

中国艾滋病人群合并用药与潜在药物相互作用

——一项大规模问卷调查研究

上海市公共卫生临床中心

卢洪洲课题组 陈蓉

研究背景

- 在抑制病毒和保护免疫系统方面，ART已经非常有效。
- 但是，长期服药带来下列问题：

耻辱感

花费

药物获得渠道

毒性

长期依从性

药物相互作用



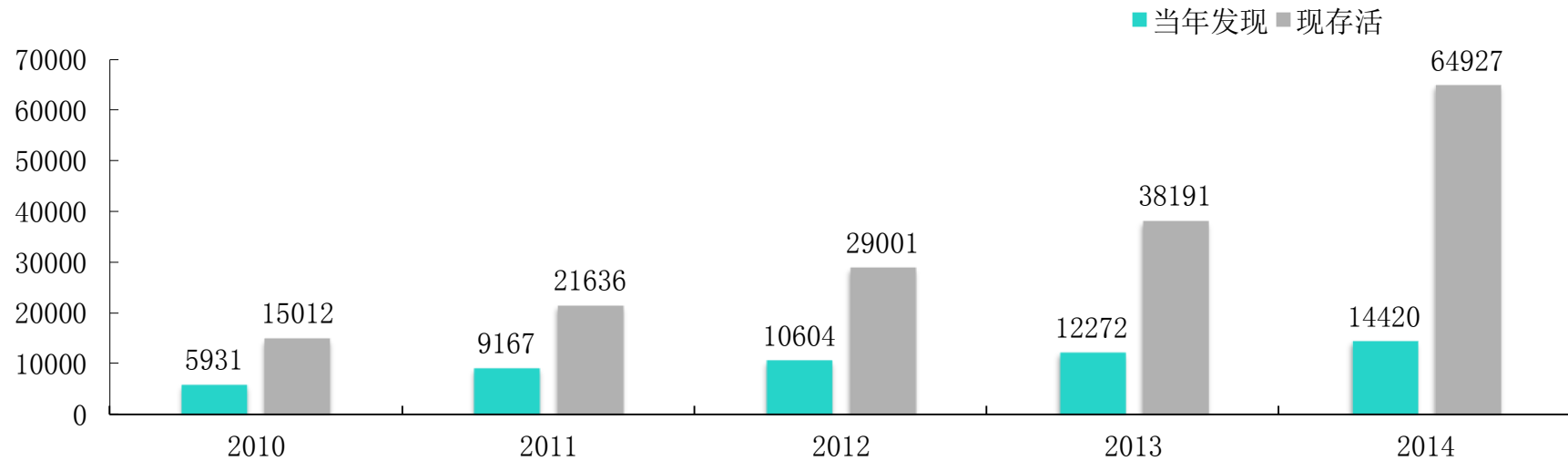
研究背景

ART使HIV感染者预期寿命不断延长，共病亦呈明显慢性化特征

pre-ART vs ART 时代呈上升趋势	校正OR	pre-ART vs ART 时代呈下降趋势	校正OR
败血症	1.12	非结核感染	0.55
肾病	1.22	卡波西肉瘤	0.65
肝病（不含病毒性肝炎）	1.50	巨细胞病毒性疾病	0.65
病毒性肝炎	3.27	肺孢子菌肺炎	0.77
胃肠道出血	1.26	痴呆	0.70
缺血性心脏病	1.57	弓形虫病	0.72
酒精滥用	1.81	贫血	0.74
高血压病	1.88	结核	0.77
糖尿病	1.58	球虫病或等孢子球虫病	0.48

研究背景

目前HIV感染人群呈现老龄化趋势



- 老年病例增多以男性为主，从2006年的985例上升到2014年的14420例，所占构成从2.2%上升到13.9%。

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
老年男性	985	1642	2419	3582	4748	7223	8391	9650	14420
全部病例	44270	48161	56237	61470	61408	74517	82434	90119	103510
构成(%)	2.2%	3.4%	4.3%	5.8%	7.4%	9.7%	10.2%	10.7%	13.9%

