

Проблема резистентності ВІЛ до різних класів АРВ-препаратів в Україні

Люльчук М. Г.

ДУ «Інститут епідеміології та
інфекційних хвороб
ім.Л.В.Громашевського
НАМН України»

Характеристика бази даних

ПЕРІОД: 3 01.01.12 – 31.12.14 РР.

Критерії:

- тривалість АРТ ≥ 6 місяців,
- ВН > 2000 копій/мл

Початково в базі: 801 пацієнт

Виключено: 145 пацієнтів з негативними результатами ПЛР (недостатня ВН, порушення методики збору зразків та ін.)

Популяція для аналізу – 656 пацієнтів з вірусологічною невдачею АРТ.

ГРУПИ, ЩО ПОРІВНЮВАЛИСЬ

	n	%
Без мутацій	105	16,0%
З мутаціями	551	84,0%
Всього	656	100,0%

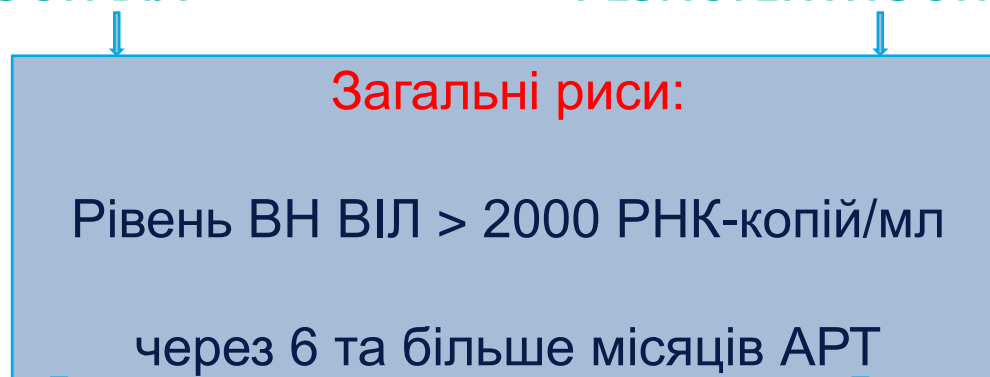
Пацієнти з ВН > 2000 , але без мутацій резистентності (МР):

- МР насправді немає
- МР є, але в незначній кількості, яка маскується переважаючим в популяції диким типом вірусу – пацієнт припинив лікування $> 2-4$ тижнів тому.

Групи, що порівнювались

ПАЦІЄНТИ З МУТАЦІЯМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ

ПАЦІЄНТИ БЕЗ МУТАЦІЙ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІЛ



Відмінності:

Є значимі мутації
резистентності ВІЛ хоча б до
одного з АРВ-препаратів

Відмінності:

Немає значимих мутацій
резистентності ВІЛ до АРВ-
препаратів

Резистентність ВІЛ

Стійкість (резистентність) до лікарських препаратів – знижена чутливість вірусу до лікарських препаратів у порівнянні з диким (чутливим) вірусом; здатність вірусу реплікуватися в присутності АРВ-препаратів.

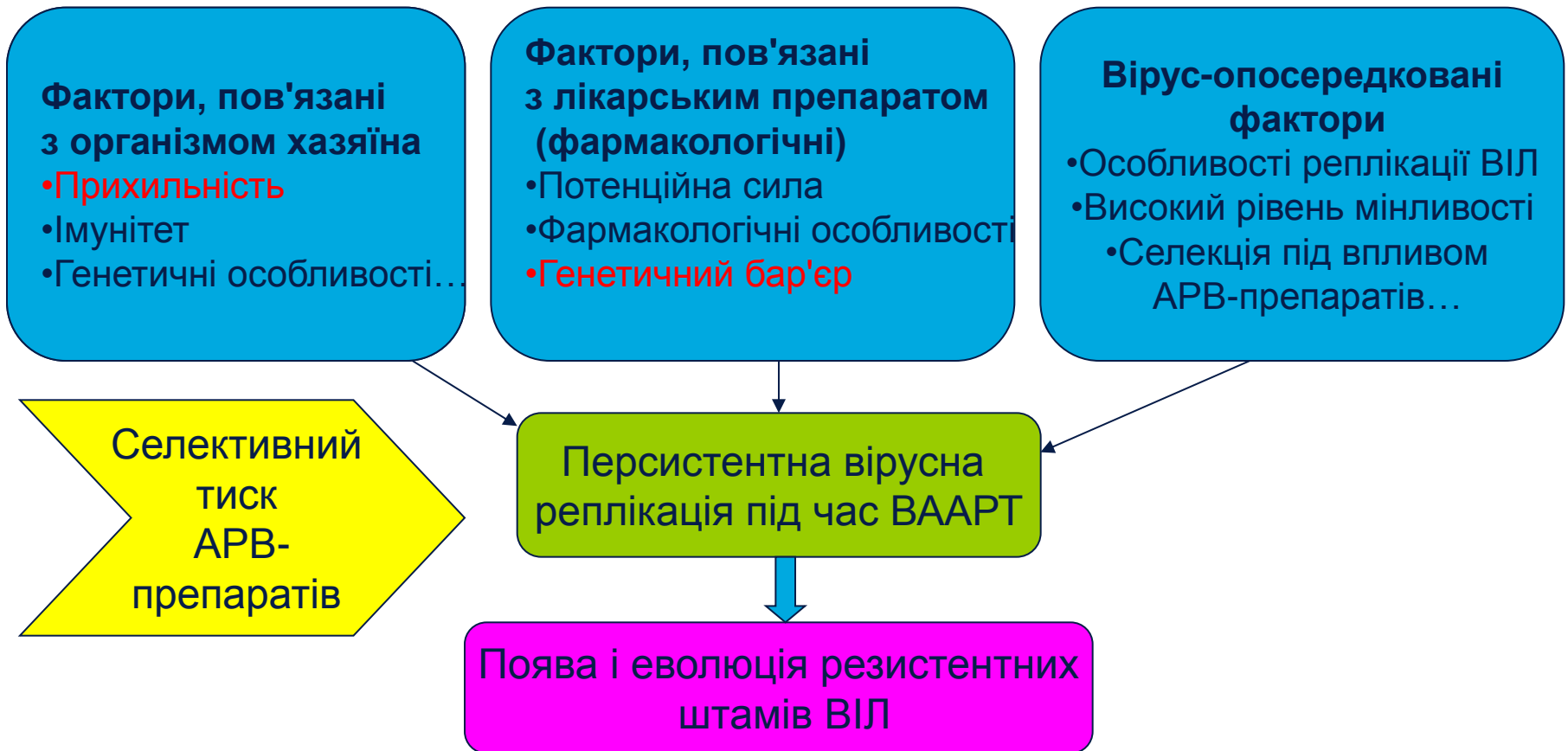
Резистентність

- **Первинна** – розвивається внаслідок інфікування стійкими штамми ВІЛ.
- **Набута** – розвивається на фоні антиретровірусної терапії.

Ознаки можливої резистентності ВІЛ

- Відсутність зниження вірусного навантаження ВІЛ в плазмі крові через 24 тижня після початку лікування.
- Два послідовних збільшення рівня вірусного навантаження.

