

**Коррекция нарушений липидного обмена у детей
на фоне ВААРТ с применением
ингибиторов интегразы**

Самарина Анна Валентиновна

*Д.м.н., заведующая отделением материнства и детства
ГБУЗ СПб Центра СПИД*

*доцент кафедры социально-значимых инфекций
ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова*

Санкт-Петербург, 4 октября 2018 года

Дисклэймер

- «Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться. Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим подтверждаю, что получаю гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

ВИЧ-инфицированные дети в Санкт-Петербурге

Состоит на учете в ЦС – 385

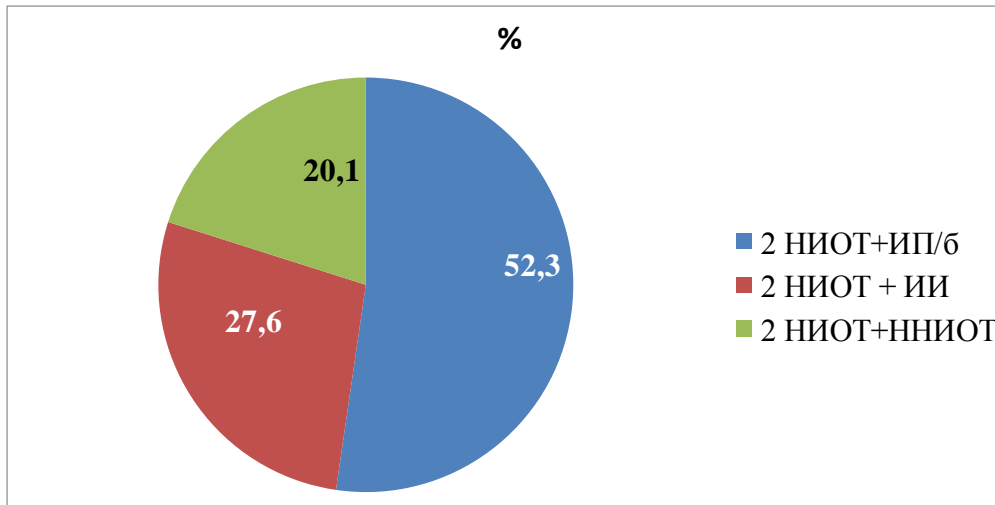
Получает ВААРТ – 377

Причины отсутствия ВААРТ:

- 3 ребенка не начинали ВААРТ – СПИД-диссиденты, в розыске
- 2 прервали лечение – в розыске
- 1 отказ от лечения – ограничение матери в правах, судебное решение не вступило в силу
- 2 – формирование приверженности к ВААРТ

Схемы ВААРТ у детей, n=377

Распределение схем ВААРТ
у детей



Причины смены терапии у детей

- Симплификация – 17%
- Вирусологическая неудача – 15%
- Нежелательные реакции – 68%

*При применении схем, включающих ИП/б,
у 15% детей
отмечена стойкая гиперхолестеринемия,
триглицеридемия или их сочетание*

Возможность применения ЛС других классов у детей:

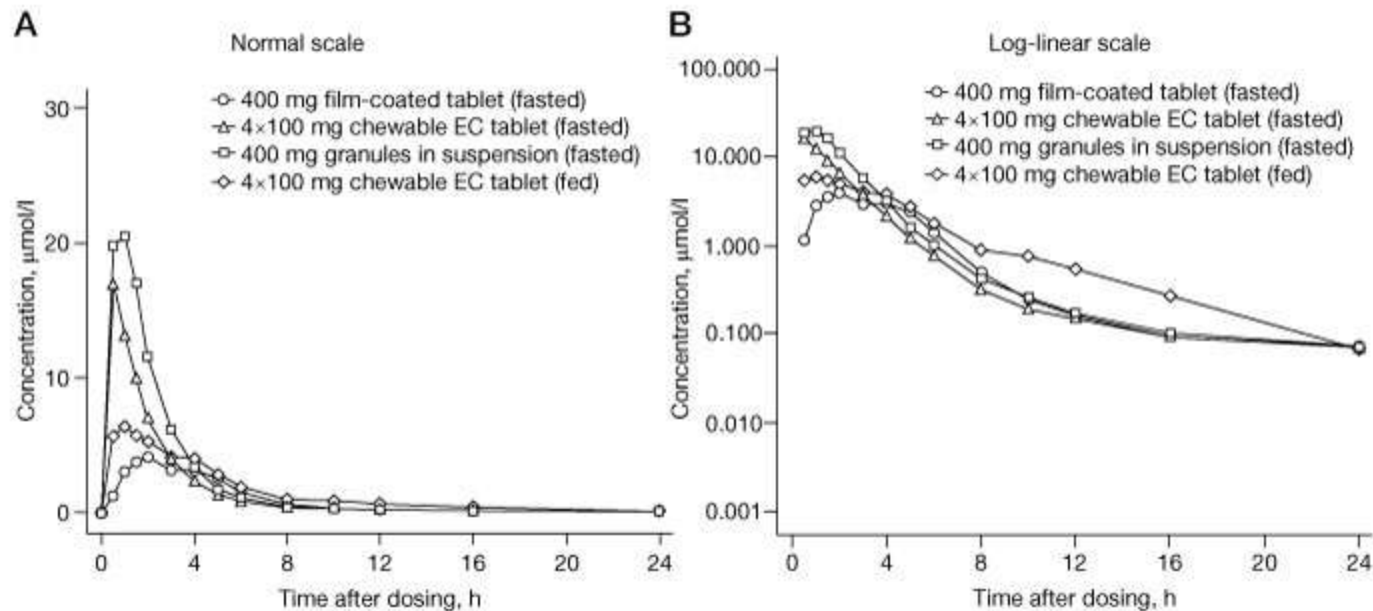
- Новые/другие лекарственные формы
- Титрование дозы
- Оценка эффективности и безопасности

КИ 2-й фазы

Титрование дозы для различных форм ЛС

Группа – здоровые добровольцы

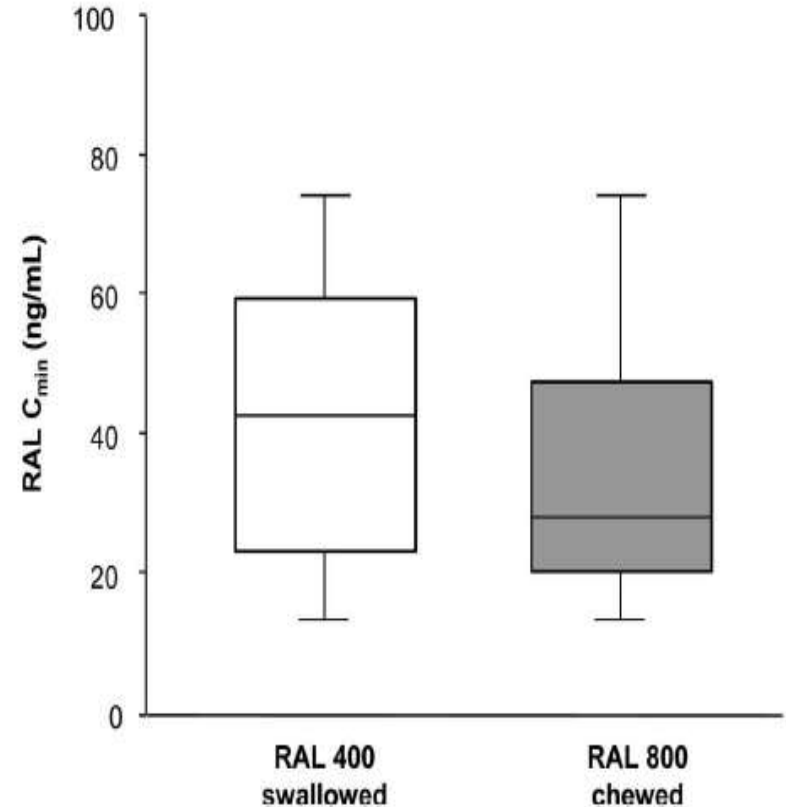
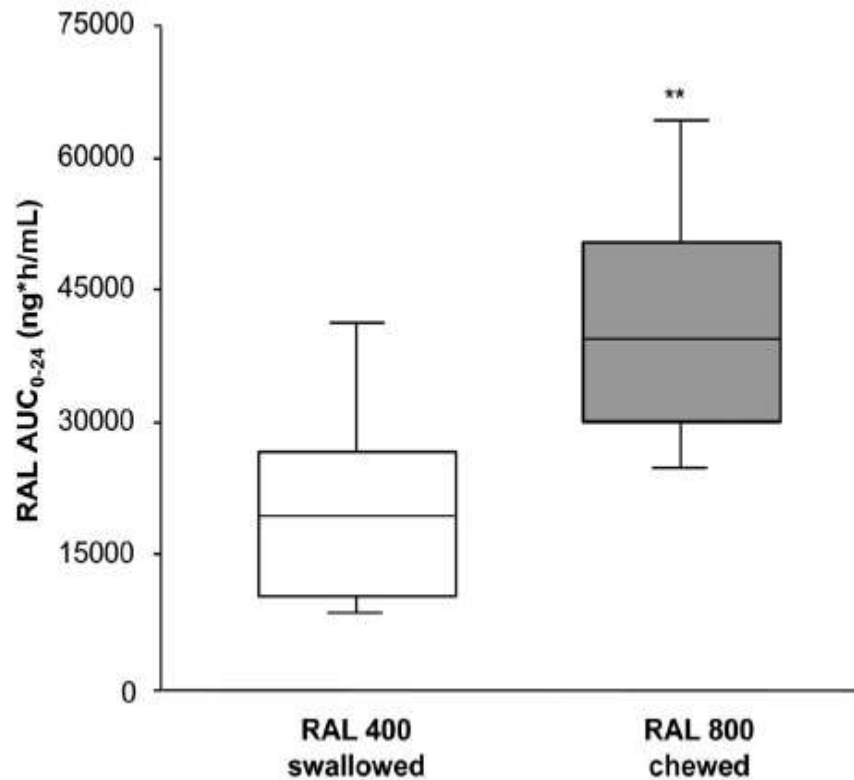
Биоэквивалентность (таблетки, жевательные таблетки, гранулы)