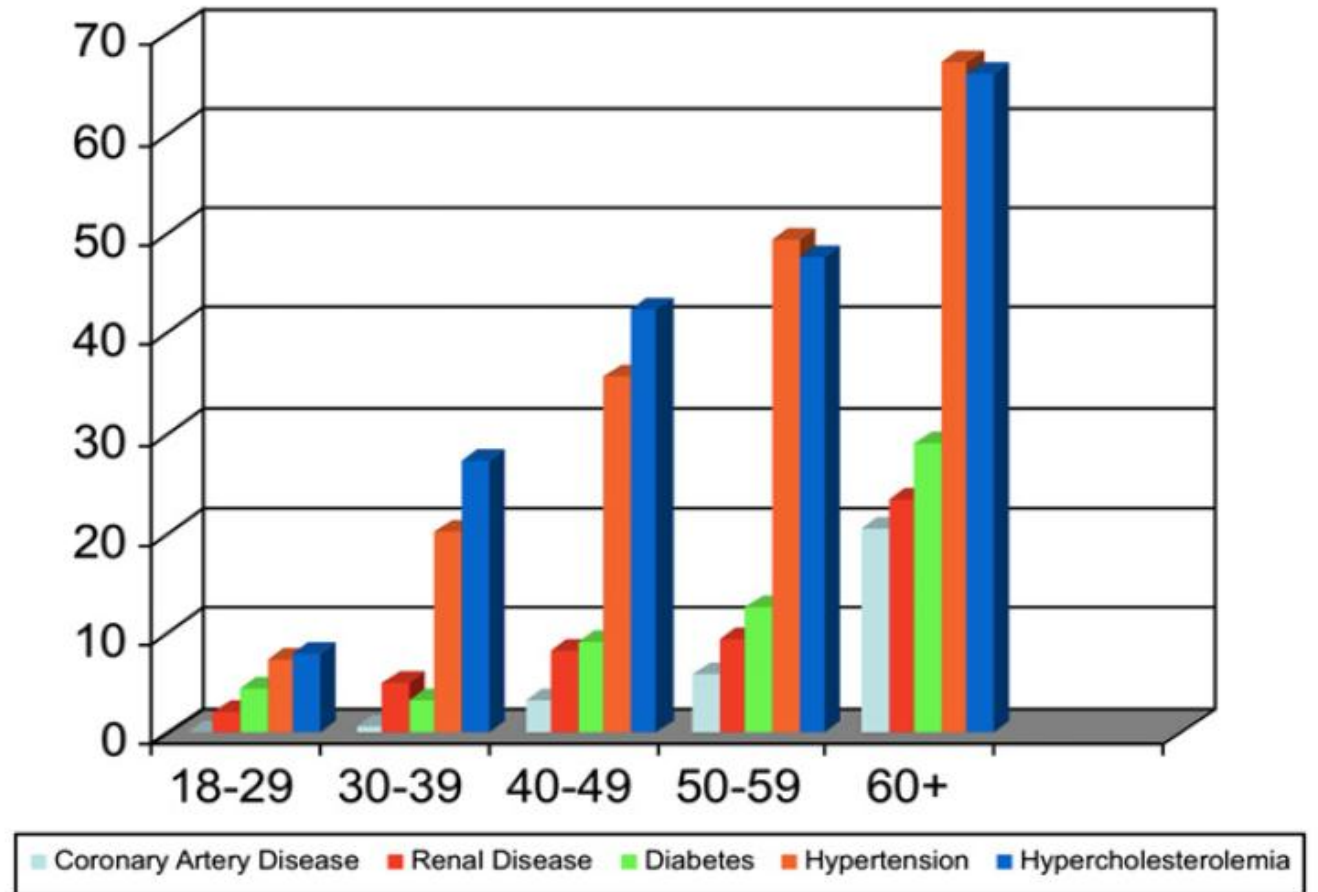
研究背景

随着年龄的增加，艾滋病患者心血管及代谢性疾病发病率增高

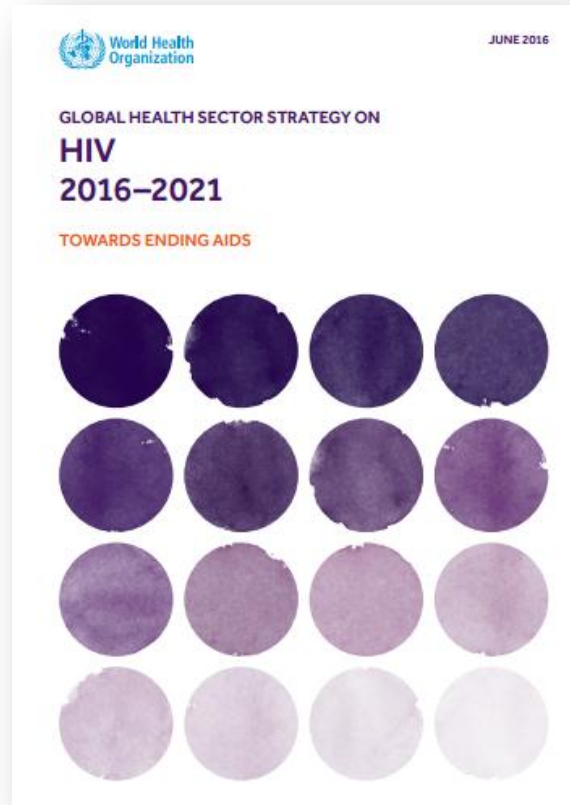
- 分析发现：

以下疾病的发生率随年龄逐渐增加。

- 冠心病发生率增加20%
- 高血压增加60%
- 高血脂增加58%
- 糖尿病增加25%
- 肾病增加21%



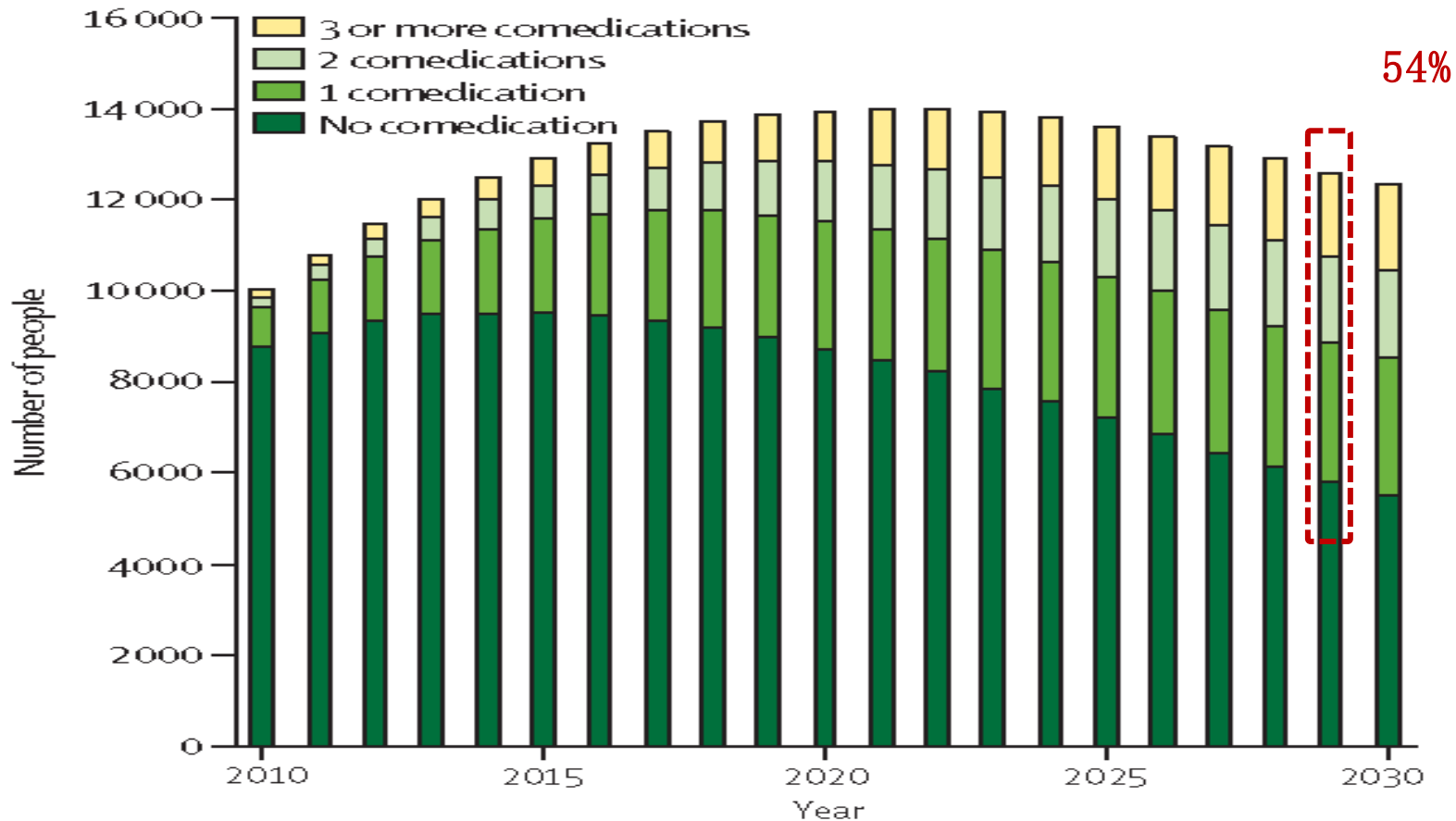
研究背景



- **HIV-HBV/HCV共感染**: 慢性HBV/HCV感染正成为HIV感染者发病和死亡的重要原因;
- **HIV-TB共感染**: 虽然HIV-TB的共病管理导致其相关死亡率有所降低, 但TB仍是HIV感染者发病的主要原因, 且据估计约占HIV相关死亡的 $1/3$;
- **其他HIV共感染**: HIV其他共感染, 含机会性和非机会性共感染, 在不同国家, 民族等流行情况略有不同。

