

# Антиретровирусные химиопрепараты

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

*Хабаровск, 2016*



**Что бы там  
ни было,  
НИКОГДА  
не принимайте  
жизнь  
слишком  
всерьёз -  
вам из неё  
живьём  
всё равно  
не выбраться**

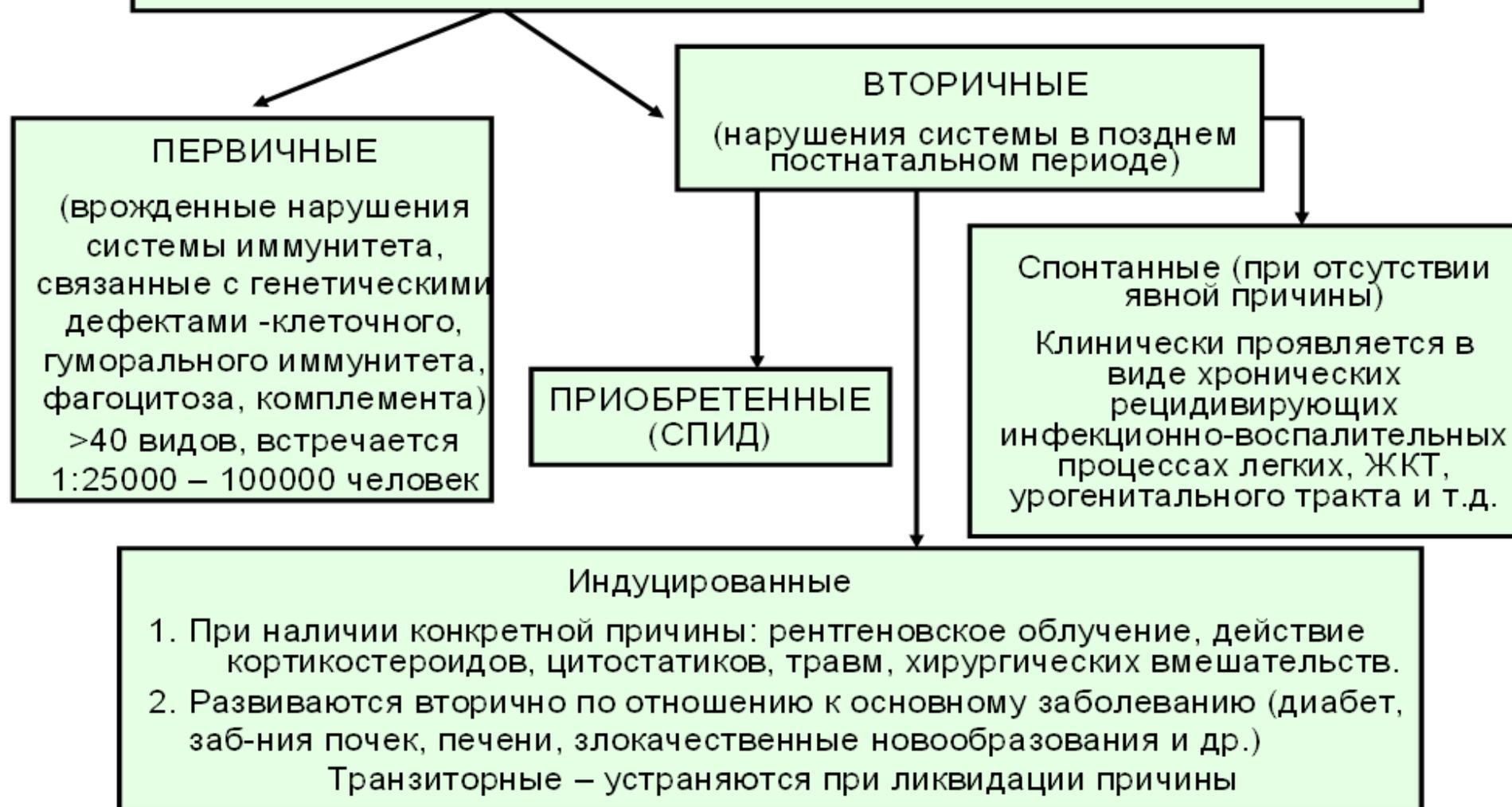
**Хаббард Кин**

# Определение иммунодефицитов

- ∅ **Имунодефициты – это снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных возбудителей и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости.**
- ∅ **Принято различать первичные и вторичные иммунодефициты**

# Классификация иммунодефицитов

снижение функциональной активности основных компонентов иммунитета, ведущие к нарушению защиты организма от инфекционных агентов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости



# ВИЧ - инфекция

# СПИД

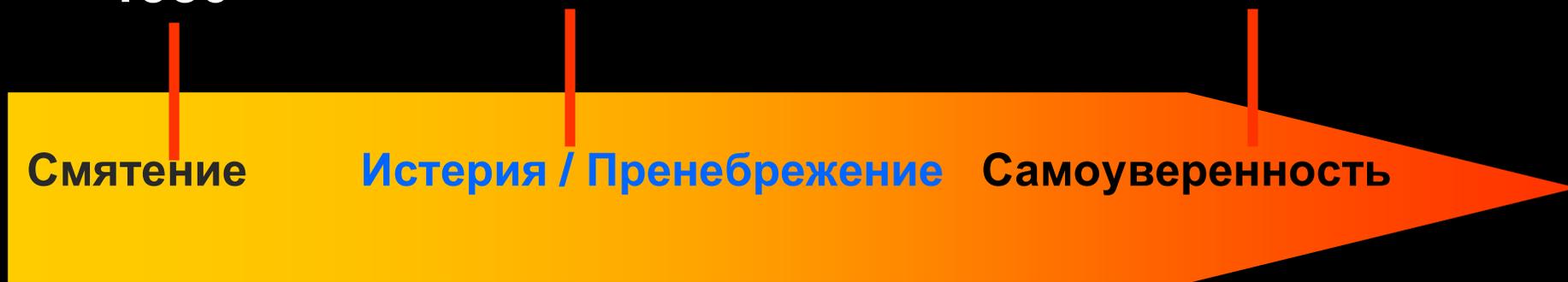
1980

Смятение

2008

Истерия / Пренебрежение

Самоуверенность

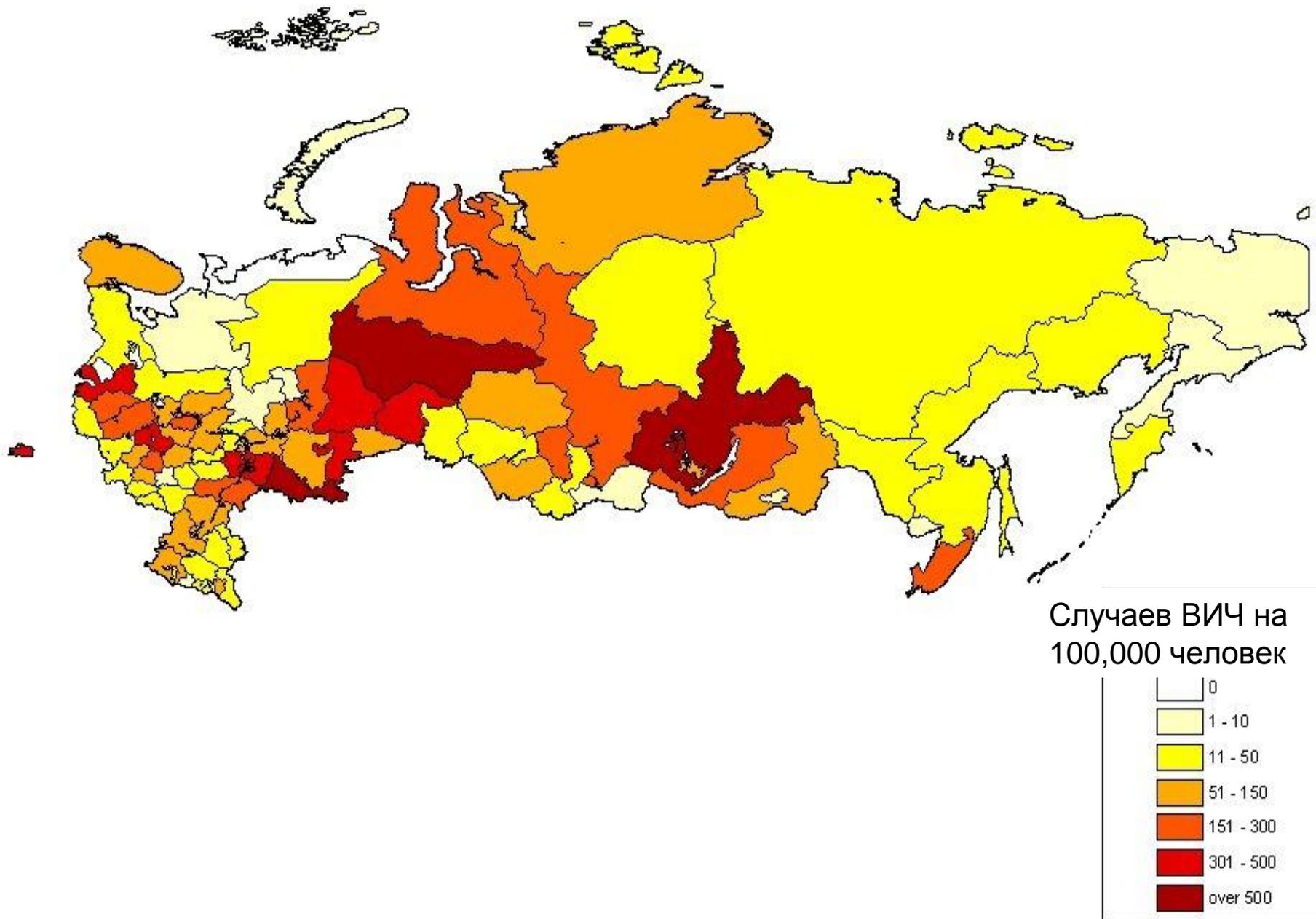


# Количество взрослых и детей, живущих с ВИЧ инфекцией, 2008



UNAIDS, 2008. Доступно на: <http://www.unaids.org>.