Причини розвитку резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів



Фармакокінетика АРВ-препаратів

Головна задача АРТ – максимальне і тривале пригнічення реплікації ВІЛ.

Мінімальні порогові концентрації АРВ-препаратів:

- ✓ **IC50** (inhibitory concentration) – концентрація препарату, при якій інгібується реплікація 50% вірусів в крові.
- ✓ **IC90** – концентрація препарату, при якій пригнічується реплікація 90% вірусів в крові.

В ідеальній ситуації – рівень препарату повинен бути завжди вище **IC90**.

В реальній ситуації відбувається різке підвищення концентрації препарату в крові після його прийому, а потім поступове зниження концентрації.

Час зниження концентрації препарату на 50% - **період напіввиведення препарату**.

Набута резистентність до АРВ-препаратів

Стійкість до препаратів не виникає, якщо протягом всього періоду між двома введеннями препарату концентрація його в сироватці не падає нижче мінімальної подавляючої дози.

При достатній концентрації АРВ-препаратів в крові – реплікація вірусу не відбувається.

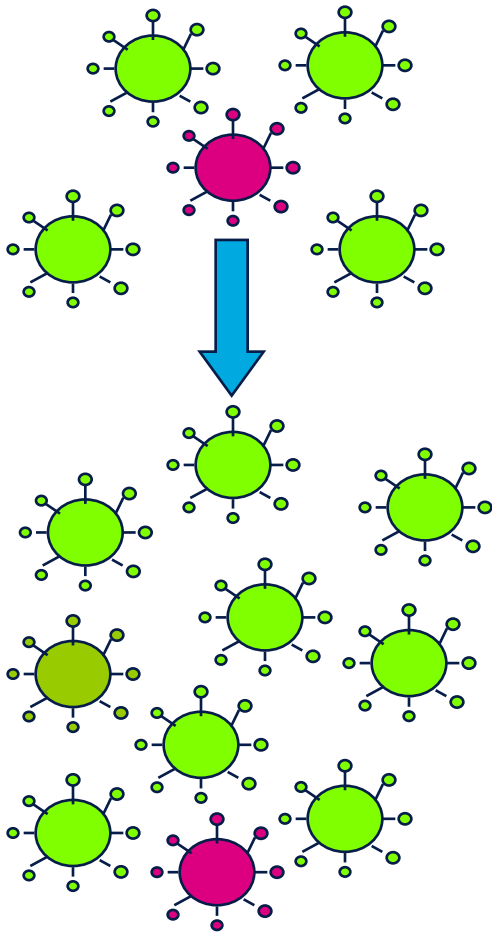
Недостатня концентрація АРВ-препаратів

Фактори, пов'язані з пацієнтом:

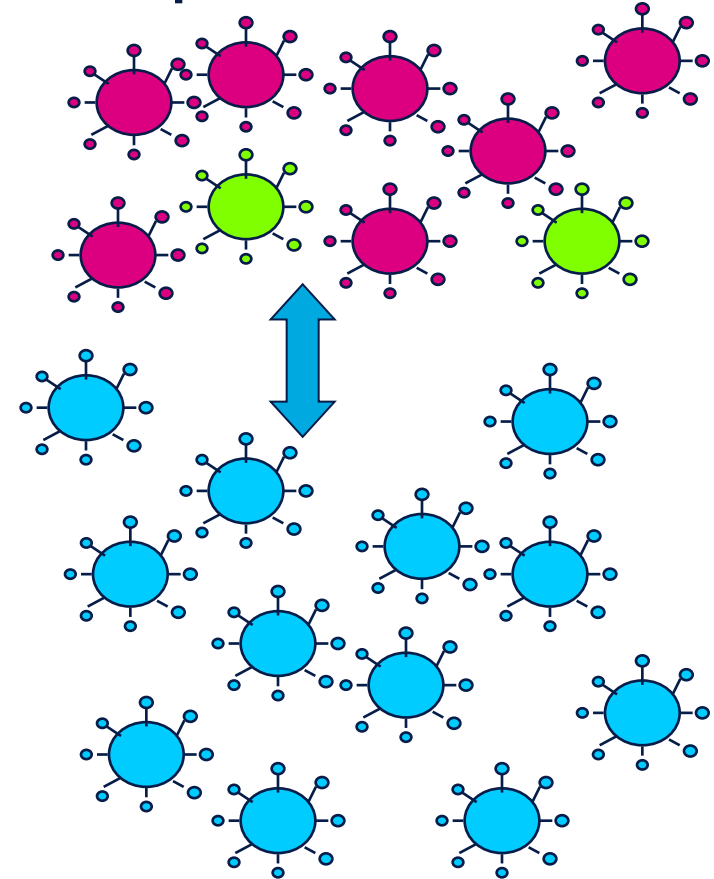
- Пропуск прийому препаратів.
- Зміна дозування.
- Недотримання правил прийому препаратів (несумісність з їжею, з іншими препаратами і т.д.).
- Взаємна дія різних АРВ-препаратів.




Селекція резистентних штамів ВІЛ при АРВ-терапії

Без лікування



При неефективній терапії



- 
- Чутливий штам
(високий рівень репродукції)
- 
- Слабко-резистентний штам
(низький рівень репродукції)
- 
- Резистентний штам
(високий рівень репродукції)

Набута резистентність до АРВ-препаратів

При відсутності АРВ-препаратів в крові – відбувається реплікація «дикого» штаму ВІЛ.

При недостатній концентрації АРВ-препаратів в крові реплікація вірусів не подавляється повністю, утворюються мутантні стійкі до АРВ-препаратів штами ВІЛ, формується **резистентність до АРВ-препаратів.**