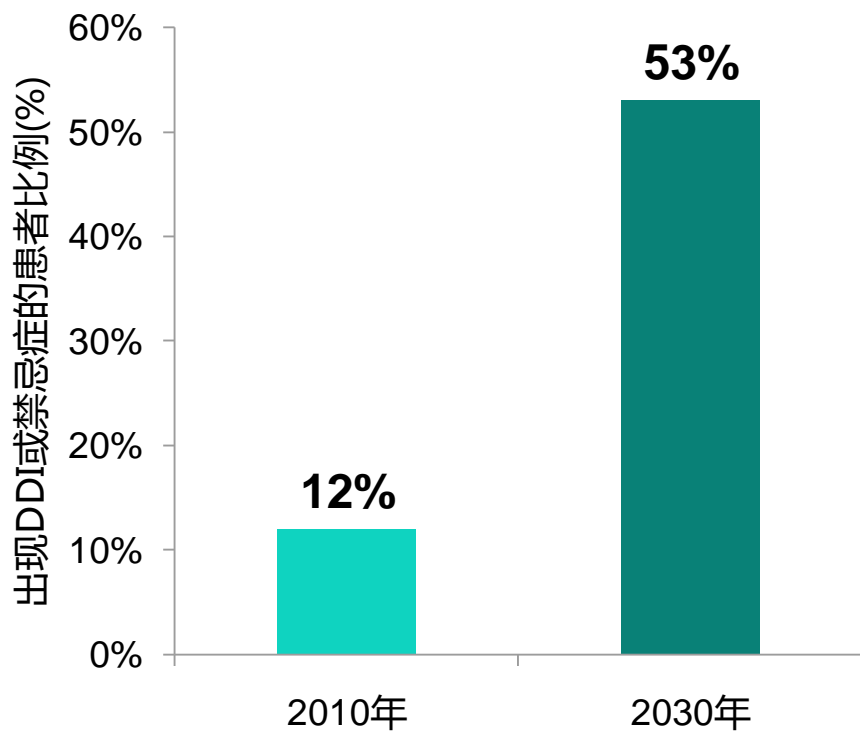
研究背景

- 随着HIV感染者老龄化问题以及非传染性疾病负担的增加，联合用药显著增加。
- 预测至2030年，**54%** 的HIV感染者将会联合用药；其中**20%** 服用 ≥ 3 种药物。



研究背景

- 随联合用药比例增加，至2030年，当前一线ART治疗者中将有**53%**出现DDI或用药禁忌（2010年为12%）



Lancet Infect Dis. 2015 Jul;15(7):810-8.

- HIV感染患者中，高达64%的药物相互作用未被医生正确识别



Evans-Jones JG, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2010;50(10):1419-21.

研究背景

Drug-Drug Interactions (Last updated October 17, 2017; last reviewed October 17, 2017)

Pharmacokinetic (PK) drug-drug interactions between antiretroviral (ARV) drugs and concomitant medications are common, and may lead to increased or decreased drug exposure. In some instances, changes in drug exposure may increase toxicities or affect therapeutic responses. When prescribing or switching one or more drugs in an ARV regimen, clinicians must consider the potential for drug-drug interactions—both those affecting ARVs and those affecting other drugs a patient is taking. A thorough review of concomitant medications in consultation with an expert in ARV pharmacology can help in designing a regimen that minimizes undesirable interactions. Recommendations for managing a particular drug interaction may differ depending on whether a new ARV is being initiated in a patient on a stable concomitant medication or a new concomitant medication is being initiated in a patient on a stable ARV regimen. The magnitude and significance of interactions are difficult to predict when several drugs with competing metabolic pathways are prescribed concomitantly. When prescribing interacting drugs is necessary, clinicians should be vigilant in monitoring for therapeutic efficacy and/or concentration-related toxicities.

- 抗逆转录病毒（ARV）药物与伴随药物之间的药代动力学（PK）药物 - 药物相互作用是常见的，并且可能导致药物暴露增加或减少。在某些情况下，药物暴露的变化可能会增加毒性或影响治疗反应。当在ARV方案中处方或转换一种或多种药物时，临床医生必须考虑药物 - 药物相互作用的可能性，包括影响抗逆转录病毒药物和影响患者正在服用的其他药物。

研究目的

- 关于我国艾滋病患者合并用药的报道很少，药物相互作用（DDI）不受医生重视。
- 本研究的目的：设计全国范围的问卷调查研究，了解中国艾滋病患者合并用药和DDI的情况，分析DDI发生的危险因素。

研究方法

- 采用网上问卷和书面问卷的方式。问卷分为三部分：

- ✓ 人口学信息
- ✓ 抗逆转录病毒治疗情况
- ✓ 合并疾病及合并用药

- 纳入标准：





- ✓ 年龄 \geq 18岁的中国HIV感染者
- ✓ 知情同意

- DDI 定义：

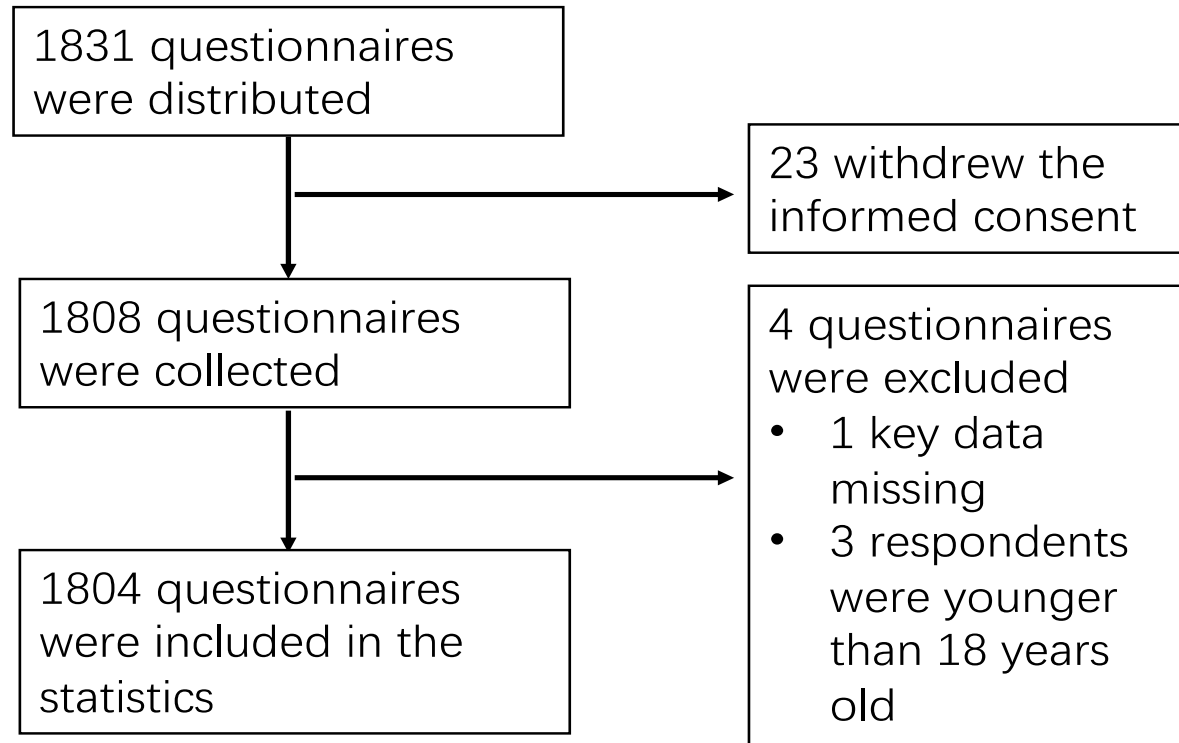
- ✓ 利物浦大学HIV药物相互作用网站
<http://www.hiv-druginteractions.org>