КИ 1 фазы

Группа – здоровые добровольцы

Особенность ФК жевательных таблеток – более высокая биодоступность



ИМРААСТ P1066

Открытое, мультицентровое, I/II фазы, с оценкой фармакокинетического профиля, безопасности, переносимости и эффективности ралтегравира у ВИЧ-инфицированных детей

- N-126 (2-18 лет)
- Различные формы выпуска (таб/жев. Таб/гранулы)
- Расчет эффективной дозы, мг/кг массы

Table 3. Intensive Pharmacokinetic Parameters at the Final Recommended Raltegravir Dose

Age	Cohort	Formulation	Final Recommended Dose	No. ^a	Mean Weight, kg	Mean Dose, mg	Mean Dose, mg/kg	Geometric Mean (CV%) AUC _{0-12h} , μM*h	Geometric Mean (CV%) C _{12h} , nM
12 to <19 y	I	Film-coated tablet	400 mg BID ^b	11	43.55	390.91	9.28	15.7 (98)	333 (78)
6 to <12 y	IIA	Film-coated tablet	400 mg BID, for patients weighing ≥25 kg	11	31.54	400.00	13.45	15.8 (120)	246 (221)
6 to <12 y	IIB	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	10	36.36	230.00	6.47	22.6 (34)	130 (88)
2 to <6 y	III	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	12	14.24	89.58	6.24	18.0 (59)	71 (55)

Пероспективное наблюдение применения Ral в педиатрической практике

Центр – ГБУЗ ЦСПИД г. Санкт-Петербурга

Начало – 02/2016

Объем выборки – 58

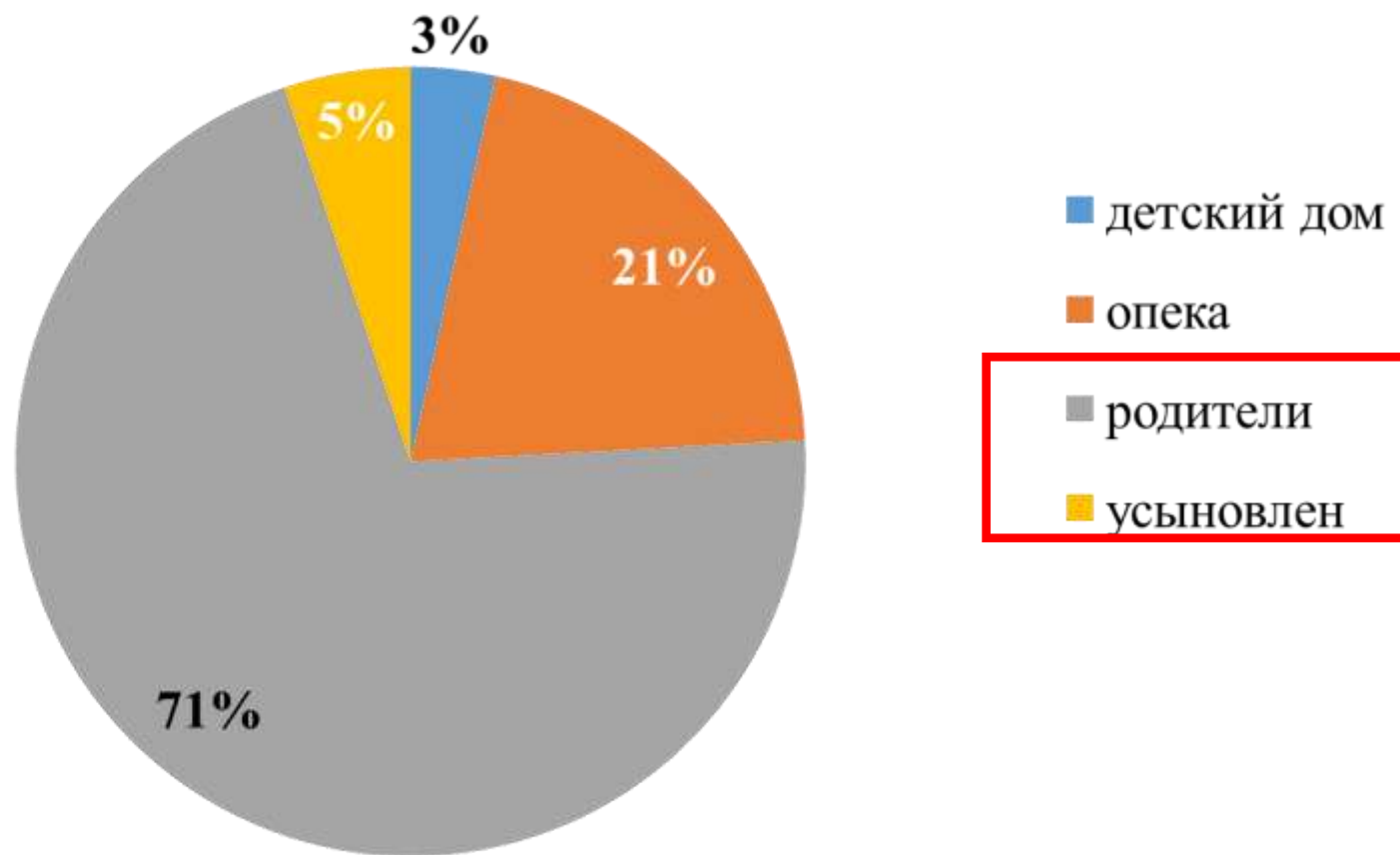
Критерии назначения:

- Гиперхолестеринемия (на фоне ВААРТ)
- Гипертриглицеридемия (на фоне ВААРТ)

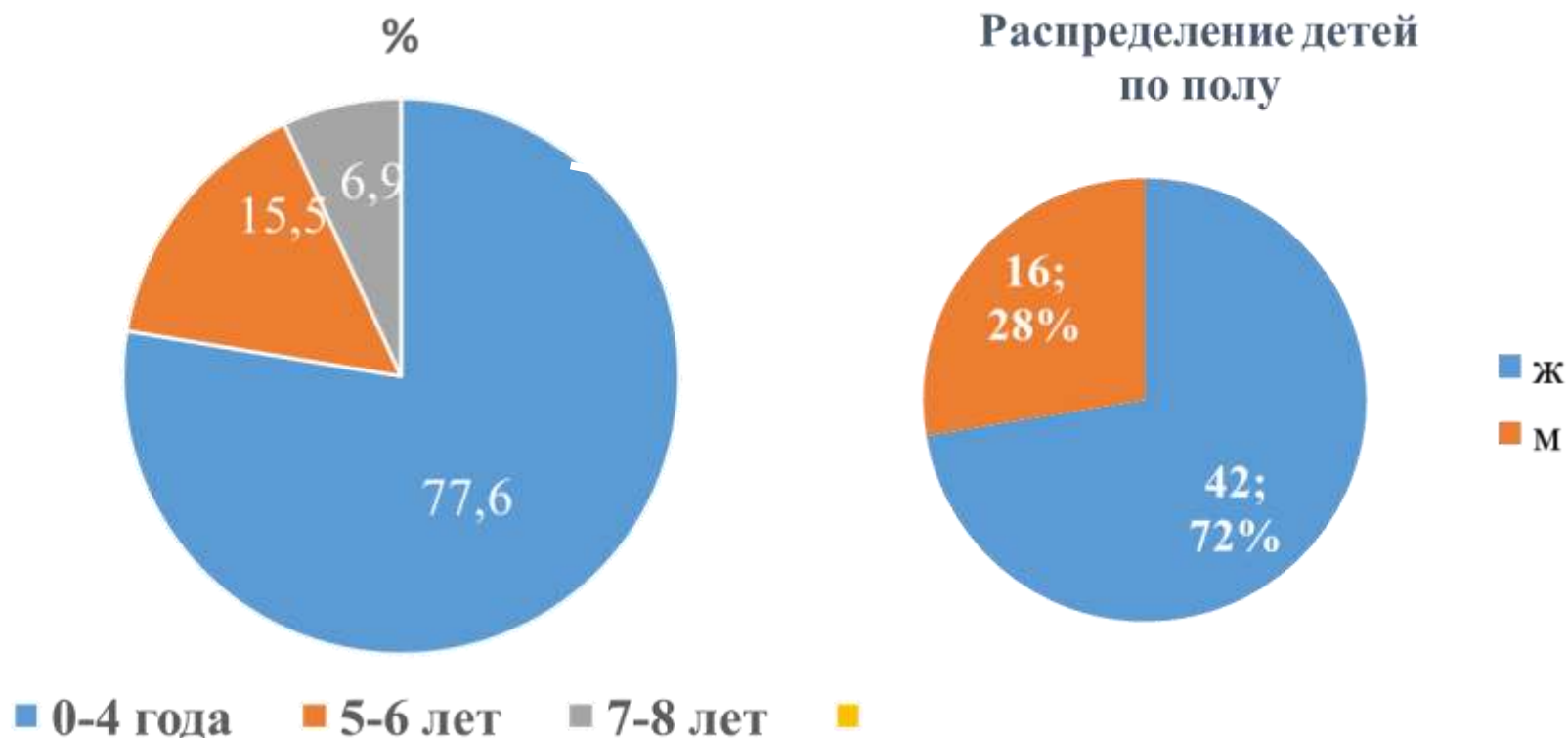
Лекарственная форма - таблетки жевательные (25мг/100мг)

