

АТАЗАНВИР



ВОПРОСЫ
ИЗ ПРАКТИКИ

Март 2011



Условия предоставления информации о лекарственных средствах

(В соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ)

Информация о рецептурных лекарственных средствах, представленная в данной публикации, предназначена для специалистов в области здравоохранения и медицины и не является рекламой.

Представленная информация о лекарственных средствах и их применении не может быть использована пациентами для принятия решения о приобретении и использовании лекарств, изменении режима и способа их применения, не может рассматриваться как рекомендация пациентам по диагностике и лечению каких-либо заболеваний, и не может служить заменой консультации с врачом. Точка зрения, отраженная в представленных материалах, может не отражать официальную точку зрения уполномоченных государственных органов и не совпадать с мнением компаний-производителей лекарственных средств и другой медицинской продукции (если прямо не указано обратное).

Издатели не несут ответственности за возможные негативные последствия использования данной информации потребителями, не являющимися специалистами.

Упоминание в представленных сведениях каких-либо лекарственных препаратов, способов из применения и методов диагностики не означает, что издатели рекомендуют их или отдают им предпочтение.

Содержание

| | |
|--|----|
| Введение | 4 |
| Атазанавир в составе различных схем лечения ВИЧ-инфекции | 5 |
| Эффективность атазанавира | 6 |
| Побочные эффекты атазанавира | 8 |
| Взаимодействие с другими препаратами и пищей | 13 |
| Применение атазанавира во время беременности | 16 |
| Применение атазанавира у детей | 16 |
| Заключение | 17 |
| Список литературы | 18 |

Введение

Благодаря созданию и применению препаратов против ВИЧ-инфекции это заболевание перешло из разряда смертельных в разряд хронических. Вовремя начав лечение антиретровирусными препаратами и следуя всем указаниям врача, люди, живущие с ВИЧ, могут прожить долгую и полноценную жизнь. Качество жизни ВИЧ-положительных людей благодаря этим лекарственным препаратам почти ничем не отличается от качества жизни ВИЧ-отрицательных людей.

В данной брошюре представлена информация об одном из препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции – атазанавире (Реатаз®). В ней освещаются вопросы, которые чаще всего возникают при использовании препарата.

Атазанавир – это антиретровирусный препарат, применяемый при лечении ВИЧ-инфекции, относится к классу ингибиторов протеазы ВИЧ¹. Препараты этой группы блокируют компонент вируса, который отвечает за один из последних этапов размножения вируса – окончательную обработку деталей и созревание готовых вирусных частиц.

Брошюра не заменяет собой консультацию специалиста. Авторы постарались представить как можно более точную и детальную информацию о препарате и его применении. Следует помнить, что медицинская наука в области ВИЧ-инфекции развивается довольно быстро, поэтому нередко бывает так, что сведения устаревают. Появляются новые знания, которые дополняют то, что было известно раньше, меняются схемы лечения, меняются рекомендации по проведению терапии. Данная брошюра издана в 2011 году и, если с момента ее издания прошло более 2-3-х лет, возможно, следует поискать более актуальную информацию.

Информация, представленная в брошюре, основана на данных клинических исследований, - при указании таких сведений в тексте брошюры даются сноски на источники информации, которые перечислены в списке литературы.

.....
1. Более подробная информация о разных классах препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, содержится в брошюре «Знакомство с комбинированной антиретровирусной терапией» (www.spfund.org/publications).

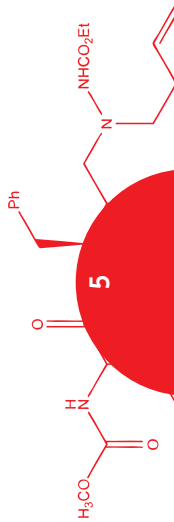
Атазанавир в составе различных схем лечения ВИЧ-инфекции

Атазанавир применяется только в сочетании с другими препаратами.

Особенность ВИЧ заключается в том, что с применением современных медицинских технологий сдержать его размножение можно только принимая одновременно как минимум три препарата из двух разных классов [2]. Поэтому атазанавир практически никогда не применяется отдельно. Обычно одновременно с ним применяются еще два препарата, как правило – из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Чаще всего вместе с атазанавиром принимаются препараты тенофовир, ламивудин (Эпивир), абакавир (Зиаген), азидотимидин (Зидовудин), ставудин (Зерит, Стаг, Актастав).

