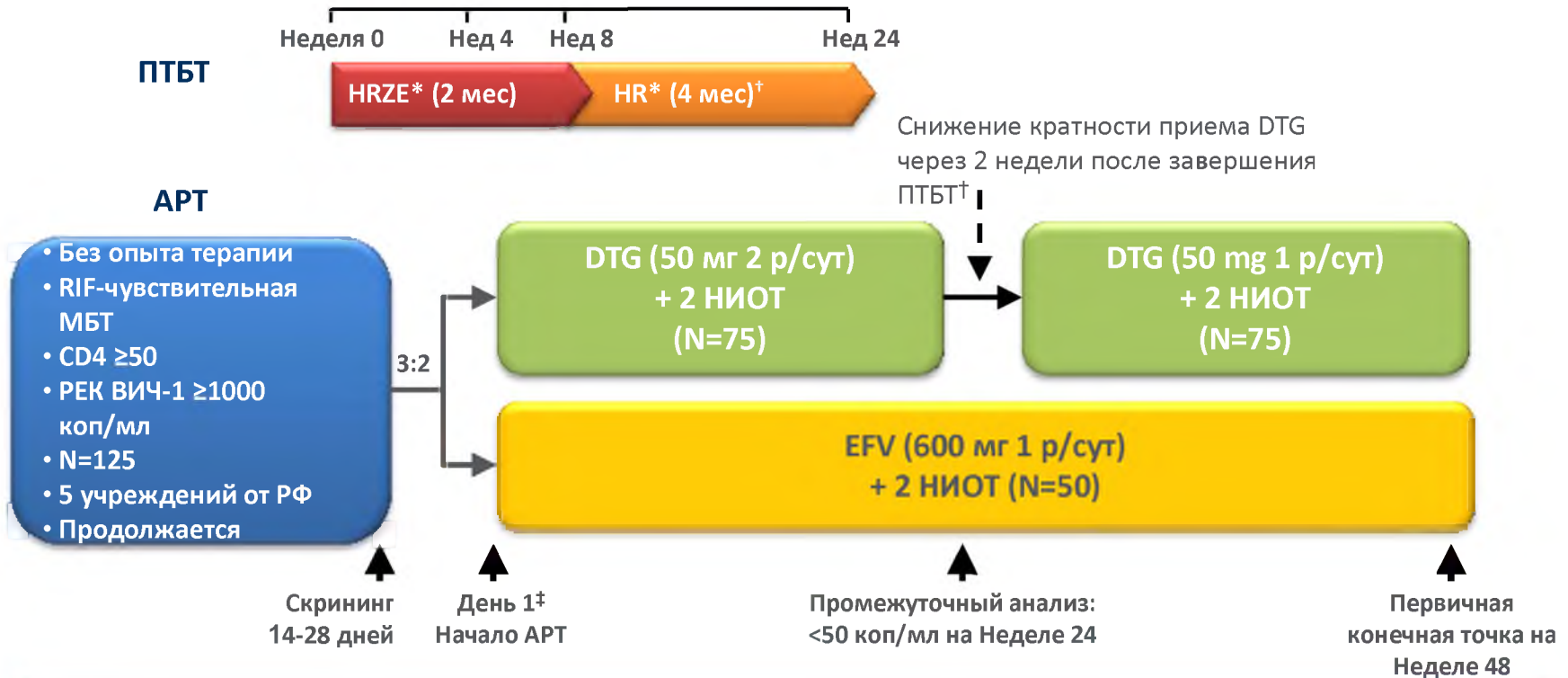
	EFV N = 51	RAL 400 N = 51	RAL 800 N = 51
ВН с РНК ВИЧ > 50 cp/mL, n (%)	15 (29)	12 (24)	4 (8)
ВН с РНК ВИЧ > 400 cp/mL, n (%)	8 (16)	10 (20)	2 (4)
Исследование резистентности проведено, n	6	5	2
Любая резистентность к ИИ, n		4	1
N155H		2	
E92EQ		1	
Y143R/C		1	1
Любая резистентность к ННИОТ, n	4		
K103N*	2		
V106M	1		
Y188L	1		
Любая резистентность к НИОТ, n	5	4	1
M184V/I	5	4	1
K65R	3		
Другие (TAMs, K70E)	1	1	

\* Наличие исходной резистентности

## Результаты исследования

- В исследовании II фазы, схемы APBT, включавшие ралтегравир 400 мг или 800 мг x 2 р/день или эфавиренз 600 мг/день в сочетании TDF и ЗТС были высокоэффективны в течение 24 недель терапии у больных ВИЧ-инфекцией, получавших ПТТ, содержащую рифампицин
- Ралтегравир (400 мг или 800 мг x 2 р/день) продемонстрировал хороший профиль безопасности у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез)
- Ралтегравир, вероятно, является хорошей альтернативой EFV у больных сочетанной патологией (ВИЧ/ТБ)
- Оптимальная доза ралтегравира будет определена после получения данных субисследования ФК и результатов терапии через 48 недель лечения

# INSPIRING: DTG У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТБ



**Первичная конечная точка:**

**Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 <50 коп/мл на 48 неделе (FDA Snapshot анализ)**

\* Isoniazid (H) + Rifampin (R) + Pyrazinamide (Z) + Ethambutol (E)

<sup>†</sup>Длительность фазы продолжения ПТБТ определяется локальными руководствами (до 7 месяцев в некоторых странах)

<sup>‡</sup>АРТ присоединяют через 8 недель после начала ПТБТ

# BEDAQUILINE И АРВ-ПРЕПАРАТЫ

- Новый анти-ТБ препарат, ингибирующий АТР-синтазу.
- Является субстратом CYP3A4, период полувыведения 5,5 месяцев
- Модельно-независимый анализ единичной дозы Vdq показал повышение AUC Vdq в 2 раза при сочетании с LPV/r и снижение на 52% - с EFV
- Модельно-независимый анализ лекарственно устойчивого ТБ показал повышение AUC Vdq на 62% при сочетании с LPV/r, однако временные эффекты оценены не были
- Не обнаружены лекарственные взаимодействия Vdq с НИОТ, ИИ и рилпивиринном

# Перекрестный профиль токсичности противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов

- Гепатотоксические реакции, основные «виновники»: ПТТ: Z>R>H; АРВТ: ННИОТ>ИП/r>RAL>НИОТ
- Токсическая анемия, основные «виновники»: АРВТ: ZDV > ФАЗТ
- Токсическая гранулоцитопения, основные «виновники»: АРВТ: ZDV>d4Т; значительно реже ПТТ: Fq, H, Pas.
- Нефротоксичность, основные «виновники»: ПТТ: аминогликозиды, Cap; АРВТ: TDF, IDV
- Ототоксичность, основные «виновники»: аминогликозиды
- Желудочная диспепсия, основные «виновники»: ПТТ: H, R,Z, Pto, Pas; АРВТ: НИОТ (ZDV, d4Т, ddi > ФАЗТ)
- Кишечная диспепсия, основные «виновники»: ПТТ: R, Fq, Pas; АРВТ: ИП/r (FPV/r>LPV/r>SQV/r>DRV/r>ATV/r>ATV)
- Полиневропатия, основные «виновники»: ПТТ: H, Fq; АРВТ: d4Т>ddI
- Со стороны ЦНС: тревога, нарушение сна, основные «виновники»: ПТТ: Cs, H, Fq; АРВТ: EFV
- Аллергическая реакция – любой препарат, но чаще ПТТ: аминогликозиды, R; АРВТ: ABC, ННИОТ (NVP>EFV> ETR)

# ПТП резервного ряда и АРТ

- **Инъекционные ПТП и тенофовир:**

*из-за потенциальной нефротоксичности препаратов применять эти лекарства совместно нежелательно;*

- **Линезолид >фторихинолоны и ставудин>диданозин:**

*при совместном применении риск развития тяжелой полиневропатии значительно увеличивается;*

- **Линезолид и зидовудин:**

*из-за миелотоксичности применять эти лекарства совместно нежелательно;*

- **Фторхинолоны, бедаквилин, деламамид, клофазимин и все препараты группы ингибиторов протеазы ВИЧ:**

*усиление кардиотоксичности (взаимноусугубляющее влияние на удлинение интервала QT). При условии назначения – тщательное мониторирование ЭКГ;*

- **ПАСК и диданозин:**

*увеличение риска развития панкреатита*

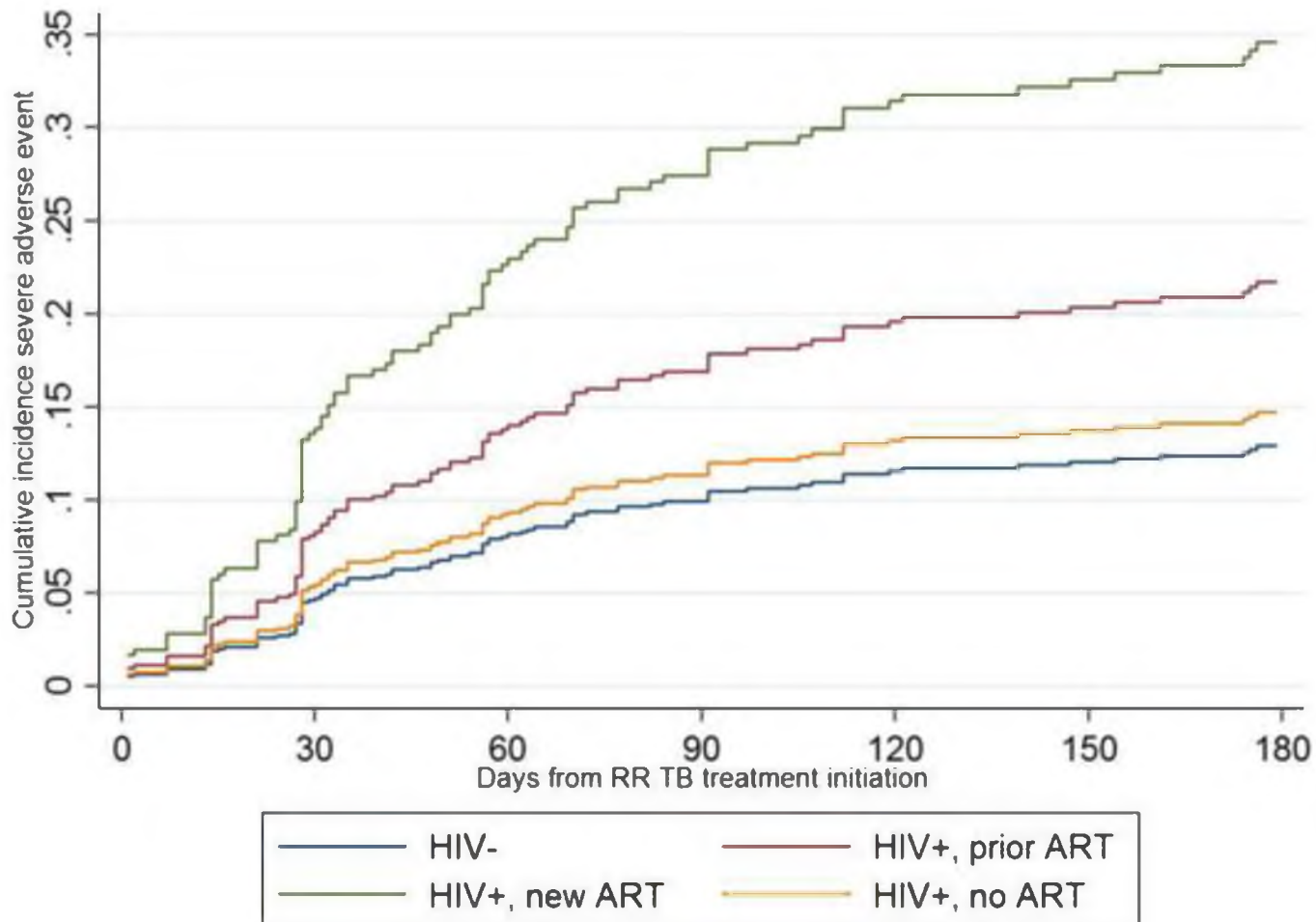
# Отличия в частоте и времени возникновения НЯ при комбинированной терапии (ППТ + АРВТ)

- Чаще кожно-аллергические реакции (в т.ч. тяжелые — 13% и 33%) и чаще ранние НЯ (10,3% и 42%)<sup>1</sup>
- Чаще встречались невропатия (10% и 40% у пациентов ВИЧ- и ВИЧ+) и нефропатия (7% и 25%)<sup>2</sup>

1. *Palmero D. Medicina (B Aires). 2010;70(5):427-33.*

2. *Hafkin J. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 March ; 17(3): 348–353*

