

抗病毒治疗基础知识

江苏省疾病预防控制中心

丁 萍



主要内容

- 1、 艾滋病抗病毒治疗背景知识
- 2、 艾滋病抗病毒治疗的时机和基本流程
- 3、 艾滋病抗病毒治疗的依从性教育
- 4、 艾滋病抗病毒治疗新的策略
- 5、 感染艾滋病后面临的挑战



艾滋病抗病毒治疗的进展

- 1987年，美国FDA批准了第一个抗病毒治疗药物齐多夫定（Zidovudine）或称为AZT。
- 1990年，AZT被批准应用于儿童。
- 1995年，高效抗逆转录病毒治疗(HAART)。
- 2011年，治疗即预防



我国艾滋病抗病毒进展

- 2002年，开始抗病毒治疗（试点）
- 2003年逐步推开
- 到2005年在全国实施。



卫生部高强常务副部长在联合国大会 艾滋病高级别会议上做出五点承诺



2003年9月，在纽约召开的联合国大会艾滋病高级别会议上，中国卫生部常务副部长高强代表中国政府做出承诺：

* 增强政府的责任。中国政府将艾滋病防治工作作为一项重要工作任务，明确目标，落实责任，加强考核、监督和检查。对因工作不力，造成艾滋病扩散的，追究政府有关人员的责任。

* 中国政府承诺加强对经济困难的艾滋病患者免费提供治疗药物。在城市，对艾滋病患者中的低收入者，由国家免费提供治疗药物。在农村，国家免费为农民提供治疗药物。同时，中央和地方政府投资 100 多亿元，加强传染病医疗救助体系建设，建立艾滋病防治专业技术队伍。

* 完善法律法规建设，加强对危险行为的干预和预防宣传工作。

* 保护艾滋病病毒感染者和病人的合法权益，反对社会歧视。在全国建立 127 个艾滋病综合防治示范区，采取抗病毒治疗、人文关怀、生活救助等综合防治措施。政府对贫困的艾滋病病人给予经济救助，对其子女免收上学费用。