Рекомендуемые комбинации препаратов: тенофовир + ламивудин, абакавир + ламивудин, азидотимидин + ламивудин [1]. Также, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, лечащим врачом могут быть назначены другие комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Применение диданозина в одной схеме с атазанавиром возможно, но затруднительно, поскольку атазанавир желательно принимать с едой, а диданозин – на голодный желудок (т.е. в разное время дня - например, утром и вечером - диданозин, а атазанавир – вечером или наоборот).



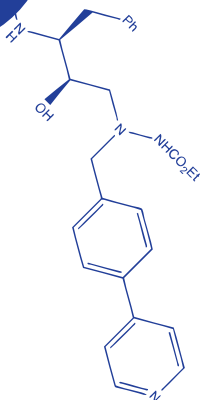
Эффективность атазанавира

Атазанавир имеет сходную с другими ингибиторами протеазы эффективность, при этом, как правило, лучше переносится и применяется один раз в день.

Перед тем, как получить официальное разрешение¹ на применение, атазанавир, как и все другие лекарства, прошел многочисленные лабораторные и клинические исследования (в которых приняли участие тысячи пациентов). В этих исследованиях изучалась его эффективность и безопасность.

Атазанавир разрабатывался с середины 90-х годов прошлого века как препарат для однократного приема, чтобы решить те проблемы с приверженностью к лечению, которые существовали в то время (некоторые схемы АРВТ включали в себя обязательный трехкратный прием и количество таблеток для приема в день доходило до 20). Атазанавир впервые был зарегистрирован в 2003 году [3] и его эффективность проверялась в многочисленных клинических исследованиях в сравнении с другими препаратами. Так, было показано, что атазанавир сопоставим по эффективности с такими препаратами, как нелфинавир [4, 5], эфавиренц [6], лопинавир/ритонавир [7] и другими, а в отдельном небольшом исследовании лучшие показатели эффективности наблюдались у пациентов с низким иммунным статусом,

1. Регистрация лекарственных средств в России входит в компетенцию Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (**Росздравнадзор**).



получавшим атазанавир [15]. При этом у атазанавира, как правило, отмечалось меньше побочных эффектов, чем у других препаратов [4-8]. Через некоторое время после появления результатов этих исследований атазанавир был рекомендован для пациентов, впервые начинающих лечение, а затем и для пациентов, уже получавших лечение [8].

Большинство ингибиторов протеазы действуют эффективнее, если принимаются совместно с небольшой дозой препарата ритонавир, поскольку он замедляет их выведение из организма. Атазанавир также рекомендуется усиливать (бустировать) ритонавиром, однако, у пациентов, получающих АРВТ впервые, в виде исключения возможно применение небустированного атазанавира [2]. В отличие от других ингибиторов протеазы атазанавир нужно принимать 1 раз в день [2, 8].

ВИЧ вырабатывает устойчивость к атазанавиру медленнее, чем к другим препаратам [3]. При этом если вирус становится устойчивым к атазанавиру, то его чувствительность к другим ингибиторам протеазы, как правило, сохраняется [8, 9], или даже увеличивается [16].

В долгосрочной перспективе атазанавир, оказывая минимальное влияние на обмен веществ, ассоциирован с меньшим риском развития метаболических нарушений (например, дислипидемии) и сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты, инсульты и т.д.) по сравнению с другими ингибиторами протеазы [17].

Эффективность атазанавира

Побочные эффекты атазанавира

Что важно знать о побочных эффектах¹

Все лекарства имеют побочные эффекты. Побочные эффекты, которые практически неизбежно возникают и на фоне лечения ВИЧ-инфекции, появляются потому, что препараты, действуя на причину развития болезни, могут вместе с тем вмешиваться в естественные процессы, происходящие в организме человека.

Неудобства при приеме лекарств могут негативно сказываться на приверженности пациентов лечению. Так как в случае с ВИЧ-инфекцией приверженность и соблюдение режима лечения и предписаний врача являются одними из ключевых факторов эффективности терапии, управление побочными эффектами и знание способов их преодоления очень важны для успеха терапии.

Проявляться побочные эффекты будут далеко не у каждого человека, а если проявятся, будут неодинаковыми у разных людей. В большинстве случаев побочные эффекты выражены умеренно и с ними можно справиться. Иногда побочные эффекты бывают настолько незначительными, что их едва можно заметить. Это неудивительно, ведь препараты, вызывающие тяжелые побочные эффекты, не допускаются на рынок, «отсеиваются» в процессе клинических исследований.

1. Более подробная информация о побочных эффектах антиретровирусных препаратов и о способах управления ими представлена в брошюре «Побочные эффекты антиретровирусной терапии. Эффективный менеджмент» (www.spdfund.org/publications).