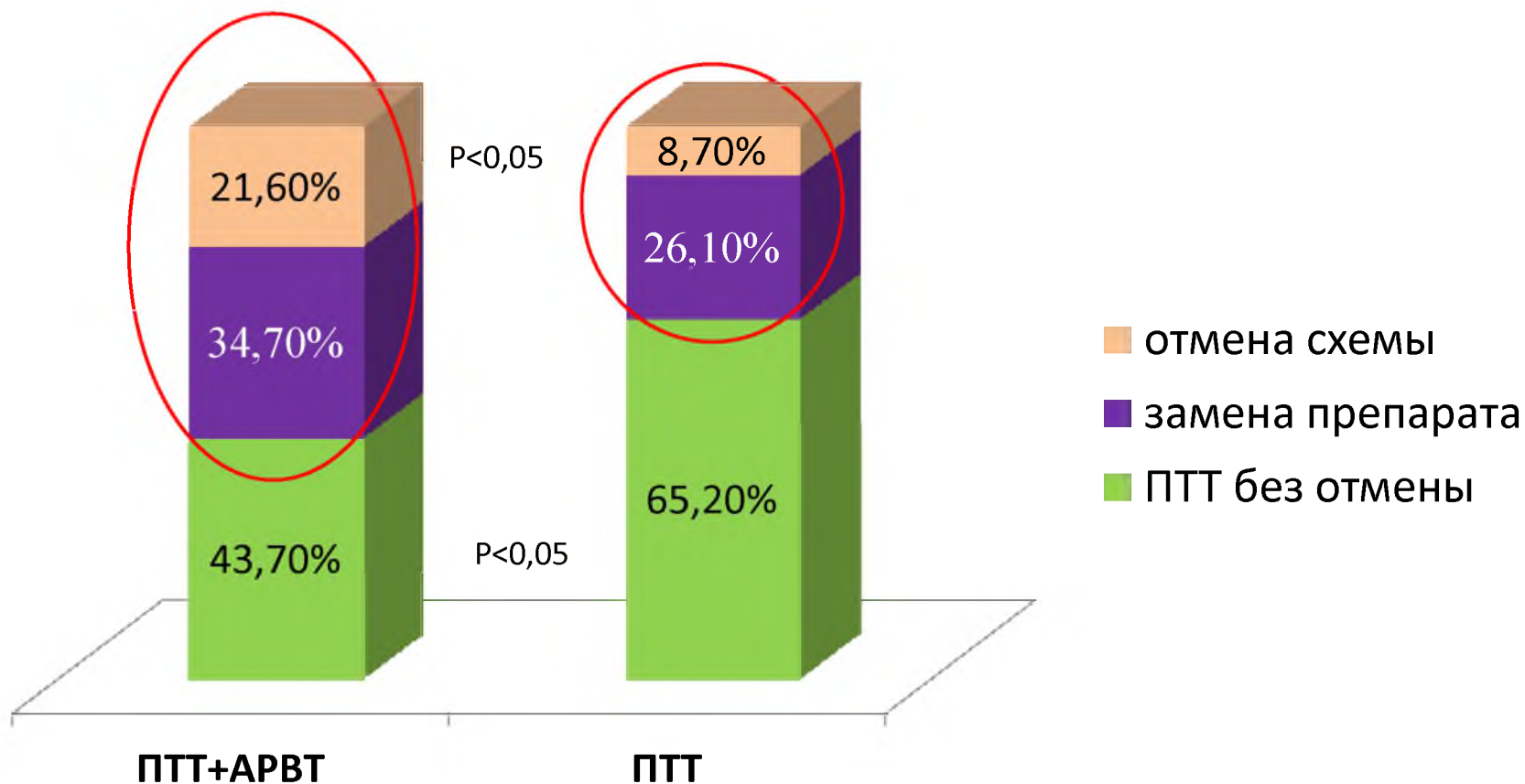
# Кумулятивная частота тяжелых НЯ<sup>1</sup> (ЮАР, n=578)



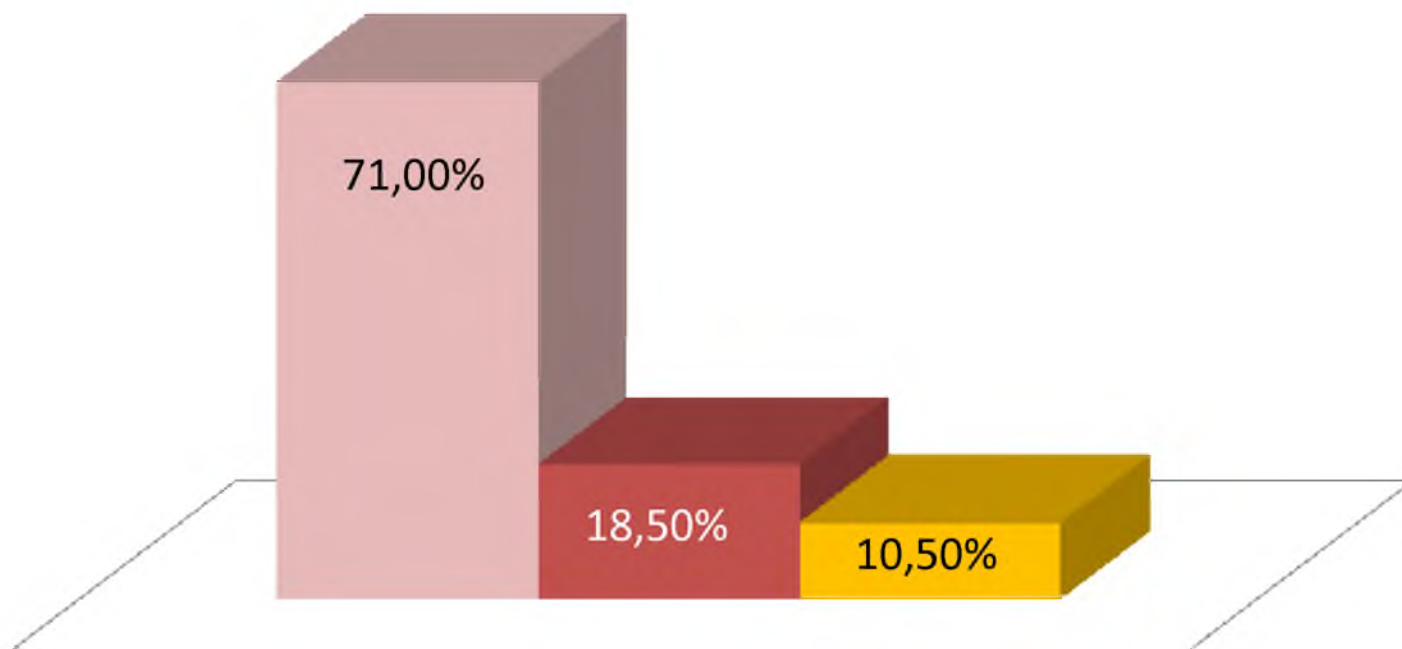
1. Kathryn Schnippel et al. Schnippel et al. BMC Infectious Diseases (2016) 16:593



# Частота встречаемости коррекции ПТТ из-за НЯ в группах сравнения



# Частота встречаемости коррекции АРВТ из-за НЯ



■ Без отмены   ■ Замена препарата   ■ Отмена схемы

*В.Г. Канестри, В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко и соавт.*

*Инфекционные болезни, 2012.- Т.10, №3.- С.5-9.*

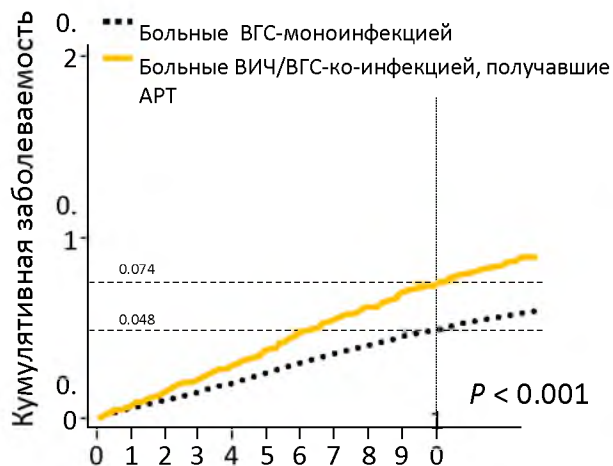
# Тактика при развитии НЯ

- Если препарат, вызвавший НЯ известен, при 1-2 ст. токсичности (оценка тяжести НЯ – по критериям токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией) – коррекция состояния без отмены/замены препарата, при ее неудаче и усилении токсичности - замена/отмена препарата
- Если препарат, вызвавший НЯ известен, при 3-4 ст. токсичности производится его отмены/замены с сохранением основной схемы лечения
- Если выявить препарат вызвавший НЯ затруднительно, то при 3-4 ст. токсичности - отмена всей схемы лечения с последующим ее возобновлением после коррекции состояния. Коррекцию целесообразно начинать с ПТТ, так как отмена АРВТ ведет к значительно более быстрому развитию резистентности ВИЧ, чем резистентности МБТ
- Очень важно!!!! Стараться корригировать НЯ с применением патогенетических средств без отмены препарата и/или схемы терапии

# Лечение ВИЧ-инфекции у больных хроническим гепатитом С

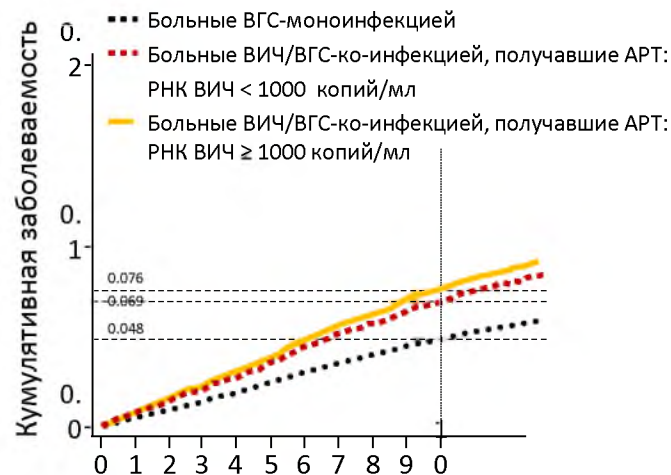
# Увеличение распространенности декомпенсированного цирроза печени у больных ко-инфекцией (ВИЧ/ВГС) по сравнению с больными ВГС-моноинфекцией

## Декомпенсированный цирроз



Время до декомпенсации функции печени, года

## Декомпенсированный цирроз, РНК ВИЧ < 1000 копий/мл



Время до декомпенсации функции печени, года

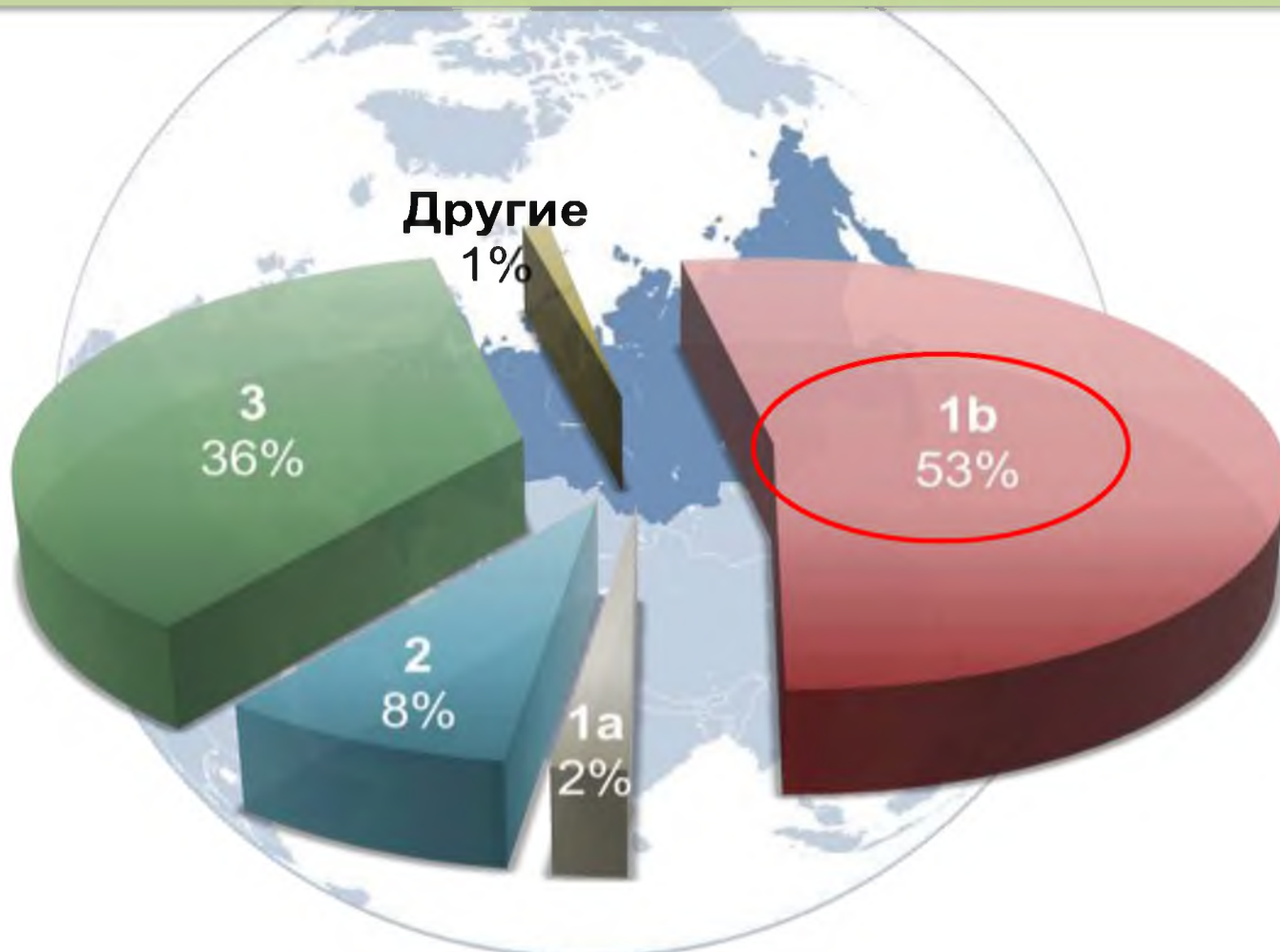
- В исследовании за период с 1997 по 2010 проанализировали частоту декомпенсированного цирроза печени среди 10,359 ВГС-инфицированных пациентов из реестра ветеранов США
- Отмечено значительное увеличение риска декомпенсации функции печени у больных ВИЧ/ВГС-ко-инфекцией по сравнению с пациентами ВГС-моноинфекцией
- Кумулятивная частота декомпенсированного цирроза за 10 лет: 7,4% против 4,8%;  $p < 0,001$
- Частота декомпенсации оставалась выше у больных ВИЧ/ВГС-ко-инфекцией, у которых РНК ВИЧ < 1000 копий/мл, по сравнению с больными ВГС-моноинфекцией

HCV, hepatitis c virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Lo Re 3rd et al. Ann Intern Med. 2014;160:369.