* 积极开展国际合作。



国家有关抗病毒治疗政策

- **国家出台的“四免一关怀”政策**

《国务院关于切实加强艾滋病防治工作的通知》 国发〔2004〕7号

- **卫生部、国家中医药管理局联合发文**

《关于艾滋病抗病毒治疗管理工作的意见》（卫医发〔2004〕106号）

- **卫生部、财政部联合发文**

《关于印发艾滋病抗病毒治疗和自愿咨询检测办法的通知》（卫疾控发〔2004〕107号）

《艾滋病及常见机会性感染免、减费药物治疗管理办法（试行）》

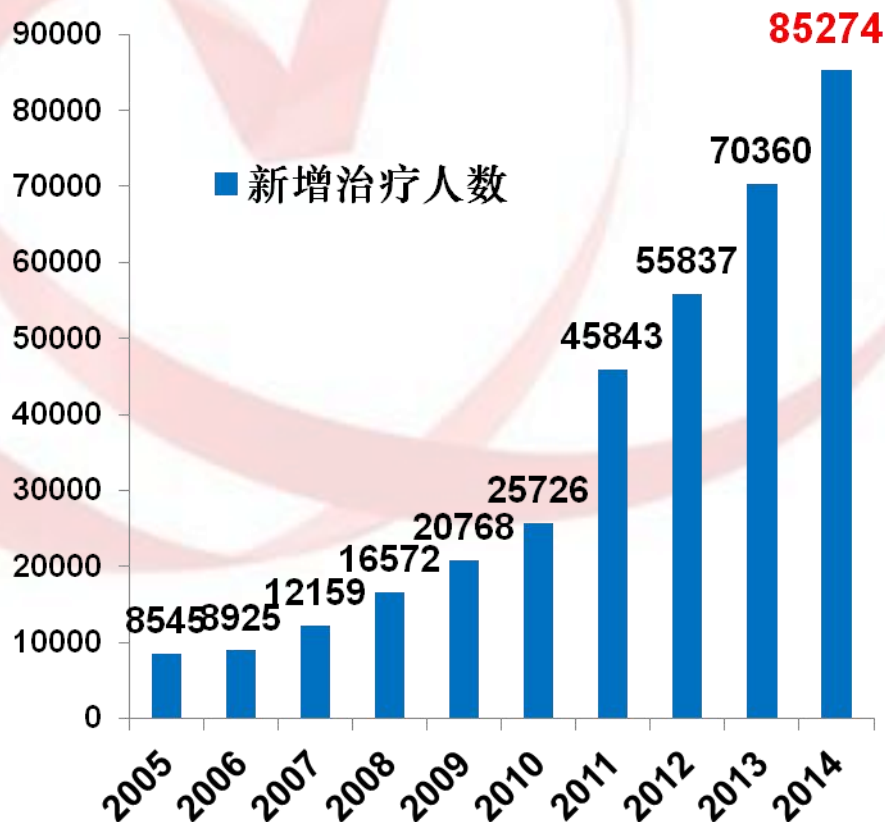


我国艾滋病抗病毒进展

- 治疗人数逐年上升
- 药物的种类也在不断增加



- **2366**个县(区)开展抗病毒治疗，累计治疗成人和儿童**368,360**人，正在治疗**295,358**人
- 成人累计**363,085**人，在治**291,261**人
- 儿童累计**5,275**人，在治**4,097**人



成人艾滋病抗病毒药品分类

1. 反转录酶抑制剂

核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIS)

齐多夫定 (AZT)

司他夫定 (D4T)

拉米夫定 (3TC)

替诺福韦 (TDF)

非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTS)

依菲韦伦 (EFV)

奈韦拉平 (NVP)

2. 蛋白酶抑制剂 (PIS) : 克立芝 (二线)