Характеристика бази даних

ГРУПИ, ЩО ПОРІВНЮВАЛИСЬ

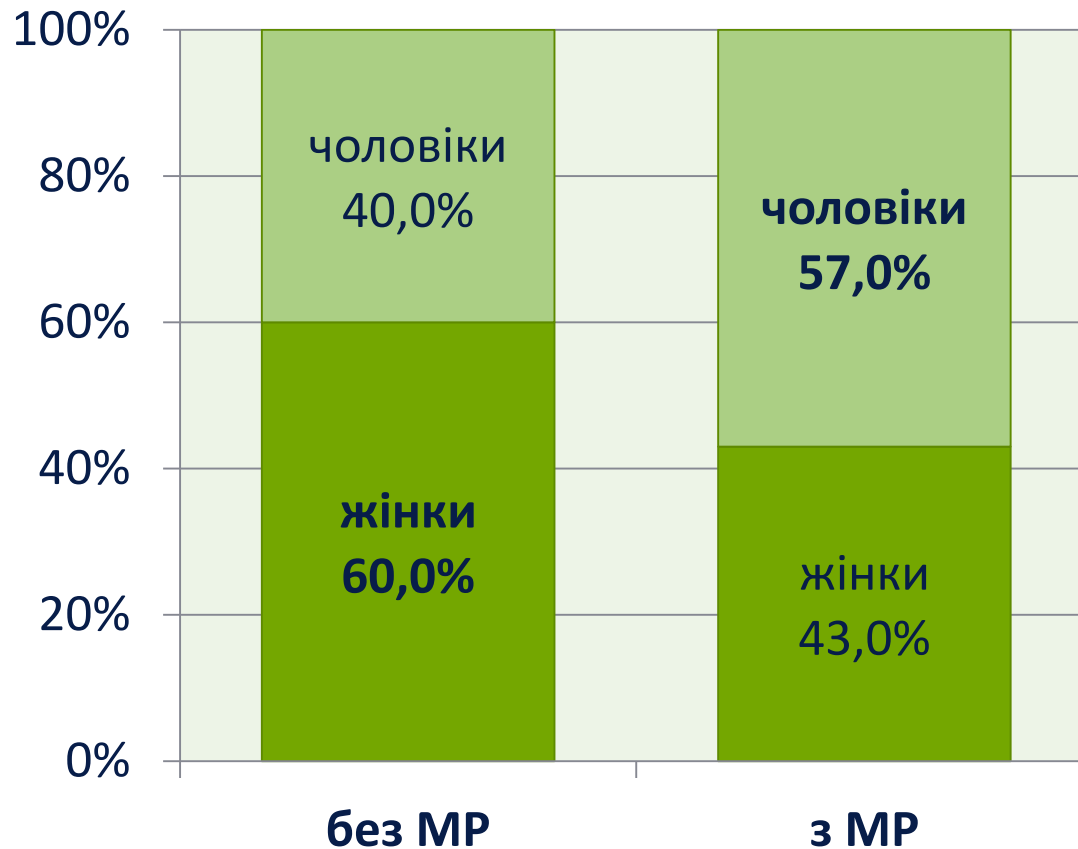
Пацієнти з мутаціями **vs** Пацієнти без мутацій

Групи порівнювались за статтю, віком, кількістю отриманих схем АРТ, тривалістю лікування та наявністю певних препаратів в схемах АРТ.

Для деяких порівнянь було застосовано вирівнювання груп за кількістю.

Для перевірки значущості розбіжності між групами використовувався статистичний критерій (надалі, СтКр).

Розподіл за статтю



Серед пацієнтів з виявленими МР достовірно переважали чоловіки (СтКр=3,2), а в групі без МР – навпаки, жінки (СтКр=-3,2)

Чоловіки, n	42	314
Жінки, n	63	237
Всього, n	105	551

Віковий склад груп порівняння

Середній вік в обох групах був схожим

Середній вік в групах **на момент обстеження** на наявність МР ВІЛ:

	Без мутацій	З мутаціями
Ср. арифм.	35,13	36,80
Медіана	33,00	36,00

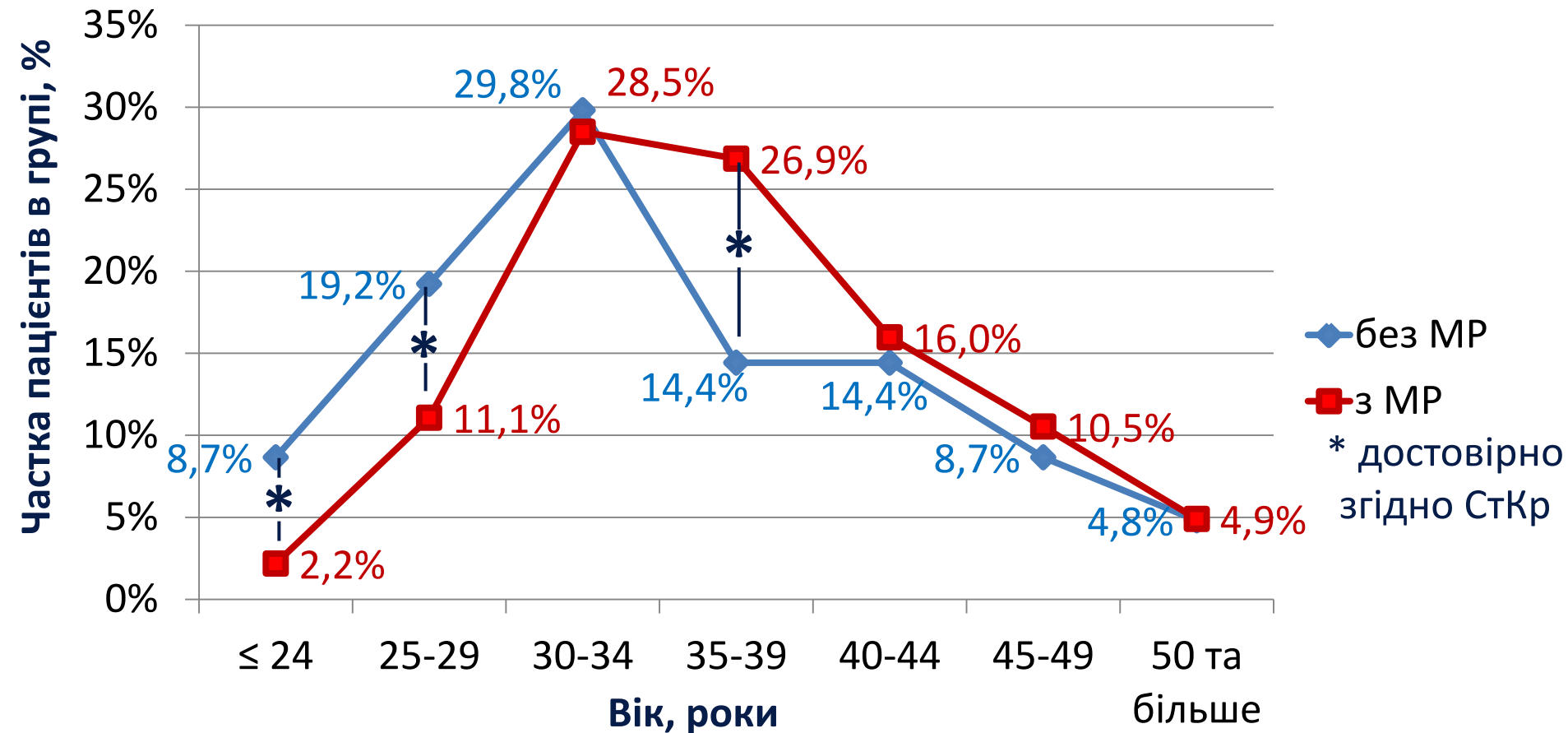
Середній вік **на старті терапії**:

	Без мутацій	З мутаціями
Ср. арифм.	32,02	34,75
Медіана	30,00	34,00

Віковий склад груп порівняння

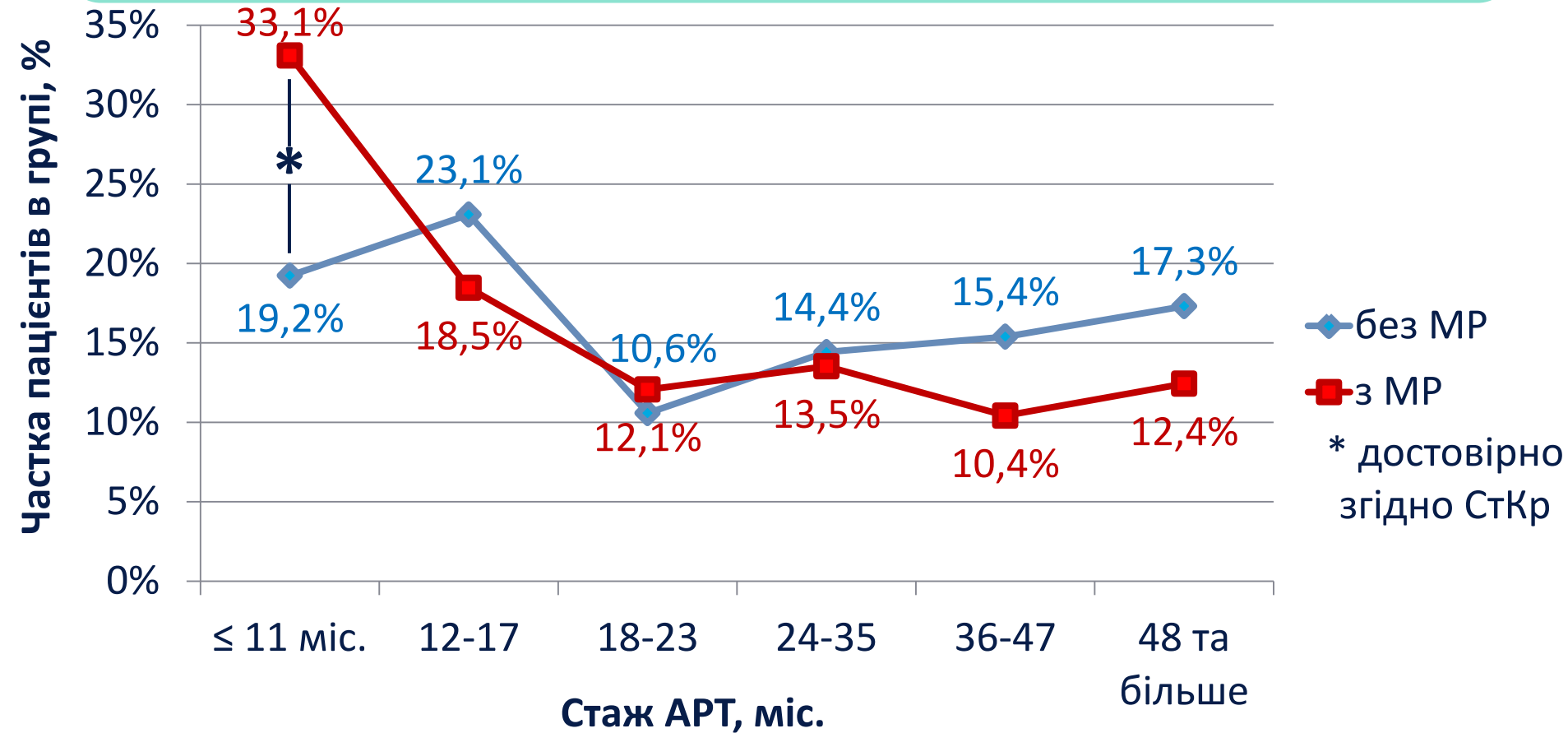
Середній вік в обох групах був схожим

Але в групі з МР було достовірно менше пацієнтів в віці молодше 30 років, але більше пацієнтів в віці 35-39 років



Стаж АРТ в групах порівняння

В групі з мутаціями була достовірно більша доля пацієнтів, в яких стаж АРТ становить менше одного року, порівняно до групи пацієнтів без мутацій



Використання в схемі АРТ окремих препаратів

АРВ-препарати, для яких частка пацієнтів значущо відрізнялась між групою без МР та групою з МР (будь-якими):

	без МР	з МР	СтКр
ABC	8,6%	17,4%	-2,3
AZT	71,4%	52,1%	3,7
EFV	47,6%	79,3%	-6,8
LPV/r	64,8%	22,0%	8,9
TDF	48,6%	60,8%	-2,3

Для інших препаратів достовірної різниці не було виявлено.

Клас-специфічні мутації резистентності у пацієнтів з невдачею першої схеми АРТ

Пацієнти з невдачею першої схеми АРТ

Для виключення впливу на результати аналізу попереднього прийому багатьох АРВ-препаратів при вивченні клас-специфічної резистентності розглянуто лише пацієнтів з вірусологічною невдачею першої схеми АРТ.

ПАЦІЄНТИ З 1-Ю СХЕМОЮ

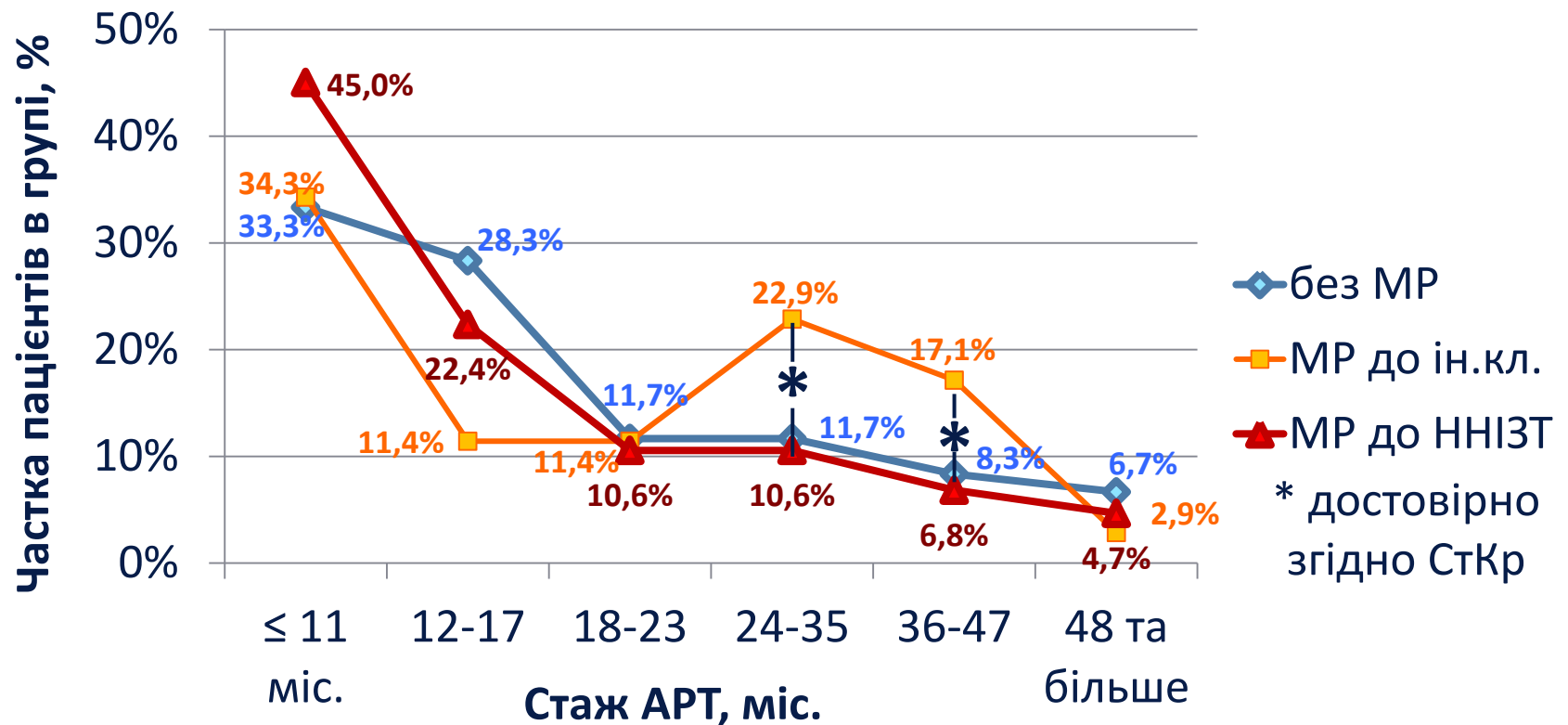
	n	%
Без мутацій	60	14,3%
З мутаціями	360	85,7%
Всього	420	100%