В случае возникновения сложностей с лечением почти всегда с этим можно что-то сделать: изменить дозировку, заменить один препарат на другой или применить еще один препарат для снятия побочного эффекта.

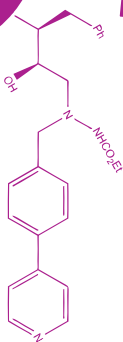
Следует помнить, что преимущества антиретровирусной терапии, приостанавливающей развитие вируса в организме человека, намного перекрывают риски и неудобства от развития побочных эффектов от ее приема.

Ниже рассмотрены основные побочные эффекты, встречающиеся при приеме ингибиторов протеазы, в т.ч. атазанавира, который в отличие от других препаратов этой группы имеет сравнительно меньшее число побочных эффектов [8].

Метаболические нарушения, липодистрофия

Метаболические нарушения при приеме антиретровирусной терапии включают в себя нарушения липидного (жирового) обмена, обмена углеводов в организме человека. Отрицательное влияние препаратов может выражаться в повышении уровня липидов в крови, изменении массы тела, перераспределении жировой ткани в организме, обострении сахарного диабета и увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Все препараты группы ингибиторов протеазы так или иначе оказывают влияние на обмен веществ, но влияние атазанавира на метаболизм минимально, следовательно, атазанавир связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в существенно меньшей степени, чем другие ингибиторы протеазы.



Побочные эффекты атазанавира

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта

Как и другие ингибиторы протеазы, атазанавир может вызывать в некоторых случаях такие нежелательные явления, как тошнота и диарея.

Процент пациентов, испытывавших тошноту, был различным в разных исследованиях. Легкую тошноту за все время применения атазанавира испытывали до 20% пациентов [3]. Однако выраженная тошнота отмечалась менее чем у 3% пациентов [8].

По данным клинических исследований, число пациентов, имевших диарею во время использования препарата, было существенно ниже, а в отдельном клиническом исследовании [15] частота возникновения диареи была в 6 раз меньше, чем на терапии другим препаратом.

И все же, если диарея возникла, то снизить выраженность диареи можно, уменьшив в рационе количество продуктов, содержащих грубую клетчатку (овощи, фрукты), заменяя их на более легко усваиваемую пищу (хлеб, макаронные изделия, рис). Способствует снижению диареи уменьшение употребления кофеина, а также пищи, содержащей много приправ и специй. Если данные методы не помогают, то после консультации со специалистом возможно применение таких препаратов, как лоперамид (Имодиум).

Повышение уровня билирубина и желтуха

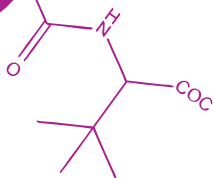
У некоторых пациентов встречается такой побочный эффект, как желтуха. Она может быть разной по интенсивности – от едва заметной (легкое пожелтение белков глаз), до явной (выраженное пожелтение кожи и слизистых). Причина появления желтухи заключается в том, что атазанавир замедляет работу одного из ферментов печени, отвечающего за выведение из организма билирубина [3, 10]. Уровень билирубина в крови повышается, и он окрашивает кожу и слизистые в желтый цвет.

Данный побочный эффект обычно не представляет угрозы для здоровья, поскольку билирубин редко повышается до опасных значений [8]. Однако, если желтуха явно заметна на коже или белках глаз, то она может создавать некоторые проблемы (косметический дефект).

Способов борьбы с желтухой немного, большинство из них носят рекомендательный характер и пока не были проверены в клинических исследованиях. Так, специалисты [10] рекомендуют обильное питье, регулярное питание, возможно применение желчегонных препаратов. По мнению самих пациентов, принимающих атазанавир, загар делает желтуху менее заметной.

Как правило, пожелтение кожи отмечается в начале лечения, исчезая на фоне дальнейшего приема препарата [10].

Побочные эффекты атазанавира



Сыпь

Сыпь на фоне приема атазанавира обычно проходит сама собой, и лишь в крайне редких случаях она может быть проявлением тяжелых аллергических реакций.

Кожные высыпания отмечались у 5-7% пациентов, принимающих атазанавир [3, 11]. При этом, в большинстве случаев, сыпь была слабовыраженная и проходила самопроизвольно в течение 1-2 недель, без отмены препарата.