- 时间：

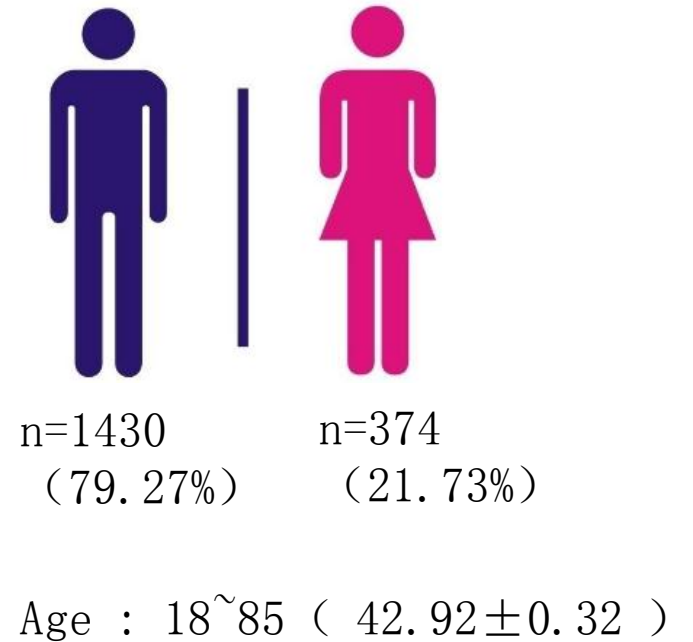
- ✓ 2018. 10. 1-2019. 4. 30

-  I: No Interaction Expected.
 -  II: Potential Weak Interaction.
 -  III: Potential Interaction.
 -  IV :Do not Coadminister
- } DDI

研究结果：一、人口学信息



试验流程图



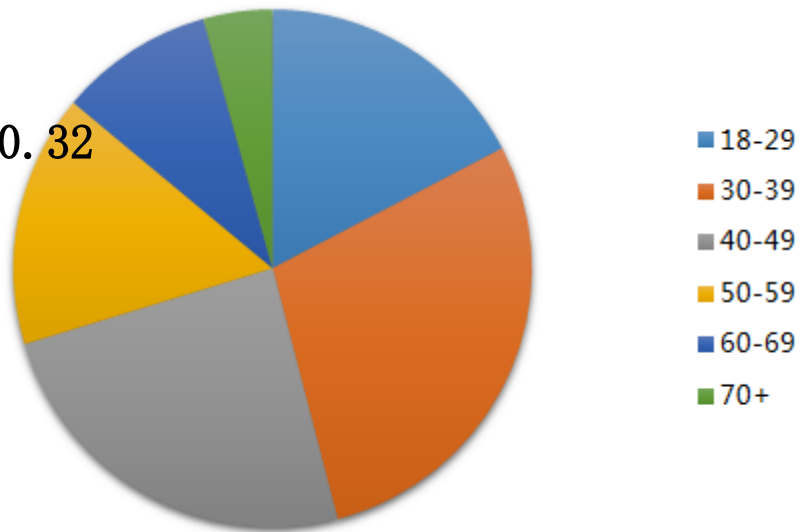
研究结果：一、人口学信息

样本来源

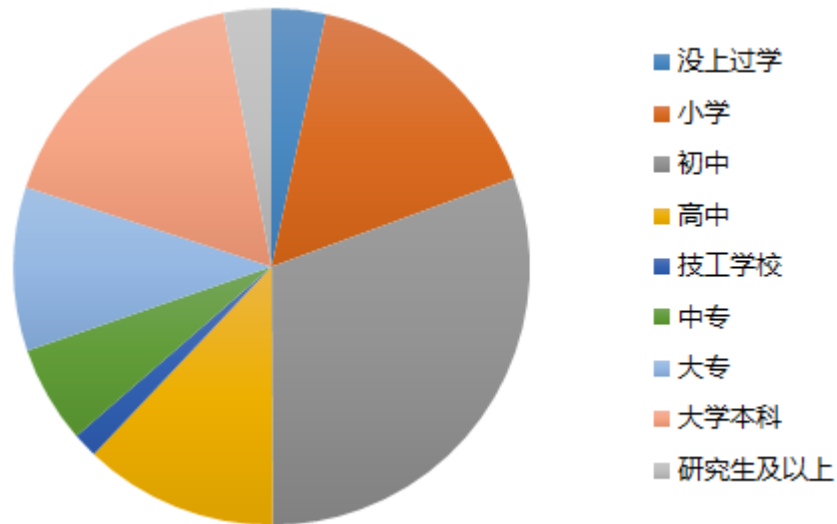


研究结果：一、人口学信息

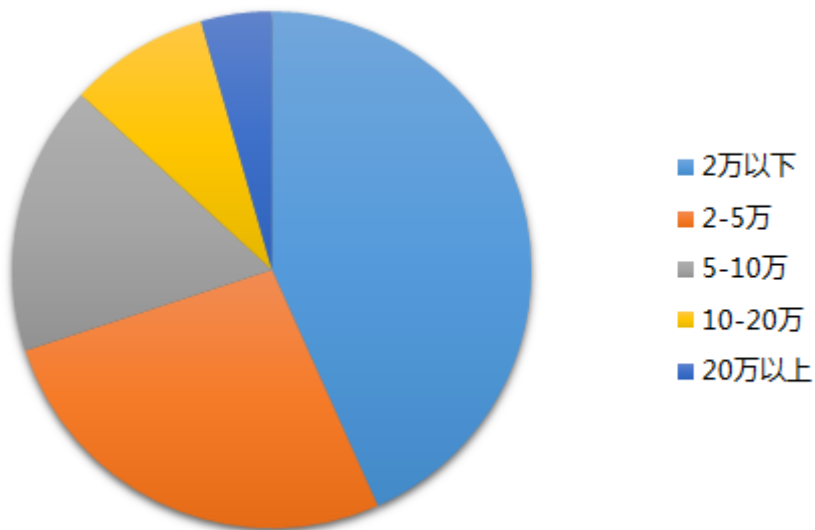
年龄分布
(42.92 ± 0.32)