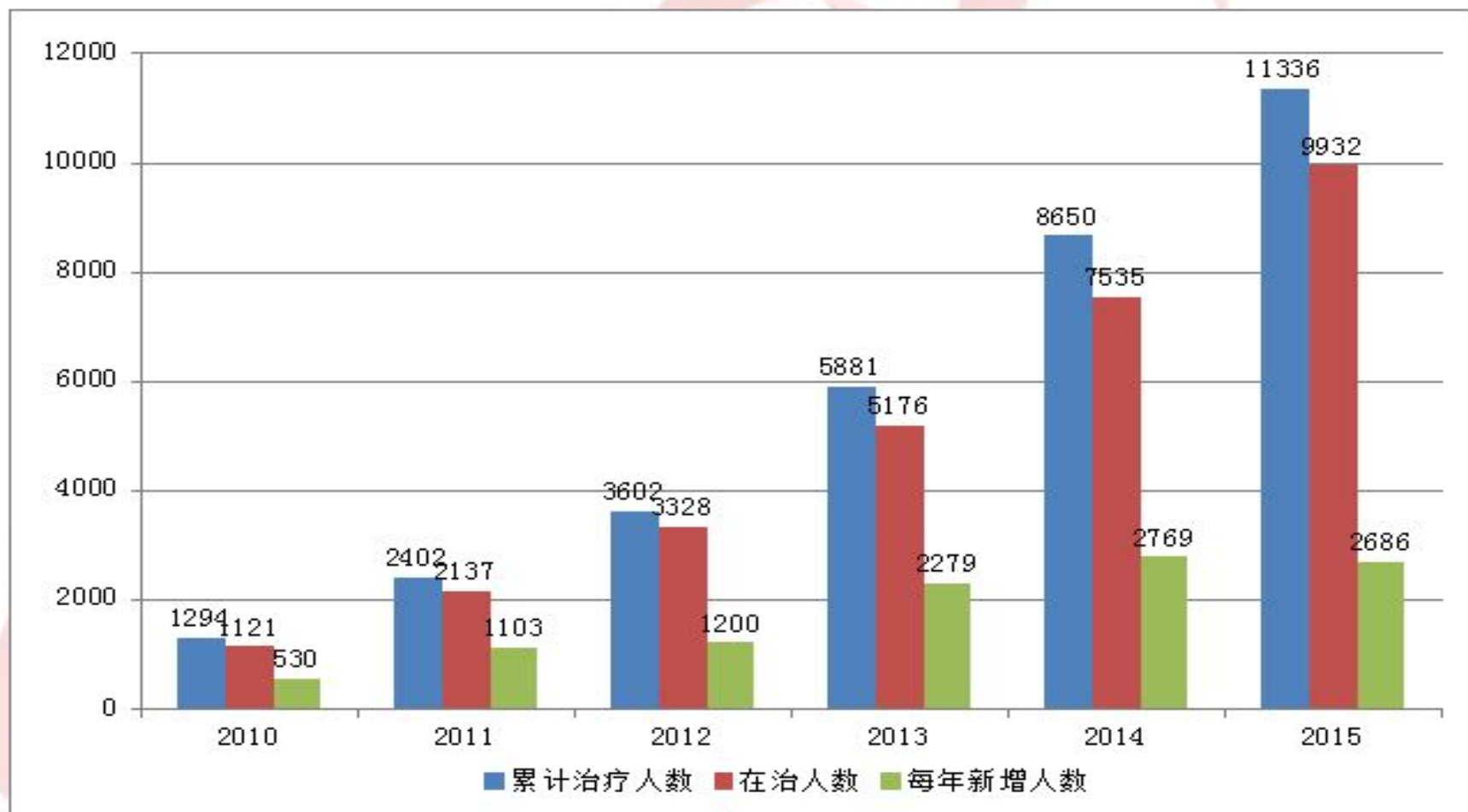


江苏抗病毒治疗的进展

- 2005年1月启动了抗病毒治疗工作
- 到2015年9月30号,累计治疗成人病人11336人, 在治9932人。
- 累计治疗儿童病例 42人, 目前在治27人