# Наиболее часто встречающиеся генотипы HCV на территории Российской Федерации

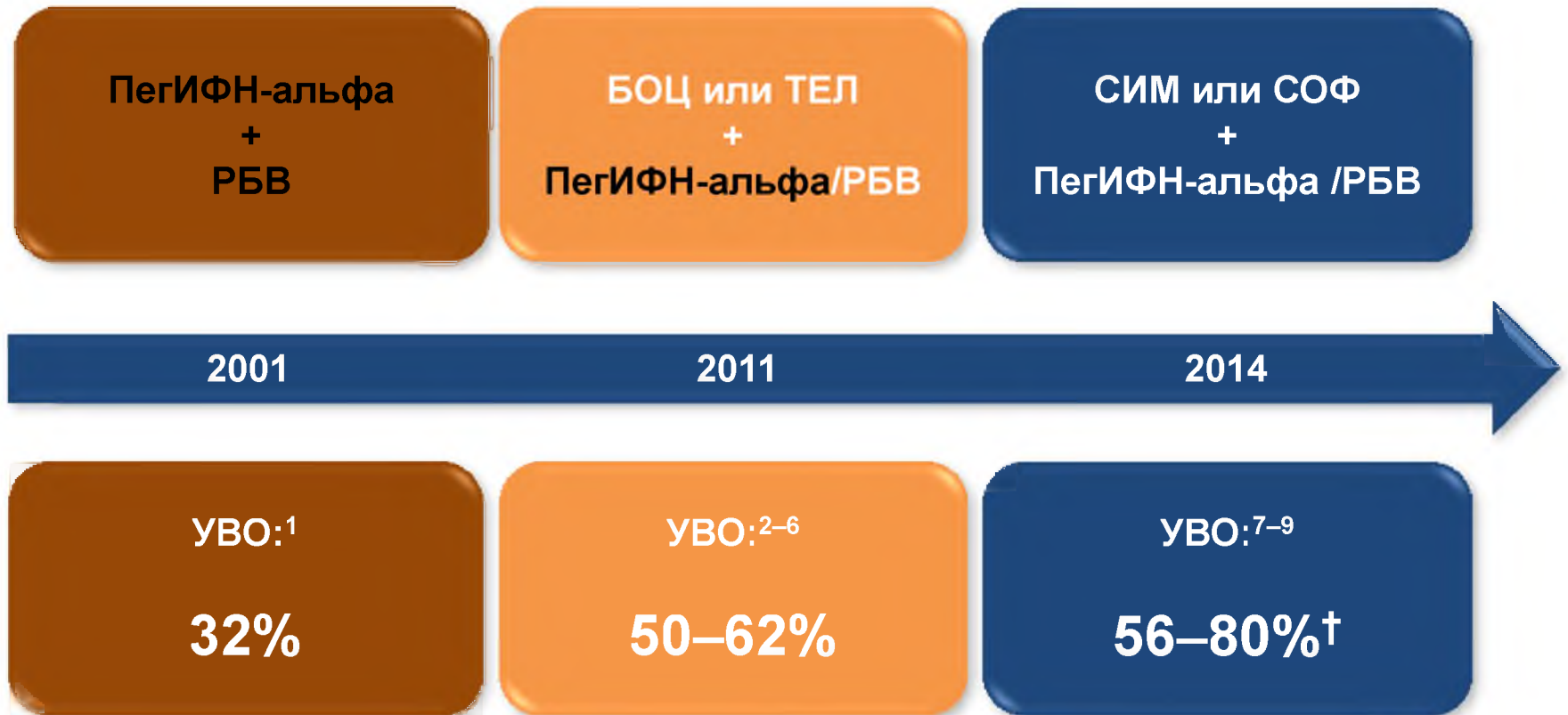
Наиболее распространен в России 1b генотип вируса гепатита С



# Лечения ВГС у больных ВИЧ-инфекцией

- ▶ Каждый пациент с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ является кандидатом для получения безинтерферонового лечения ВГС вне зависимости от стадии фиброза.
- ▶ Из-за аналогичных показателей эффективности и переносимости препаратов для лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и моно-инфицированных ВГС пациентов на терапии препаратами ППД, показания и схемы лечения должны быть такими же, как и при моно-инфекции ВГС.
- ▶ Схемы лечения с пегилированным интерфероном более не рекомендуются.
- ▶ Диагностика и лечение с применением ИФН-содержащих схем описаны в предыдущей версии данных Рекомендаций (версия 8.2, январь 2017)

# Эволюция эффективности терапии за последнее десятилетие у пациентов с ХГС генотипа 1 и компенсированным циррозом печени \*



- \* Значения УВО представлены в виде диапазона значений для леченых и нелеченых ранее пациентов;
- † SVR rate for GT1/GT4 cirrhotic patients treated with SOF + P/R.  
BOC = boceprevir; TVR = telaprevir;  
SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

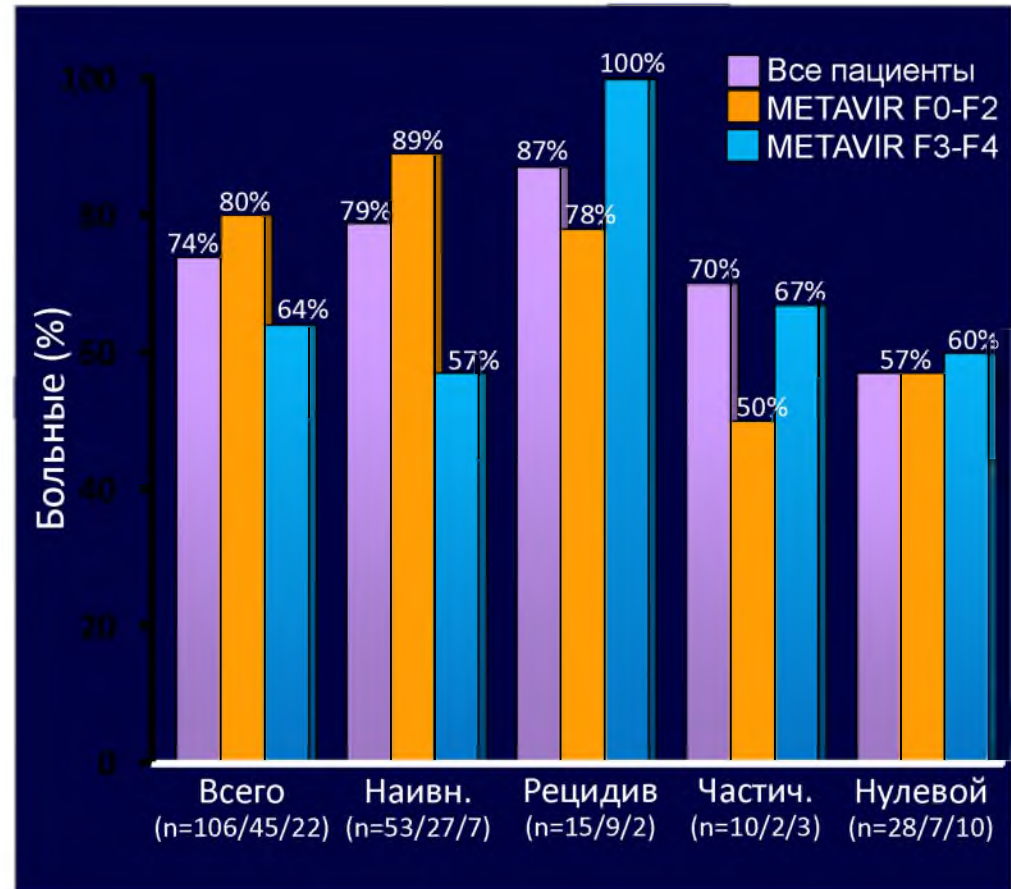
1. Marcellin P, et al. *Hepatology* 2012; **56**:2039–2050;
2. Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:1195–1206;
3. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:2405–2416;
4. Bacon BR, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:1207–1217;
5. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:2417–2428;
6. Vierling JM, et al. *J Hepatol* 2014; doi 10.1016/j.jhep.2014.03.022;
7. SOF prescribing information, Dec 2013; 8. SMV prescribing information, Nov 2013;
9. Zeuzem S, et al. *Gastroenterol* 2014; **146**:430–441.



# Исследование C212: УВО12 Симепревир 150 мг + ПЭГ-ИФН + РБВ у больных ВИЧ/ХГС

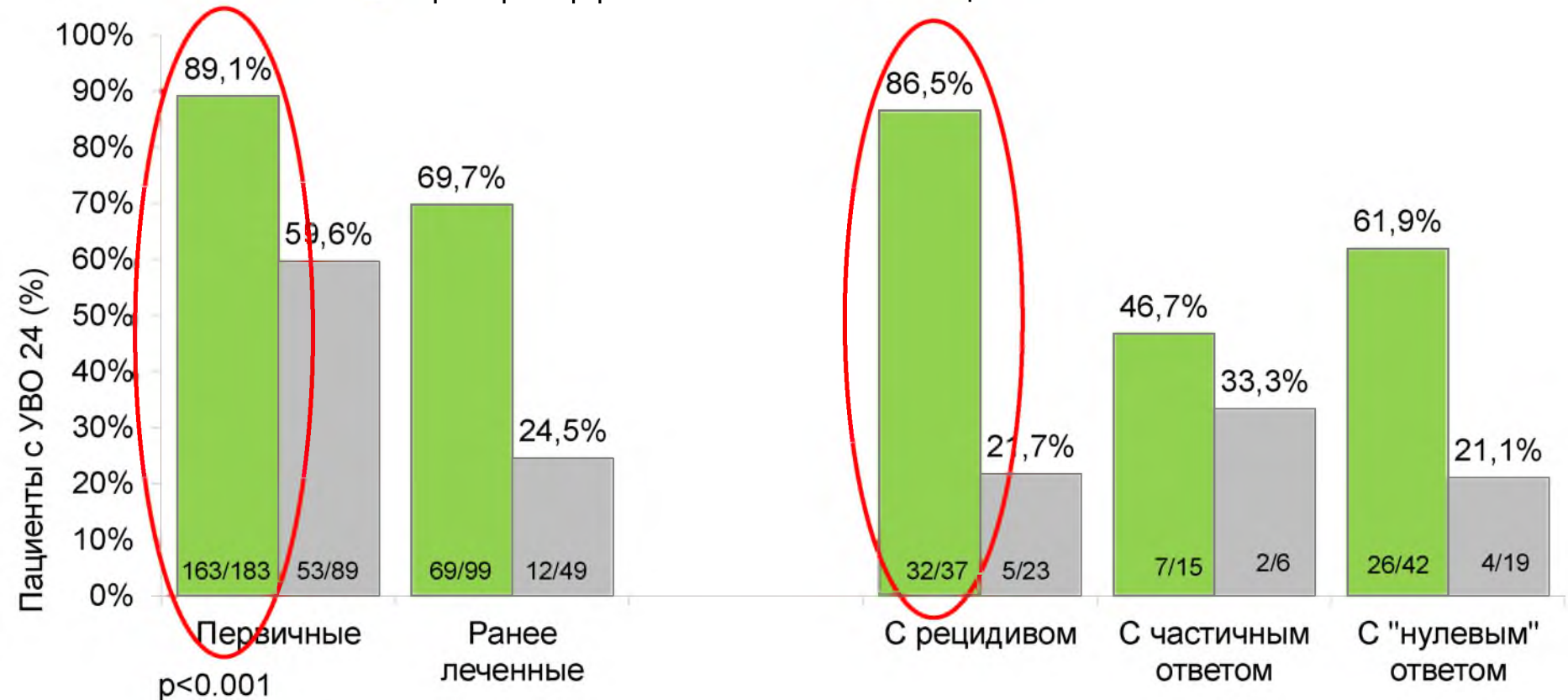
- ▶ Не было вирусологической неудачи ВИЧ
- ▶ Исходные факторы не влияли на частоту УВО12
  - ▶ Субтип генотипа 1, наличие мутации Q80K, число CD4-клеток
- ▶ 89% наивных больных и с рецидивом имели критерии УОТ (24 недели терапии)
  - ▶ УВО12 у 87%
- ▶ Терапия SMV + PR имела сходный профиль безопасности по сравнению с больными HCV-моноинфекцией
  - ▶ Слабость (45%), головная боль (33%), тошнота (29%)
  - ▶ Нейтропения (37%), кожный зуд (20%), сыпь (18%), фотосенсибилизация (2%)
  - ▶ Степень 3/4 анемия (4.7%) и повышение уровня (1.8%)