РУ – ЛП-002927 от 24.03.2015

Клинико-эпидемиологическая характеристика группы, n=58
Места проживания детей, включенных в исследование

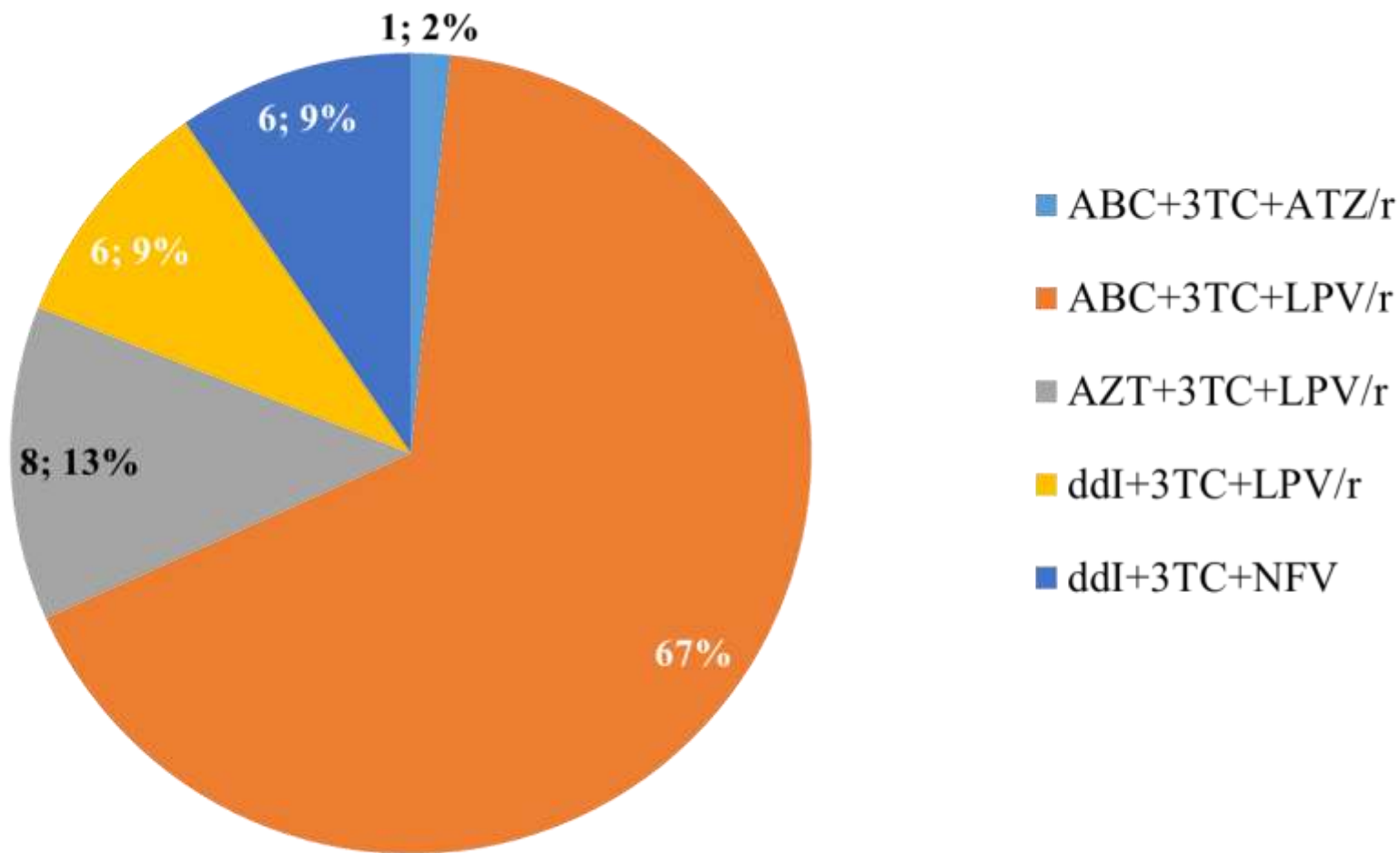


Распределение ВИЧ-инфицированных детей по возрасту на момент старта ВААРТ, n=58

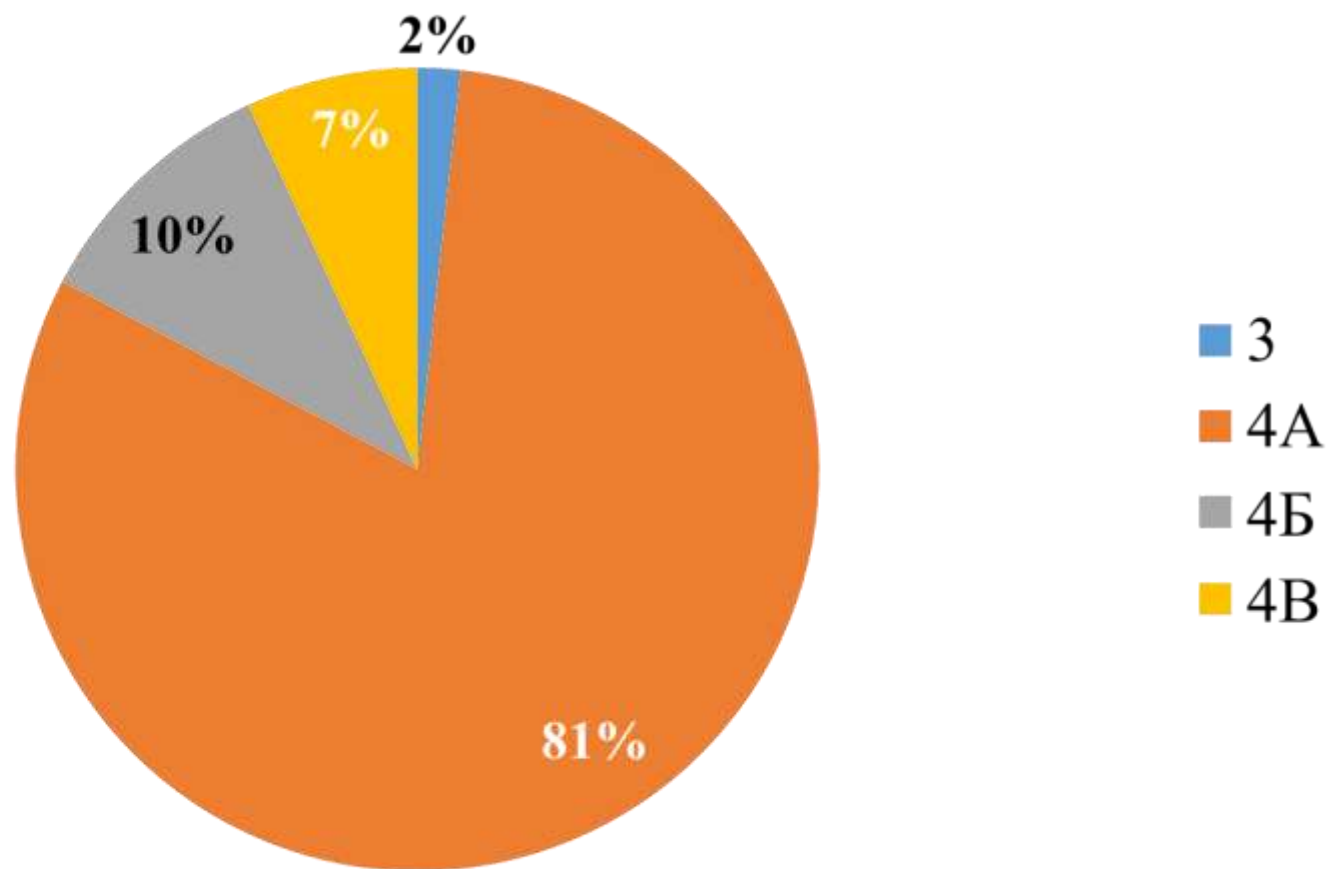


Средний возраст детей на момент старта ВААРТ –
2 года 5 месяцев ± 3 месяца
(min -1 месяц, max – 8 лет 8 месяцев)