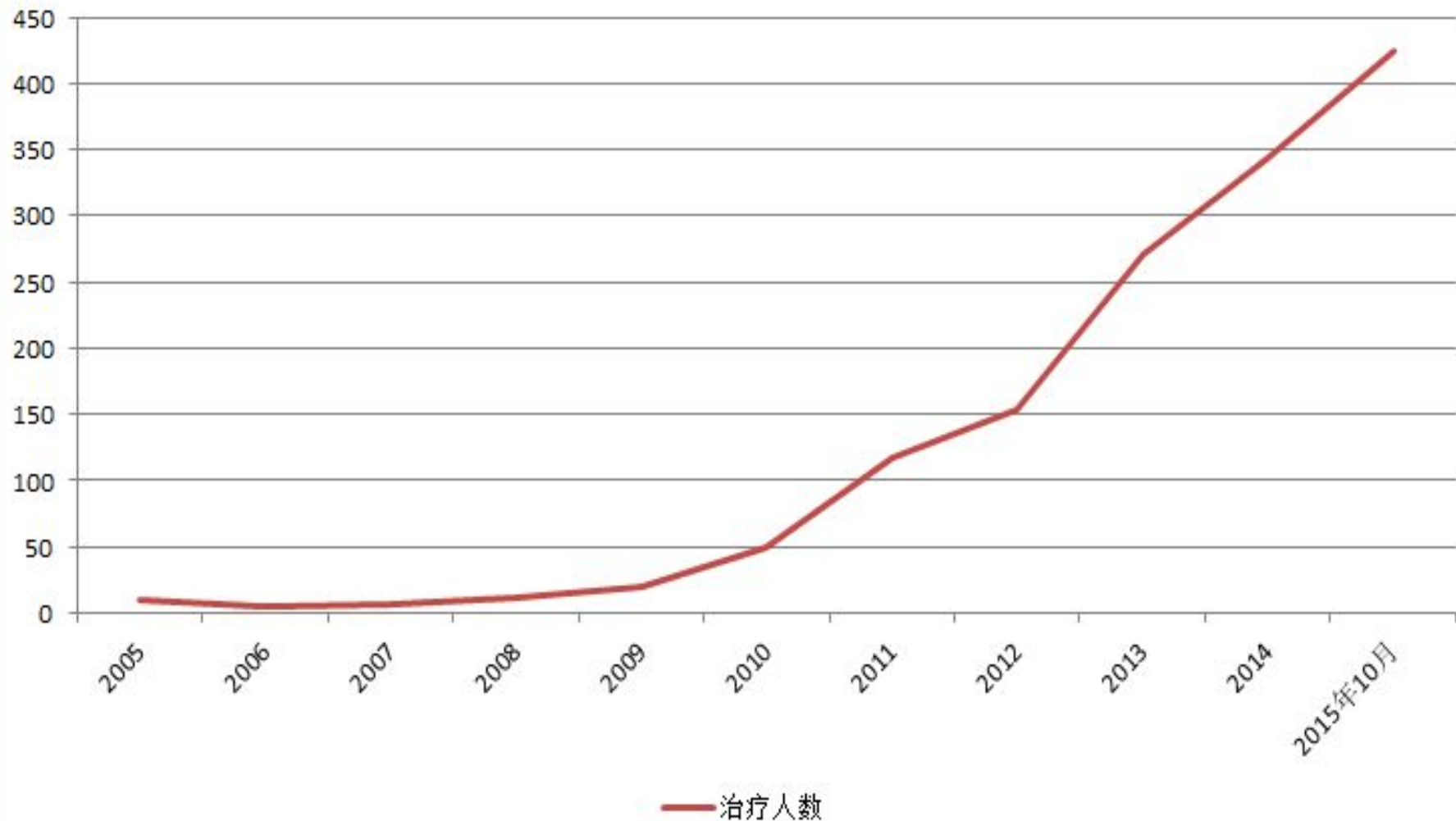


2010-2015(9.30)年抗病毒治疗情况



江苏省大学生艾滋病防治宣传教育师资培训班

2005-2015.10 15-24岁年龄组治疗人数

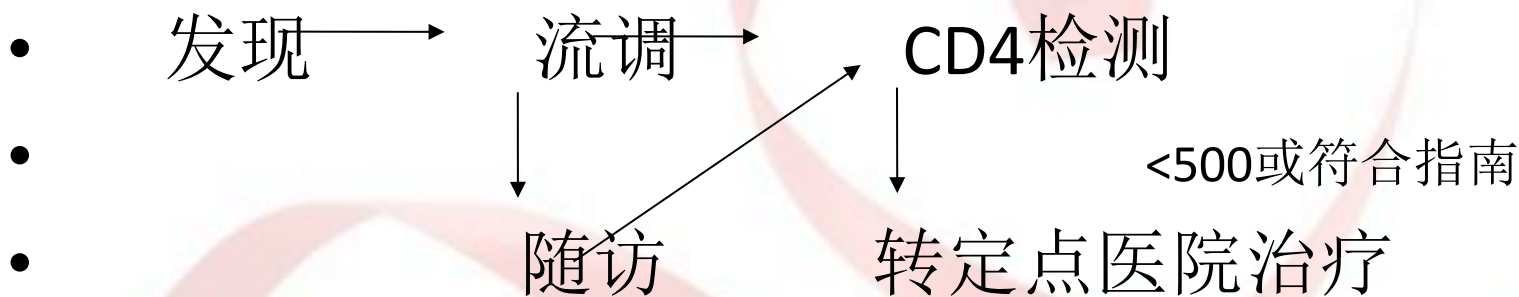


我国免费治疗时机2012年

临床标准	实验室标准	处理意见
急性感染期	任何CD4 ⁺ T淋巴细胞水平	可以考虑治疗*
WHO分期Ⅲ、Ⅳ期	任何CD4 ⁺ T淋巴细胞水平	治疗
WHO任何分期	CD4 ⁺ T淋巴细胞 ≤350/mm ³	治疗
WHO任何分期	CD4 ⁺ T淋巴细胞计数在350-500/mm ³ 之间	当患者符合以下任何一种情况时： 1、高病毒载量 (>100000拷贝/ml)； 2、CD4 ⁺ T淋巴细胞数下降较快（每年降低>100个/mm ³ ） 3、年龄>65岁 建议治疗，但患者必须具有治疗意愿，可保证良好的依从性。
WHO任何分期	任何CD4 ⁺ T淋巴细胞水平	当患者符合以下任何一种情况时： 1、合并活动性结核； 2、合并活动性HBV，需要抗HBV治疗时； 3、HIV相关肾脏疾病； 4、妊娠** 5、配偶或固定性伴中HIV阳性的一方*** 建议治疗，但患者必须具有治疗意愿，可保证良好的依从性。



抗病毒治疗流程



- 治疗后按照国家要求进行 CD4 和病载检测



• 确诊HIV感染

入选标准与治疗准备

• 医学入选标准（包括临床和实验室标准）

• 治疗前准备（包括临床准备、依从性教育以及家庭 / 同伴支持）。



2012年我国一线抗病毒治疗方案

TDF或AZT + 3TC + EFV或NVP

- AZT不能用于血红蛋白（Hb）低于90g/L或者中性粒细胞低于 $0.75 \times 10^9/L$ 的患者。
- 对于合并感染HBV的患者，一线方案首选TDF。
- 当TDF和AZT不能使用时，可考虑使用ABC
- 已经在使用d4T的患者，逐渐用TDF或AZT替换



2012年我国二线抗病毒治疗方案

TDF或AZT + 3TC + LPV/r

- AZT不能用于血红蛋白（Hb）低于90g/L或者中性粒细胞低于 $0.75 \times 10^9/L$ 的患者。
- 对于合并感染HBV的患者，一线方案首选TDF。
- 当TDF和AZT不能使用时，可考虑使用ABC
- 已经在使用d4T的患者，逐渐用TDF或AZT替换