## Распространение ВИЧ инфекции в Российской Федерации – 31 Декабря 2003



# Жизнь с ВИЧ инфекцией во всем мире на 2008 год

UNAIDS сообщает...

Ø 33 миллионов людей, живущих с ВИЧ инфекцией

Ø 2.7 миллионов новых инфекций

Ø 2 миллиона людей умирает от СПИД ежегодно

<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008>

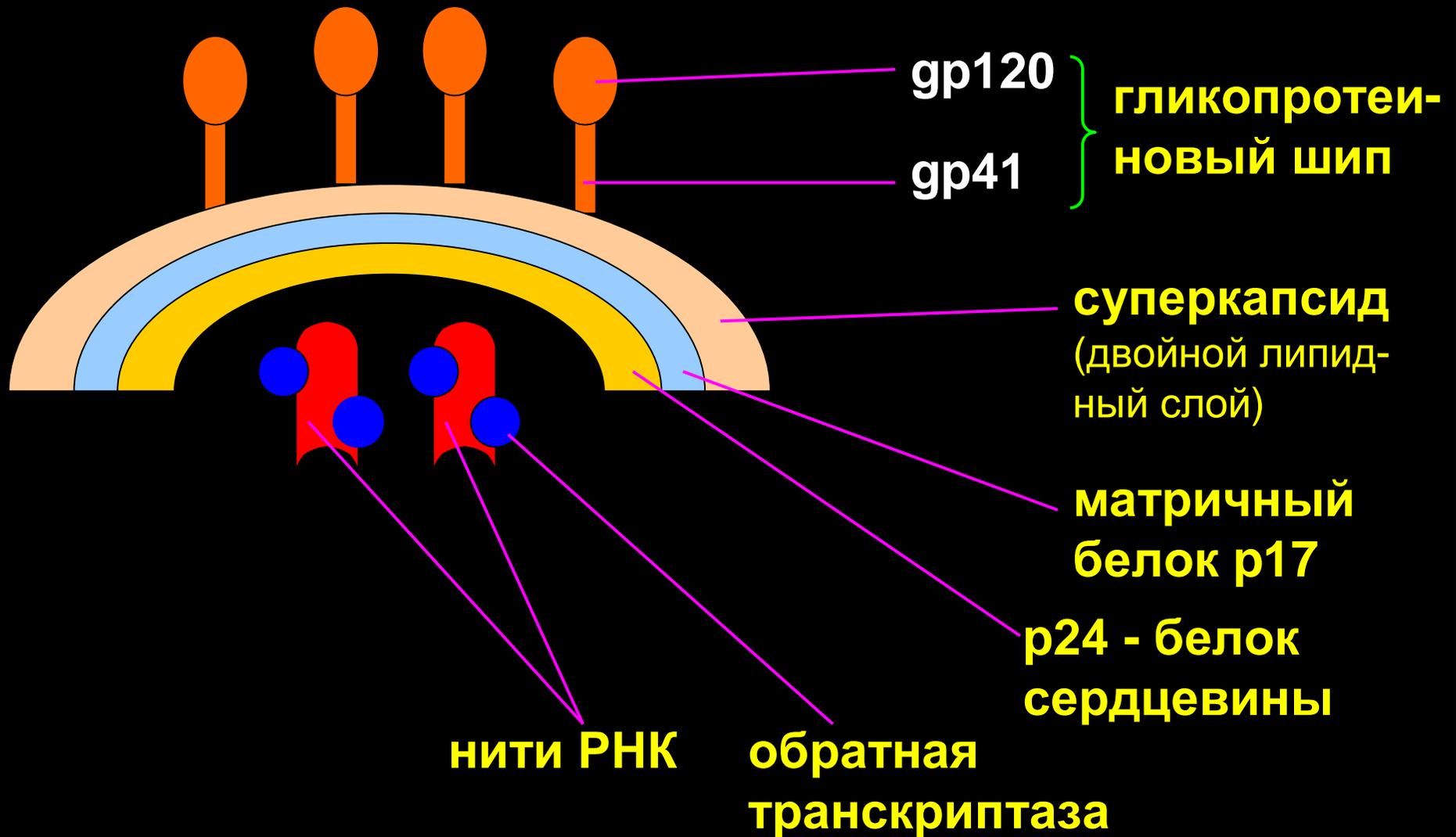
# ВИЧ инфекция

- Ø Основу составляет селективное поражение иммунокомплектных клеток с развитием прогрессирующего иммунодефицита.
- Ø ВИЧ способен проникать в любые клетки организма человека, несущие поверхностные CD4 рецепторы.
- Ø Основной мишенью вируса становятся лимфоциты, макрофаги и клетки микроглии.
- Ø При взаимодействии вируса с рецепторной системой макрофагов нарушается его «распознавание» как чужеродного антигена. Репродукция дочерней популяции ВИЧ вызывает гибель зараженной клетки. Вирусы входят в кровь и внедряются в новые функционально активные лимфоциты. Непораженные вирусом лимфоциты «прилипают» к пораженным, образуя симпласты и синцитий, их функциональная активность снижается под воздействием токсичных веществ, образующихся при гибели клеток.
- Ø Развитие иммунодефицита идет медленно и волнообразно, в течение месяцев и лет, поскольку уменьшение количества лимфоцитов сначала компенсируется продукцией новых иммунных клеток.
- Ø По мере накопления вируса в организме, поражение им все более ранних популяций клеток вплоть до первичных стволовых и истощение лимфоидной ткани прогрессирует разрушение иммунной системы, нарастает иммунодефицит с поражением всех звеньев иммунитета.

# ВИЧ инфекция

- ❌ Противовирусные АТ, синтезируемые неинфицированными лимфоцитами, проявляют сравнительно низкий аффинитет, что обусловлено свойствами АГ вируса, а также появлением АГ с измененными свойствами вследствие высокой частоты мутаций.
- ❌ Кроме того, АТ не способны связывать вирус внутри инфицированных клеток, что делает формирующиеся гуморальные иммунные реакции заведомо малоэффективными.
- ❌ Вместе с тем в крови определяют высокие уровни иммуноглобулинов всех классов (полииммуноглобулинопатия) и циркулирующих иммунных комплексов.
- ❌ Вследствие развивающегося иммунодефицита иммунная система теряет способность противодействовать не только патогенным микроорганизмам, но и условно-патогенной и даже сапрофитной флоре, ранее латентно персистировавшей в различных органах и тканях.
- ❌ Активизация условно-патогенных микроорганизмов и сапрофитов обуславливает возникновение так называемых «оппортунистических» инфекций.

# Морфология ВИЧ



## Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 2001 г.)

- ∅ 1. Стадия инкубации.
- ∅ 2. Стадия первичных проявлений  
Варианты течения:
  - А. Бессимптомная;
  - Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;
  - В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
- ∅ 3. Латентная стадия.
- ∅ 4. Стадия вторичных заболеваний
- ∅ 4А. Потеря веса менее 10 %; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы:

- ü Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ü Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ∅ 4Б. Потеря веса более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия, туберкулез легких; вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Фазы:

- ü Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ü Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ∅ 4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; внелегочный туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы:

- ü Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ü Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
- ∅ 5. Терминальная стадия.

# Стадии ВИЧ-инфекции

**1 стадия – инфицирование (инкубационный период).** 2-3 недели.

**2 стадия – острый ретровирусный синдром (стадия первичных проявлений).** от нескольких дней до 1-2 месяцев.

- ∅- резкое уменьшение количества CD4-лимфоцитов;
- ∅ высокий уровень РНК ВИЧ в плазме с последующим уменьшением до некоторого
- ∅ стабильного уровня;
- ∅- активирование цитотоксических Т-лимфоцитов.

**3 стадия – бессимптомная стадия (латентный период).** 8-10 лет.

- ∅ РНК ВИЧ – на некотором стабильном уровне;
- ∅ постепенное снижение количества CD4 Т-лимфоцитов;
- ∅ возможны поражения ЦНС.

**4 стадия – поздняя стадия ВИЧ-инфекции.** около 2,5 лет.

- ∅ появление оппортунистических заболеваний;
- ∅ прогрессирующее снижение количества CD4 Т-лимфоцитов;
- ∅ резкое увеличение количества РНК ВИЧ в плазме.