Частота УВО12

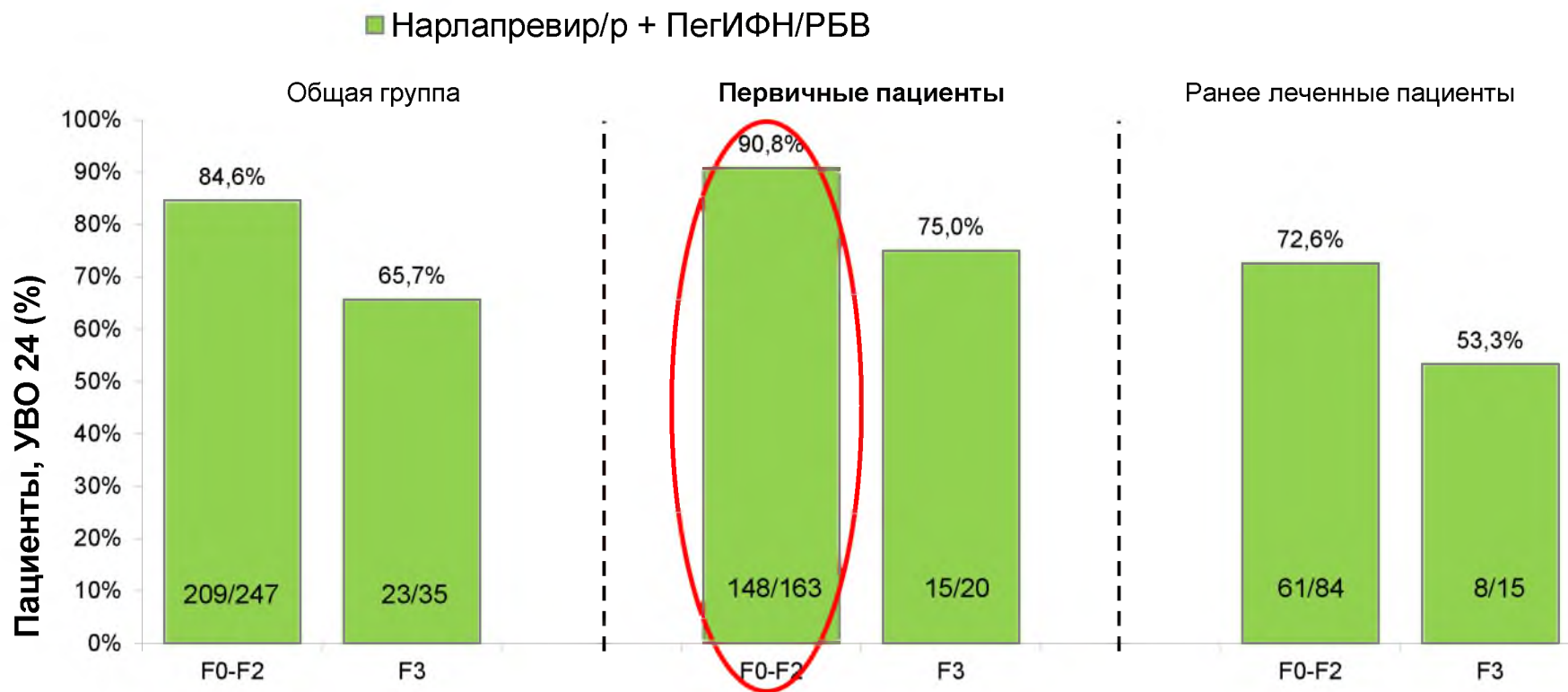


# УВО24 в зависимости от предшествующего лечения (Полная анализируемая популяция)

■ Нарлапревир/р + ПегИФН/РБВ    ■ Плацебо + ПегИФН/РБВ



# УВО24 у пациентов с различными стадиями фиброза в зависимости от предшествующей терапии (Полная анализируемая популяция)

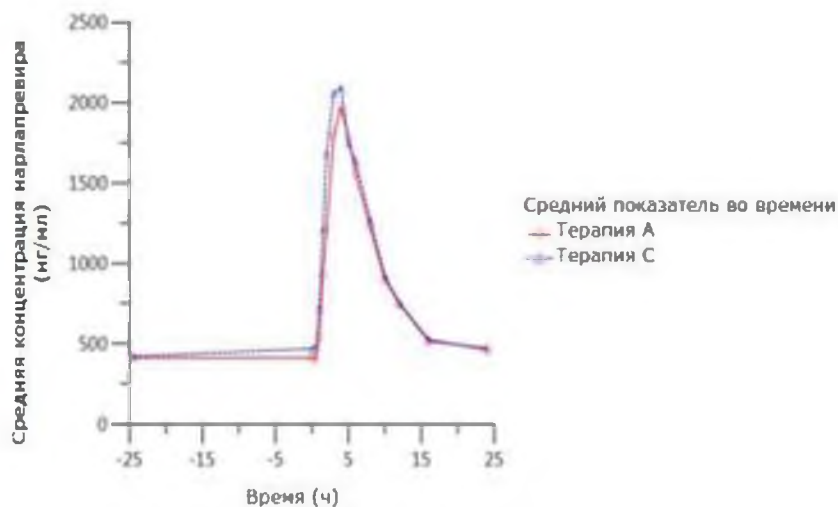


Нижний порог выявления = Нижний порог количественного определения <15 МЕ/мл

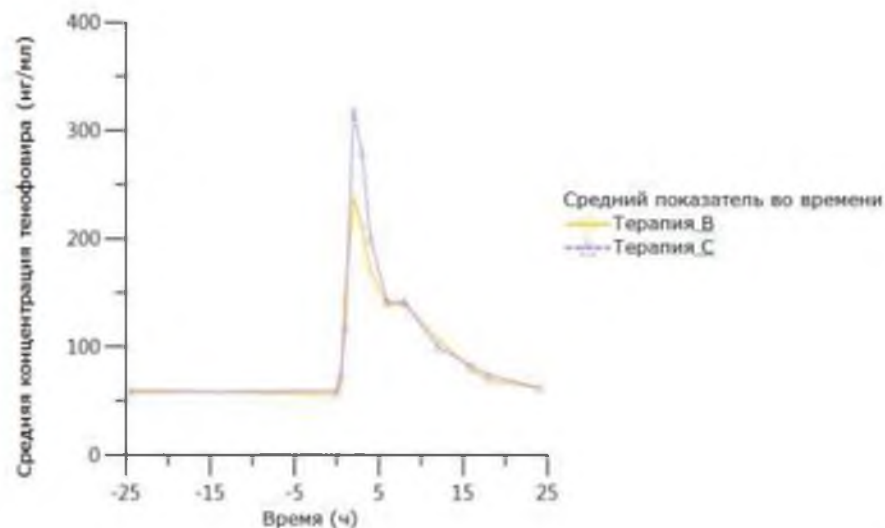
# Средние показатели концентрации-времени и параметры фармакокинетики TDF в качестве монотерапии и в комбинации с NVR/RTV, Часть I

			C max	AUC tau	C min
TDF	300 мг 1 раз в сутки	NVR / RTV	«↔» 1,02 (0,90- 1,15)	«↔» 1,04 (0,93-1,17)	«↔» 1,05 (0,90- 1,23)
		TDF	«↑» 1,31 (1,17- 1,47)	«↔» 1,08 (1,02- 1,14)	«↔» 1,05 (0,99-1,11)

Средние значения концентрации NVR после назначения терапии А (NVR / RTV) и С (NVR / RTV + TDF)



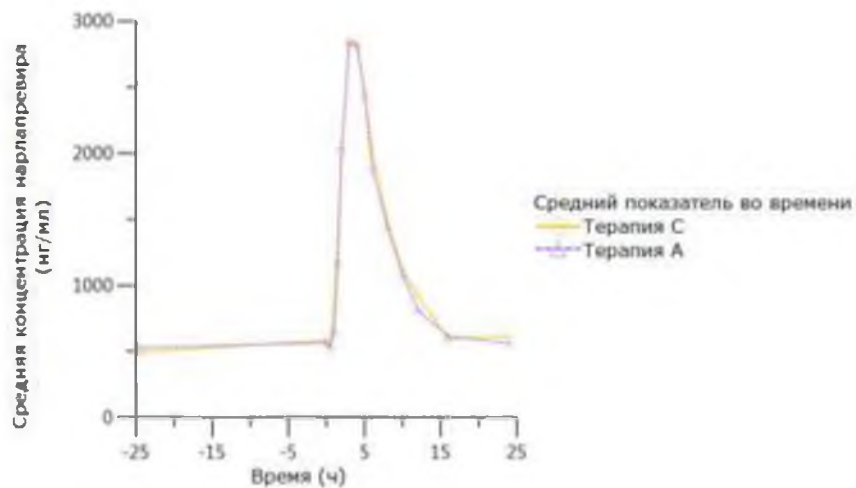
Средние значения концентрации TDF после назначения терапии В (TDF) и С (NVR / RTV + TDF)



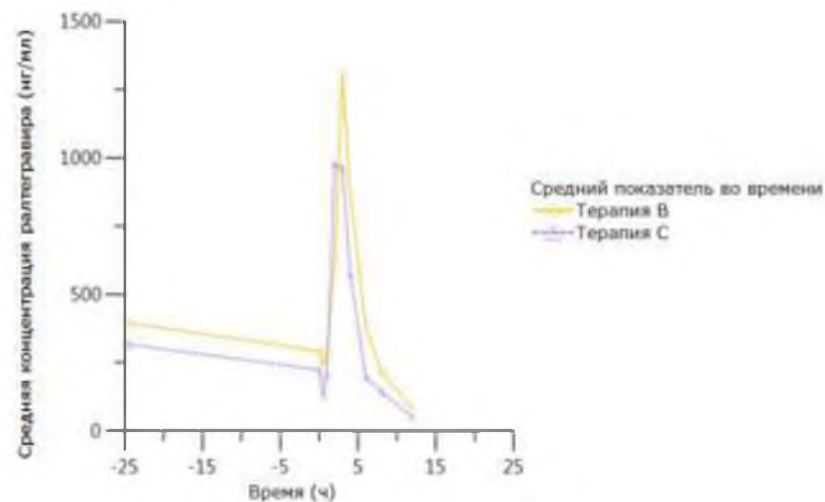
# Средние показатели концентрации-времени и параметры фармакокинетики RAL в качестве монотерапии и в комбинации с NVR/RTV, Часть II

			C max	AUC <sub>0-24</sub>	C min
RAL	400 мг 2 раза в сутки	NVR / RTV	«↔» 0,98 (0,80-1,19)	«↔» 0,93 (0,82- 1,07)	«↔» 0,94 (0,83-1,06)
		RAL	«↓» 0,86 (0,64-1,17)	«↔» 0,91 (0,70- 1,18)	«↓» 0,66 (0,50-0,87)

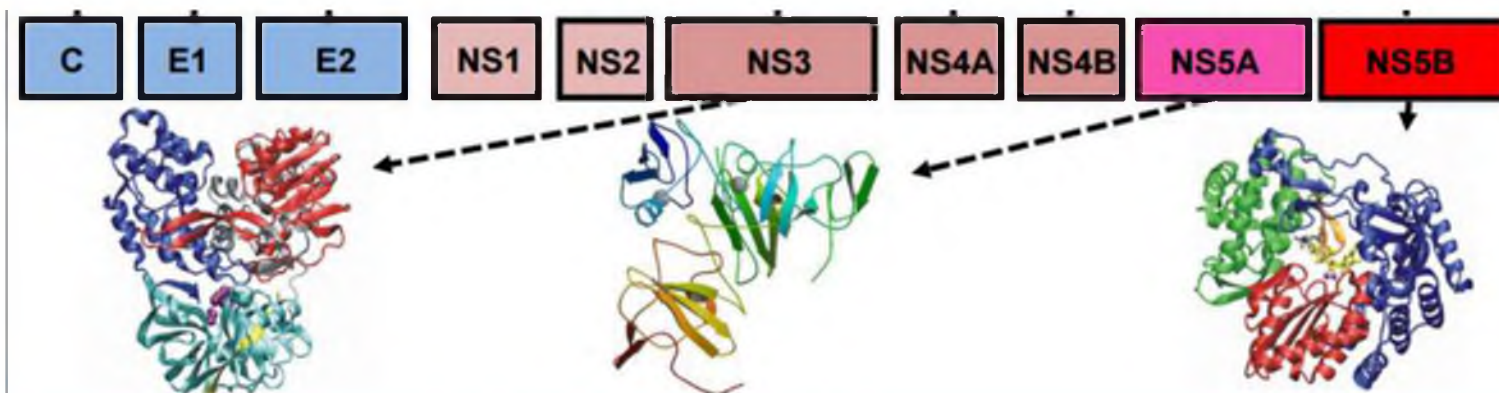
Средние значения концентрации NVR после назначения терапии А (NVR / RTV) и С (NVR / RTV + RAL)



Средние значения концентрации RAL после назначения терапии В (RAL) и С (NVR / RTV + RAL)



# Расшифровка генома вируса гепатита С указала новые цели противовирусной терапии



Ингибиторы NS3/4A- протеазы	Ингибиторы NS5A- белка	Ингибиторы NS5B-полимеразы	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Симепревир Асунапревир Паритапревир Нарлапревир Данопревир* Совапревир* Гразопревир Воксилапревир* Глекапревир	Даклатасвир Ледипасвир* Омбитасвир Элбасвир Велпатасвир* Пибрентасвир	Софосбувир	Дасабувир Беклабувир* Ломибувир* Сетробувир*