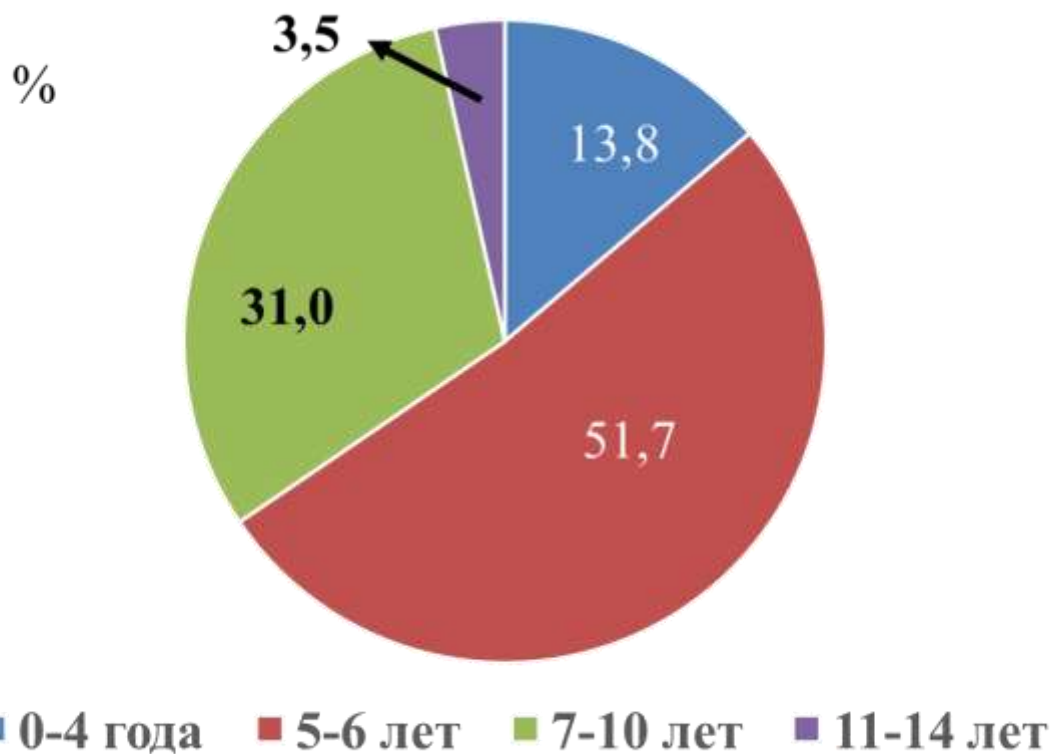
Структура стартовых схем ВААРТ у детей



Распределение клинических стадий у детей, включенных в исследование

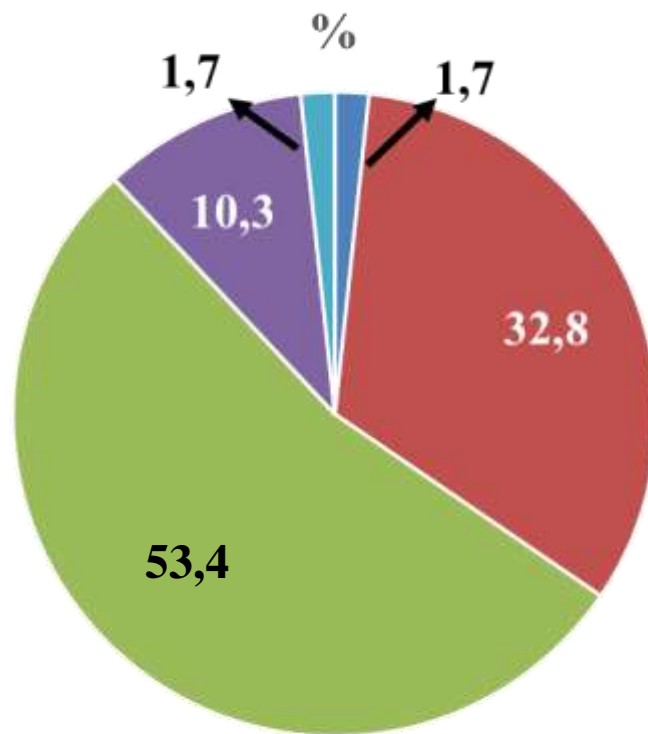


Распределение ВИЧ-инфицированных детей по возрасту на момент изменения схемы ВААРТ – замены ИП на ИИ, n=58



Средний возраст детей на момент изменения схемы ВААРТ
- 6 лет 5 месяцев ±3 месяца (min - 2 года 9 мес., max - 14 лет 4 мес.)

Распределение ВИЧ-инфицированных детей по возрасту на момент анализа данных, n=58



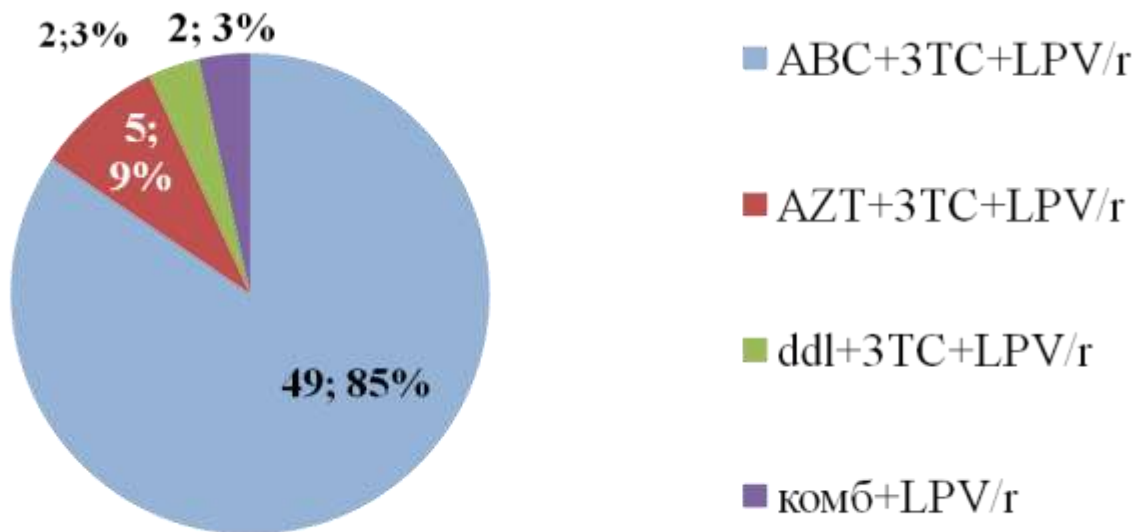
■ 0-4 лет ■ 5-6 лет ■ 7-10 лет ■ 11-15 лет ■ 16-18 лет

Средний возраст детей на дату проведения анализа данных составил 8 лет 1 месяц (min - 3 года 11 месяцев, max - 16 лет 4 месяца)

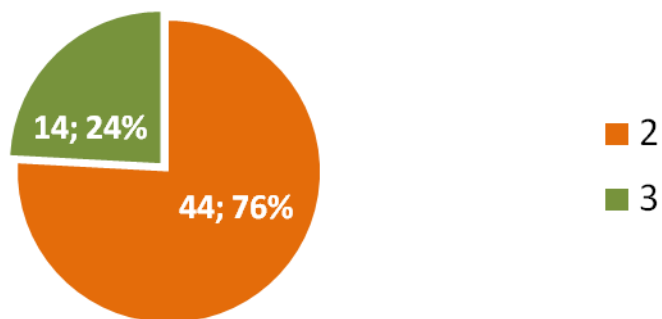
Длительность получения ИП в схеме ВААРТ, гиперхолестеринемии и триглицеридемии до смены схемы

Показатель	M±m	min	max
Длительность получения ИП в схеме ВААРТ до смены схемы	3 года 10 мес ± 3 мес	0	9 лет 11 мес
Длительность гиперхолестеринемии, n=51	2 года 4 мес ± 2 мес	1 мес	9 лет
Длительность триглицеридемии, n=24	2 года 3 мес ± 2 мес	1 мес	5 лет
Средний уровень максимальных значений холестерина на схеме с ИП, ммоль/л	6,8 ± 0,2	3,7	9,8
Средний уровень максимальных значений триглицеридов на схеме с ИП, ммоль/л	3,06 ± 0,17	0,95	7,63