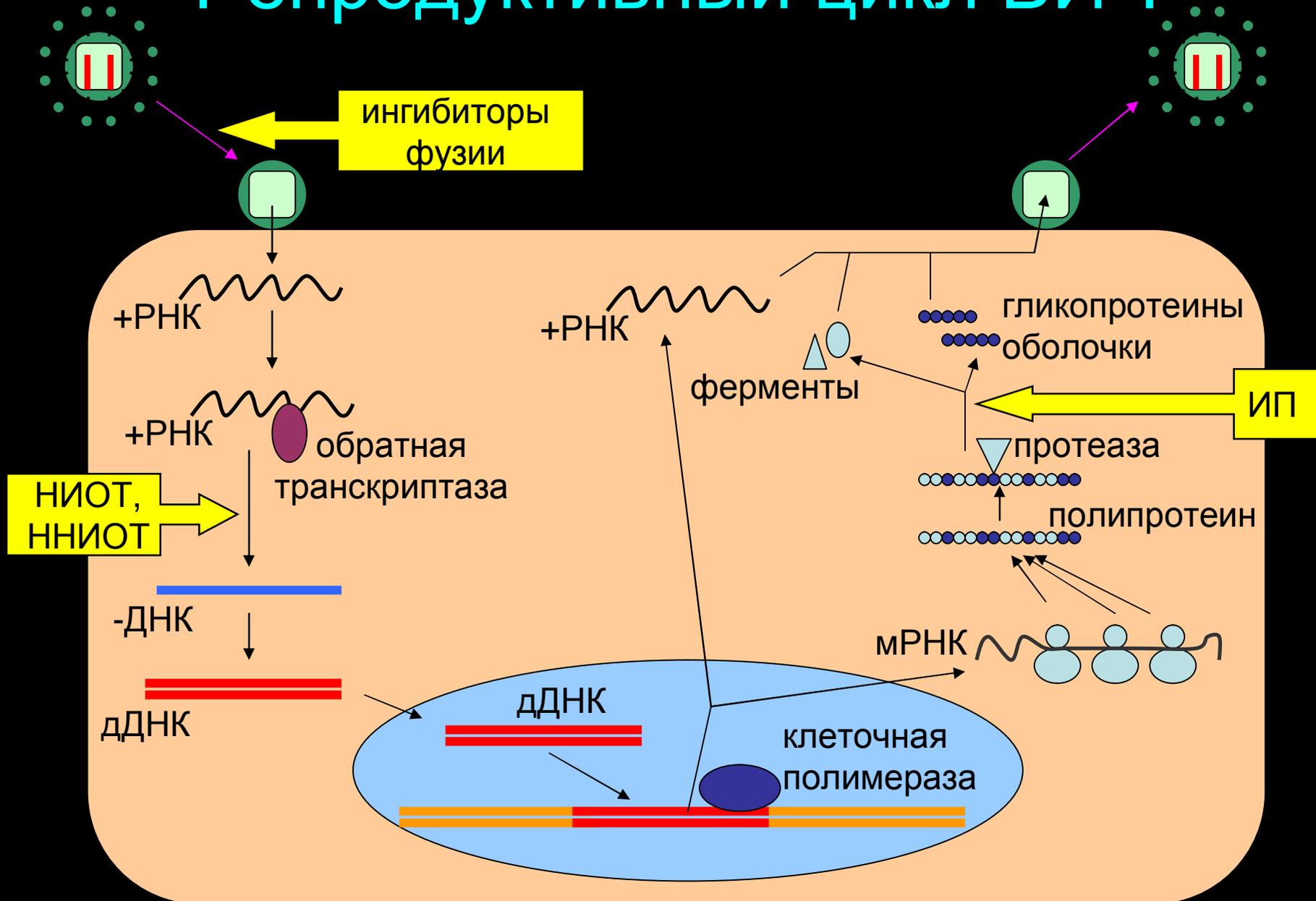
**5 стадия – СПИД.** около 1,5 лет.

- ∅ ещё меньше количество CD4 Т-лимфоцитов в крови;
- ∅ ещё больше количество РНК ВИЧ в плазме;
- ∅ резкое усиление проявлений оппортунистических заболеваний.

# Антиретровирусная терапия

- ∅ История антиретровирусной терапии (АРТ) насчитывает уже около 18 лет - первые упоминания о возможности терапии ВИЧ-инфекции зидовудином относятся к 1985 г.
- ∅ За эти годы разработаны десятки антиретровирусных препаратов (АРП), многие из которых применяются в клинике.
- ∅ С 1995 по 1998 произошел качественный скачок - появились два новых класса препаратов - ингибиторы протеазы ВИЧ и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.
- ∅ В марте 2003 года вышел на международный рынок, препарат энфувиртид, являющийся первым представителем нового класса антиретровирусных препаратов - ингибиторов слияния.
- ∅ Энфувиртид блокирует один из этапов проникновения ВИЧ в лимфоцит - слияние вирусной частицы с мембраной клетки.

# Репродуктивный цикл ВИЧ



# Классификация антиретровирусных препаратов

Ингибиторы обратной транскриптазы (ОТ)

Ингибиторы протеазы

Ингибиторы слияния

∅ Атазановир,  
∅ Ампренавир,  
∅ Индинавир,  
∅ Лопинавир и др.

∅ Т-20 (фузеон)



Нуклеозидные ингибиторы ОТ

Ненуклеозидные ингибиторы ОТ

∅ Азидотимидин  
∅ Ламивудин  
∅ Диданозин  
∅ Ставудин  
∅ Абакавир  
∅ Тенофовир и др.

∅ Невирапин,  
∅ Ифавиренц,  
∅ Делавердин

Ингибиторы интегразы,  
блокаторы рецепторов  
и другие

В стадии  
разработки

Всего: более 20 препаратов, несколько десятков препаратов находятся в стадии разработки

# Антиретровирусная терапия

- ∅ АРП являются основой этиотропной терапии ВИЧ-инфекции.
- ∅ В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции в России применяют 4 класса АРП:
  - ü Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**НИОТ**): **зидовудин (ZDV)**, ставудин (D4T), диданозин (DDL), абакавир (ABC), ламивудин (3ТС), фосфазид (ФАЗТ), тенофовир.
  - ü Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**ННИОТ**): **невирапин (NVP)**, **эфавиренц (EFP)**, **делавердин**.
  - ü Ингибиторы протеазы ВИЧ (**ИП**): **саквинавир (INV, FTV)**, **индинавир (IDV)**, **ритонавир (RTV)**, **нелфинавир (NFV)**, **ампренавир (APV)**, **лопинавир (LPV)**.
  - ü Ингибиторы слияния (**ИС**): **энфувиртид (ENF, Т-20)**.

# Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)

## Аналоги тимидина

Ø зидовудин (ZDV), ставудин (D4T), фосфазид (ФАЗТ)

## Аналог аденина

Ø диданозин (DDL)

## Аналог цитидина

Ø ламивудин (ЗТС)

## Аналог гуанина

Ø абакавир (АВС)

# Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)

## Механизм действия

- Ø В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин).
- Ø Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность.
- Ø Зидовудин превращаясь в зидовудина трифосфат имеет сходную структуру с тимидином, в результате происходит ошибочное соединение зидовудина трифосфата с обратной транскриптазой ВИЧ, происходит ингибирование последней. Нарушается в лимфоцитах репликация вирусной ДНК на матрице вирусной РНК.
- Ø НИОТ активны в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

# ЗИДОВУДИН

(механизм действия)

Зидовудин



тимидин киназа

Зидовудин монофосфат



тимидилат киназа

Зидовудин дифосфат



дифосфат киназа

Зидовудин трифосфат

# АБАКАВИР (МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ)

АБАКАВИР



АБАКАВИР МОНОФОСФАТ



КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЙ ГМФ



КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЙ ГТФ

# ЛАМИВУДИН (механизм действия)

ЛАМИВУДИН



ДЕОКСИЦИТИДИН (ДОЦ) КИНАЗА

ЛАМИВУДИН МОНОФОСФАТ



ДОЦ МОНОФОСФАТ КИНАЗА

ЛАМИВУДИН ДИФОСФАТ



ДИФОСФАТ КИНАЗА

ЛАМИВУДИН ТРИФОСФАТ

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

АБАКАВИР    ЛАМИВУДИН    ЗИДОВУДИН

БД (%)	83	80-85	60-70
$T_{1/2}$ (ч)	1.5	5-7	1.1
$T_{\text{МАКС}}$ (ч)	1.5	0.75	0.5

ПРИЕМ ПИЦЦЫ И/ИЛИ ЖИДКОСТИ (ВКЛЮЧАЯ АЛКОГОЛЬ) НЕ ИЗМЕНЯЕТ ФК

# Аналоги нуклеозидов



Зидовудин  
Диданозин  
Зальцитабин и др.

- ∅ Высокоотоксичные противовирусные средства для лечения СПИДа
- ∅ Быстро развивается резистентность вирусов иммунодефицита (в среднем через 12-18 месяцев от начала применения)

# Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ):

## Механизм действия

- ∅ ННИОТ подавляет активность ферментов вируса, препятствуют транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК и встраиванию последней в геном человека.
- ∅ ННИОТ в терапевтических концентрациях не ингибируют клеточные ДНК-полимеразы человека.
- ∅ ННИОТ могут ингибировать ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

# Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП)

## Механизм действия

- ∅ ИП блокируют активный центр протеазы ВИЧ и нарушают образование белков вирусного капсида.
- ∅ Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы.
- ∅ В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

# Калетра (лопинавир + ритановир)

∅ **Способ применения и дозы: Капсулы или раствор для приёма внутрь.**

∅ **Взрослым и подросткам**

- по 3 капс. 2 раза в сутки во время еды.

∅ **Детям**

- с площадью поверхности тела 1,3 м<sup>2</sup> и более: — по 3 капс. 2 раза в сутки во время еды

- с площадью поверхности тела менее 1,3 м<sup>2</sup> : назначают раствор для приема внутрь:

• до 0,25 м<sup>2</sup> — 0,7 мл (57,5/14,4 мг),

• до 0,5 м<sup>2</sup> — 1,4 мл (115/28,8 мг),

• до 0,75 м<sup>2</sup> — 2,2 мл (172,5/43,1 мг),

• до 1 м<sup>2</sup> — 2,9 мл (230/57,5 мг),

• до 1,25 м<sup>2</sup> — 3,6 мл (287,5/71,9 мг),

• до 1,5 м<sup>2</sup> — 4,3 мл (345/86,3 мг),

• до 1,75 м<sup>2</sup> — 5 мл (402/100,6 мг).

# Ингибиторы слияния (ИС) энфувиртид

## Механизм действия

- Ø Специфически связываясь гликопротеидом gp41 ВИЧ -1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь CD<sup>4+</sup> клеток.
- Ø Активен в отношении ВИЧ -1.

# Антиретровирусные препараты

## Нежелательные реакции АРП

- Ø Отличительная черта всех АРП - относительно высокая частота и разнообразие нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий АРП с препаратами, применяемыми для терапии оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

## Гепатотоксичность

- Ø Развитие стеатоза печени описано практически для всех классов АРП: НИОТ (ставудин, диданозин, зидовудин), ИП (ритонавир), ННИОТ (невирапин). Гепатотоксичность при назначении АРП возникает в 3-4 раза чаще у пациентов с HCV или HBV инфекцией. Среди всех АРП, наибольшей гепатотоксичностью обладает невирапин и ритонавир в высоких дозах.