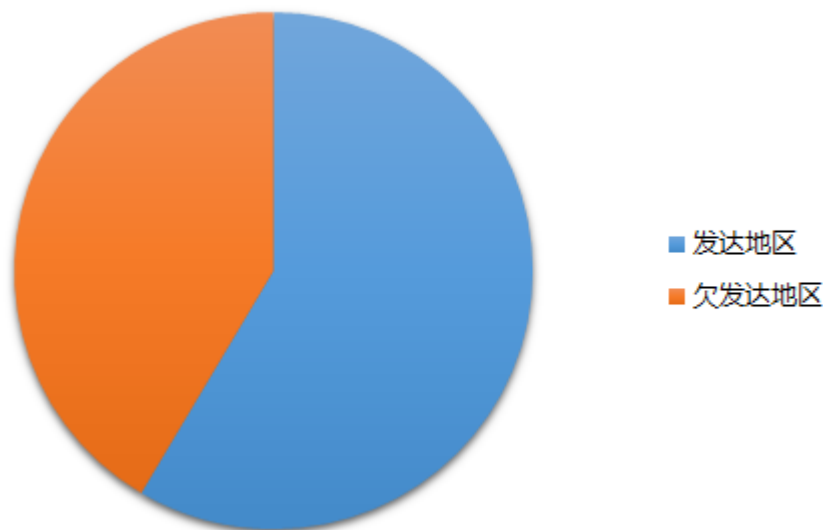
学历情况



收入情况



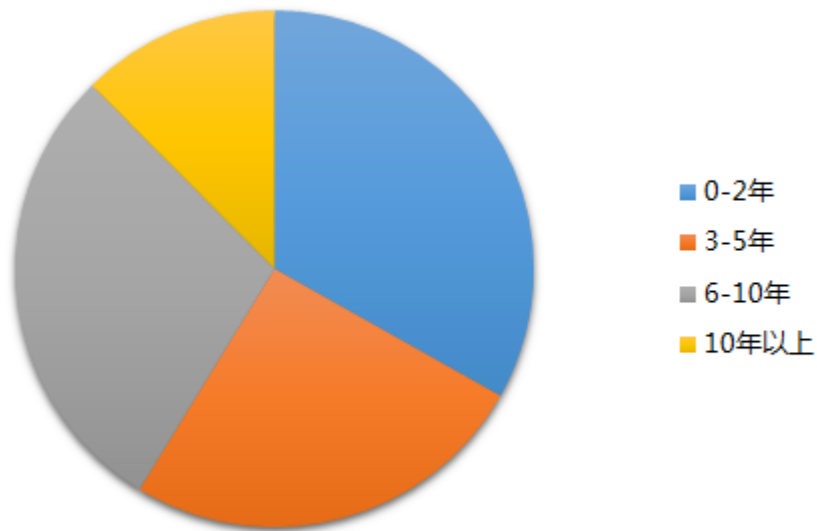
地域分布



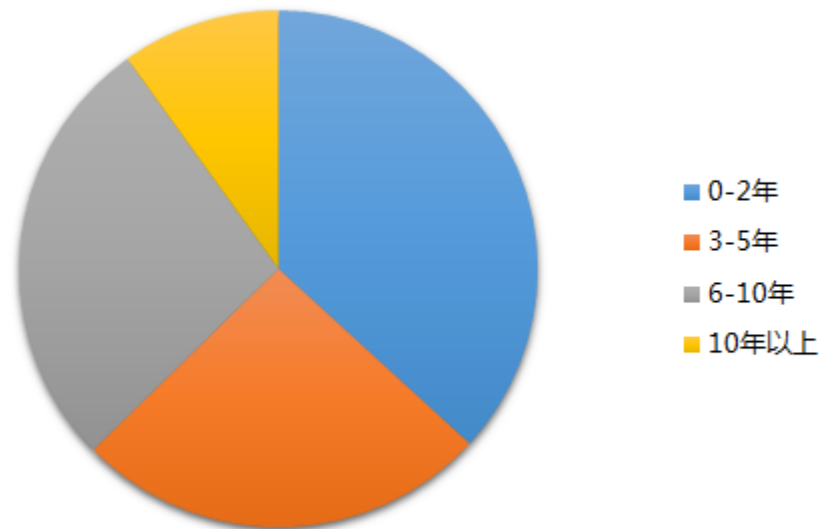
备注：发达地区包括广州、江苏、上海、北京。其余地区为欠发达地区

研究结果：二、中国HIV感染者人群的抗逆转录病毒治疗

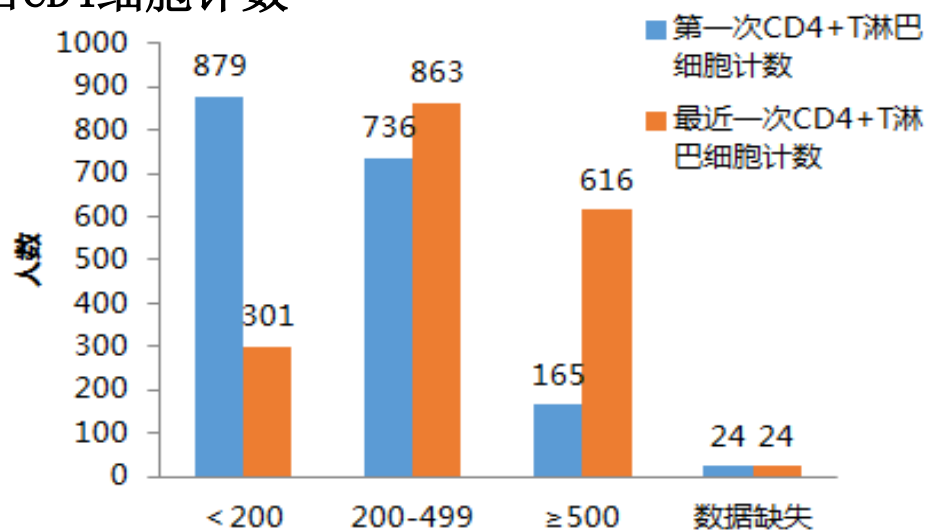
确诊年数



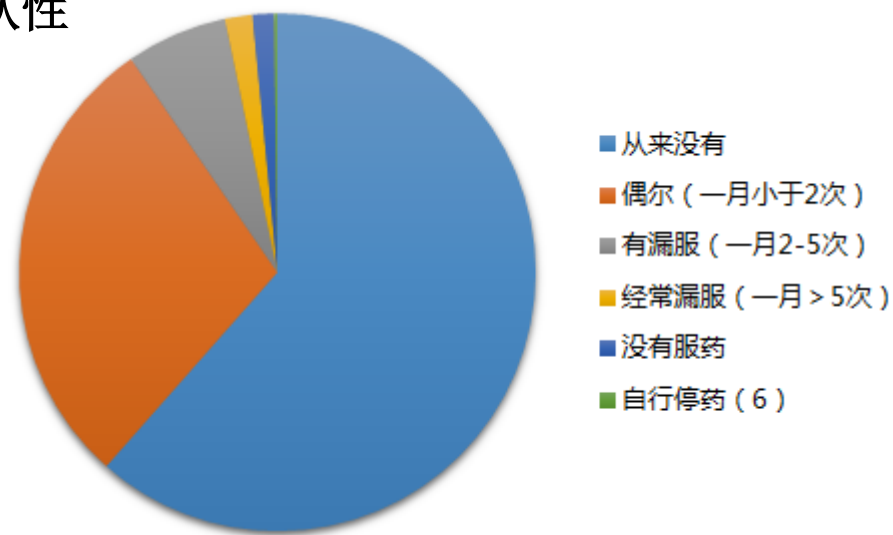
服药年数



治疗前后CD4细胞计数



药物依从性



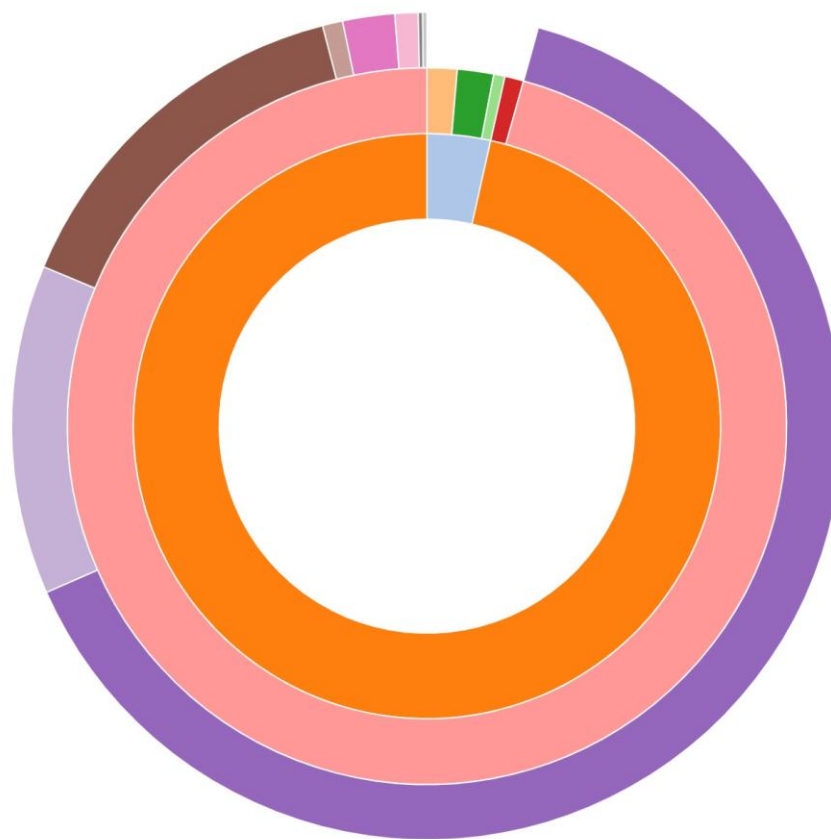
研究结果：二、中国HIV感染者的抗逆转录病毒治疗

1804人中，共有1780
(98.67%) 人接受ART治疗，其中有4人自行停药。

➤拉米夫定 (96.18%)、替诺福韦 (60.62%)、依非韦伦 (64.64%) 是使用频率最高的ARV。

➤超过90%的人有较高的依从性 (每月漏服 < 2 次)

➤使用整合酶抑制剂的人群比例仍然很低 (4.27%)