-превир

-асвир

-бувир

\* препараты, не зарегистрированные в РФ



# Зарегистрированные в РФ схемы для лечения ХГС у коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов

## Интерферон-содержащие

PegIFN+RBV\*

DCV+PegIFN+RBV\*

DCV+ASV+PegIFN+RBV

SMP+PegIFN+RBV\*

NVR/r+PegIFN+RBV\*

SOF+PegIFN+RBV

## Пероральные схемы

DCV+ASV

DCV+SOF+/-RBV\*

OMB/PTV/r+DSB\*

GLE/PIB

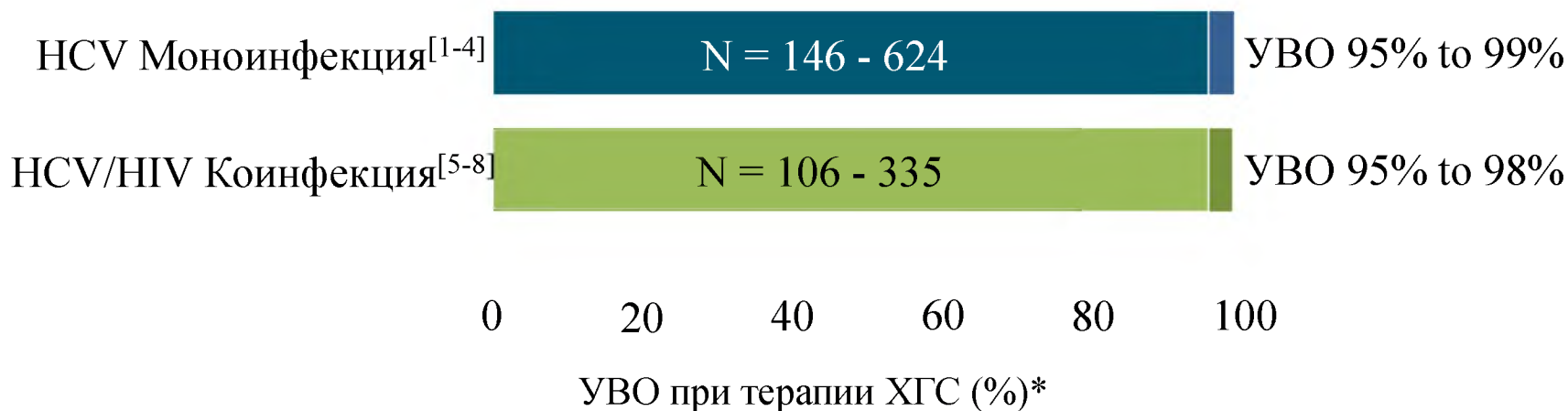
GZR/EBR+SOF

SOF+RBV

\* Схемы содержат препараты, включенные или рекомендованные к включению в список ЖНВЛП и вошедшие в список противовирусных препаратов, закупаемых для лиц, инфицированных ВИЧ, в том числе и вирусами гепатитов В и С на 2018 год

# Эффективность терапии ХГС препаратами ППД сопоставима у больных моноинфекцией ВГС и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Суммарная эффективность терапии ХГС генотипов 1-6 ВГС исследований III фазы препаратами GLE/PIB, GZR/EBR, SOF/LDV или SOF/VEL



1. Forns X, et al. Lancet Infect Dis. 2017;10:1062-1068.
2. Zeuzem S, et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13.
3. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898.
4. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-2607.
5. Rockstroh J, et al. IAS 2017. Abstract MOAB0303.
6. Rockstroh JK, et al. Lancet HIV. 2015;2:e319-e327.
7. Naggie S, et al. N Engl J Med. 2015;373:705-713.
8. Wyles D, et al. Clin Infect Dis. 2017;65:6-12.

\*Большинство данных получено в исследованиях по лечению в течение 12 недель больных, ранее не получавших терапии, с генотипами 1/4 ВГС



# Терапия больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

- Назначение АРТ является приоритетным для большинства пациентов, однако для начала терапии ХГС препаратами ППД наличие терапии ВИЧ-инфекции и подавление репликации РНК ВИЧ-1 не является необходимым условием
  - Готовность пациентов к терапии ХГС препаратами ППД в течение 8-12 недель может существенно отличаться от готовности к пожизненной терапии ВИЧ-инфекции
  - Терапия ХГС может способствовать вовлечению пациентов в лечение ВИЧ-инфекции
  - Наличие УВО может снижать риск развития лекарственного поражения печени
- Если пациенту уже назначена АРТ, то начало терапии ХГС препаратами ППД целесообразно отложить на 4-6 недель для оценки переносимости и эффективности (снижение репликации РНК ВИЧ-1) терапии.

# Схемы терапии больных ХГС генотипом 1 препаратами прямого противовирусного действия

Генотип ВГС, наличие/отсут- ствие цирроза печени	Схемы терапии и длительность лечения				
	«3D»*	GCV/PBV	GZR/EBR	SMP + SOF	DCV + SOF
1a и 1b без цирроза печени	генотип 1a — 12 нед + RBV; генотип 1b — без RBV (первичные** при F0-F2 — 8 нед, при F3 — 12 нед)	8 нед.	12 нед.	12 нед	12 нед
1a, компенсирован- ный цирроз печени	24 нед + RBV	12 нед.	12 нед.	24 нед ± RBV***	24 нед ± RBV
1b, компенсирован- ный цирроз печени	12 нед	12 нед.	12 нед.	24 нед ± RBV***	24 нед ± RBV
1b компенсированн- ый цирроз печени (альтернативные схемы)	—	-		24 нед ± RBV	24 нед ± RBV

\* - Режим «3D» - PTV/RTV/OBV + DSV

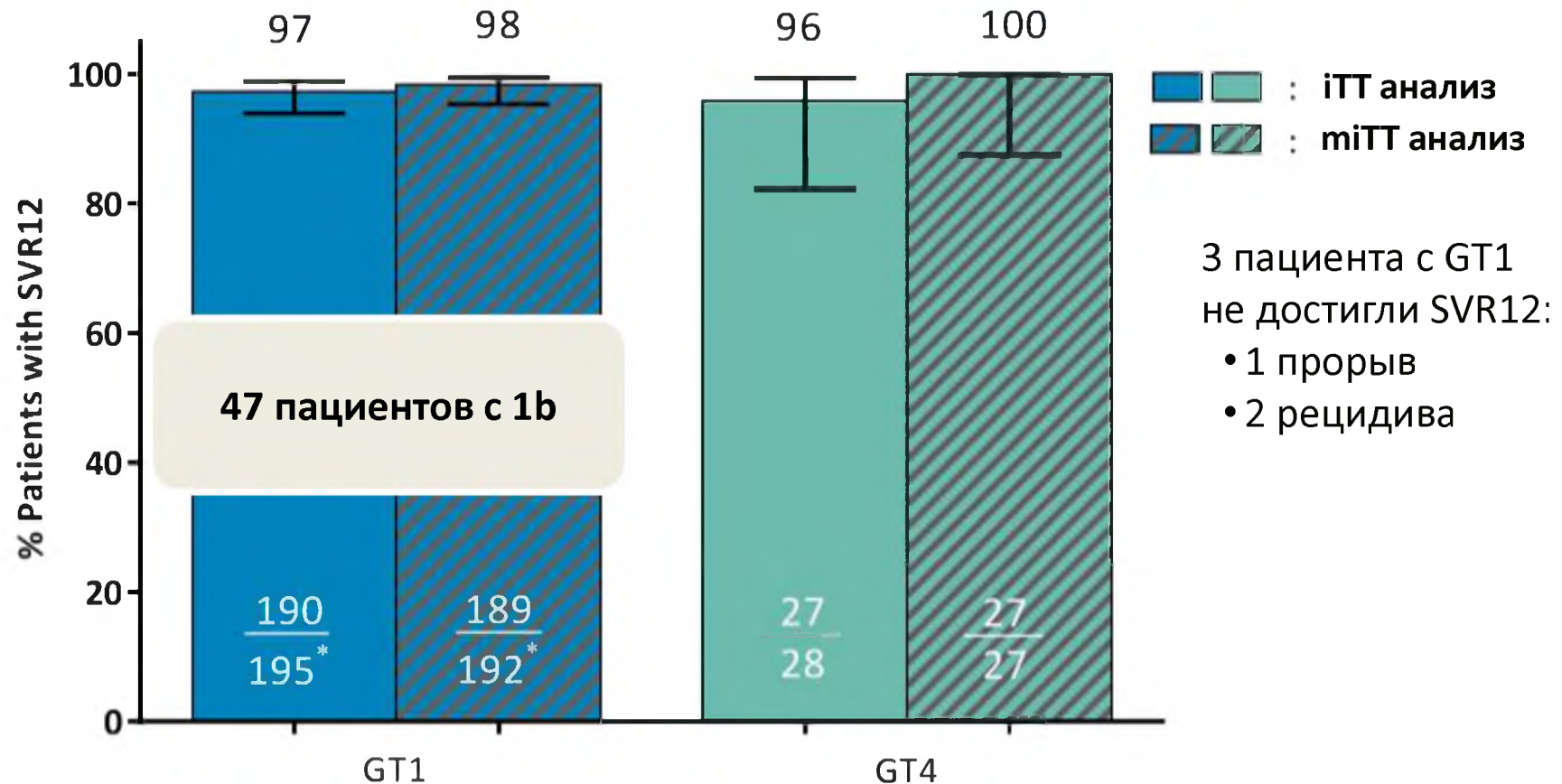
\*\* 12-недельный курс также возможен и рекомендован в инструкции по применению препарата

\*\*\* - при отсутствии мутации Q80K

*Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт.  
Эпидем. и инфекц. б-ни. Акт. вопросы.- 2018-№6, Приложение.(в печати).*

# Режим «3D» у больных HIV/НСV

## Эффективность: ITT & mITT анализ по генотипам



\*5 пациентов из 200 на момент сообщения не достигли точки УВО12 и были исключены из анализа

mITT: модифицированный ITT анализ, исключающий пациентов с недоступной информацией по УВО и выбывших НЕ по причине, связанной с эффективностью

ITT: intent-to-treat population

# Резюме по нежелательным явлениям (АЕ)

Событие, n (%)	GT1 N=200	GT4 N=28
Все НЯ*	169 (85)	24 (86)
НЯ, приведшие к отмене терапии	0	0
СНЯ	9 (5) <sup>†</sup>	1 (4)
Частые НЯ‡		
Утомление	47 (24)	5 (18)
Тошнота	41 (21)	5 (18)
Диарея	32 (16)	1 (4)
Головная боль	28 (14)	5 (18)
Бессоница	30 (15)	2 (7)
Зуд	22 (11)	1 (4)
Снижение уровня Hb	19 (10)	4 (14)

- Включая все НЯ независимо от связи с исследуемым препаратом

†1 СНЯ – синдром тревоги с депрессией на 123 день наблюдения был расценен как возможно связанный с DAA

- ‡ С частотой  $\geq 10\%$  среди всех пациентов
- Hb – гемоглобин

# Схемы терапии больных ХГС генотипами 2 и 3 препаратами прямого противовирусного действия

Генотип вируса гепатита С, наличие/отсутствие цирроза печени	Схемы терапии и длительность лечения			
	DCV + SOF	SOF + RBV	GCV/PBV	GZR/EBR + SOF
2 без цирроза печени	12 нед*	12 нед	8 нед.	-
2, компенсированный цирроз печени	16–24 нед*	16–24 нед	12 нед.	-
3 без цирроза печени	12 нед	12 нед + ПегИФН**	8-16 нед.***	12 нед.
3, компенсированный цирроз печени	24 нед ± RBV	12 нед + ПегИФН**	12-16 нед.****	12 нед.

\* - при невозможности использовать РБВ

\*\* - при наличии возможности использовать ПегИФН

\*\*\* 8 нед для первичных пациентов, 16 нед для пациентов после терапии ПэгИФН + RBV ± SOF

\*\*\*\* 12 нед для первичных пациентов, 16 нед для пациентов после терапии ПэгИФН + RBV ± SOF.

*Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт.  
Эпидем. и инфекц. б-ни. Акт. вопросы.- 2018-№6, Приложение. (в печати)*

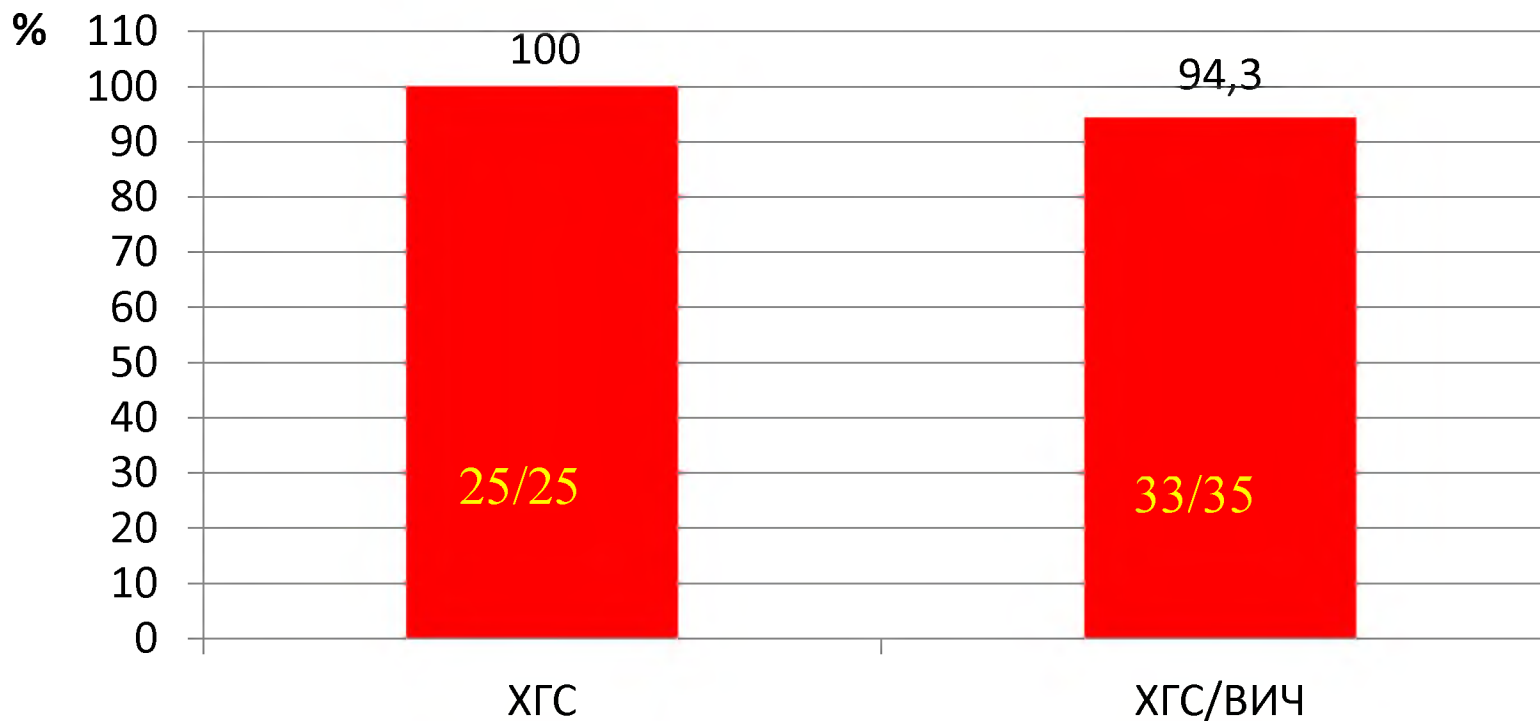
# Терапия ХГС препаратами ППД

- У 60 больных ХГС (35 пациентов в сочетании с ВИЧ-инфекцией)
- 42 – мужчины, 18 – женщины, медиана возраста – 36 лет у больных ВИЧ-инфекцией и 44 – у пациентов только ХГС.
- Генотип 1 ВГС имел место у 44 больных, генотип 3 – у 16 больных (26 и 9 пациентов с ВИЧ-инфекцией)
- Фиброз F3/4 у 10 больных (с ВИЧ-инфекцией 2 пациента).
- Ранее 5 пациентов с генотипом 1 ВГС (3 с ВИЧ-инфекцией) получали терапию ХГС ПегИФН и рибавирином без эффекта.
- 83% больных ВИЧ-инфекцией получали АРТ: 65,5% больных получали 2НИОТ + ИП, 31% – 2НИОТ + ННИОТ и 3,5% – 2НИОТ + ИИ.
- У всех больных на АРТ РНК ВИЧ была <50 копий/мл; медиана CD4-лимфоцитов - 572 клетки/мкл (у 5 пациентов число CD4-лимфоцитов было <350 клеток/мкл).
- У 6 больных без АРТ количество CD4-лимфоцитов составляло 432-660 клеток/мкл.

# Терапия ХГС препаратами ППД

- 85% (54 пациента) получали софосбувир (SOF) в сочетании ингибитором комплекса NS5A: ледипасвиром (LDV – 11 больных, все генотипом 1 ВГС), даклатасвиром (DCV – 29 больных, 13 - с генотипом 3 ВГС) и велпатасвиром (VEL – 11 больных, 3 – с генотипом 3 ВГС).
- 9 больных с генотипом 1 ВГС (все без ВИЧ-инфекции) получали grazoprevir (GZR) и элбасвир (EBR).
- У 88,3% пациентов длительность терапии ХГС составила 12 недель, а 7 больных (все с ВИЧ-инфекцией) получили SOF/LDV укороченным курсом (8 недель).

# УВО12 при терапии ХГС препаратами ППД

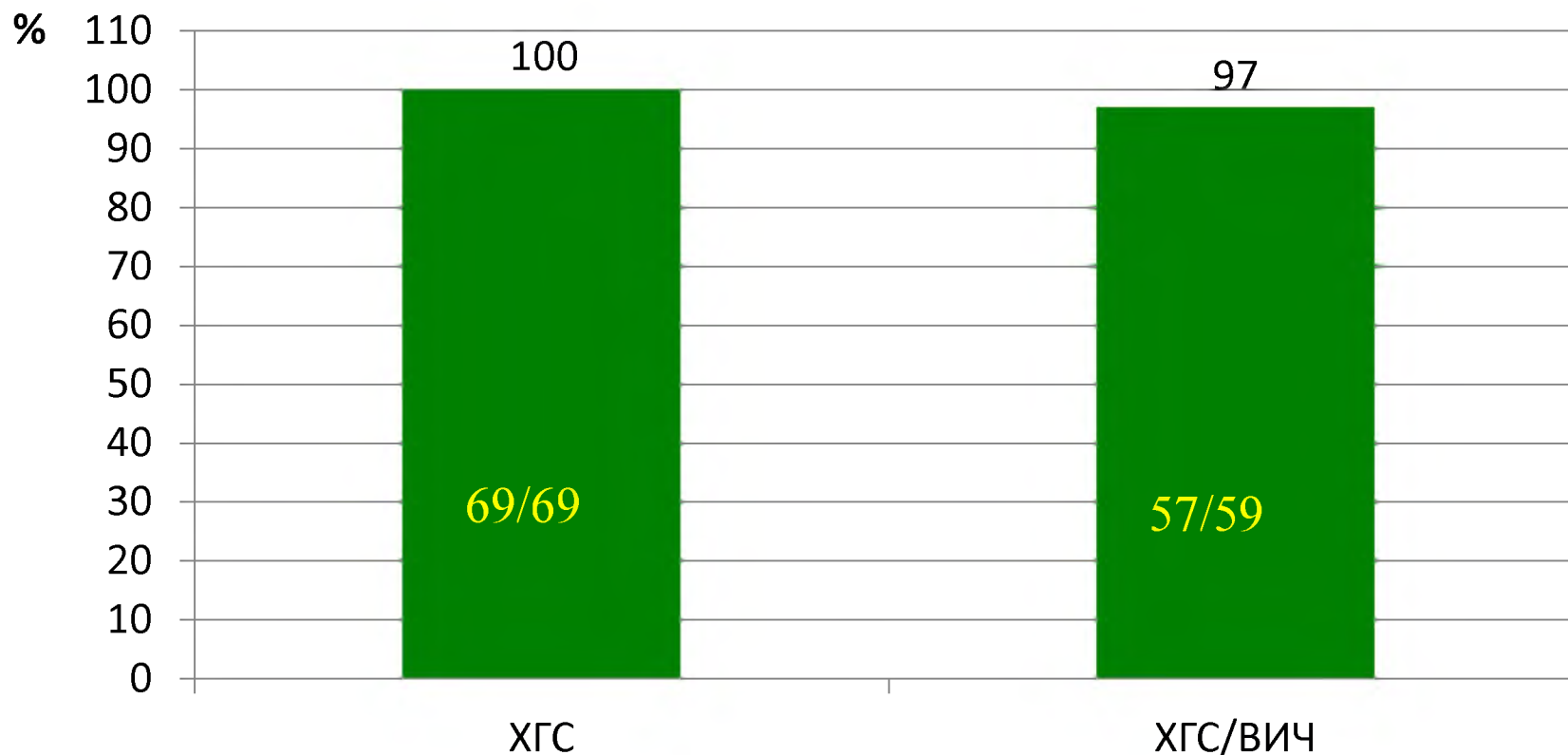


У 2 из 7 пациентов ВИЧ/ХГС, получавших SOF/LDV в течение 8 недель, отметили развитие рецидива. Оба пациента получали АРТ (ZDV/3ТС/EFV). У обоих пациентов имел место генотип 1а ВГС и высокий уровень РНК ВГС ( $5,10$  и  $9,36 \times 10^6$  ед/мл). Мутаций резистентности ВГС к NS5В и LDV обнаружено не было.

*Кравченко А.В., Куимова У.А. и соавт. 6 ЕЕСААС, 2018; Абстр.*



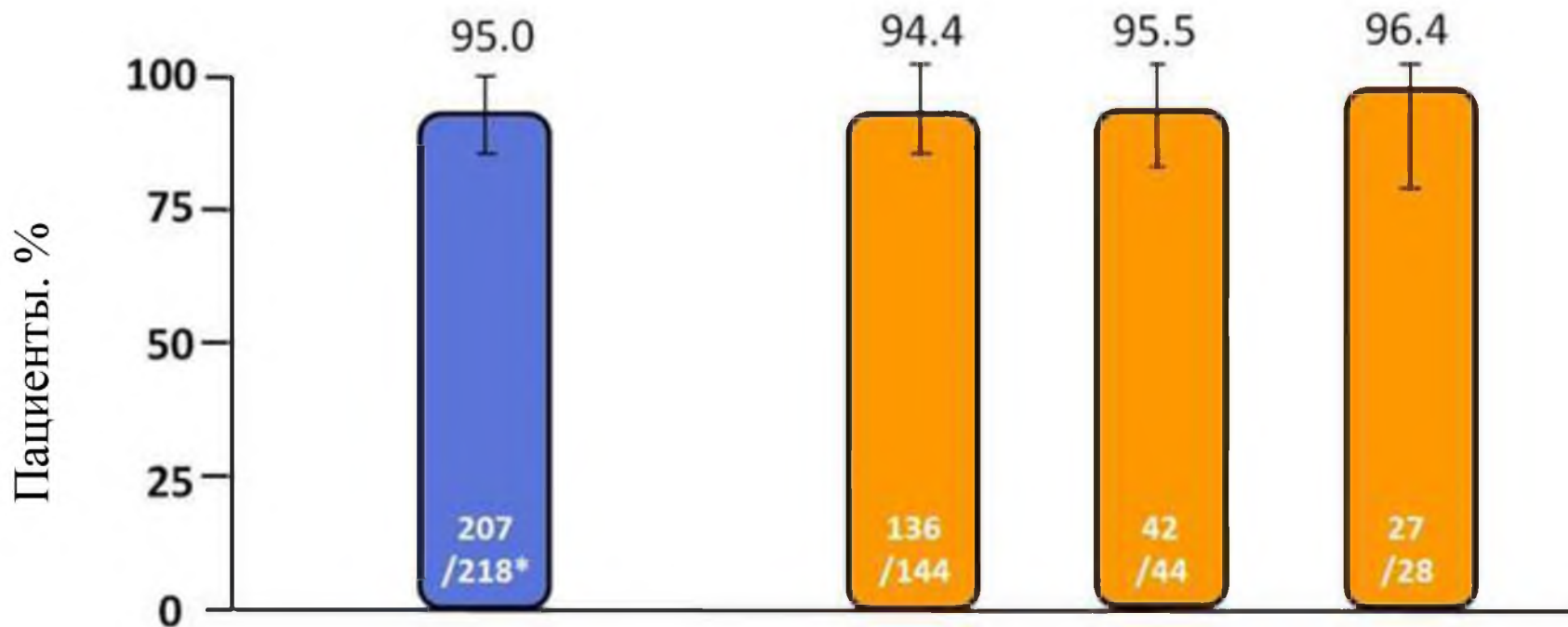
# УВО12 при терапии ХГС препаратами SOF/LDV 8 недель



# Заключение

- ППД для терапии ХГС - высокоэффективны (94-100%) и безопасны. Только 4 больных (3 с ВИЧ-инфекцией) отмечали наличие нежелательных явлений легкой степени выраженности: слабость, сонливость, головокружение, повышенное потоотделение.
- Результаты лечения практически не зависели от наличия ВИЧ-инфекции, исходного количества CD4-лимфоцитов, наличия АРТ, степени фиброза, результатов предшествующей терапии ХГС, а также препаратов, включенных в схему терапии.
- Комбинация SOF и ингибитора комплекса NS5A (LDV, DCV, VEL) хорошо сочеталась с препаратами АРТ и не потребовала изменения схемы АРТ.
- Развитие рецидива репликации ВГС у 2 больных после успешного завершения курса терапии ХГС, вероятно, обусловлено укорочением курса лечения у пациентов с генотипом 1a и исходно высоким уровнем РНК ВГС.