## Реакции гиперчувствительности

- Ø Реакции гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных встречаются в 100 раз чаще, чем в популяции и могут развиваться на любой класс АРП, но более типичны для ННИОТ, абакавира и ампренавира. Обычно, проявляются в виде эритематозных, макулопапулезных зудящих высыпаний, в половине случаев разрешающихся самостоятельно, даже при продолжении приема препарата.
- Ø Терапия АРП должна быть прекращена в случае, если поражение распространяется на слизистые, появляются полостные элементы сыпи (пузыри, пузырьки), эксфолиации, наблюдается повышение уровня трансаминаз печени в 5 и более раз, лихорадка  $>39^{\circ}\text{C}$ , выраженный зуд.

# Антиретровирусные препараты

## Нежелательные реакции, типичные для НИОТ

### Лактоацидоз, стеатоз печени

- ∅ Наиболее часто данная реакция отмечается при применении ставудина и диданозина. Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом печени сопровождается высоким уровнем летальности. В типичных случаях пациента беспокоят повышенная усталость, тошнота, рвота, боли в животе, снижение веса, одышка, повышение уровня лактата, КФК, АЛТ и/или ЛДГ, снижение уровня бикарбонатов.

### Периферическая нейропатия

- ∅ Наиболее часто возникает при приеме зальцитабина, реже диданозина и ставудина. Возникает через 2-6 мес от начала терапии и проявляется как дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная нейропатия: парестезии, онемение, чувство жжения. Необходимо уменьшение суточной дозы или отмена терапии НИОТ.

### Гематотоксичность

- ∅ Более характерна для зидовудина, проявляется в дозозависимом угнетении функции костного мозга. Анемия, как правило, возникает на 2-4 нед., а нейтропения на 6-8 нед. от начала терапии. При развитии выраженной анемии или нейтропении зидовудин отменяют. При невозможности отмены зидовудина, возможно назначение гемопоэтических факторов роста (эритропоэтина, ГМ-КСФ).

### Панкреатит

- ∅ Развивается у 1-7% пациентов спустя 3-5 мес. от начала терапии диданозином. Риск развития коррелирует с дозой препарата и стадией заболевания, а также увеличивается при наличии в анамнезе панкреатита. При развитии панкреатита диданозин отменяют.

# Антиретровирусные препараты

Нежелательные реакции, типичные для  
ННИОТ

Нейротоксичность

- ∅ Нарушения со стороны ЦНС наиболее типичны для ифавиренца, проявляются сонливостью, головокружением, нарушением концентрации, оглушенностью, возбуждением, деперсонализацией.
- ∅ Для купирования нарушений со стороны ЦНС используют седативные препараты.

# Антиретровирусные препараты

## Нежелательные реакции, типичные для ИП

### Липодистрофия

- ∅ Возникает у 13-84% пациентов, проявляется в отложении жира преимущественно на туловище, особенно верхней части спины, шее, увеличении объема грудной клетки («центральное ожирение») и уменьшении отложения на ягодицах, конечностях, заострении черт лица, проявлении венозного рисунка на конечностях, развитии липоматоза.

### Гиперлипидемия

- ∅ Способность вызывать гиперлипидемию выявлена для всех препаратов группы ИП. При развитии гиперлипидемии рекомендуется придерживаться тактики, рекомендуемой для пациентов с дислипидемией: коррекция диеты и (или) назначение соответствующе лекарственной терапии.

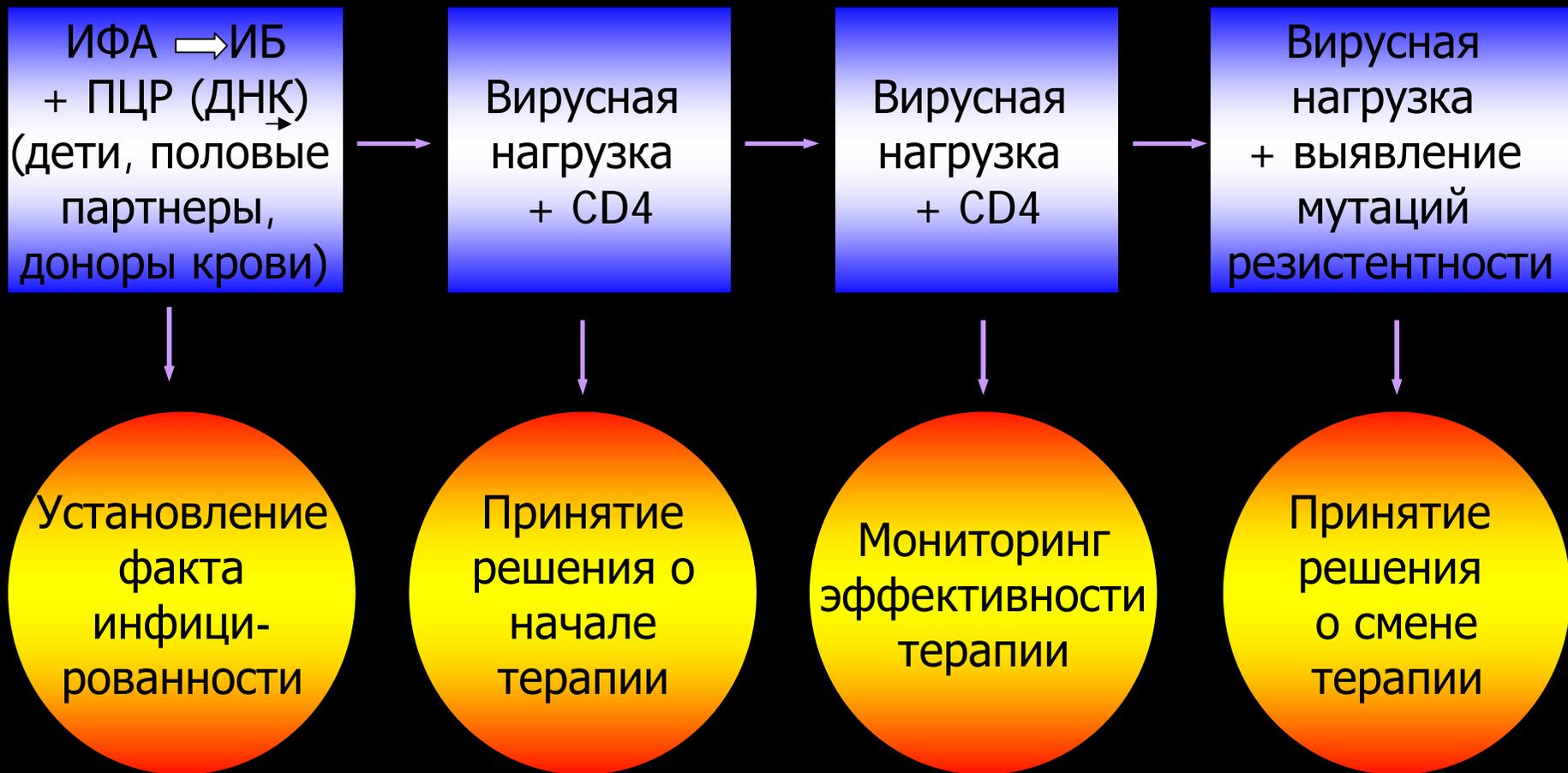
### Нежелательные реакции со стороны мочевыводящей системы

- ∅ Нефролитиаз, обусловленный плохой растворимостью, является типичной НР при применении индинавира и практически не встречается при использовании других АРП.
- ∅ Обычно развивается через 5-7 мес от начала терапии. Клиника сходна с симптомами мочекаменной болезни (боли по ходу мочеточника, гематурия).
- ∅ Терапия в остром периоде заключается в приостановке приема индинавира, внутривенном введении жидкости, назначении анальгетиков.
- ∅ В большинстве случаев возможно продолжении терапии индинавиром.
- ∅ Фактором, предотвращающим развитие камней, является употребление достаточного количества жидкости (>1,5 л в день), не содержащей кофеина и алкоголя.

# Наиболее значимые побочные эффекты препаратов класса НИОТ

Ставудин	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Периферическая полинейропатия</li><li>Ø <u>Лактоацидоз и стеатоз печени (описаны случаи фатального исхода)*1</u></li><li>Ø Липоатрофия (&gt;30% случаев)</li><li>Ø Панкреатит</li></ul>
Диданозин	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Панкреатит (описаны случаи фатального исхода)*2</li><li>Ø Периферическая полинейропатия (особенно в комбинации с d4Т)</li><li>Ø Лактоацидоз (особенно в комбинации с d4Т)</li><li>Ø Поражение сетчатки и зрительного нерва с серьезным нарушением зрения (редко)</li></ul>
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Анемия</li><li>Ø Миопатия</li><li>Ø Липоатрофия</li></ul>
Абакавир	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø РГЧ</li><li>Ø Повышение риска развития ССЗ?</li></ul>
Тенофовир*	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Тубулопатия – интерстициальный нефрит, остеопения - остеопороз</li></ul>
Ламивудин	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø Токсичность минимальна</li></ul>

# Современная тактика использования молекулярно-генетических методов в структуре лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции



# ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

- Ø Основным принципом подхода к лечению больных ВИЧ-инфекцией - пожизненное применение антиретровирусных препаратов.
- Ø Применение в течение последних 6 лет высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило в значительной степени уменьшить частоту развития наиболее тяжелых вторичных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, атипичный микобактериоз, пневмоцистная пневмония и др.), что привело к снижению смертности от СПИДа в 7-8 раз.