HIV患者服药依从性的重要性

- HIV治疗是终生治疗
- 高度的依从性与良好的临床疗效有关，为确保抗病毒治疗的疗效，应至少保证95%以上的治疗依从性。
- 不规律或不按时服药，产生耐药性的危险会很高，从而易导致治疗失败。
- 目前免费抗病毒治疗药物种类有限，因此确保良好的治疗依从性，从而保护一线方案能长期使用很关键。



依从性的教育和准备

抗病毒治疗并不是急需的，治疗前必须花时间对患者做依从性教育和准备。

- 教育的对象：患者、同伴、家人或朋友
- 准备的方法：建议在正式开始抗病毒治疗前安排至少**3**次（最好更多次）预约门诊，每次门诊都要反复强调依从性的重要意义以及治疗注意事项。每次门诊可间隔**1**周的时间，以帮助病人在短期内强化他们的认识。



• **早发现 早治疗**



From: Life Expectancy of Persons Receiving Combination Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries: A Cohort Analysis From Uganda

Ann Intern Med. 2011;155(4):209-216. doi:10.1059/0003-4819-155-4-201108160-00358

Table 3. Life Expectancy Overall and by Sex Among Persons Receiving Combination Antiretroviral Therapy in Uganda

Age	Men	Women
14-19 y	27.9 (24.5-31.4)	27.9 (24.5-31.4)
20-24 y	30.6 (28.7-32.5)	30.6 (28.7-32.5)
25-29 y	32.3 (30.8-33.8)	32.3 (30.8-33.8)
30-34 y	32.8 (31.4-34.2)	32.8 (31.4-34.2)
35-39 y	32.5 (31.1-33.9)	32.5 (31.1-33.9)
40-44 y	31.3 (30.0-32.6)	31.3 (30.0-32.6)
45-49 y	29.6 (28.3-30.9)	29.6 (28.3-30.9)
50-54 y	27.8 (26.6-29.0)	27.8 (26.6-29.0)
≥55 y	26.2 (NA)	26.2 (NA)