Схемы ВААРТ, с которых дети переводились на схему с ИИ



Номер схемы ВААРТ, включающей ИИ



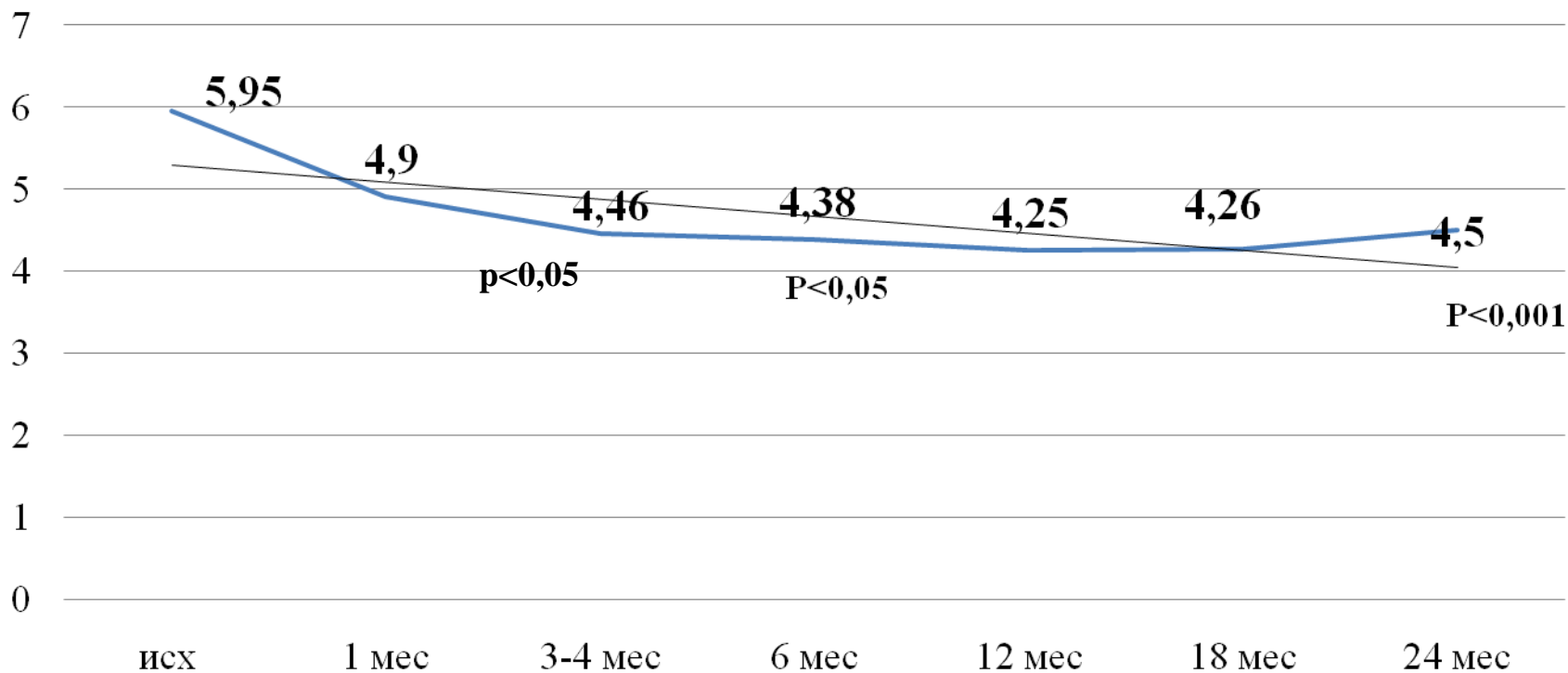
Показания для смены схемы и перехода на ИИ

Показания для смены схемы и перехода на ИИ	Количество в выборке	Доля в выборке, %
липидистрофия	1	1,72
боли в животе	2	3,45
диарея	2	3,45
начало ВААРТ	1	1,72
рвота	1	1,72
рвота, боли в животе	2	3,45
тошнота	2	3,45
тошнота, рвота, диарея	1	1,72
(гиперхолестеринемия/триглицеридемия/их сочетание)	56	96,6

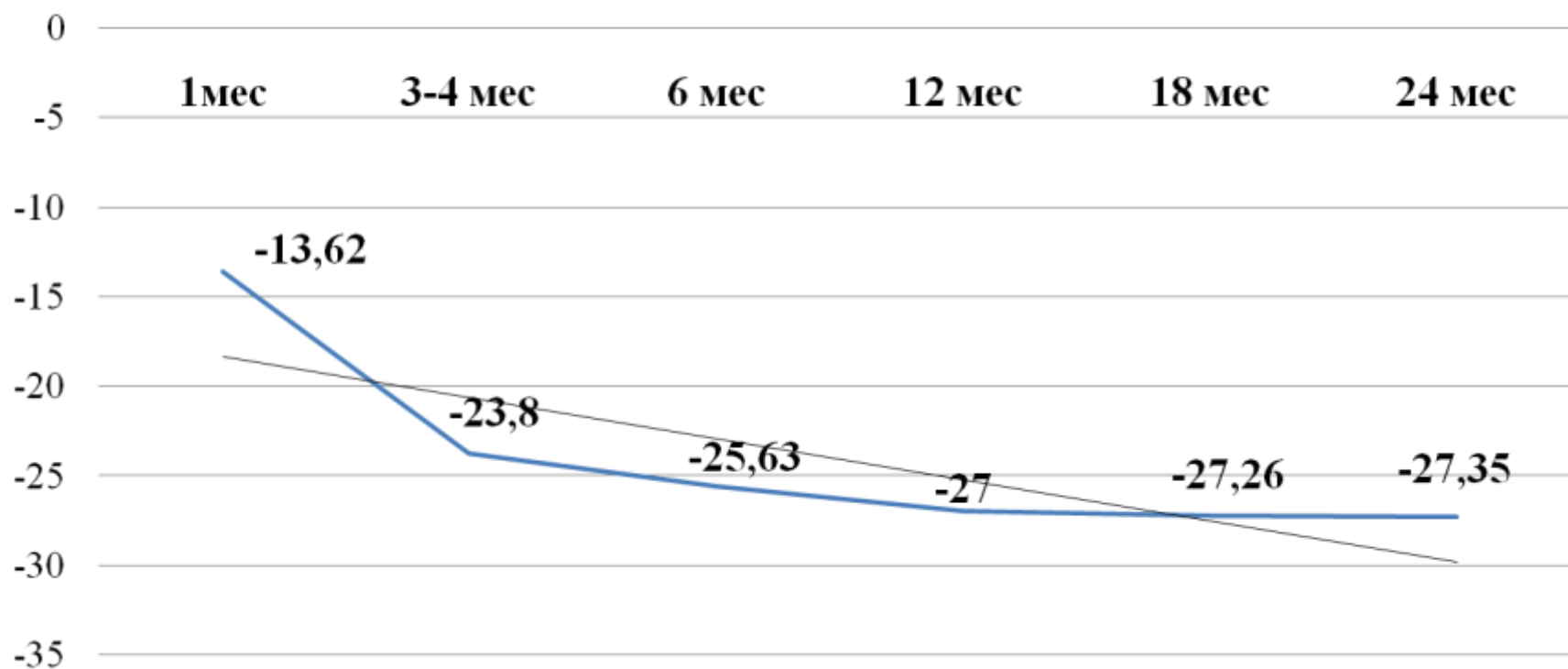
Средняя длительность получения схемы с ИИ - 1 год 8 мес.

Изменение холестерина в динамике на фоне применения ИИ, ммоль/л (n=58, гиперхолестеринемия - n= 51)