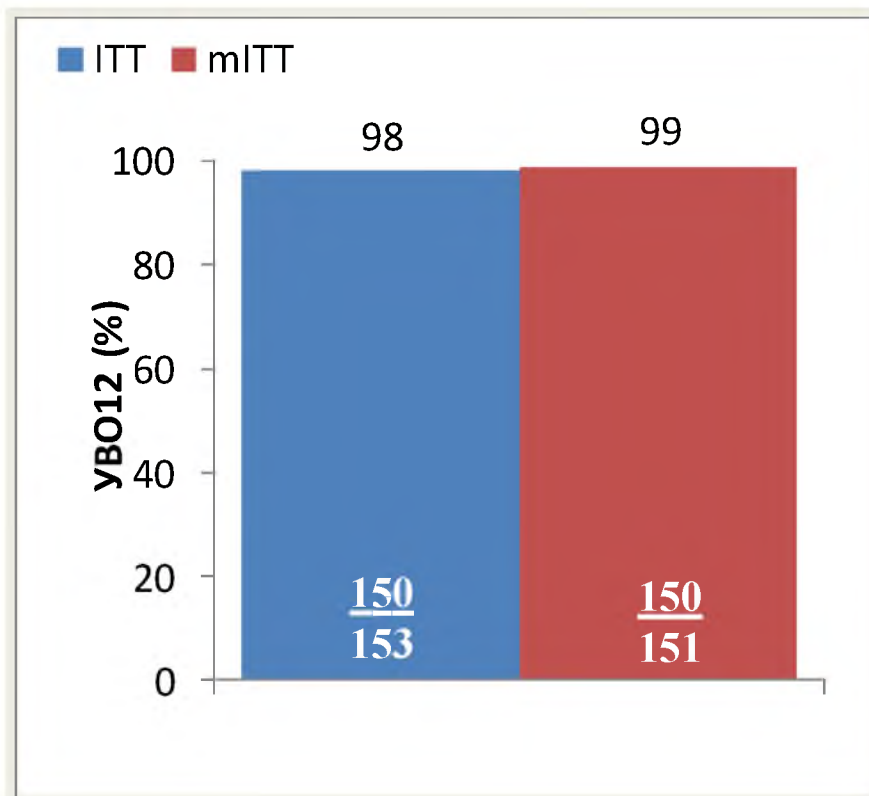
# ЭФФЕКТИВНОСТЬ GZR/EBR 12 НЕДЕЛЬ УВО 12 (ITT) C-EDGE CO-INFECTION



	Все	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 4
Не связано с терапией	4	3	1	0
Прорыв	0	0	0	0
Рецидив	6	4	1	1
Реинфекция	1	1	0	0

# GCV/PBV у пациентов с ВГС/ВИЧ: 8 недель - без ЦП и 12 недель - с ЦП

Многоцентровое исследование 3 фазы по оценке терапии GCV/PBV у пациентов с коинфекцией ВГС ГТ1–6 /ВИЧ-1 в течение 8 недель (без цирроза) или 12 недель (с циррозом)



	Без цирроза 8 недель N = 137	С циррозом 12 недель N = 16
Безопасность, n (%)		
СНЯ, связанные с терапией ПППД, n (%)	0	0
НЯ, повлекшие прекращение терапии, n (%)	0	1 (6)
Повышение АЛТ, $\geq 3$ степени ( $>5 \times \text{ВГН}$ )	0	0
Повышение АСТ, $\geq 3$ степени ( $>5 \times \text{ВГН}$ )	0	0
Повышение общего билирубина, $\geq 3$ степени ( $>3 \times \text{ВГН}$ )	1 (0,7)	0

# Предикторы неудачи безинтерфероновых схем терапии у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС)

n=423

- Исходное количество CD4-лимфоцитов < 200 клеток/мкл  
OR 5.2 [95%CI:1.9-13.9, p=0.001]
- Приверженность терапии ППД < 95%  
OR 3.9 [95%CI:1.8-8.8, p=0.001]
- Высокая частота реинфекции в группе пациентов MSM OR 4.2 [95%CI:1.1-16.1, p=0.039]

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ

- **EVG** является субстратом CYP3A4 поэтому его профиль лекарственных взаимодействий сходен с ИП
- **RAL, DTG** метаболизируются UGT1A1, а не через систему CYP
- **Эффективность RAL** зависит от уровней  $C_{\text{through}}$ 
  - В исследовании по сравнению RAL 800 мг один раз в день по сравнению RAL 400 мг два раза в день, в группе однократного приема была показана статистически меньшая эффективность в сравнении с группой пациентов с однократным режимом приема у АРТ-наивных пациентов с исходной ВН > 100000 копий / мл<sup>2</sup>
  - 6-кратное снижение уровней  $C_{\text{through}}$  в группе однократного приема<sup>1</sup>
  - В недавно проведенном исследовании по сравнению приема RAL в дозе 1200 мг один раз в день и по 400 мг RAL два раза в день у АРТ-наивных пациентов, была показана «не меньшая эффективность» на 48 во всех подгруппах пациентов<sup>3</sup>
  - Показатели ФК данных при приеме 1200 мг RAL один раз в день были аналогичны приему RAL по 400 мг два раза в день

1. Rizk ML, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:3101-3106.

2. Eron JJ, et al. Lancet Infect Dis. 2011 Dec;11:907-915.

3. Cahn P, et al. IAC 2016. Abstract FRAB0103LB.

# Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов и ПППД

	DTG	RAL	EFV	ETR	RPV	DRV	ATV	LPV	RTV
Препараты для лечения вирусного гепатита С									
боцепревир	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	■
даклатасвир	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	■
омбитасвир/паритапревир /ритонавир + дасабувир	◆	◆	●	●	■	■	■	●	●
омбитасвир/паритапревир /ритонавир	◆	◆	●	●	■	■	■	●	●
симепревир	◆	◆	●	●	◆	●	●	●	●
глекапревир/пибрентасвир	◆	◆	●	●	◆	●	●	●	●
софосбувир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
рибавирин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
пегинтерферон альфа-2а	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

**Закрашенные:** дополнительная информация (in vivo, in vitro, данные инструкций) на сайте [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

**Пустые:** комбинация не изучена, возможное взаимодействие указано на основании путей метаболизма препаратов

●○ Комбинация этих препаратов не рекомендуется

■□ Потенциальное взаимодействие – комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема

▲△ Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности – комбинация этих препаратов возможна, постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема, вероятно, не потребуется

◆◇ Не ожидается клинически значимых взаимодействий

# Анализ подгруппы ИНИ-наивных пациентов, коинфицированных ВГВ и/или ВГС: повышения печеночных ферментов, связанные с АРТ

	ВГВ и/или ВГС-коинфицированные				Нет ВГВ или ВГС-инфекции			
<b>Без опыта АРТ</b>	<b>DTG</b> 1 р/д (n=103)	<b>RAL</b> 2 р/д (n=43)	<b>EFV/TDF/ FTC 1 р/д</b> (n=30)	<b>DRV/r</b> 1 р/д (n=20)	<b>DTG</b> 1 р/д (n=959)	<b>RAL</b> 2 р/д (n=363)	<b>EFV/TDF/ FTC 1 р/д</b> (n=385)	<b>DRV/r</b> 1 р/д (n=222)
<b>Повышения 2-4 степени, связанные с препаратом, n (%)</b>								
АЛТ	17 (17)	10 (23)	7 (23)	2 (10)	32 (3)	14 (4)	17 (4)	4 (2)
АСТ	16 (16)	6 (14)	6 (20)	2 (10)	42 (4)	18 (5)	18 (5)	7 (3)
Общий билирубин	3 (3)	1 (2)	0	0	20 (2)	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)
<b>С опытом АРТ</b>	<b>DTG</b> 1 р/д (n=50)	<b>RAL</b> 2 р/д (n=65)			<b>DTG</b> 1 р/д (n=289)	<b>RAL</b> 2 р/д (n=272)		
<b>Повышения 2-4 степени, связанные с препаратом, n (%)</b>								
АЛТ	11 (22)	5 (8)			10 (3)	9 (3)		
АСТ	10 (20)	12 (18)			8 (3)	8 (3)		
Общий билирубин	6 (12)	8 (12)			35 (12)	27 (10)		

- Печеночная безопасность DTG была сопоставима с препаратами сравнения у ИНИ-наивных пациентов; Пациенты с опытом АРТ могут иметь более высокий риск развития связанного с вирусным гепатитом ВСВИС при приеме DTG



**Исследование №39320**  
**«ИНГИБИТОР ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ**  
**РАЛТЕГРАВИР В СОСТАВЕ СХЕМ АРВТ У**  
**БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И**  
**ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С»**

*Для проведения исследования №39320 был получен грант  
от фармацевтической компании MSD.*

*А.В. Кравченко и соавт. Инфекционные болезни, 2015, Т13, №3, С.5-11.*

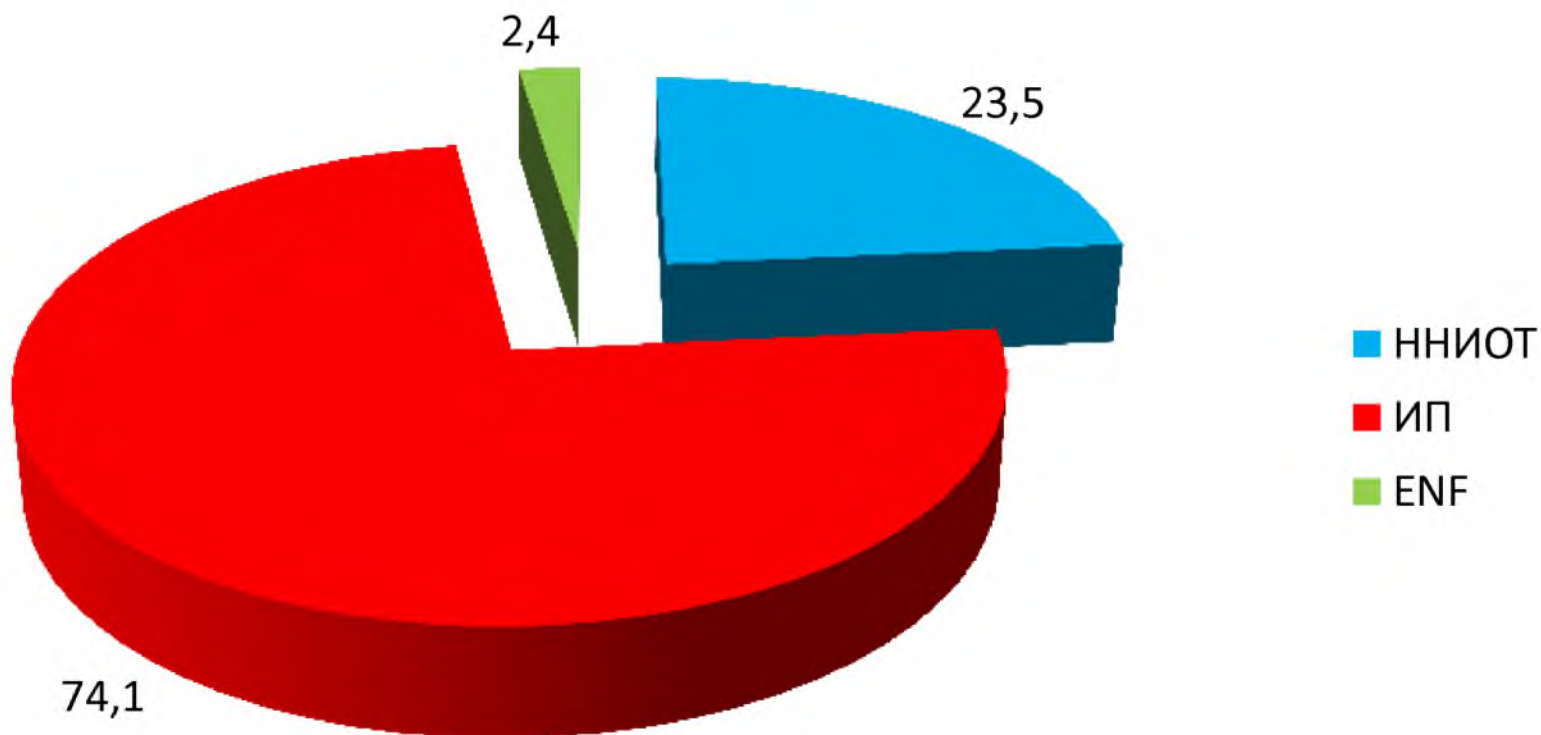
# Цели исследования:

**Первичная цель** - оценка числа пациентов с РНК ВИЧ-1 < 500 копий/мл через 24 недели лечения RAL в дозе 400 мг, 2 раза в сутки, в комбинации с 2 нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ).

## **Вторичные цели:**

- оценка динамики количества CD4+лимфоцитов (клетки/мкл) от исходного визита до истечения 24 недель лечения RAL 400 мг 2 раза/сутки;
- оценка частоты развития нежелательных явлений (НЯ), вследствие которых было отменена АРВТ (RAL +2НИОТ);
- оценка частоты повышения уровней АлАТ, АсАТ и билирубина степени 2-4, степени токсичности, связанных с АРВТ;
- оценка частоты развития других НЯ 2-4 степени токсичности, помимо указанных выше;
- оценка частоты развития серьезных НЯ (СНЯ), связанных с АРВТ.