Age	Men	Women
14-19 y	43.4 (NA)	43.4 (NA)
20-24 y	37.4 (34.2-40.6)	37.4 (34.2-40.6)
25-29 y	38.2 (35.8-40.6)	38.2 (35.8-40.6)
30-34 y	37.2 (35.1-39.3)	37.2 (35.1-39.3)
35-39 y	35.1 (33.0-37.2)	35.1 (33.0-37.2)
40-44 y	33.7 (31.7-35.7)	33.7 (31.7-35.7)
45-49 y	31.0 (29.1-32.9)	31.0 (29.1-32.9)
50-54 y	28.2 (26.4-30.0)	28.2 (26.4-30.0)
≥55 y	25.0 (NA)	25.0 (NA)

Uganda (N=22,315)
 寿命延长 30年
 CD4 <50 = 仅14年
 CD4 >150 = 40年

当CD4>150开始ART预期寿命接近正常

NA = not
* National

Database (13). No CIs are provided for the oldest age category because the upper interval of age was open.



欧美14个队列—4.5万人

CD4范围

	< 100	100-200	>200
预期寿命延长(年) (20岁)	32	42	50

根据HAART的起始时间不同，HIV感染者的预期寿命比非感染者短10-30年

ART-Cohort Collaboration. Lancet. 372:293-299



早治疗，病人可获得的好处

- 1、早期治疗病人耐药减少
- 2、CD4+ 细胞更好的恢复
- 3、并发症风险减少，发生AIDS或死亡减少
- 4、延长寿命
- 5、CD4越高,毒副反应发生率越低
- 6、患者延迟治疗可能降低CD4的复常率



治疗即预防 (TasP)



ORIGINAL ARTICLE

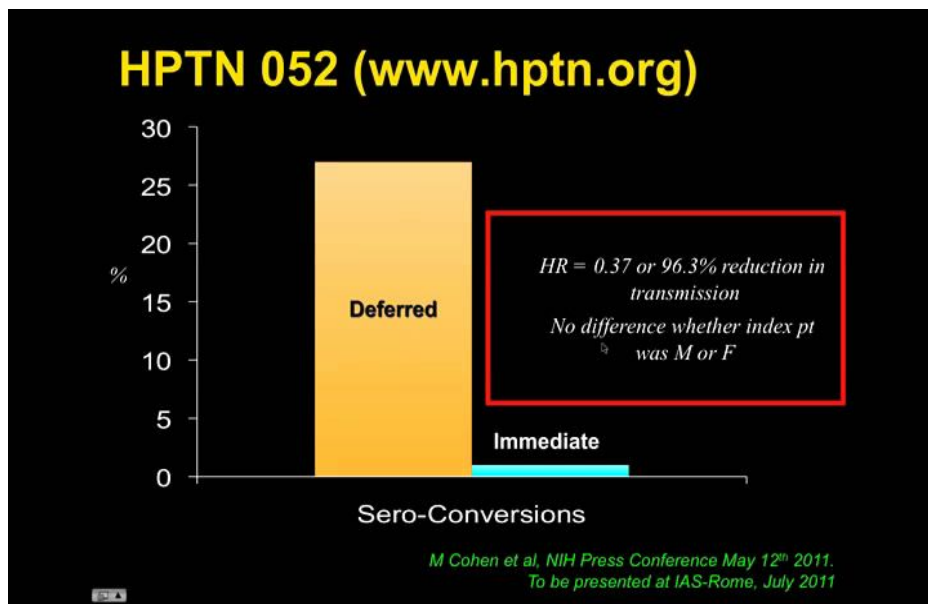
Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D., Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D., Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D., Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Charialertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Lei Wang, Ph.D., Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.B., B.Ch., Ian Sanne, M.B., B.Ch., Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindells, M.B., B.S., Heather Ribaud, Ph.D., Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., B.S., Karin Nielsen-Saines, M.D., David Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., and Thomas R. Fleming, Ph.D., for the HPTN 052 Study Team*