Крайне редкие побочные явления

Некоторые справочники [2, 11] и аннотация к препарату приводят информацию о возможном негативном влиянии атазанавира на функцию почек и мочевыводящую систему. Однако везде отмечается, что эти побочные эффекты крайне редки и, как правило, развиваются на фоне уже имеющихся у пациента каких-либо других сопутствующих заболеваний.

Также отмечается, что атазанавир, как и другие ингибиторы протеазы, хотя и крайне редко, может вызывать нарушения сердечного ритма [2, 3, 11 и др.]. В связи с этим, если атазанавир назначается пациентам с нарушениями сердечного ритма, следует особое внимание уделить контролю изменений электрокардиограммы.

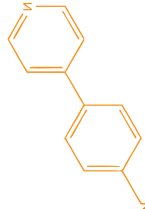
Атазанавир желательно принимать с едой, но не обязательно совмещать с основным приемом пищи. Кроме того, время приема атазанавира нет необходимости привязывать к приему других препаратов АРВТ. Например, если человек получает схему препаратов ламивудин + зидовудин и атазанавир, ламивудин + зидовудин можно принимать в 9 утра и 9 вечера, а атазанавир – в другое время с приемом пищи.

Если человек получает любое другое лечение – необходимо проверять препараты на совместимость с атазанавиром.

Как и все другие антиретровирусные препараты, атазанавир взаимодействует с целым рядом других лекарств. Эти взаимодействия могут снизить эффективность атазанавира или других совместно принимаемых препаратов, что может привести к формированию устойчивости вируса. Или, напротив, атазанавир может усиливать действие препаратов, принимаемых совместно с ним, что требует дополнительного контроля и снижения дозы сопутствующего препарата.

Так, например, атазанавир нельзя принимать совместно с некоторыми препаратами из группы транквилизаторов (мидазолам, триаололам), поскольку атазанавир увеличивает их концентрацию в крови, что может приводить к остановке дыхания (передозировка).

Взаимодействие с другими препаратами и пищей



Взаимодействие с другими препаратами и пищей

Список препаратов, которые нельзя применять совместно с атазанавиром, довольно обширный, и привести его здесь полностью не представляется возможным. Приводим лишь некоторые из них:

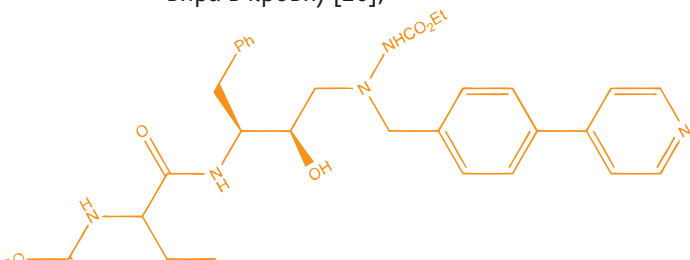
рифампицин, препараты зверобоя, все препараты, снижающие кислотность желудочного сока – снижают концентрацию атазанавира в крови, что может способствовать формированию устойчивости ВИЧ;

препараты, применяемые в лечении нарушений обмена жиров, - ловастатин, симвастатин, а также антиаритмические препараты хинидин, пропафенон и другие – побочные эффекты перечисленных лекарств резко усиливаются на фоне приема атазанавира, что может приводить к крайне тяжелым последствиям.

С осторожностью на фоне приема атазанавира следует относиться к следующим продуктам и лекарствам:

свежий чеснок в больших количествах (потенциально может снижать концентрацию атазанавира в крови) [19];

препараты эхинацеи (так же потенциально может снижать концентрацию атазанавира в крови) [20];



многие противоаллергические препараты, включая лоратадин – возможность передозировки антигистаминных средств. Безопасен в сочетании с атазанавиром препарат цетиризин;

атазанавир увеличивает концентрацию большинства антидепрессантов в крови, поэтому их применение возможно только на фоне тщательного контроля дозировки и наблюдения за побочными эффектами;

аналогично атазанавир взаимодействует с препаратами группы бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, применяемых для лечения гипертонической болезни и других заболеваний сердечно-сосудистой системы;

на фоне приема атазанавира препараты, применяемые для лечения эректильной дисфункции (Виагра, Сиалис), дольше задерживаются в организме, поэтому, как правило, их необходимо применять в меньшей дозировке;

тенофовир снижает концентрацию атазанавира, поэтому при совместном применении рекомендуется прием атазанавира с бустером;

атазанавир может применяться совместно с оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат. В зависимости от бустированной или небустированной формы атазанавира применяются разные контрацептивы.