# Показания для назначения АРТ

## Взрослые и подростки

- ∅ Наличие симптомов иммунодефицита (СПИД), содержание CD4-лимфоцитов  $< 200$ /мкл при наличии или отсутствии клиники СПИДа.
- ∅ АРТ также показана пациентам с острой ВИЧ-инфекцией при наличии выраженной клинической симптоматики (мононуклеозоподобный синдром, лихорадочный период  $> 14$  дней, развитие вторичных заболеваний).
- ∅ При отсутствии клинических проявлений необходимость назначения АРТ зависит как от количества CD4-лимфоцитов и концентрации РНК ВИЧ.

# Показания для назначения АРТ

## Дети

- ∅ АРТ у детей лечение проводится в следующих случаях:
- ∅ Наличие клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией;
- ∅ Умеренная или выраженная иммуносупрессия (категория II,III) - снижение абсолютного или относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов.
- ∅ Детям старше 1 года с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и нормальным содержанием CD4-клеток, АРТ может быть отложена, если риск прогрессирования заболевания низкий. Необходим регулярный контроль уровня РНК ВИЧ, содержания CD4-клеток и клинического состояния. АРТ начинают в следующих случаях:
  - ü Высокая концентрация РНК ВИЧ или ее нарастание;
  - ü Быстрое снижение абсолютного или относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов до уровня умеренного иммунодефицита (категория 2);
  - ü Развитие симптомов иммунодефицита.

## Показания для начала АРТ у взрослых и подростков с хронической ВИЧ-инфекцией

Клиника СПИДа	Количество CD4 <sup>+</sup> клеток	Уровень РНК ВИЧ (ПЦР), копий/мл	Рекомендации
Есть	Любое	Любой	Лечение
Нет	< 200/мм <sup>3</sup>	Любой	Лечение
Нет	> 200/мм <sup>3</sup>	> 20 000	Лечение
	< 350/мм <sup>3</sup>	< 20 000	Наблюдение
Нет	> 350/мм <sup>3</sup>	> 55 000	Лечение
		< 55 000	Наблюдение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии II-III (классификация ВОЗ) при невозможности оценить количество CD4 клеток, ВОЗ рекомендует исходить из общего количества лимфоцитов и начинать терапию при концентрации клеток менее 1200 на 1 мм<sup>3</sup>.

# Рекомендации EACS - Европейского клинического общества по СПИДу (пересмотрены в ноябре 2008 г.)

## Первая линия терапии

Схемы	А	В	Примечание
Предпочтительные	<p><u>ННИОТ:</u> EFV<sup>1</sup> NVP<sup>4</sup></p> <p><u>или усиленные ритонавиром</u> <u>ИП:</u> FVP/r LPV/r** SQV/r ATV/r</p>	<p>ABC/ЗТС<sup>2-3 (*)</sup> TDF/FTC</p>	<p>ABC/ЗТС = Кивекса TDF/FTC = Трувада<sup>§</sup> FVP/r: 700/100 мг 2 р/сут или 1400/200 мг 1 р/сут LPV/r: 400/100 мг 2 р/сут или 800/200 мг 1 р/сут SQV/r: 1000/100 мг 2 р/сут или 1500/100 мг 1 р/сут или 2000/100 мг 1 р/сут</p>
Альтернативные	<p>DRV/r<sup>5</sup></p>	<p>ZDV/ЗТС<sup>6</sup> ddl+ЗТС или FTC<sup>6§</sup></p>	<p>ZDV/ЗТС = Комбивир</p>

§Препарат в РФ не зарегистрирован

\*С осторожностью применять у пациентов с исходно высоким кардио-васкулярным риском и/или у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

Объяснения др. цифровых обозначений представлены в комментариях к слайду

# Рекомендации IAS-USA – Международного общества по СПИДу для США (пересмотрены в июле 2008 г.)

Рекомендуемые режимы для ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ		
НИОТ	ННИОТ	ИП/р
TDF/FTC* или ABC‡/ЗТС**	EFV	FPV/r 1-2 р/д с rtv 200 или 100 мг LPV/r табл. 1-2 р/д ATV/r 1 р/д DRV/r 1 р/д*** SQV/r 2 р/д

\*Препарат не зарегистрирован в РФ

\*\*ЗТС или FTC

\*\*\*Показание в процессе регистрации в РФ

‡С осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития ССЗ и у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

# Рекомендации DHHS – Департамента по здравоохранению и социальному развитию США (пересмотрены в ноябре 2008 г.)

## Первая линия терапии

Схемы	Основа из НИОТ	ИП	ННИОТ
<b>Предпочтительные</b>	<b>TDF/FTC (Трувада*)</b>	<b>ATV/r 1 р/д DRV/r 1 р/д*** FPV/r 2 р/д LPV/r 1 или 2 р/д</b>	<b>EFV</b>
<b>Альтернативные</b>	<b>ABC/ЗТС (Кивекса**) ddl + ЗТС (или FTC*) ZDV/ЗТС (Комбивир)</b>	<b>ATV 1 р/д FPV/r 1 р/д или FPV 2 р/д SQV/r 2 р/д</b>	<b>NVP</b>

\*Препарат в РФ не зарегистрирован

\*\*Рекомендован у пациентов с негативным результатом теста на HLA-B\*5701  
С осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития ССЗ и у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

\*\*\*Показание в процессе регистрации в РФ

# Изменение режима терапии

Основными причинами, приводящими к изменению АРТ, являются:

- ∅ Вирусологическая неэффективность,
- ∅ Токсичность,
- ∅ Непереносимость,
- ∅ Низкая комплаентность,
- ∅ Беременность.

# Показания к назначению тестов на резистентность ВИЧ

## Перед началом АРВ-терапии

- ∅ В период острой инфекции, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВ-терапией.
- ∅ В остальных случаях острой инфекции проведение исследования до начала АРВ-терапии не рекомендуется до тех пор, пока уровень первичной резистентности в регионе не достигнет 5%.

## В процессе АРВ-терапии

- ∅ В случае неэффективности АРВ-терапии, если нет других явных причин неэффективности терапии (нарушение приема АРВ-препаратов, нарушение всасывания препаратов).

## Вирусологические критерии мало- или неэффективной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

- ∅ Субоптимальное снижение вирусной нагрузки после начала лечения:
  - ü снижение вирусной нагрузки через 4 недели лечения менее чем на 0,5-0,75 lg;
  - ü снижение вирусной нагрузки через 8 недель лечения менее чем на 1 lg;
  - ü вирусная нагрузка не снизилась до недетектируемого уровня к 4-6 месяцу лечения.
- ∅ Выявление РНК ВИЧ после исходной супрессии до недетектируемого уровня.
- ∅ Достоверное увеличение вирусной нагрузки (>0,5 lg).

# ВЫСОКОАКТИВНАЯ АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

- ∅ Внедрение в клиническую практику трехкомпонентной АРТ (2 НИОТ и 1 ИП или ННИОТ), позволило добиться снижения вирусной нагрузки ниже уровня определения, а также повышения количества CD4-лимфоцитов у большинства пациентов.
- ∅ При этом снижается частота развития ЦМВ-ретинитов, пневмоцистной пневмонии, микобактериальной инфекции, а также обратное развитие элементов саркомы Капоши.
- ∅ Схема ВААРТ может включать: три препарата из группы НИОТ, два НИОТ + один или два препарата из группы ИП, два НИОТ + один ННИОТ, НИОТ + ННИОТ + ИП. В качестве схем стартового режима ВААРТ рекомендуется применение 3 НИОТ, 2 НИОТ + ИП или ННИОТ.

# Рекомендуемые схемы ВААРТ

(выбирается одна строчка из колонки А и одна строчка из колонки В)

	Колонка А	Колонка В
<b>ВААРТ выбора</b>	Индинавир Ифавиренц Нелфинавир Ритонавир + Индинавир Ритонавир + Саквинавир	Зидовудин + Диданозин Зидовудин + Ламивудин Диданозин + Ламивудин Ставудин + Диданозин Ставудин + Ламивудин
<b>Альтернативные режимы</b>	Абакавир Ампренавир Невирапин Нелфинавир + Саквинавир Ритонавир Саквинавир	Зидовудин + Зальцитабин

# Оценка эффективности ВААРТ

- Ø **Эффективность ВААРТ** оценивается по изменению клинического состояния пациента, количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки.
- Ø **О неэффективности ВААРТ** свидетельствует появление РНК ВИЧ после его отсутствия у ранее не леченых пациентов или повышение уровня вирусной нагрузки по сравнению с наименьшим уровнем, **если пациенты ранее получали АРТ.**
- Ø **При наличии клинических или лабораторных признаков неэффективности ВААРТ** показано изменение лечебной схемы.

# Тактика изменения режима АРТ в разных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Подходы к выбору АРТ
Вирусологическая неэффективность	Исследование на резистентность ВИЧ, выбор АРТ исходя из данных исследования
Токсичность, серьезные нежелательные реакции	Выявить препарат, ответственный за развитие нежелательных реакций. Заменить на другой подходящий АРТ с соответствующей активностью или уменьшить дозу препарата или временно отменить препарат <sup>1</sup> .
Низкая комплаентность	Подобрать новый режим с меньшей кратностью приема препарата, лучшей переносимостью
Беременность	Избегать назначения ифавиренца и комбинации ставудин + диданозин. Предпочтительнее терапия зидовудином.

# Беременность и ВИЧ

## Вертикальная передача ВИЧ инфекции

- ∅ **Средняя частота вертикальной передачи ВИЧ инфекции в отсутствии профилактической терапии 25%.**
- ∅ **Передачи может произойти во время беременности, родов или в послеродовой период через материнское молоко.**
- ∅ **Однако, от 2/3 до 3/4 передач, судя по всему, случается во время родов или близко к интранатальному периоду.**

## Факторы, потенциально влияющие на частоту ВИЧ передачи

∅ **Грудное вскармливание** - увеличивает риск передачи на 5 - 20%.