- 2011年5月12日的NIH的新闻发布会上发布HPTN 052研究产生的非常具有说服力的结果
- 是关于ART治疗作为预防策略重要性讨论的一个转折点

- 1750对单阳配偶，多数在非洲
- 95%为异性配偶
- CD4的基线值为250-500
- 方法：单阳配偶中的阳性配偶随机分为立即接受HARRT组和延迟治疗组（延迟治疗组的治疗标准几经修改，从CD4<200到<250，今后还要修改）





- 比较两组血清学转变有极为显著的不同
- 与延迟治疗组相比，立即治疗组的HIV传播风险降低了96.3%
- 在单阳配偶中，不同性别的阳性感染者传播HIV的可能性没有差异，意味着治疗对男向女或女向男的传播均有保护作用

TasP: 一个有误导性的名称?

实际上，几乎所有HIV感染者为了其自身的健康，都需要接受治疗。

早期治疗获益

个人获益
群体健康获益



感染艾滋病后面临的挑战

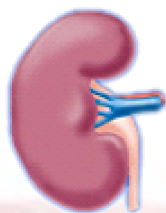
- 1、病人的问题
 - 疾病对身体的危害
 - 药物的毒副作用
 - 长期服药依从性
 - 耐药的问题
- 2、药物的问题
- 3、经费的问题