Частота МР ВІЛ до ННІЗТ та ІП

	n	%
без МР до ІП	289	68,8%
немає МР	60	14,3%
є МР до інших класів	229	54,5%
з МР до ІП	131	31,2%
з мінорними МР до ІП	126	30,0%
з мажорними МР до ІП	5	1,2%
Всього	420	100%

	n	%
без МР до ННІЗТ	96	22,9
немає МР	60	14,3%
є МР до інших класів	36	8,6%
з МР до ННІЗТ	324	77,1%
Всього	420	100,0%

МР до ННІЗТ



Розподіл за статтю та віком на старті терапії в цілому повторює тенденції загальної популяції. Але є достовірні розбіжності при розподілі за стажем лікування: в групі з МР до інших класів значно більша частка пацієнтів в віці від 24 до 47 років.

MP до НІЗТ

	n	%
без MP до НІЗТ	104	24,8%
немає MP	60	14,3%
є MP до інших класів	44	10,5%
з MP до НІЗТ	316	75,2%
Всього	420	100,0%

Розподіл за статтю, віком на старті терапії та стажем лікування в цілому повторює тенденції загальної популяції.

MP до НІЗТ

АРВ-препарати та схеми АРТ, для яких частка пацієнтів значущо відрізнялась між групами без MP, з MP до інших класів та з MP до НІЗТ:

	без MP	з MP до інших класів	з MP до НІЗТ	СтКр без MP vs з MP до НІЗТ	СтКр з MP до ін. кл. vs з MP до НІЗТ
	1	2	3	1 vs 3	2 vs 3
AZT	65,0%	70,5%	37,3%	4,0	4,2
EFV	40,0%	62,8%	77,8%	-6,0	-1,4
LPV/r	48,3%	29,5%	4,1%	10,0	6,1
TDF	30,0%	27,3%	56,3%	-3,7	-3,6
AZT+3TC+EFV	33,3%	54,5%	25,9%	1,1	3,9
AZT+3TC+LPV/r	23,3%	13,6%	2,5%	6,3	3,6

Для інших препаратів достовірної різниці не було виявлено.

Середньостатистичний пацієнт в групах порівняння

Група з МР ВІЛ



Частіше – це чоловік,
віком 35-39 років, в
анамнезі 1 схема терапії,
стаж АРТ до 1 року,
схема TDF/FTC/EFV

Група без МР ВІЛ



Частіше – це жінка, віком
18-29 років, в анамнезі 1
схема терапії, стаж АРТ 1-
1,5 років, схема
AZT/3TC/Lpv/rtv

Багатофакторний аналіз ризику виникнення мутацій резистентності

Метод

В результаті порівняння груп пацієнтів з МР та без них було виявлено декілька факторів ризику виникнення мутацій з різною вагою.

Результати представлено за допомогою методу дерева прийняття рішення, де найбільш впливові фактори знаходяться в верхівці дерева.

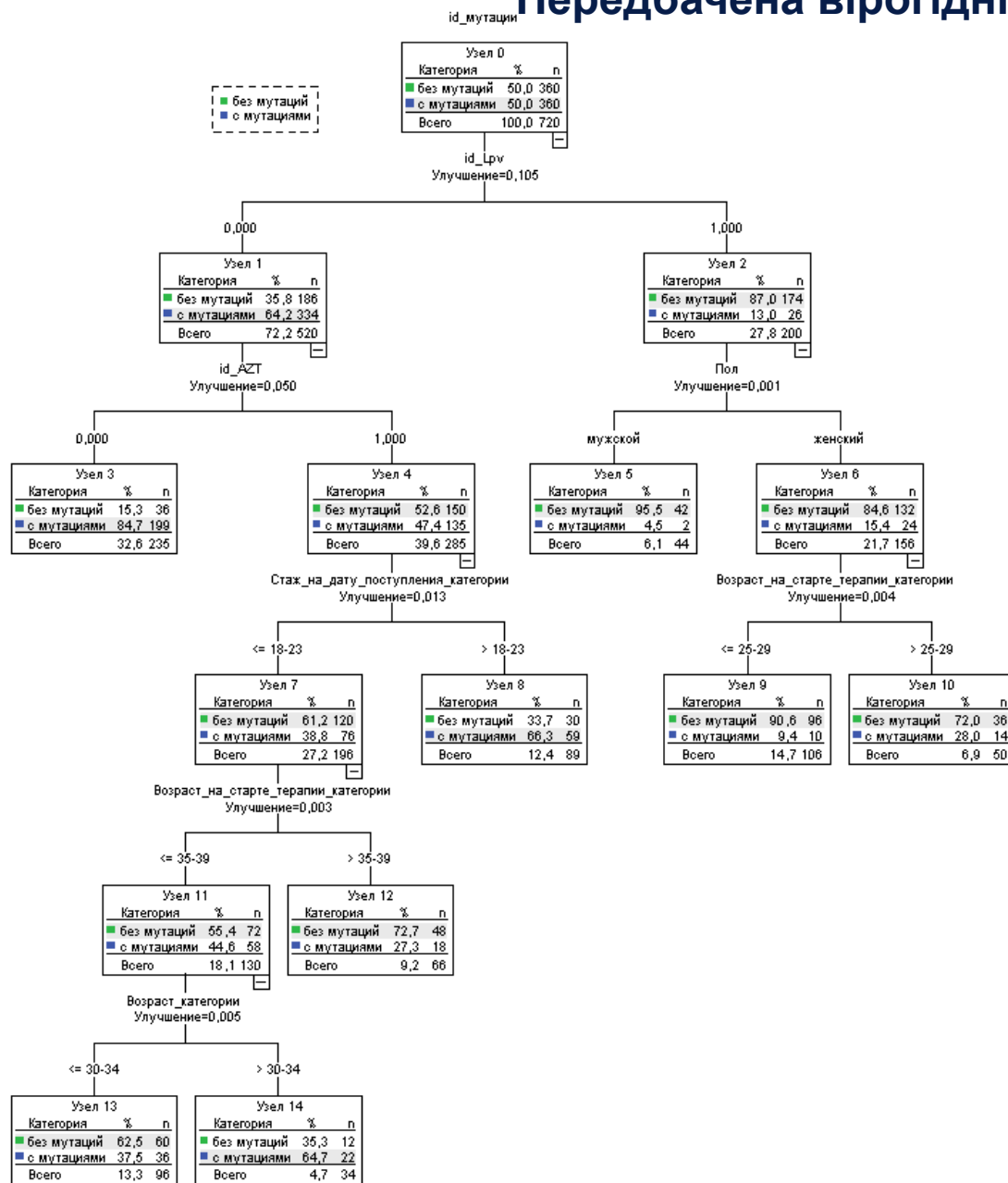
Отримана модель має високу точність:

Спостережене	Передбачене		
	без МР	з МР	% вірних
без МР	282	78	78,3%
з МР	80	280	77,8%
Загальний %	50,3%	49,7%	78,1%

Метод побудови: CRT

Залежна змінна: id_мутації

Передбачена вірогідність розвитку МР



Передбачена вірогідність розвитку МР

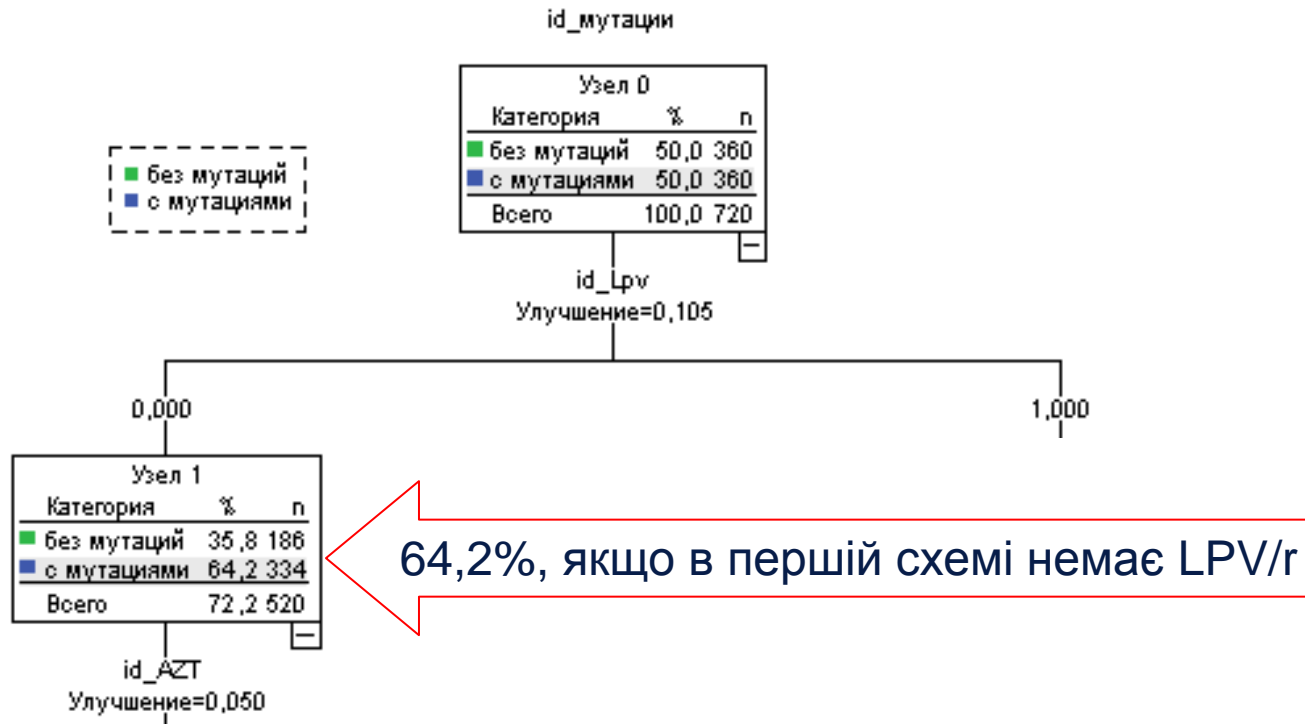
- без мутацій
- с мутациями

id_мутации

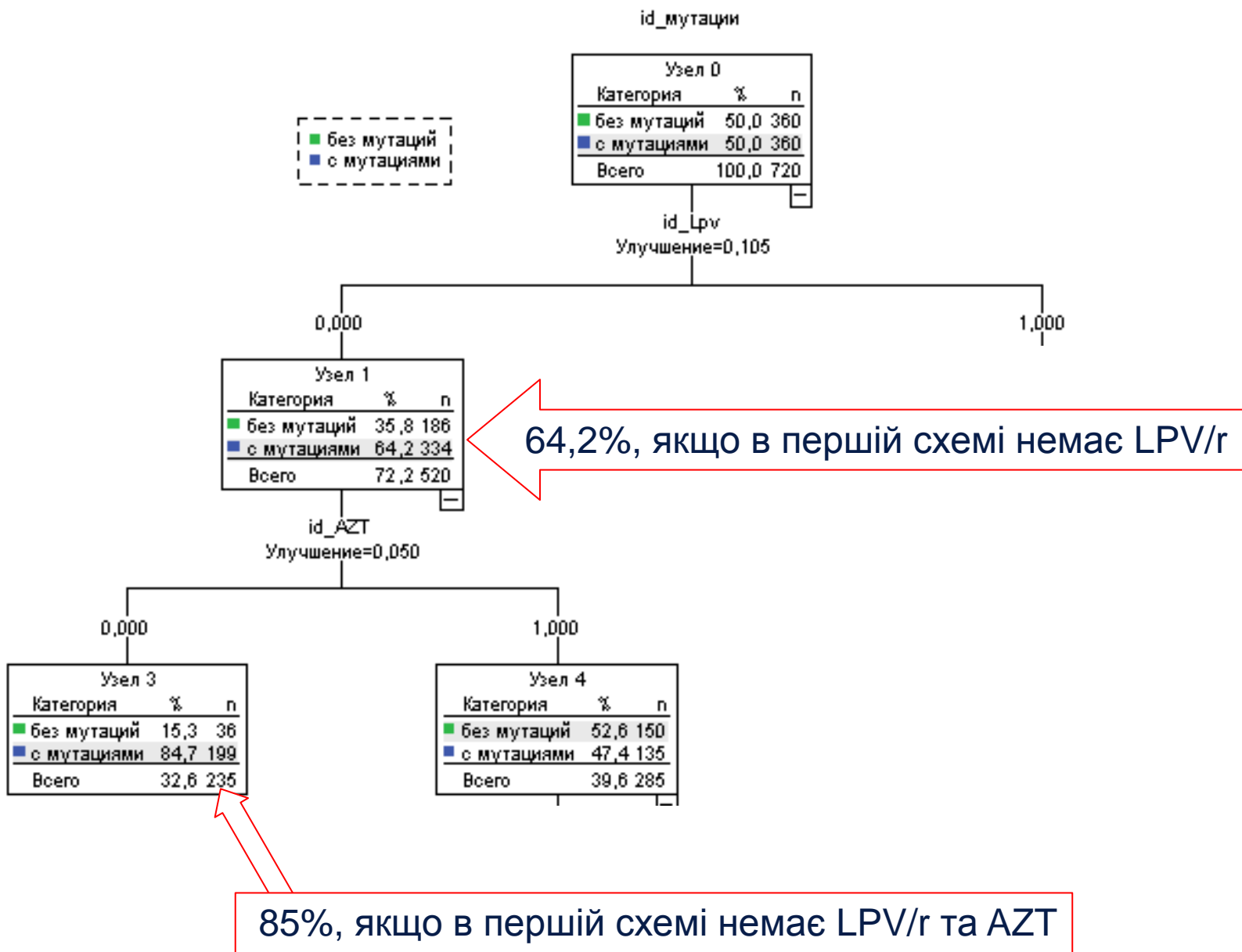
Узел 0		
Категория	%	n
■ без мутаций	50,0	360
■ с мутациями	50,0	360
Всего	100,0	720