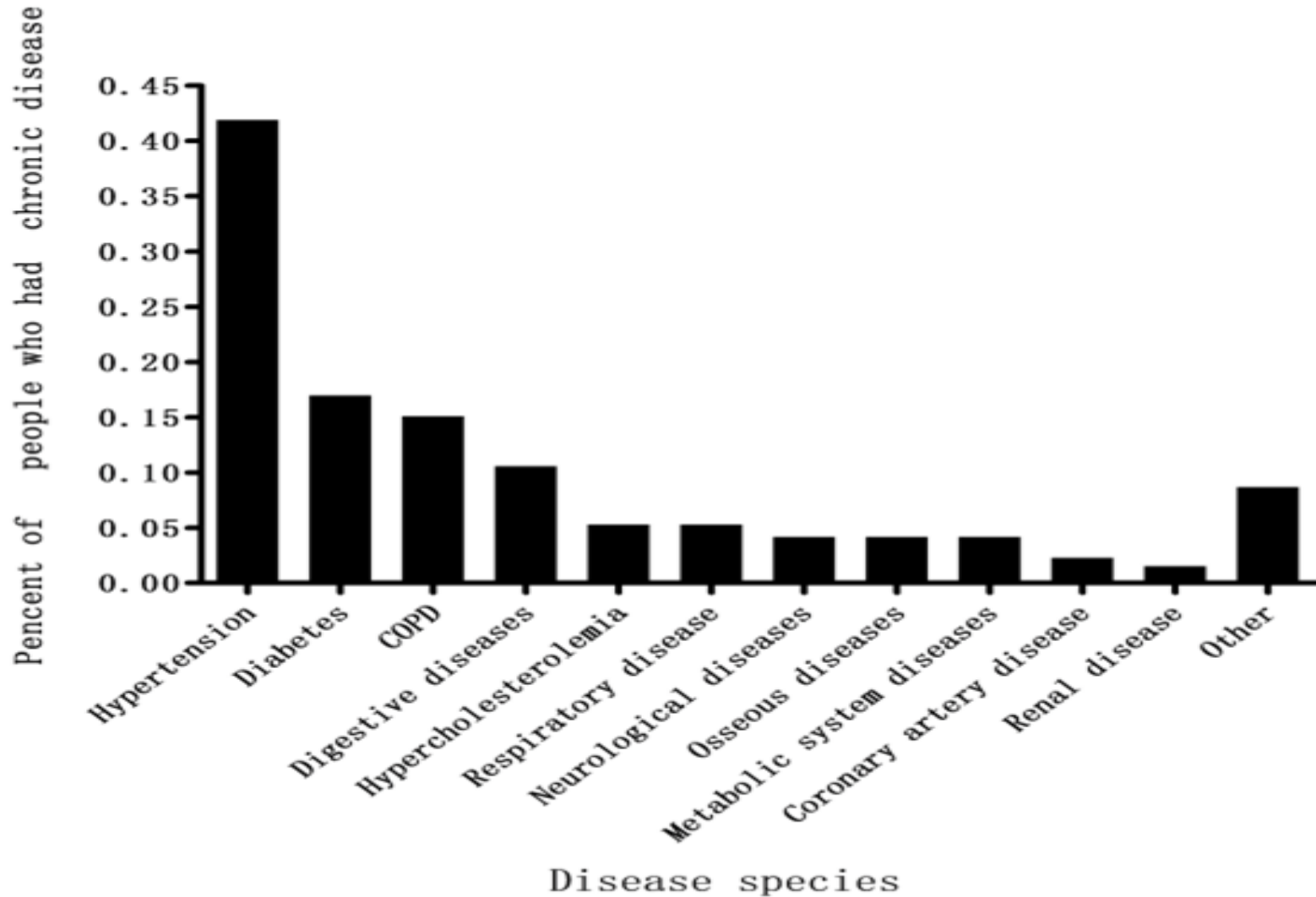


ART方案组成

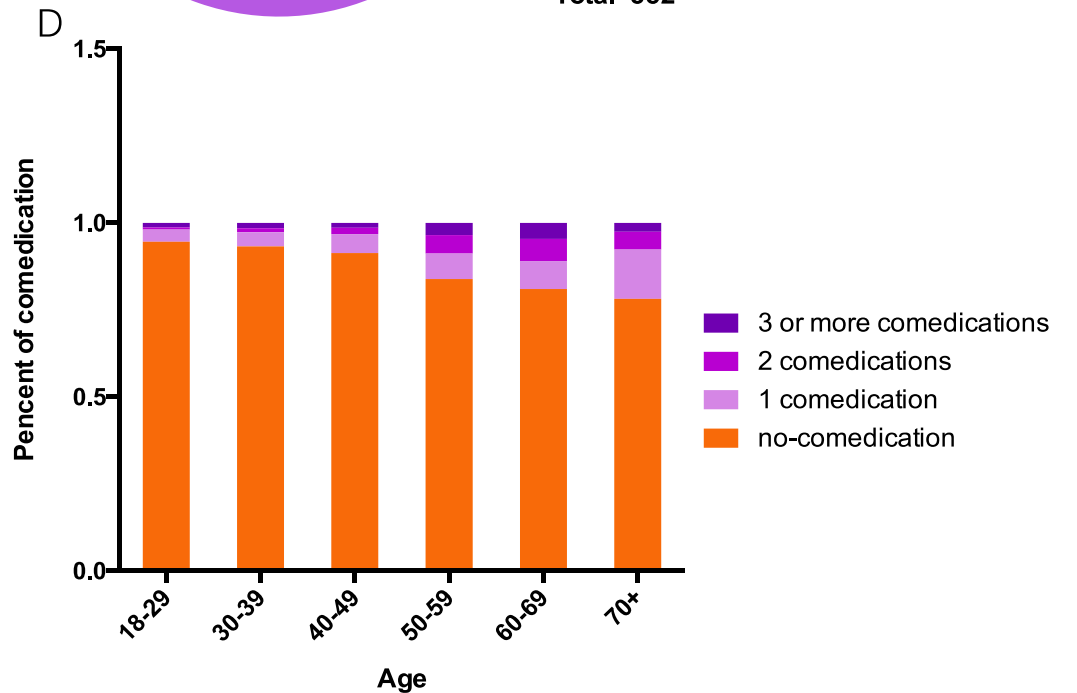
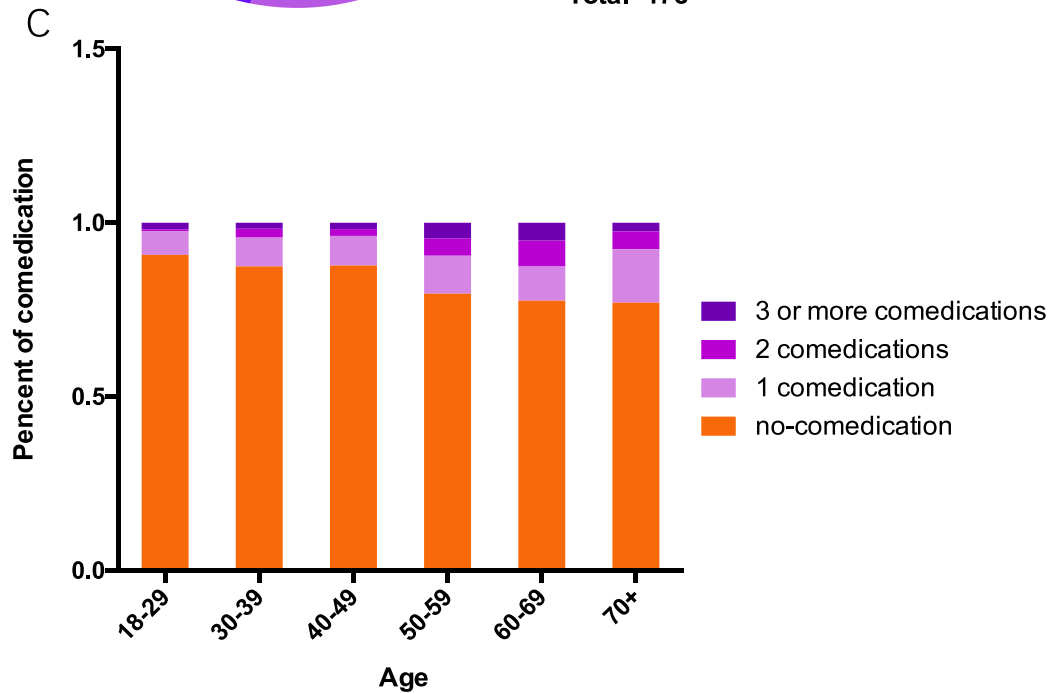