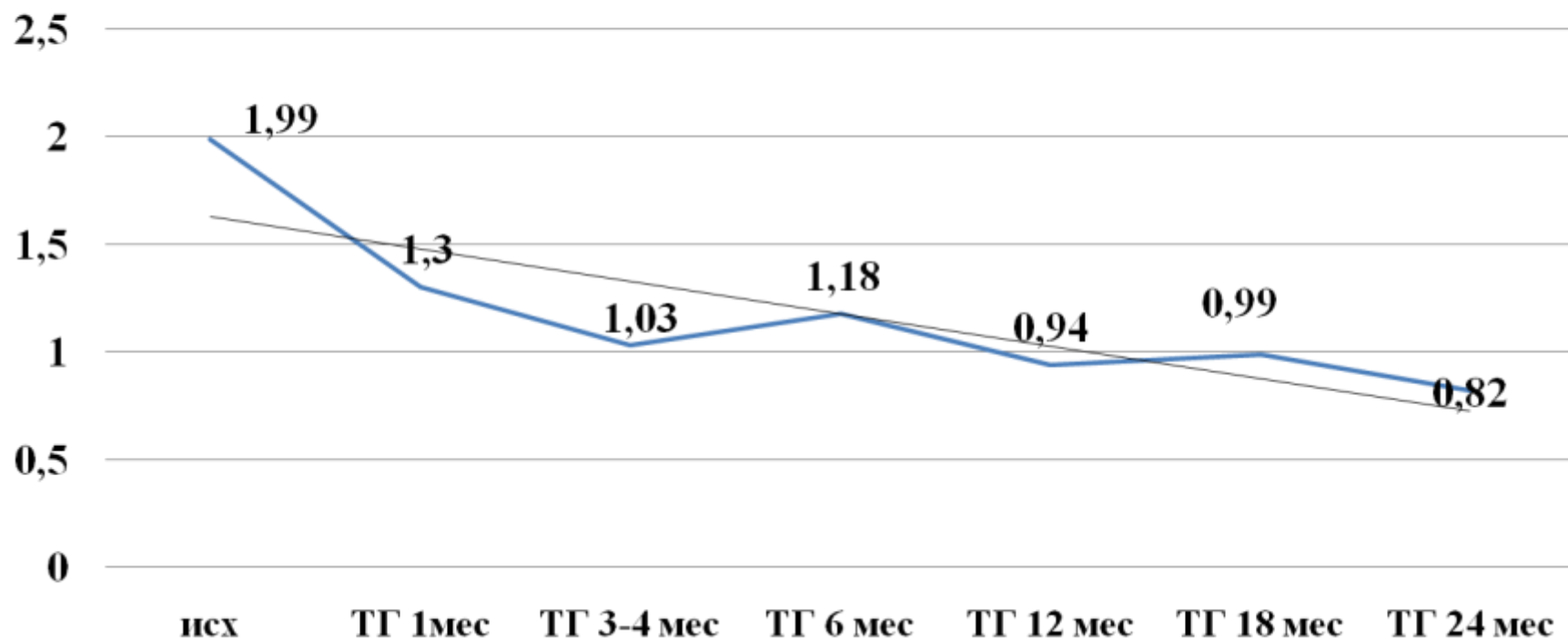
Chol исходный перед сменой схемы $5,95 \pm 0,15$ (min - 2,90; max - 8,40)
у пациентов с гиперхолестеринемией – 6,3 (n=51)



Динамика показателя холестерина в отношении исходных, %

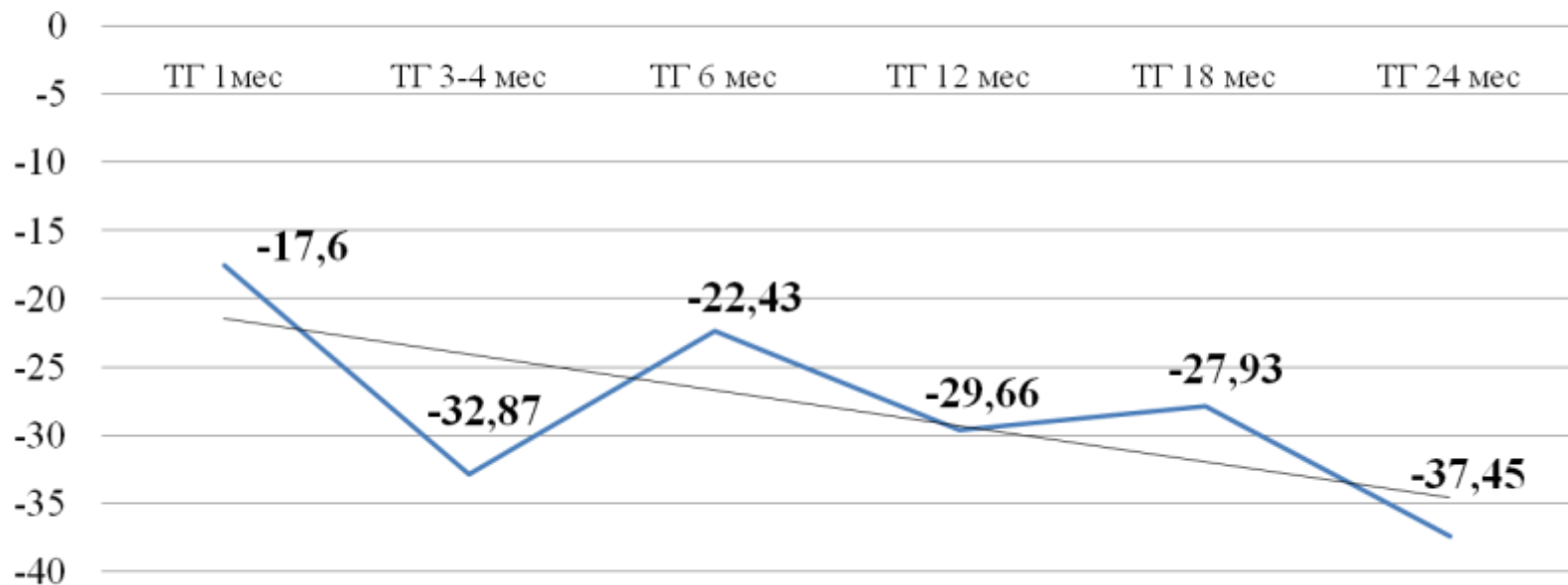


Динамика показателя триглицериды в отношении исходных, ммоль/л (n=58, триглицеридемия - n=24)

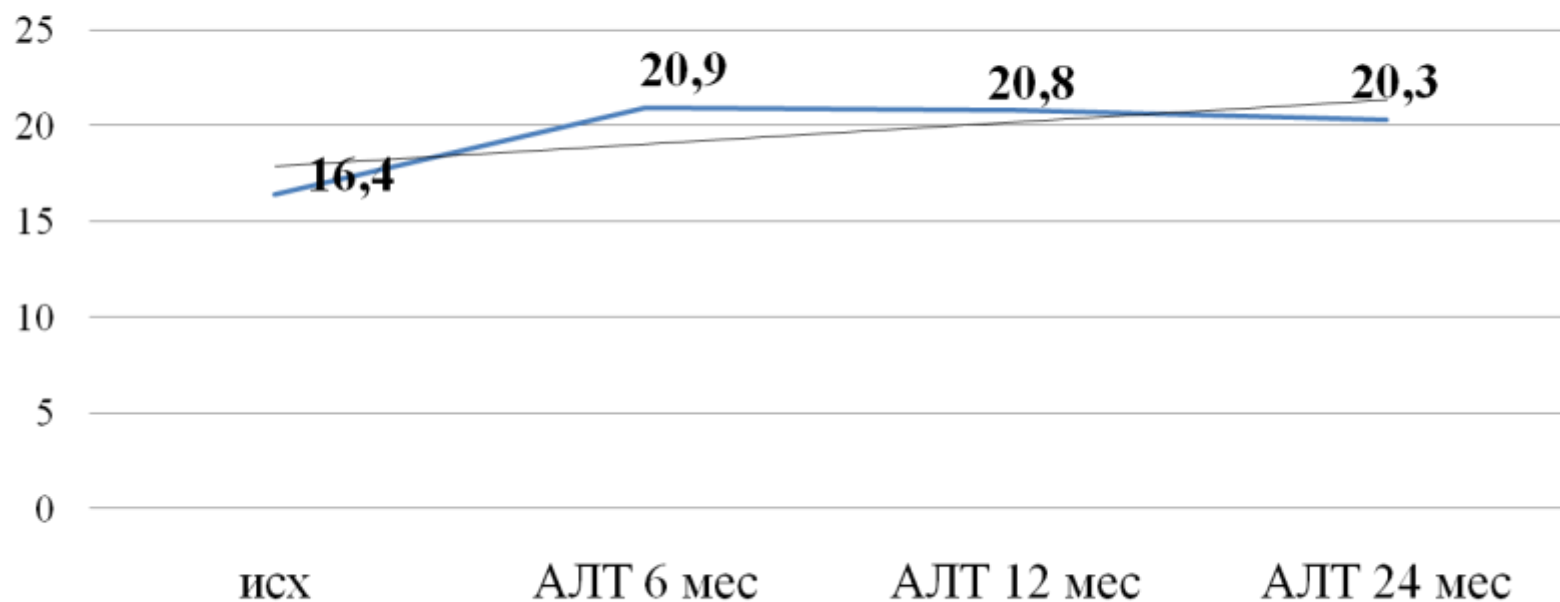


Триглицериды исходные перед сменой схемы $1,99 \pm 0,15$ (min - 0,42; max - 5,47), у пациентов с триглицеридемией – 3,16