id_Лрv
Улучшение=0,105

Передбачена вірогідність розвитку МР



Передбачена вірогідність розвитку МР

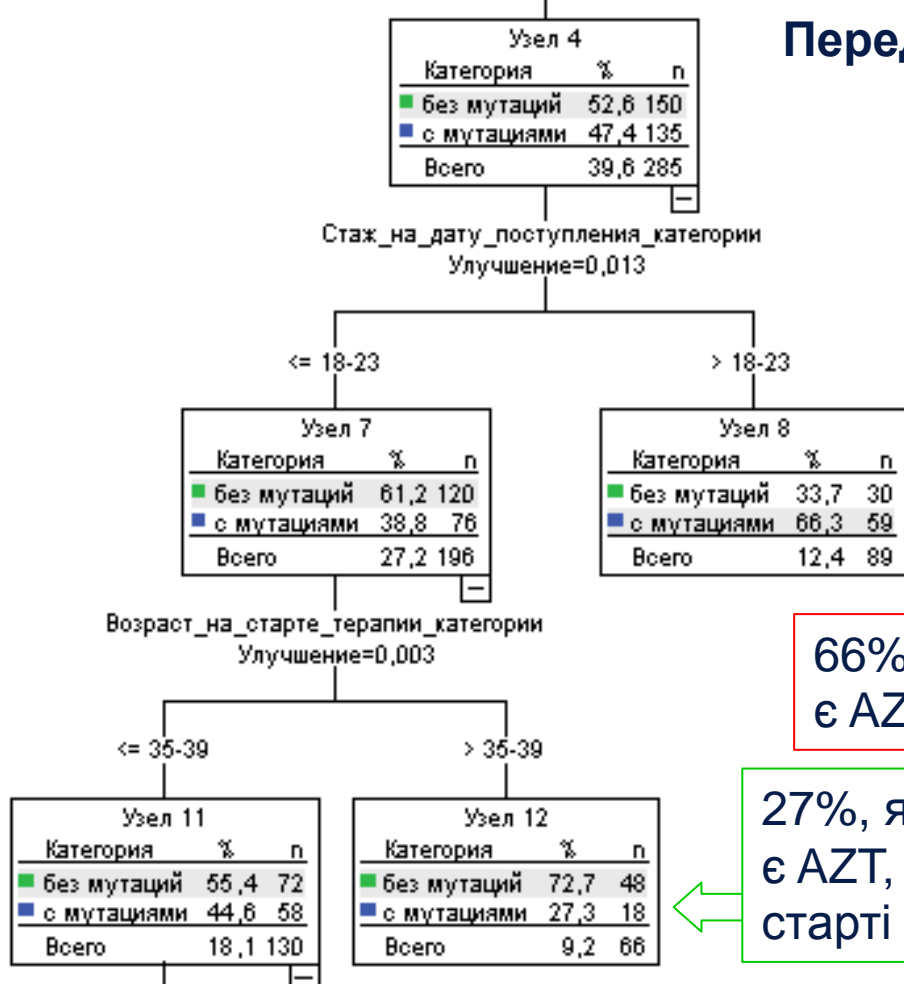


Передбачена вірогідність розвитку МР



66%, якщо в першій схемі немає LPV/r,
є AZT і стаж лікування ≥ 2 років

Передбачена вірогідність розвитку МР



66%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT і стаж лікування ≥ 2 років

27%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT, стаж лікування < 2 років, вік на старті АРТ ≥ 40 років

Передбачена вірогідність розвитку МР

Узел 4		
Категория	%	n
■ без мутаций	52,6	150
■ с мутациями	47,4	135
Всего	39,6	285

Стаж_на_дату_поступления_категории
Улучшение=0,013

<= 18-23

> 18-23

Узел 7		
Категория	%	n
■ без мутаций	61,2	120
■ с мутациями	38,8	76
Всего	27,2	196

Узел 8		
Категория	%	n
■ без мутаций	33,7	30
■ с мутациями	66,3	59
Всего	12,4	89

Возраст_на_старте_терапии_категории
Улучшение=0,003

<= 35-39

> 35-39

Узел 11		
Категория	%	n
■ без мутаций	55,4	72
■ с мутациями	44,6	58
Всего	18,1	130

Узел 12		
Категория	%	n
■ без мутаций	72,7	48
■ с мутациями	27,3	18
Всего	9,2	66

Возраст_категории
Улучшение=0,005

<= 30-34

> 30-34

Узел 13		
Категория	%	n
■ без мутаций	62,5	60
■ с мутациями	37,5	36
Всего	13,3	96

Узел 14		
Категория	%	n
■ без мутаций	35,3	12
■ с мутациями	64,7	22
Всего	4,7	34

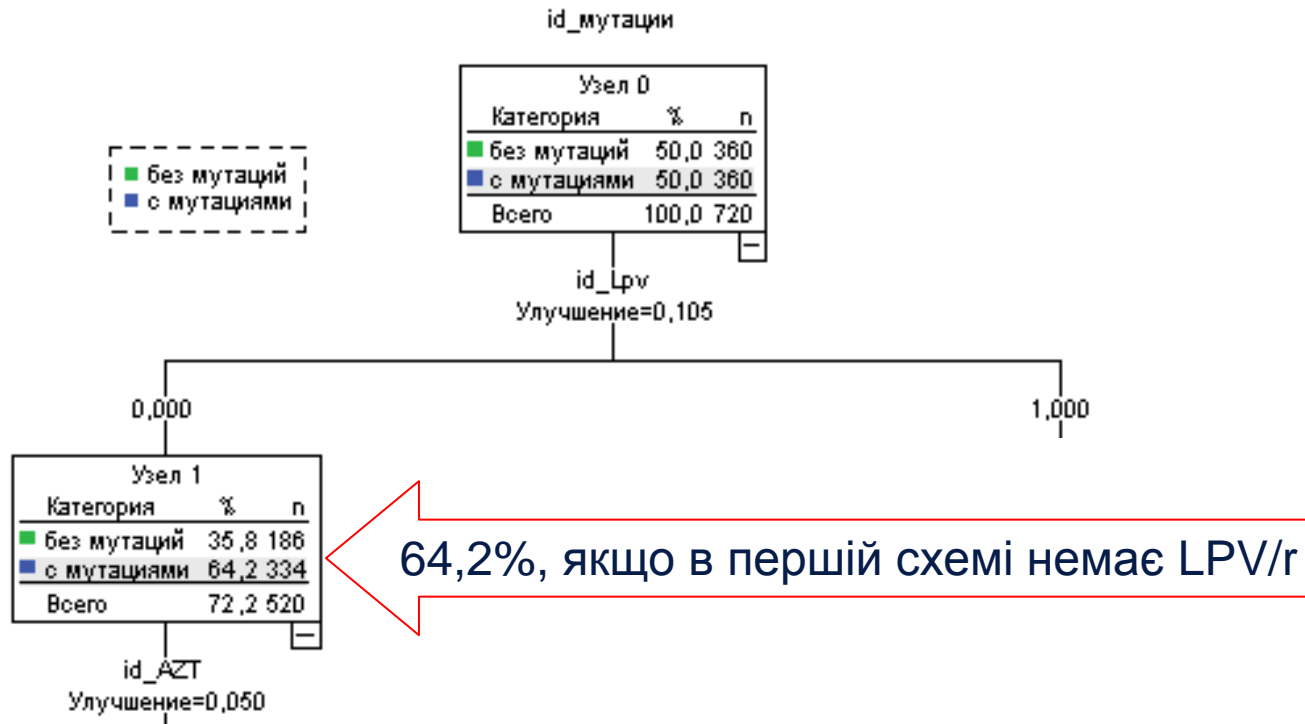
66%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT і стаж лікування ≥ 2 років