# Режимы профилактики ZDV

<b>До родов</b>	Назначьте на 14-34 неделе гестации и продолжайте терапию в течение всей беременности : <ul style="list-style-type: none"><li>Ø ZDV 100 мг 5 раз в день</li><li>Ø ZDV 200 мг 3 раза в день</li><li>Ø ZDV 300 мг 2 раза в день</li></ul>
<b>Во время родов</b>	Во время родов, ZDV 2 мг /кг в/в в течение 1 часа, затем постоянное вливание 1 мг/кг/час в/в до рождения ребенка
<b>После родов</b>	Пероральное назначение ZDV новорожденному (ZDV сироп 2 мг/кг каждые 6 часов) в течение первых 6 недель жизни, начиная с 8-12 часов жизни.

## Использование антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин

- ∅ **Efavirenz** - в силу тератогенности должен избегаться во время беременности (особенно раннего срока) и у женщин с большой вероятностью беременности.
- ∅ **Amprenavir** - пероральный раствор содержит большое количество пропиленгликоля, который плохо метаболизируется беременными женщинами и детьми в возрасте до 4 лет; пероральный раствор противопоказан беременным женщинам и детям до 4 лет.

## Использование антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин

- ∅ Nevirapine - у женщин, особенно с количеством CD4<sup>+</sup> > 250 клеток/мкл, повышен риск симптоматической гепатотоксичности;
- ∅ если кол-во CD4<sup>+</sup> > 250 у матери, nevirapine должен использоваться только в том случае, когда преимущества назначения значительно превышают риск.

## Общие принципы ART во время беременности

- ∅ Если женщина на момент зачатия уже принимает режим ART без ZDV, ZDV должен быть добавлен после 14 недель гестации, если это возможно.
- ∅ ZDV рекомендует во время родов и для новорожденных вне зависимости от дородового ART режима.

## Способ родоразрешения

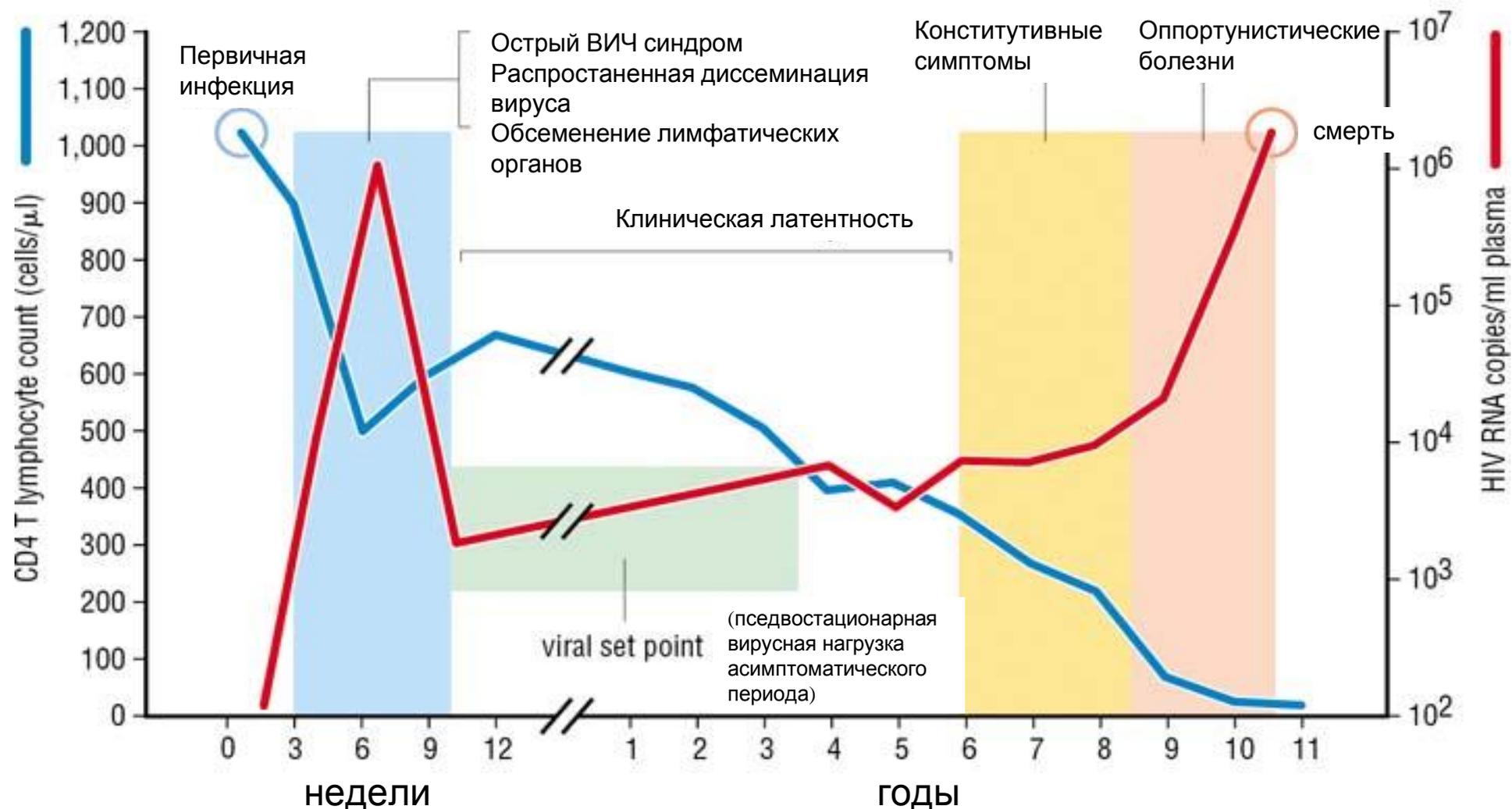
- ∅ Кесарево сечение, проведенное до начала родовой деятельности и/или разрыва мембран, снижает риск перинатальной передачи на 55% - 80% в отсутствии АРТ профилактики и с использованием только ZDV.
- ∅ Кесарево сечение сопряжено с незначительным увеличением риска осложнений среди ВИЧ+ пациентов по сравнению с ВИЧ - женщинами.

## Способ родоразрешения

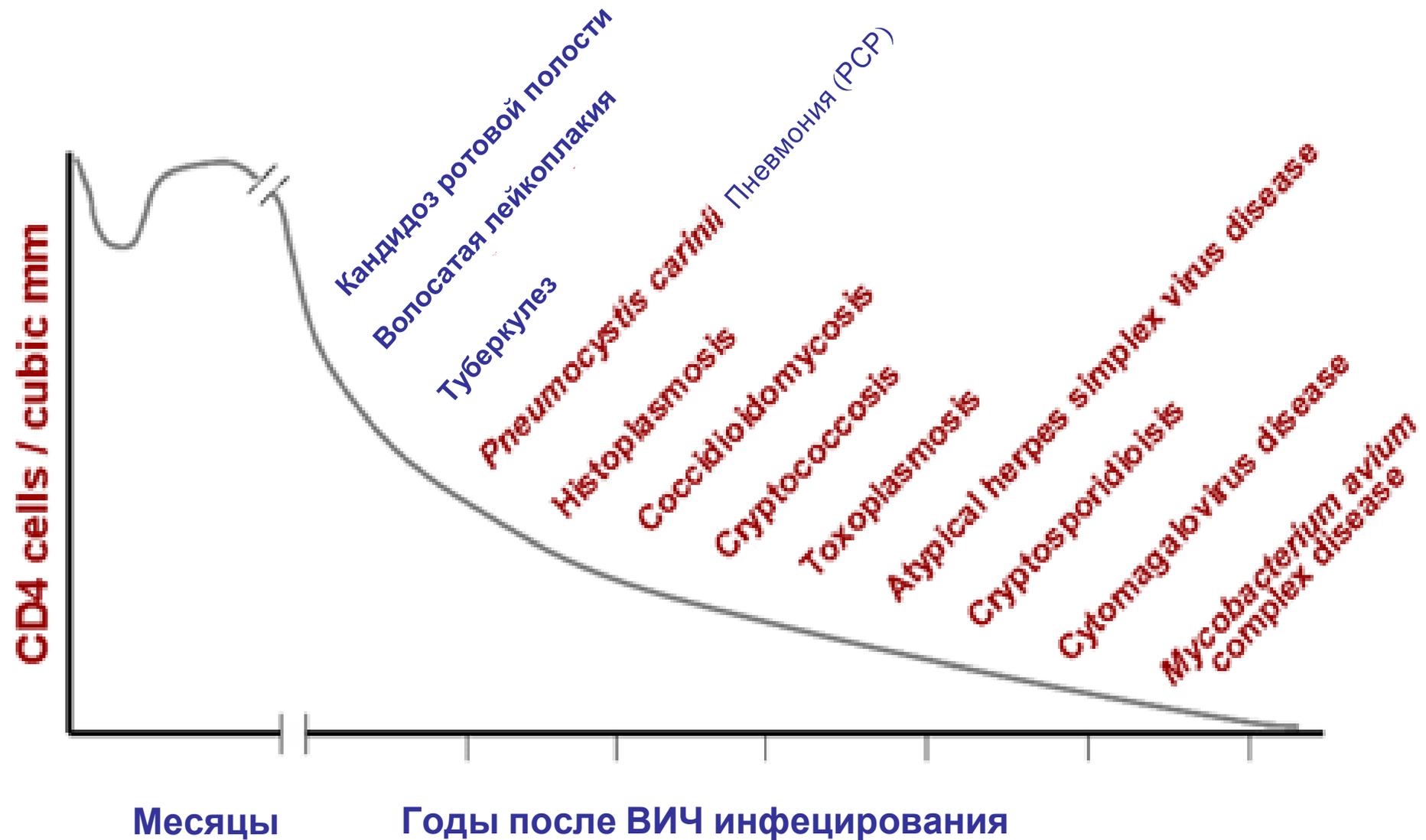
- ∅ **Запланированное Кесарево сечение в 38 недель рекомендуется в следующих случаях:**
  - ü **ВИЧ РНК > 1000/мл вне зависимости от АРТ терапии.**
  - ü **Женщины с неизвестной вирусной нагрузкой, не принимающие ни АРТ, ни отдельно ZDV.**
- ∅ **Кесарево сечение вряд ли дополнительно снизит риск перинатальной передачи, если ВИЧ РНК < 1000/мл у матерей, получающих АРТ.**