Динамика показателя триглицериды в отношении исходных, %



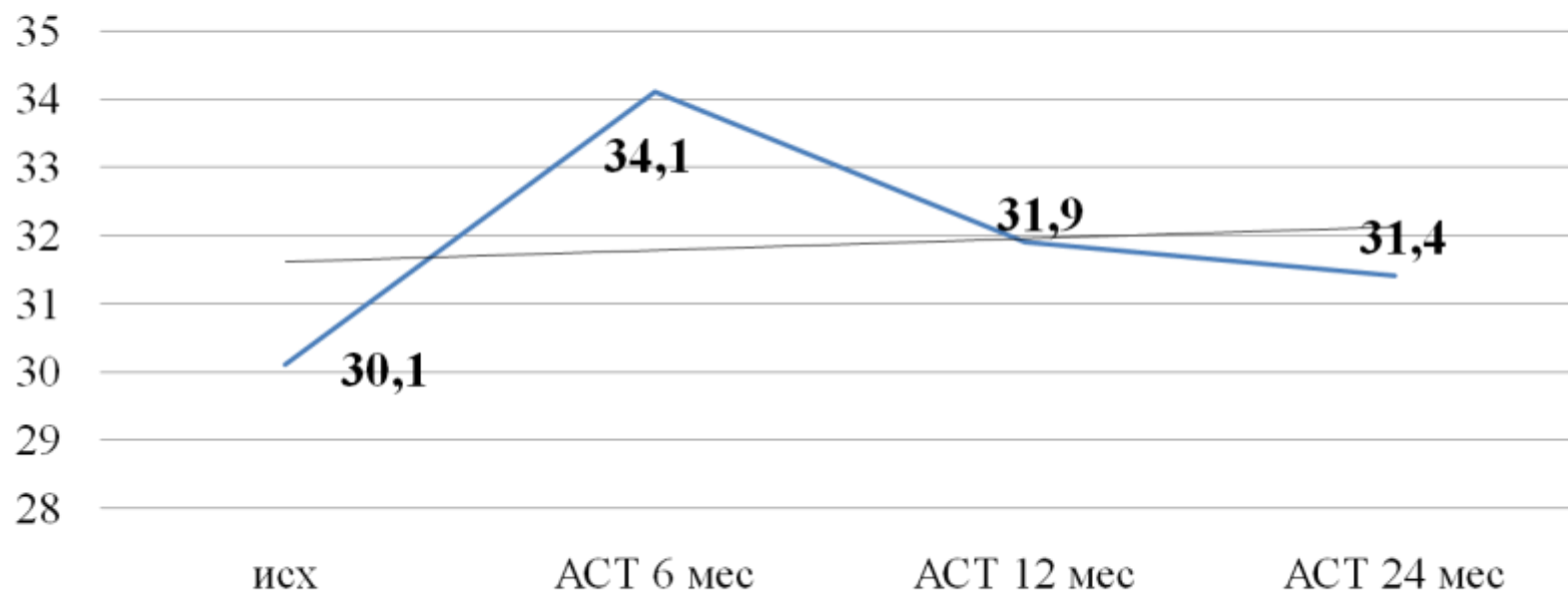
Динамика АЛТ в отношении исходного показателя, ЕД/л, n=57



Средний исходный уровень АЛТ - $16,4 \pm 5,49$ (min - 8,0, max- 90,0)

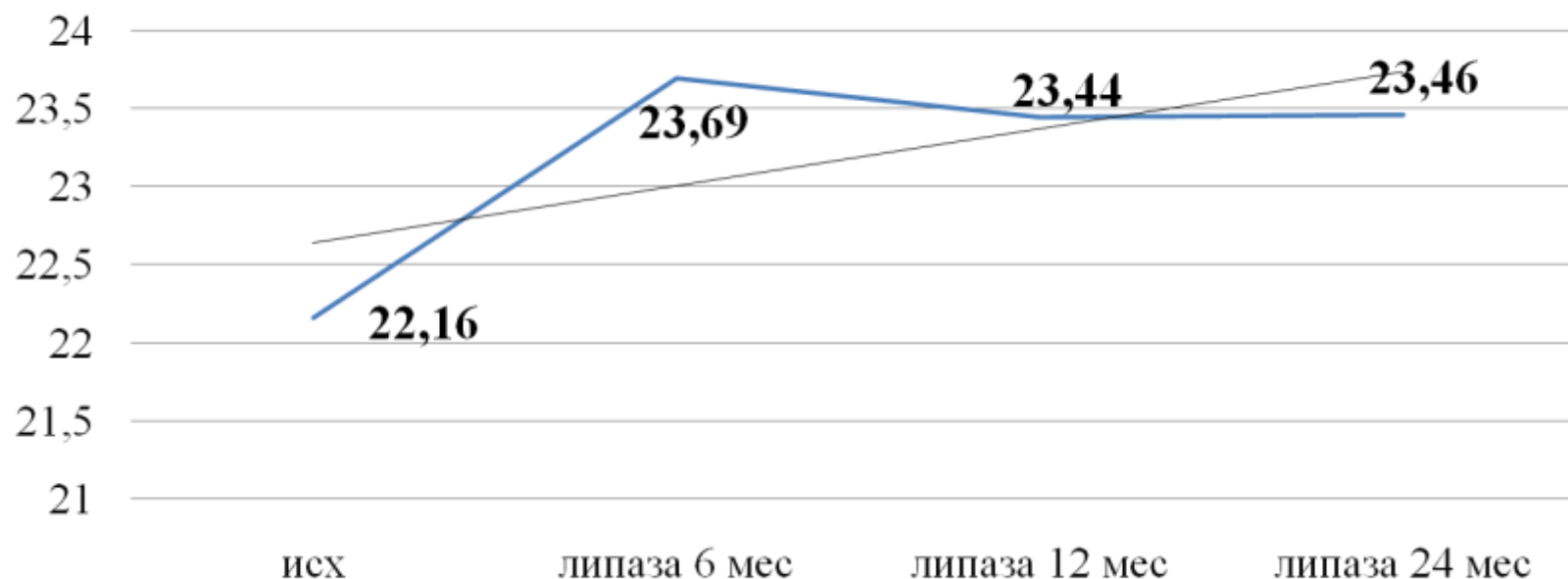
Динамика показателя АСТ в отношении исходных, ЕД/л, n=57

Средние исходные показатели АСТ перед сменой схемы $30,1 \pm 3,28$
(min - 20; max - 62)



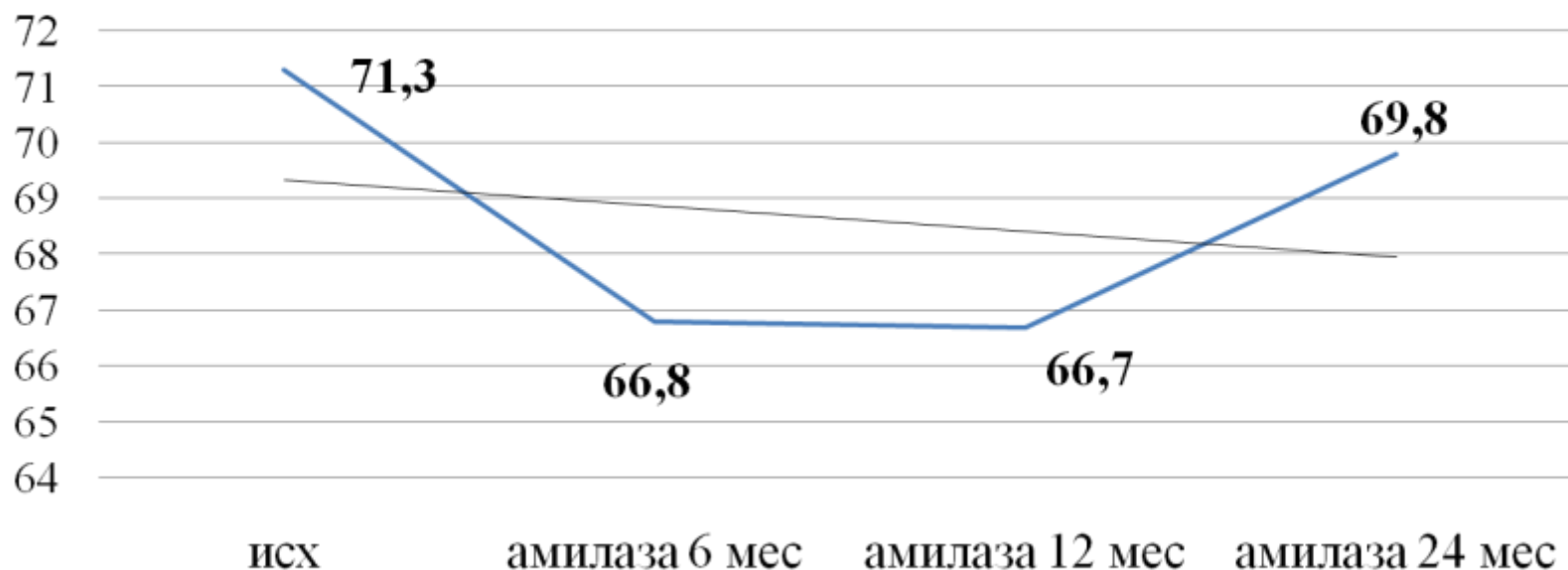
Динамика уровня липазы на фоне применения схемы ВААРТ с ИИ, МЕ/л

Средний исходный уровень липазы $22,16 \pm 1,34$ (11 – 52)