27%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT, стаж лікування < 2 років, вік на старті АРТ ≥ 40 років

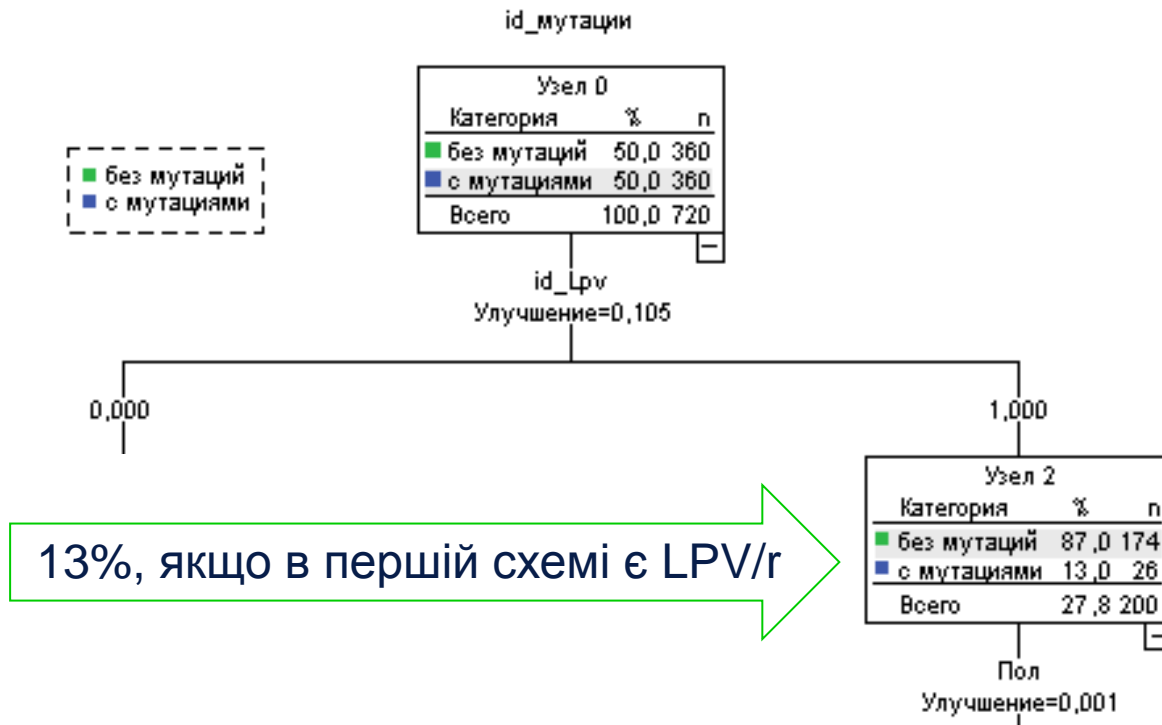
38%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT, стаж лікування < 2 років, вік на старті АРТ < 40 років та вік на момент невдачі < 34 років

65%, якщо в першій схемі немає LPV/r, є AZT, стаж лікування < 2 років, вік на старті АРТ < 40 років та вік на момент невдачі ≥ 35 років.

Передбачена вірогідність розвитку МР



Передбачена вірогідність розвитку МР



Передбачена вірогідність розвитку МР

Узел 1		
Категория	%	n
■ без мутаций	50,0	360
■ с мутациями	50,0	360
Всего	100,0	720

id_Lpv
Улучшение=0,105

1,000

Узел 2		
Категория	%	n
■ без мутаций	87,0	174
■ с мутациями	13,0	26
Всего	27,8	200

13%, якщо в першій схемі є LPV/r

Пол
Улучшение=0,001

мужской

женский

4,5%, якщо в першій схемі є LPV/r та пацієнт – чоловік

Узел 5		
Категория	%	n
■ без мутаций	95,5	42
■ с мутациями	4,5	2
Всего	6,1	44

Узел 6		
Категория	%	n
■ без мутаций	84,6	132
■ с мутациями	15,4	24
Всего	21,7	156

Передбачена вірогідність розвитку МР

Узел 1		
Категория	%	n
■ без мутаций	50,0	360
■ с мутациями	50,0	360
Всего	100,0	720

id_Lpv
Улучшение=0,105

1,000

Узел 2		
Категория	%	n
■ без мутаций	87,0	174
■ с мутациями	13,0	26
Всего	27,8	200

13%, якщо в першій схемі є LPV/r

Пол
Улучшение=0,001

мужской

женский

4,5%, якщо в першій схемі є LPV/r та пацієнт – чоловік

Узел 5		
Категория	%	n
■ без мутаций	95,5	42
■ с мутациями	4,5	2
Всего	6,1	44

Узел 6		
Категория	%	n
■ без мутаций	84,6	132
■ с мутациями	15,4	24
Всего	21,7	156

28%, якщо в першій схемі є LPV/r, пацієнт – жінка, а вік на старті АРТ ≥30 років

Возраст_на_старте_терапии_категории
Улучшение=0,004

≤ 25-29

> 25-29

9%, якщо в першій схемі є LPV/r, пацієнт – жінка, а вік на старті АРТ <30 років

Узел 8		
Категория	%	n
■ без мутаций	90,6	96
■ с мутациями	9,4	10
Всего	14,7	106

Узел 10		
Категория	%	n
■ без мутаций	72,0	36
■ с мутациями	28,0	14
Всего	6,9	50

Таким чином, ...

- ❖ Вірусологічна невдача лікування у 84% випадків була пов'язана з формуванням мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів.
- ❖ ризик формування резистентності залежить від багатьох факторів, найвпливовіші з яких є:
 - відсутність в першій схемі препаратів з високим генетичним бар'єром (в даному випадку - LPV/r)
 - стать, стаж АРТ, вік на момент невдачі терапії
- ❖ у пацієнтів з невдачею першої схеми лікування ризик розвитку резистентності до ІП значно нижчий, ніж до ННІЗТ.
- ❖ за наявності в схемі LPV/r ризик розвитку резистентності до препаратів НІЗТ-основи нижчий, ніж при застосуванні EFV.

Попередження розвитку резистентності ВІЛ

Максимальне пригнічення реплікації вірусу шляхом:

- Посилення прихильності пацієнта до лікування.
- Вибору препаратів з максимальним генетичним бар'єром.

Будьте здорові

Дякую за увагу!