HIV感染者出现并发症

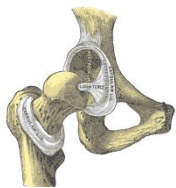
肾功能不全

30% HIV+患者存在肾功能异常¹



骨密度降低

骨质疏松症发病率增高或脊椎、髌或前臂骨质减少：63% HIV+患者²



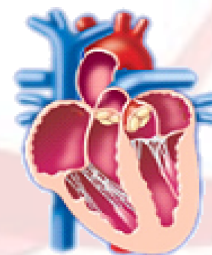
神经系统的识别障碍

神经损害：≥50% HIV+患者³



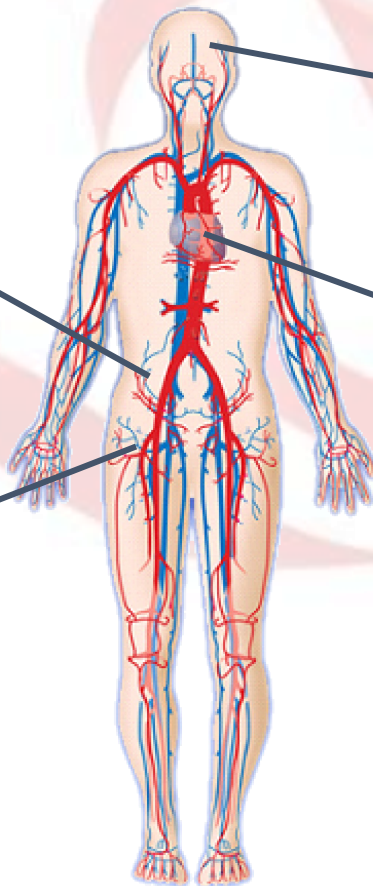
心血管疾病

急性心肌梗塞风险升高75%⁴



癌症

非艾滋病确定癌症增加，如肛门、阴道、肺、黑色素瘤、白血病、直肠癌和肾脏癌⁵

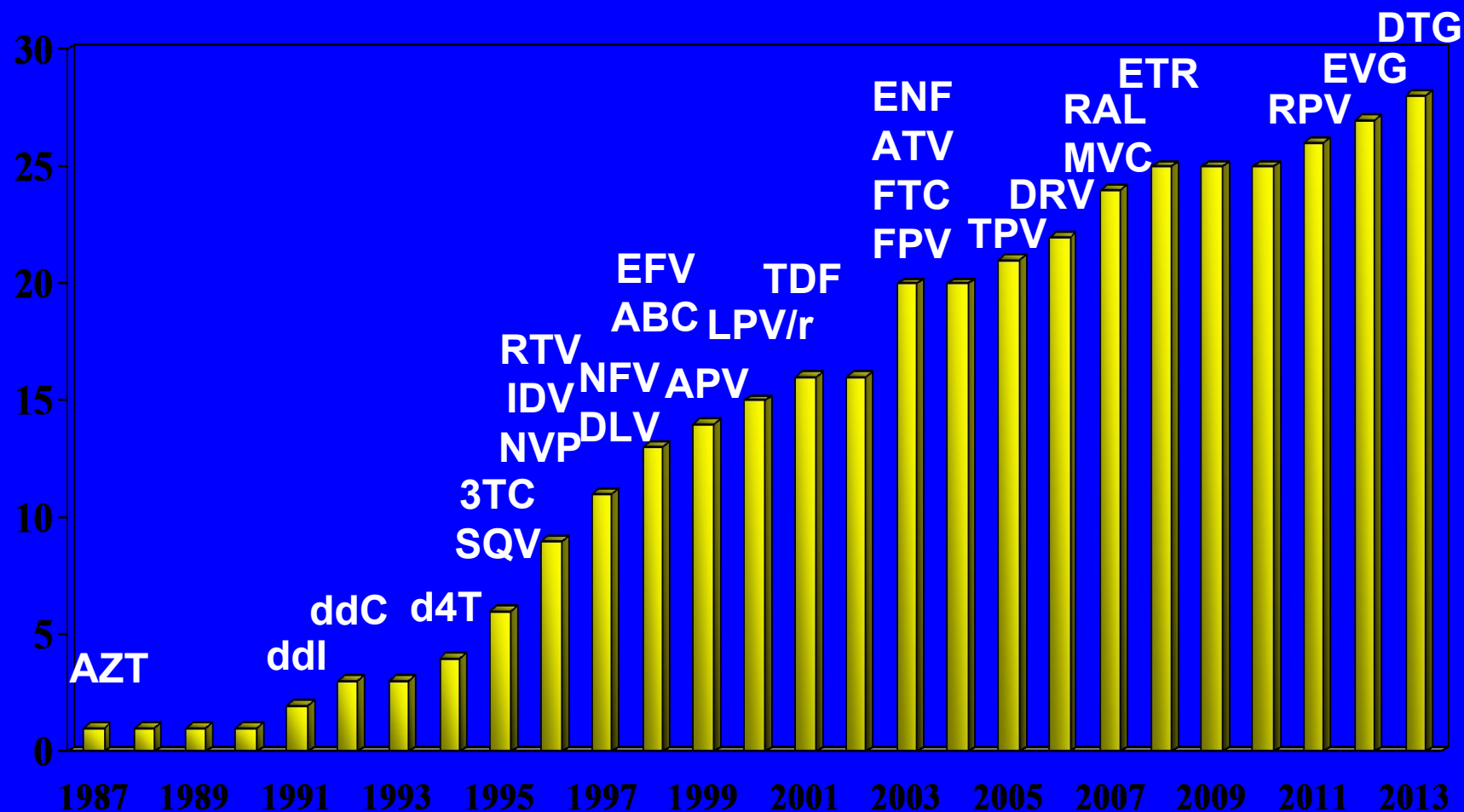


常见抗病毒药物副反应

- 胃肠症状：恶心，胃炎、腹泻
- 头痛
- 疲乏
- 各种皮疹
- 精神症状：情绪异常，恶梦、眩晕、抑郁、精神异常
- 周围神经病变
- 超敏反应
- 胰腺炎
- 脂肪再分布
- 乳酸酸中毒
- 严重贫血
- 中性粒细胞减少
- 肝毒性
- 肾毒性（肾小管功能不全）



Antiretroviral Drug Approval: 1987 - 2013



谢谢