# **Оппортунистические инфекции у пациентов с ВИЧ**

From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**  
by DeFranco, Locksley and Robertson



# Обычное развитие ВИЧ-1 инфекции



## Оппортунистические инфекции

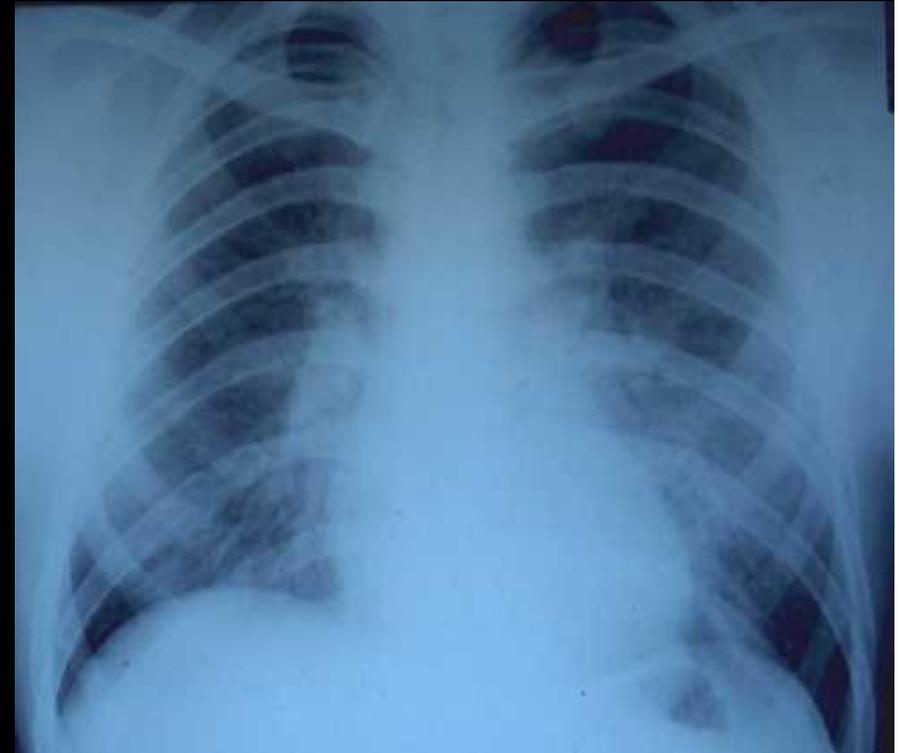
- ∅ Риск часто коррелирует с количеством CD4 лимфоцитов
- ∅ Некоторые больше ассоциированы с эпидемиологическими факторами

# *Pneumocystis jirovecii* Пневмония (РСР)

- ∅ Ранее известная как *Pneumocystis carinii*
- ∅ Симптомы: подострое начало одышки, сухой кашель, лихорадка, потеря веса,  $CD4 < 200$ , отсутствие профилактической АМТ

## Диагностика:

- ∅ снижение насыщения кислородом при физической нагрузке,
- ∅ повышение ЛДГ (достаточно чувствительно),
- ∅ R-ОГК варьирует (диффузные интерстициальные инфильтраты, нормальный, фокальные инфильтраты, выпоты, кавитации, пневмоторакс),
- ∅ образцы мокроты / бронхоальвеолярного лаважа / биопсии для иммунофлуоресцентной окраски

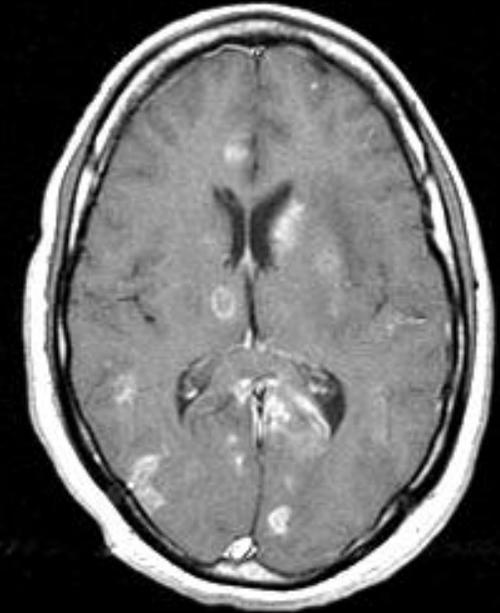


# *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia (PCP)

- ∅ Лечение: Trimethoprim-sulfamethoxazole (15мг/кг/день TMP, разделенный на три дозы, в течение 21 дней) предпочтительный препарат
- ∅ В легких и средней тяжести случаях может использоваться пероральный TMP/SMX (2DS табл 3 раза в день). В/в введение предпочтительно в тяжелых случаях.
- ∅ Стероиды рекомендованы при  $PaO_2 < 70$  (Prednisone 40мг 2 раза в день x 5 дней, 40мг 1 раз в день x 5 дней, затем 20мг 1 раз в день x 11 дней)
- ∅ Альтернативы для пациентов с аллергией на СА ЛП
  - ∅ Dapsone + TMP, clinda + primaquine, atovaquone, в/в pentamidine (Побочные эффекты: гипогликемия, гипотензия, гипокальцемиа, подавление костного мозга)
- ∅ Назначение терапии может изначально привести к ухудшению клинической картины за счет разрушения организма возбудителя и повышенной воспалительной реакции

# Токсоплазмоз

- ∅ Симптомы: обычно энцефалит с лихорадкой, головной болью, помутнением сознания. Часто фокальные неврологические нарушения, эпилептические припадки у трети пациентов,  $CD4 < 100$
- ∅ Диагностика:
- ∅ специфические IgG антитела против *T. gondii* присутствуют всегда, т.к. это реактивация латентной инфекции, а не новое заражение.
- ∅ Визуализация (МРТ лучше, чем КТ) показывает множественные, билатеральные очагово-усиливающиеся поражения.
- ∅ Большинство получают терапию эмпирически в течение 2 недель – ответ на терапию (клинический или МРТ) подтверждает диагноз, отсутствие ответа должно сопровождаться биопсией или исследованием ЦСЖ (цереброспинальной жидкости) на наличие ВЭБ (вирус Эпштейна-Барра) методом ПЦР.



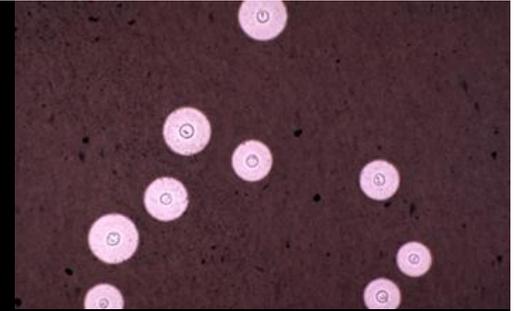
# Токсоплазмоз

- ∅ Лечение: pyramethamine + sulfadiazine + leucovorin (можно назначить clindamycin, atovaquone, azithromycin вместо sulfadiazine у пациентов с аллергией на сульфаниламидные препараты)
- ∅ Первичная профилактика (CD4<100): TMP-SMX или dapsonе + pyrimethamine + leucovorin
- ∅ Вторичная профилактика: pyrimethamine + sulfadiazine + leucovorin

# Первичная лимфома ЦНС

- ∅ Вызывается вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ), CD4 <100
- ∅ Симптомы: головная боль, помутнением сознания, эпилептические припадки, фокальные неврологические нарушения.
- ∅ МРТ/КТ: контрастно-усиливающееся сплошное поражение/я часто с нерегулярными краями и значительным массовым эффектом.
- ∅ Анализ ЦСЖ нормальный в 20-30% случаев, но может наблюдаться незначительное увеличение уровня белка и/или незначительный мононуклеарный плеоцитоз.
- ∅ ДД: Токсоплазмоз, цитомегаловирус (ЦМВ), прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).
- ∅ Диагностика: SPECT scan, анализ ЦСЖ на ВЭБ методом ПЦР, биопсия мозга.
- ∅ Лечение: ХРТ +/- внутриболочковая или системная химиотерапия. Плохой прогноз.

# Криптококковая инфекция



- Ø Симптомы: ЦНС – наиболее частое место поражения (90%). Лихорадка, головная боль (часто подострая), тошнота, рвота, недомогание, поражения нервной системы, ригидность затылочных мышц, CD4 обычно <100.

Диагностика:

- Ø КТ/МРТ может выявить увеличение ВЧД (внутричерепное давление) и/или усиление сигнала в области менингий.
- Ø Анализ ЦСЖ нормальный в 20% случаев, в других случаях – увеличение белка, незначительный мононуклеарный плеоцитоз (низкое кол-во лимфоцитов – плохой прогностический признак), низкое содержание глюкозы.
- Ø Окраска Китайской тушью (India ink) положительна в 60-80%, посев на культуру положительный в 95-100%.
- Ø Анализ ЦСЖ на криптококковый антиген ~100% чувствительный, антиген в сыворотке ~95%.

# Криптококковая инфекция

Лечение:

∅ Amphotericin + Flucytosine предпочтительный начальный режим в течение > 2 недель. Можно завершить лечение назначением fluconazole (от 400 до 800 мг/день) на протяжении 8 недель с последующей терапией fluconazole в низких дозах (200 мг/день) для хронического подавления

Профилактика:

∅ первичная не рекомендована, вторичная – с использованием fluconazole

# Mycobacterium avium Комплекс

- ∅ Проявления: неспецифическая лихорадка с потерей веса, ЛАД, усталость, потение по ночам, анемия (инфильтрация костного мозга) у пациентов с CD4<50-75
  - ü Локализованная лимфаденопатия (ЛАД) (особенно внутрибрюшных лимф. узлов, что должно быть дифференцировано с лимфомой)
  - ü Синдром иммунного восстановления (Immune reconstitution syndrome) может наблюдаться после начала АРТ, появляющийся ухудшением ЛАД и др. ...
  - ü Редко проявляется как легочная болезнь у ВИЧ пациентов (в отличие от других групп больных, где поражение легких является наиболее частым проявлением)
- ∅ Диагностика: посев крови на микобактериальную культуру обычно положительный. Окраска и культура образцов лимф. узлов, костного мозга, других вовлеченных областей могут быть полезными в некоторых случаях. Эмпирическое лечение часто назначается до результатов посева на культуру.