# Схемы АРВТ до начала исследования



ННИОТ – 19 пациентов – EFV, 1 – NVP

ИП – 39 пациентов – LPV/r, 13 – ATV/r, 6 – DRV/r, 4 – FPV/r и 1 – SQV/r

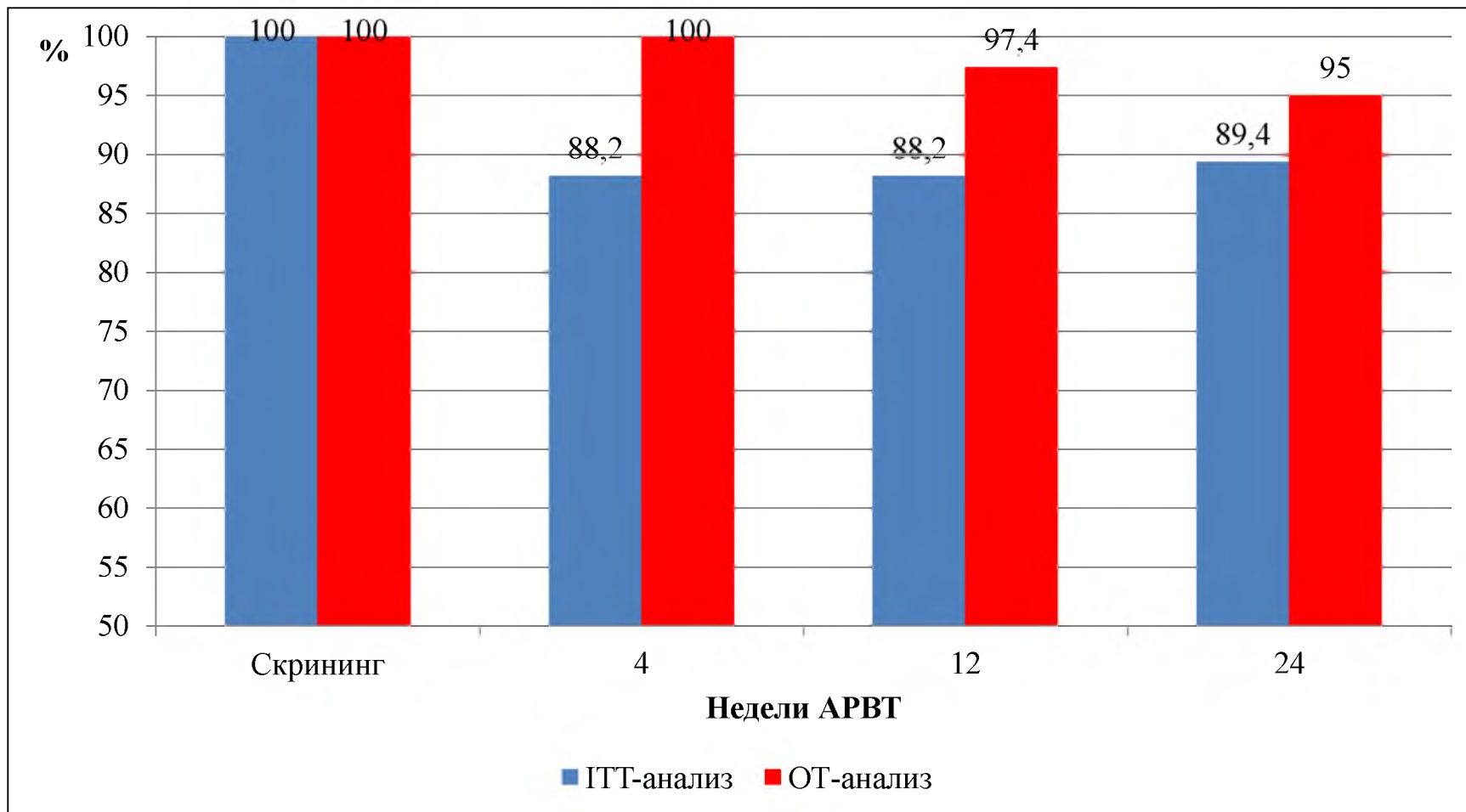
# Изменение схемы АРВТ и назначение Ралтегравира

- 73% пациентов - наличие НЯ:
  - 63% случаев НЯ были со стороны желудочно-кишечного тракта,
  - 9,7% - со стороны ЦНС,
  - 6,5% - со стороны кожных покровов.
  - У единичных больных отмечали развитие липодистрофии и нарушений со стороны костно-мышечной системы.
  - 12,8% случаев изменение схемы АРВТ было связано с выраженными отклонениями лабораторных показателей.
- 27% - неполная иммунологическая эффективность - снижение количества CD4+лимфоцитов или их прирост менее чем на 50 клеток/мкл в течение последних 12 месяцев АРВТ

## 24 недели исследования:

- 81 пациент завершил исследование
- 2 пациента выбыли сразу после скрининга (потеря связи с пациентом),
- 2 больных – вследствие невозможности или отказа следовать требованиям протокола (один после 4 недель, а второй после 12 недель терапии).

# Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 500 копий/мл в процессе терапии



# Динамика количества CD4+-лимфоцитов в процессе терапии

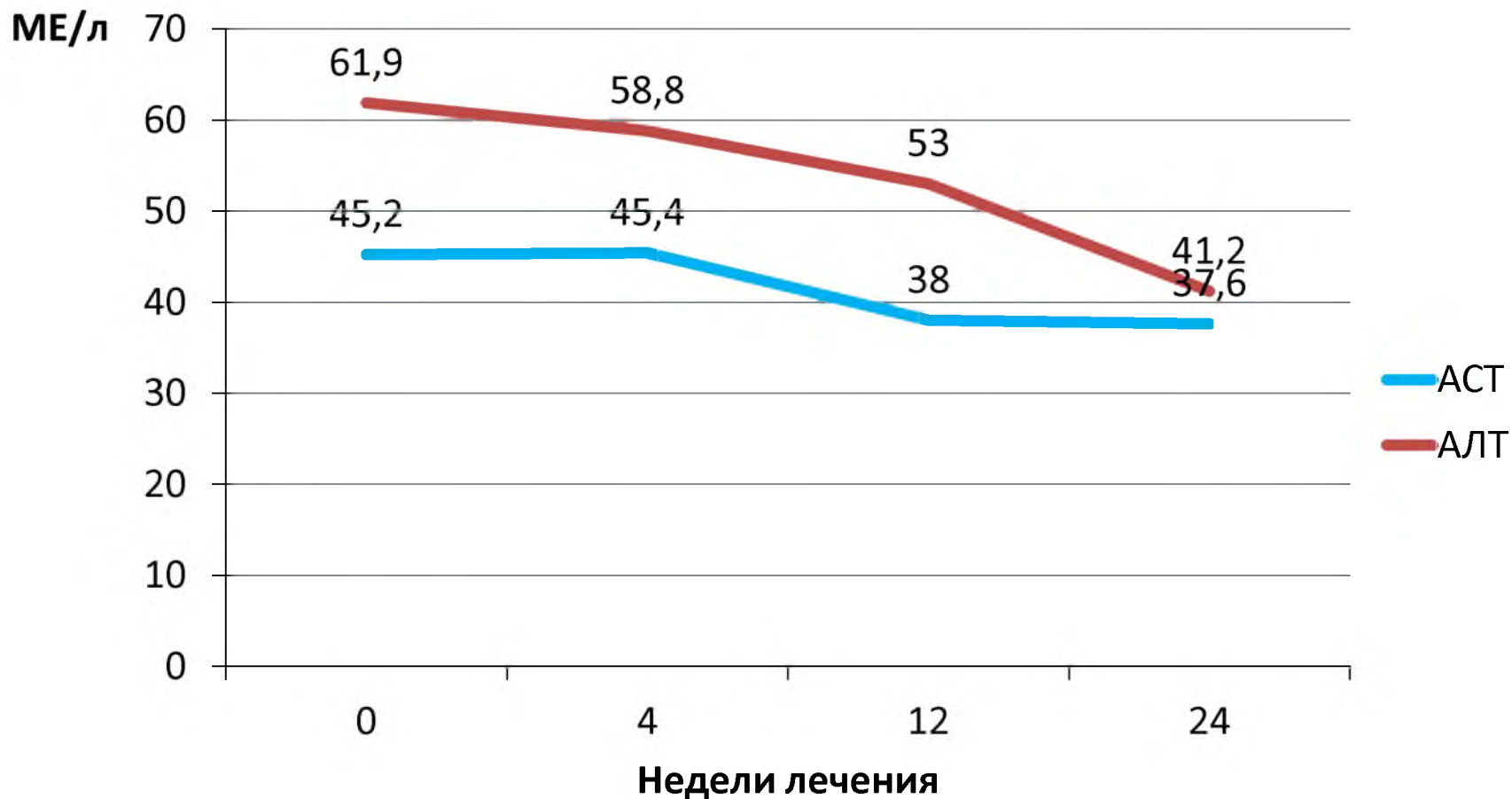
Показатели	Скрининг	Неделя 4	Неделя 12	Неделя 24
CD4+ лимфоциты (n)	n=85	n=83	n=82	n=81
CD4 abs. M±SD	338±198,8	362±179,1*	367±207,5	396±247,6**
Min-Max	51-1014	39-865	37-1310	40-1640
Median	301	350	330	371
≤200 кл/мкл (%)	27,1	21,2	20	16,5

Применяли критерий Вилкоксона для парных сравнений:

\*- p=0,02, Скрининг и Неделя 4

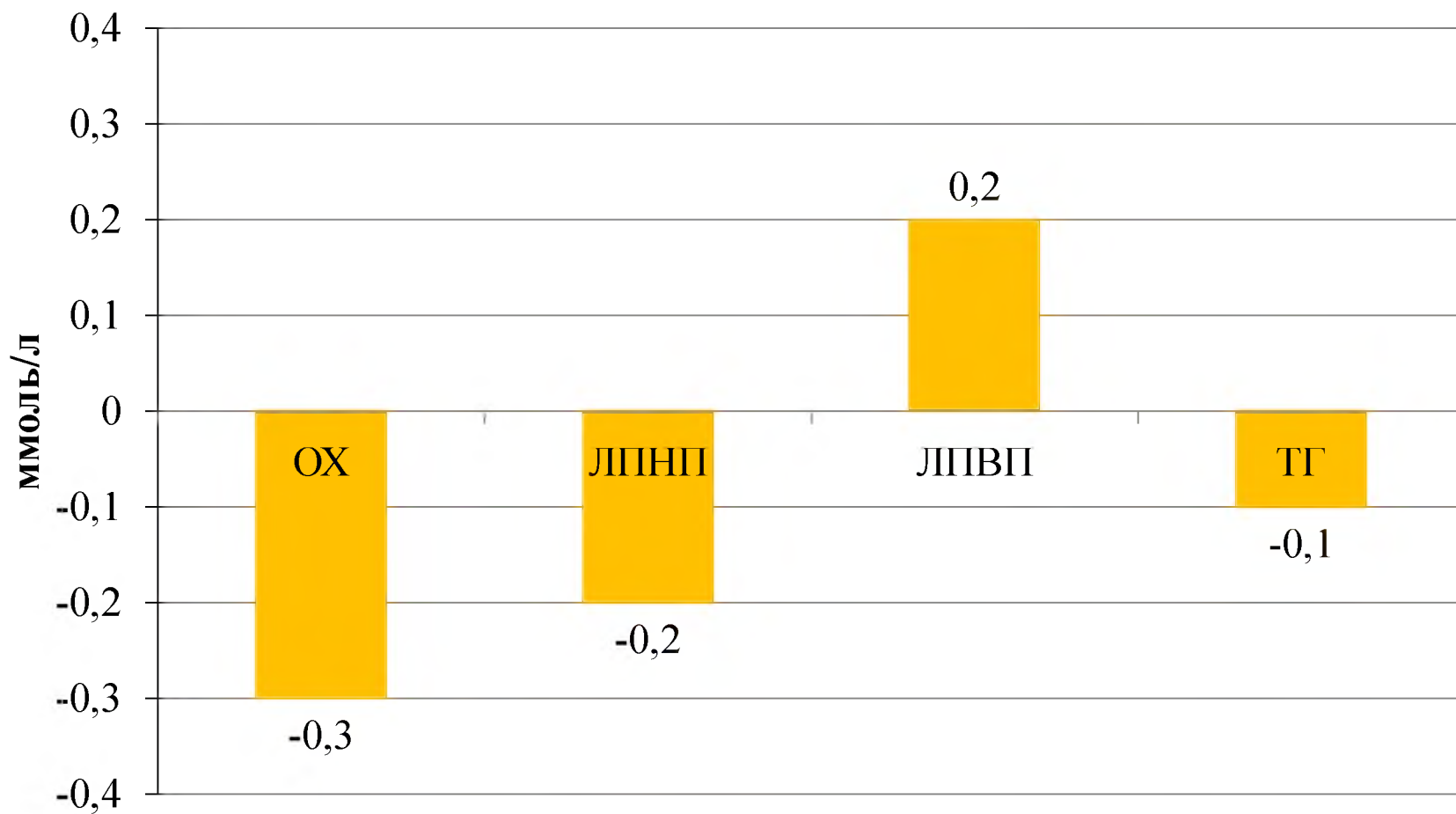
\*\* - p=0,005, Скрининг и Неделя 24

# Изменение медианы АсАТ и АлАТ в процессе терапии Ралтегравиром





# Изменение медианы показателей обмена липидов через 24 недели после изменения схемы АРВТ



# ВЫВОДЫ

- Через 24 недели после изменения схемы АРВТ у 95% больных, завершивших исследование, сохранялся неопределяемый уровень РНК ВИЧ (менее 500 копий/мл), а у 90% - менее 50 копий/мл, что свидетельствует об отсутствии влияния замены ИП или ННИОТ в схеме АРВТ на ИИ (RAL) на вирусологическую эффективность лечения у больных ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.
- Изменение схемы АРВТ у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) оказало положительный эффект на количество CD4+лимфоцитов, поскольку выявлен существенный прирост как среднего их количества, так и медианы. Кроме того, отмечено уменьшение доли больных с низким числом CD4+лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) с 27,1% до 16,5%.
- Включение в схему АРВТ препарата RAL у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) было безопасным, так как в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ или СНЯ, вследствие которых схема АРВТ была бы изменена или отменена.

# ВЫВОДЫ

- Замена ИП или ННИОТ на ИИ (RAL) в схеме АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС обусловила уменьшение частоты и степени выраженности явлений гепатотоксичности (отмечено снижение средних значений и медианы уровней АлАТ, АсАТ и общего билирубина).
- У больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) включение в схему АРВТ препарата RAL оказало положительное влияние на показатели обмена липидов крови. Зарегистрировано снижение содержания ОХ, ЛПНП и триглицеридов и повышение уровня ЛПВП.
- На основании результатов исследования ингибитор интегразы ВИЧ препарат ралтегравир может быть рекомендован для включения в состав схемы АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.