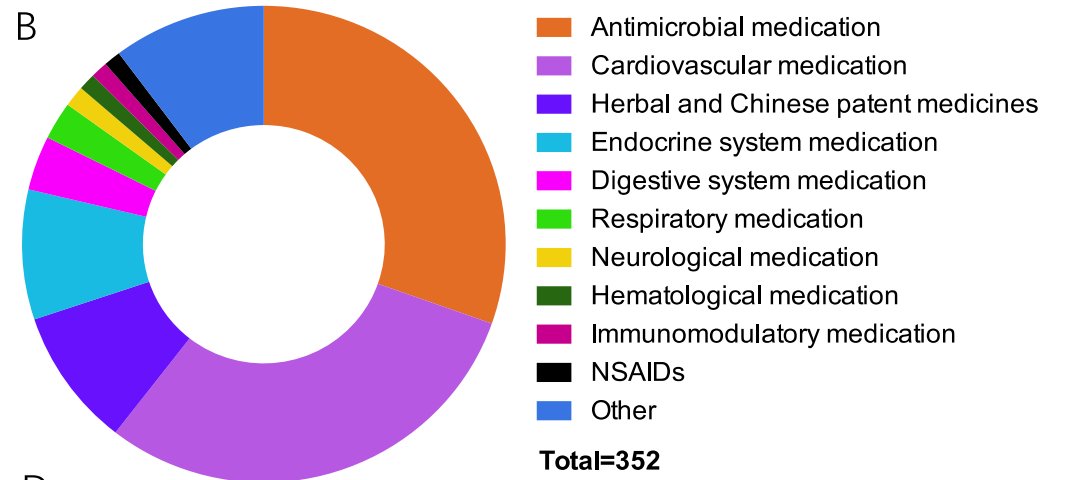
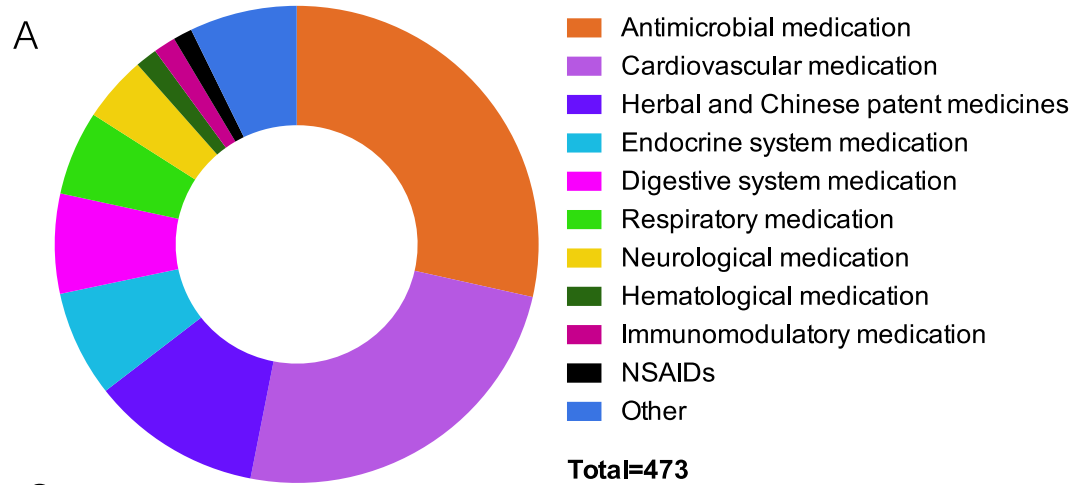
研究结果：三、中国HIV感染者的合并疾病与合并用药