# Mycobacterium avium Комплекс

Лечение:

- ∅ Требуется комбинированный режим с использованием нескольких препаратов Clarithromycin (или azithromycin) + ethambutol
- ∅ Побочные эффекты: Ethambutol- оптический неврит с потерей красно-зеленого цветовосприятия (более часто при дозах >15мг/кг/день)

Профилактика:

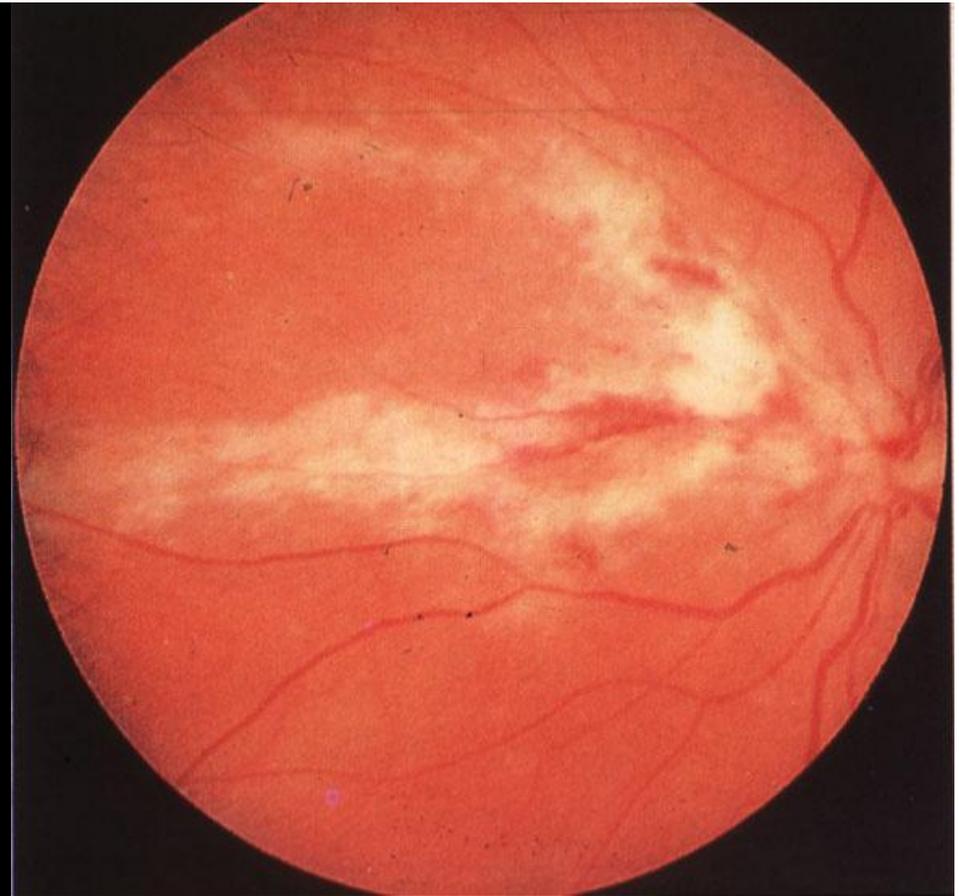
- ü Первичная- azithromycin 1200 мг в неделю или clarithromycin 500 мг 2 раза в день
- ü Вторичная- clarithro/azithro + ethambutol (можно отменить при адекватном росте кол-ва CD4 в ответ на АРТ)

# Цитомегаловирус

∅ **Может проявляться по-разному:**

**Ретинит:**

- ∅ **наиболее частая серьезная ЦМВ инфекция у пациентов со СПИДом.**
- ∅ **Осмотр глазного дна выявляет рыхлые белые инфильтраты с областями кровоподтеков (“кетчуп и майонез”).**
- ∅ **Часто одностороннее поражение при поступлении.**
- ∅ **Отсутствие лечение приводит к полному разрушению сетчатки.**



# Цитомегаловирус (ЦМВ)

- ∅ Поражения ЖКТ (желудочно-кишечный тракт): может вовлекать любой отдел ЖКТ, наиболее часто поражает пищевод и толстую кишку с язвами пищевода (болезненные), геморрагиями, диареей, колитом, прободением.
- ∅ Энцефалит: внезапная спутанность сознания, летаргия, развитие притупленной болевой чувствительности, недостаточность функции ЦНС.
- ∅ Полирадикулопатии: боль в ногах/парестезии, которые могут прогрессировать до слабости и вялых параличей.

# Цитомегаловирус (ЦМВ)

## Лечение:

- ∅ Ретинит - имплантант, содержащий ganciclovir, с в/в ganciclovir or, пероральным valganciclovir, в/в foscarnet, в/в cidofovir— даются 21 - 28 дней, затем вторичная профилактика пероральным valganciclovir
- ∅ Колит или эзофагит - в/в ganciclovir предпочтителен, но также может использоваться пероральный valganciclovir, если всасывание из ЖКТ не нарушено.
- ∅ Энцефалит - обдумайте назначение комбинированной терапии с в/в ganciclovir и в/в foscarnet

# Прогрессирующая Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

- ∅ Вызывается вирусом JC, человеческий полиомавирус.
- ∅ Необычно при  $CD4 > 100$ .
- ∅ Поражает олигодендроциты, что приводит к снижению продукции миелина.
- ∅ Проявления: афазия, атаксия, нарушение функций черепных нервов, двигательные/чувствительные расстройства, нарушения зрительных полей.
- ∅ Может приводить к смерти в течение 2-6 месяцев.



## Прогрессирующая Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

- ∅ МРТ - более чувствительный метод, чем КТ: неусиливающиеся поражения с нарушениями повышенной интенсивностью T2 в области белого вещества мозга.
- ∅ Определяющий метод диагностики: детектирование вируса JC методом ПЦР в образце ЦСЖ или биопсия мозга.

Лечение:

- ∅ антиретровирусная терапия для восстановления иммунитета.

# Саркома Капоши (СК)

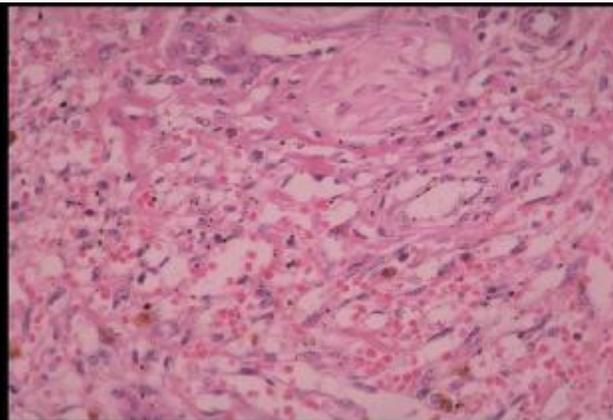
- ∅ У ВИЧ пациентов идет под названием “эпидемическая СК” или “СПИД-ассоциированная СК” (в сравнении с “классической” СК, наблюдаемой у пожилых мужчин в Восточной Европе и Средиземноморье и “эндемической СК”, наблюдаемой в Африке независимо от ВИЧ).
- ∅ Вызывается вирусом герпеса человека 8 (ВГЧ-8).



# Саркома Капоши (СК)

Места вовлечения:

- ∅ Наиболее часто поражаются кожа и лимфотические узлы. Типичные поражения – темнофиолетовые или коричневые/черные макулы, папулы и/или узелки +/- обструкция лимфатических путей
- ∅ Может наблюдаться вовлечение висцеральных органов, включая ЖКТ (кровотечение/обструкция) и поражения легких (одышка>кашель>боль в груди>кровохарканье>лихорадка), но это редко в отсутствии кожных поражений.



## Саркома Капоши (СК)



- ∅ **Диагностика с помощью биопсии, которая классически выявляет веретеноподобные опухолевые клетки, окруженные гиперемическими васкулярными щелями.**
- ∅ **Лечение зависит от места вовлечения и тяжести болезни:**
  - ü **Критично восстановление функции иммунитета с помощью антиретровирусной терапии.**
  - ü **Для незначительных асимптоматических поражений лечение не показано.**
  - ü **Локальное вырезание.**
  - ü **Химиотерапия +/- радиотерапия.**

## Первичная профилактика

Инфекция	Кол-во CD4	Режим
PCP	200	SMX-TMP (DS 3 раза в неделю или SS раз в день), dapsone (проверить ГбФД)
Токсоплазмоз	100	SMX-TMP, dapsone плюс pyrimethamine плюс leukovorin
МАК	50	Azithromycin 1200 мг раз в неделю, Clarithromycin 500 мг 2 раза в день
ТБ (Манту $\geq 5$ мм)	Не используется	INH 300мг раз в день, 9 мес

## Отмена первичной & вторичной профилактики

Condition	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
PCP	CD4 > 200 x 3 мес	CD4 > 200 x 3 мес
Токсоплазмоз	CD4 > 100 x 6 мес	CD4 > 200 x 6 мес, s/p начальная терапия
МАК	CD4 > 100 x 6 мес	CD4 > 100 x 6 мес, s/p $\geq 12$ мес терапия
ЦМВ	Не используется	Обдумайте, если CD4 > 200 x 6 мес (консультация офтальмолога)
Cryptococcus	Не используется	CD4 > 200 x 6 мес, s/p начальная терапия