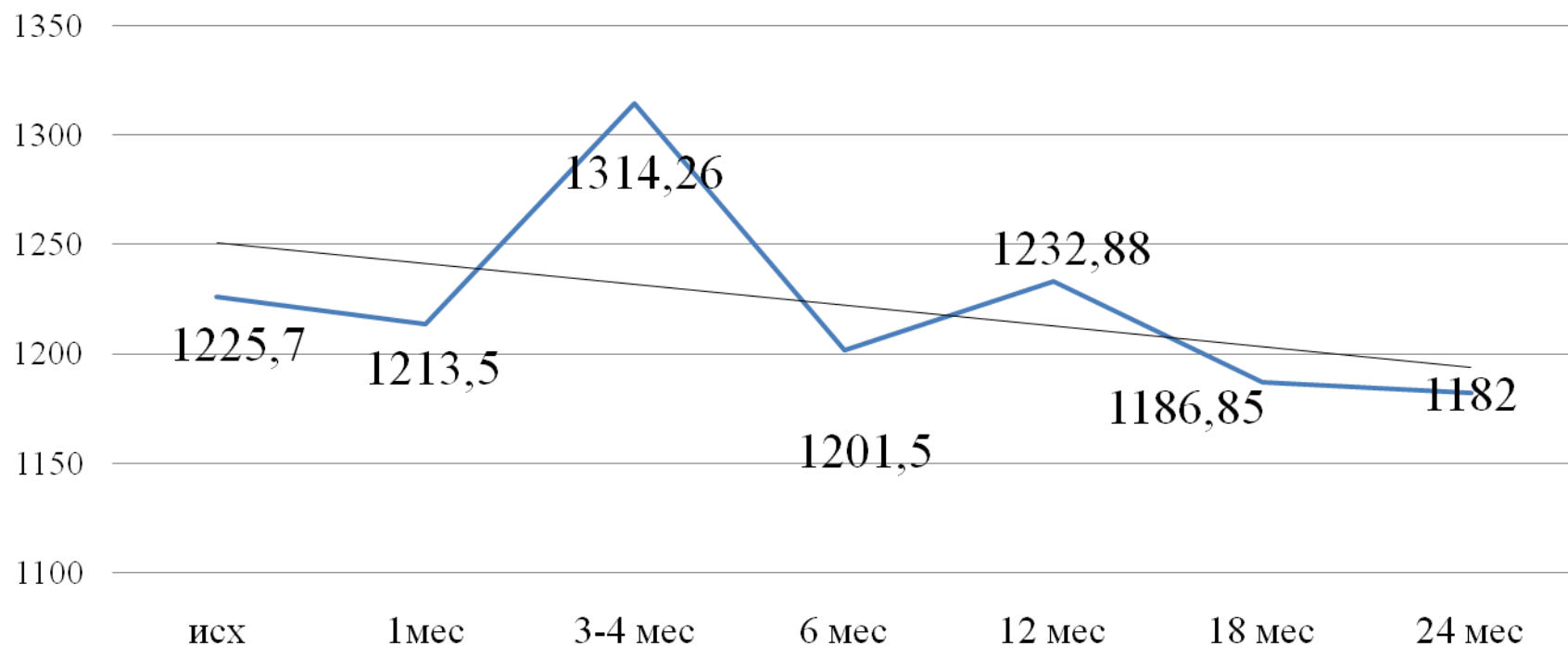
Динамика показателя амилаза в отношении исходных, МЕ/л

Исходный уровень общей амилазы - $71,3 \pm 4,29$ (min – 30 ; max - 119)



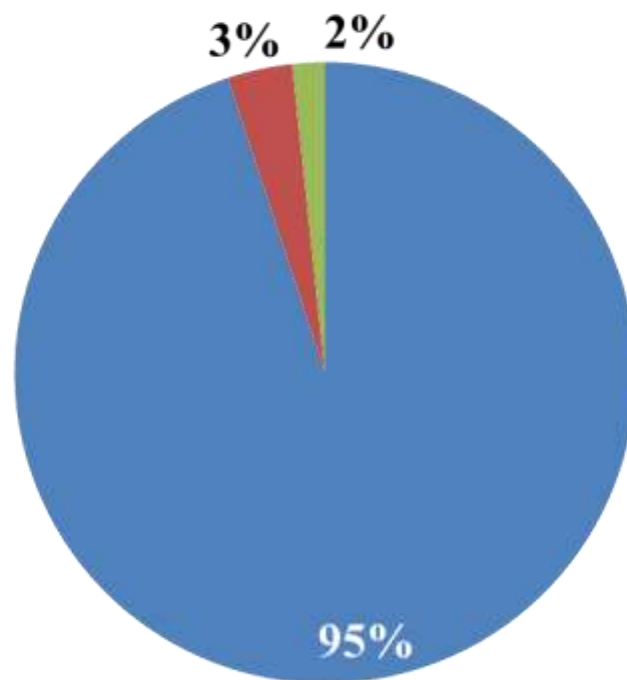
Динамика CD4 на фоне схемы с ИИ, кл/мл

Средний исходный уровень CD4 – $1225,7 \pm 84,34$ (333 – 2601)



Приверженность к ВААРТ у детей на схеме с ИИ

- Приверженность высокая на ИИ
- Приверженность умеренная на ИИ
- Приверженность низкая на ИИ

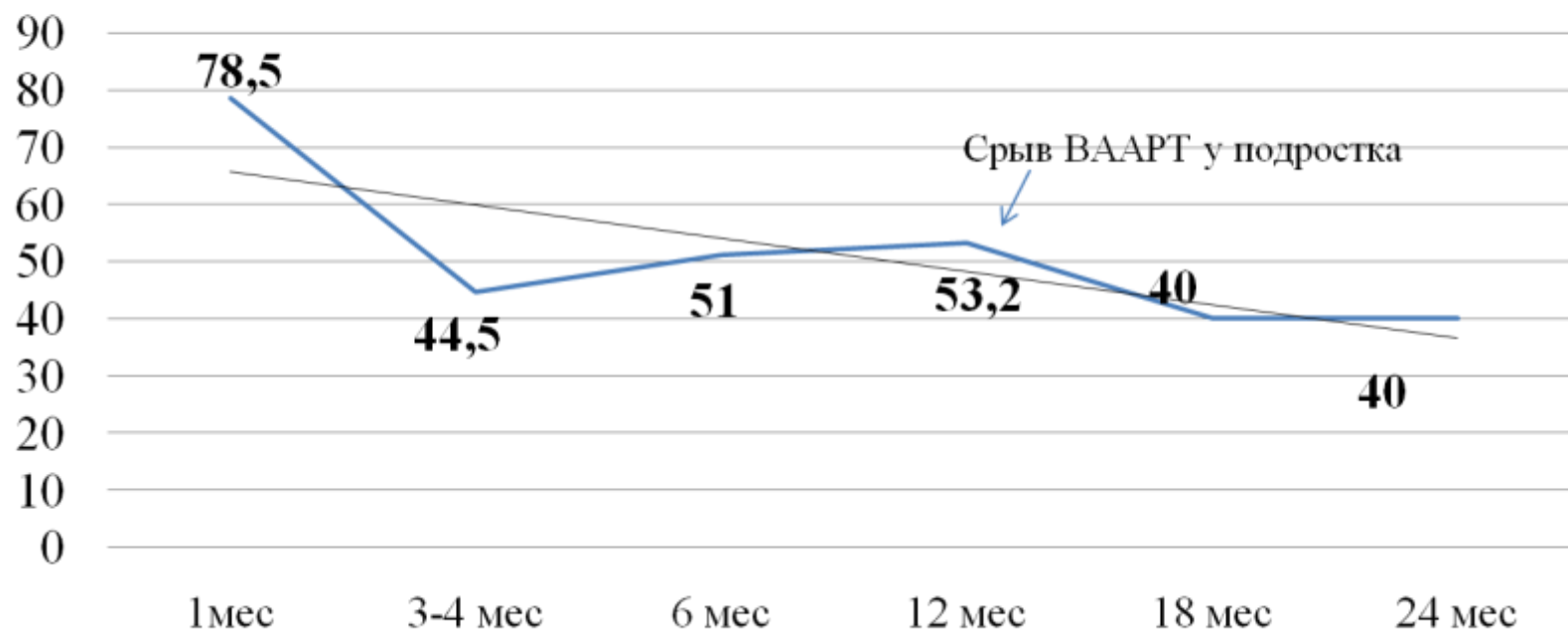


Динамика РНК ВИЧ на фоне схемы с ИИ, копий/мл

Средний исходный уровень РНК ВИЧ $402,6 \pm 224,61$

(min < 40, max – 11 954)

У 55 детей при смене схемы ВААРТ исходная РНК ВИЧ была <40 коп/мл



Побочные эффекты на фоне приема схемы ВААРТ с ИИ

- Отказ разжевывать таблетки, глотает таблетки - 6,9%, n=4
- Гипервозбудимость через 40-60 минут после приема лекарств – 1,7%, n=1

У двух детей на фоне изменения схемы ВААРТ уровень холестерина остался выше нормы

*Благодарим за внимание и
сотрудничество!*