- ✓ 16.96%报告有合并感染，其中梅毒5.04%、乙肝3.38%、丙肝3.6%、结核2.77%。
- ✓ 14.69%报告有合并慢性疾病，其中高血压6.15%，糖尿病2.49%，慢性阻塞性肺病（COPD）2.22%
- ✓ 年龄 ≥ 50 岁组合并慢性疾病的人数比例为25.37%， < 50 岁组合并慢性疾病的人数比例为10.17%（ $p < 0.001$ ）
- ✓ 14.57%的人报告在过去的半年内曾有合并用药，10.31%的人报告目前存在合并用药。
- ✓ 有合并用药的人群平均使用药物种类为2种。
- ✓ 随着年龄的增加（ > 50 岁），合并用药比例明显升高（ $p < 0.001$ ）。
- ✓ 合并用药危险因素包括年龄 ≥ 50 岁，发达地区，初治时较低的CD4水平。

研究结果：三、中国HIV感染者的合并疾病与合并用药



研究结果：三、中国HIV感染者的合并疾病与合并用药



研究结果：三、中国HIV感染者的合并疾病与合并用药

The association of characters with comedication in the last six months

	Total (n=1804)	Comedications		chi-squared p value	logistic regression analysis p value (95%CI)
		Yes (%) (n=263)	No (%) (n=1541)		
Age				<0.001	<0.001
18-49	1268	148 (11.67%)	1120		(2.040~3.789)
50+	536	115 (21.46%)	451		
Gender				0.187	/
Male	1430	217 (15.17%)	1213		
Female	374	46 (12.30%)	328		
Region				<0.001	<0.001
Developed area	751	154 (20.51%)	597		(2.429~4.488)
Less-developed area	1053	109 (10.35%)	944		
Degree of Education				0.115	/
Illiteracy	61	10 (16.39%)	51		
Primary school	289	35 (12.11%)	254		
Junior middle school	551	74 (13.43%)	477		
High school education	357	59 (16.53%)	298		
University or College (Bachelor degree)	492	71 (14.43%)	421		
Master degree or above	54	14 (25.93%)	40		

接上表

Annual income (\$)				0.314	/
< 3000	781	100 (12.80%)	681		
3000~7,000	481	82 (17.05%)	399		
7,000~15,000	304	43 (14.14%)	261		
15,000~30,000	158	25 (15.82%)	133		
> 30,000	80	13 (16.25%)	67		
Smoke				0.185	/
Smoking	475	60 (12.63%)	415		
No-smoking	1329	203 (15.27%)	1126		
Drinking alcohol				0.340	/
Drinking	626	84 (13.42%)	542		
No-drinking	1177	179 (15.21%)	998		
Years since diagnosis				0.014	0.566 (0.396~1.660)
0-2 years	598	105 (17.56%)	493		
>2 years	1206	158 (13.10%)	1048		
Duration of ART				0.011	0.712 (0.430~1.779)
0-2 years	648	114 (17.59%)	534		
>2 years	1113	145 (13.01%)	968		
Nadir CD4⁺ T cells count (cells/ul)				0.007	0.003 (0.558~0.891)
<200	879	141 (16.09%)	11	0.005 ^a	
200~499	736	104 (14.13%)	632		
≥500	165	11 (6.67%)	154		
Latest CD4⁺ T cells count (cells/ul)				<0.001	/
<200	301	65 (21.59%)	236	<0.001 ^a	
200~499	863	121 (14.02%)	742		
≥500	616	71 (11.53%)	545		

a: p value of relevance test

研究结果：四、中国HIV感染者的药物相互作用（DDI）

- ✓ 共有282人（15.63%）曾经存在或正在使用其他药物。发现54人（19.15%）存在55例DDI。
- ✓ ARVs与钙离子拮抗剂（一类抗高血压药物）的DDI发生频率最高，占有所有DDI的49.09%。
- ✓ 使用洛匹那韦/利托那韦（LPV/r）的被访问者发生DDI的频率最高，为33.33%。其次是奈韦拉平，发生频率为25.71%。
- ✓ 使用整合酶抑制剂的被访问者很少发生DDI。
- ✓ DDIs 的风险因素包括：年龄 ≥ 50 岁（OR=2.272），合并慢性疾病（OR=2.889）以及使用LPV/r（OR=2.538）。

研究结果：四、中国HIV感染者的药物相互作用（DDI）

Incidence of DDIs among participants who had comediciations(* mean the same person)

	EFV (n=167)	NVP (n=32)	LPV/r (n=42)	DTG (n=12)	RAL (n=8)	TDF (n=184)	Total (n=263)
Nifedipine（硝苯地平）	8	2	1	/	/	/	11
Amlodipine（氨氯地平）	7	4	4	/	/	/	15
Felodipine（非洛地平）	/	/	1	/	/	/	1
Indapamide（吲达帕胺）	1	2	/	/	/	/	3
Rosuvastatin（瑞舒伐他汀）	/	/	1*	/	/	/	1
Simvastatin（辛伐他汀）	1	/	/	/	/	/	1
Clopidogrel（氯吡格雷）	1	1	1*	/	/	/	3
Warfarin（华法林）	1	/	/	/	/	/	1
Ibuprofen（布洛芬）	2	/	/	/	/	/	2
Diclofenac sodium（双氯芬酸钠）	2	/	/	/	/	/	2
Rifabutin(wrong dose）（利福布汀）	1	/	4	/	/	/	5
Rifampicin（利福平）	/	/	2	/	/	/	2
Itraconazole（伊曲康唑）	2	/	1	/	/	/	3
Cyclosporine（环孢素）	1	/	/	/	/	/	1
Sofosbuvir/velpatasvir（吉三代）	1	/	/	/	/	1	2
Mirtazapine（米氮平）	/	/	1	/	/	/	1
Metformin（二甲双胍）	/	/	/	1	/	/	1
Total	28 (15.82%)	9 (25.71%)	16 (33.33%)	1 (6.67%)	/	1 (0.54%)	55

讨论

- ✓ 总的来说中国HIV感染人群合并疾病和合并用药的发生率较国外报道低。可能跟我们是自发报道，人群健康管理意识不强，以及地域医生水平差异有关（发达地区更多合并用药）。
- ✓ 中国HIV感染者大多在专科医院就诊，慢性疾病管理和艾滋病管理往往不是同一医院，导致DDI容易被医生忽视。各地医疗资源不均衡，DDI管理水平参差不齐。
- ✓ 年龄 ≥ 50 岁是合并用药和DDI发生的危险因素，随着中国HIV感染者老龄化发展，DDI需要受到更多的关注。
- ✓ 非核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂存在较多DDIs，整合酶抑制剂由于更少的DDI，更适合存在合并症的患者。
- ✓ 不足之处：自发报道限制准确性，中成药及草药未纳入DDI分析。



Thank you