Применение атазанавира Во время беременности

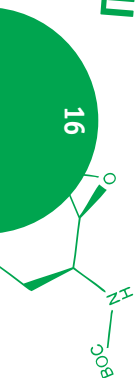
Как и другие ингибиторы протеазы, атазанавир может применяться во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, согласно инструкции по медицинскому применению. Бустированный атазанавир одобрен для лечения беременных ВИЧ-инфицированных женщин в США и Европе [18, 21]. Согласно отечественным рекомендациям, бустированный атазанавир может применяться у этой категории пациенток в качестве альтернативного препарата [22].

Женщине во время беременности рекомендуется сохранять оптимальный для нее режим АРВТ, если он не включает препараты, которые нежелательно принимать во время беременности [12]. По данным Британского Реестра женщин, получающих АРВТ во время беременности, процент неблагоприятных исходов беременности и процент детей, родившихся с врожденными аномалиями, среди пациентов, принимавших атазанавир в составе АРВТ, не выше, чем в целом среди населения [13].

Согласно инструкции по медицинскому применению в РФ, атазанавир противопоказан для применения у детей. Но в настоящее время проводятся исследования по применению атазанавира у детей, включая определение оптимальных дозировок [14].

По рекомендациям Национального института здоровья США, атазанавир допускается к применению у детей старше 6 лет [14] в качестве альтернативного режима, когда использование других режимов по каким-либо причинам ограничено.

Применение
атазанавира у детей





Заключение

Атазанавир – современный антиретровирусный препарат из класса ингибиторов протеазы. В последнее время он находит все большее применение, поскольку удобен в приеме – 1 раз в день и требуется принимать сравнительно небольшое количество таблеток (2 или 3).

Основным преимуществом атазанавира является то, что он вызывает сравнительно меньше побочных эффектов, чем другие ингибиторы протеазы.

Одним из немногих побочных эффектов при применении атазанавира является желтуха, которая может быть заметна внешне (хотя этот эффект и безопасен для здоровья).

В настоящее время атазанавир рекомендован к применению для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых, как для тех, кто начинает лечение впервые, так и для тех, кто получал АРВТ ранее. Препарат пока не зарегистрирован для применения у детей.

Также атазанавир относительно устойчив к развитию резистентности вируса, а при ее формировании пациент сохраняет возможность перехода на другие ингибиторы протеазы.

В России атазанавир включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, Стандарты оказания медицинской помощи больным с ВИЧ, широко применяется в рамках антиретровирусного лечения.

Список литературы:

1. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения, 2007.
2. Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.: Р.Валент, 2010.
3. А.В. Кравченко Безопасность и эффективность применения атазанавира в составе современных схем АРВТ. Дальневосточный журнал инфекционной патологии, №17 – 2010 г. С.220-237.
4. Sanne I, Piliero P, Squires K et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(1): 18-29.
5. Murphy RL, Sanne I, Cahn P et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003 Dec 5; 17(18): 2603-14.
6. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Aug 15; 36(5): 1011-9.
7. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006; 20(5): 711-8.
8. Dolin R, Masur H, Saag M. *AIDS Therapy*. Third edition. Elsevier, 2008.
9. Colonna R, Rose R, McLaren C et al. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis*. 2004; 189(10):1802-10.
10. О.А. Козырев. Повышение уровня непрямого билирубина при приеме атазанавира. Журнал «Шаги профессионала», №3 – 2010.
11. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G et al. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 2010*, 18-th edition. Antimicrobial Therapy Inc., 2010.

12. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, US DHHS, DHHS Guidelines 2009. www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/.
13. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
14. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.
15. ICAAC/IDSA 2008. Постер № H-1250D.
16. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, et al. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3816-24.
17. Molina JM, et al. 48th ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250d, 2. Adapted from Johnson M et al. ICDT 2004: Presentation PL14.4, 3. Adapted from: Murphy R et al. 10th CROI, Boston, Feb 2003. Poster 555.
18. Клинический протокол EACS ведения и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых в Европе, версия 5.2.
19. An in-vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. Foster BC, Foster MS, Vanderhoek S, et al. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2001, 4: 176–84.
20. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea*) root on cytochrome P450 activity in vivo. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75: 89-100.
21. Reyataz (atazanavir) label revised, adding dosing recommendations for pregnancy and postpartum period. www.fda.gov.
22. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, ФГУ РКИБ МЗ и СР РФ, ФНМЦ СПИД, 2009 год.



Фонд развития межсекторного
социального партнерства



Bristol-Myers Squibb

Брошюра издана Фондом развития МСП при поддержке BMS.