



АРТ и беременность у женщин с ВИЧ

Спикер: Алла Петровна Волоха,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии

Национальной медицинской академии последипломного обучения имени П.Л. Шупика

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

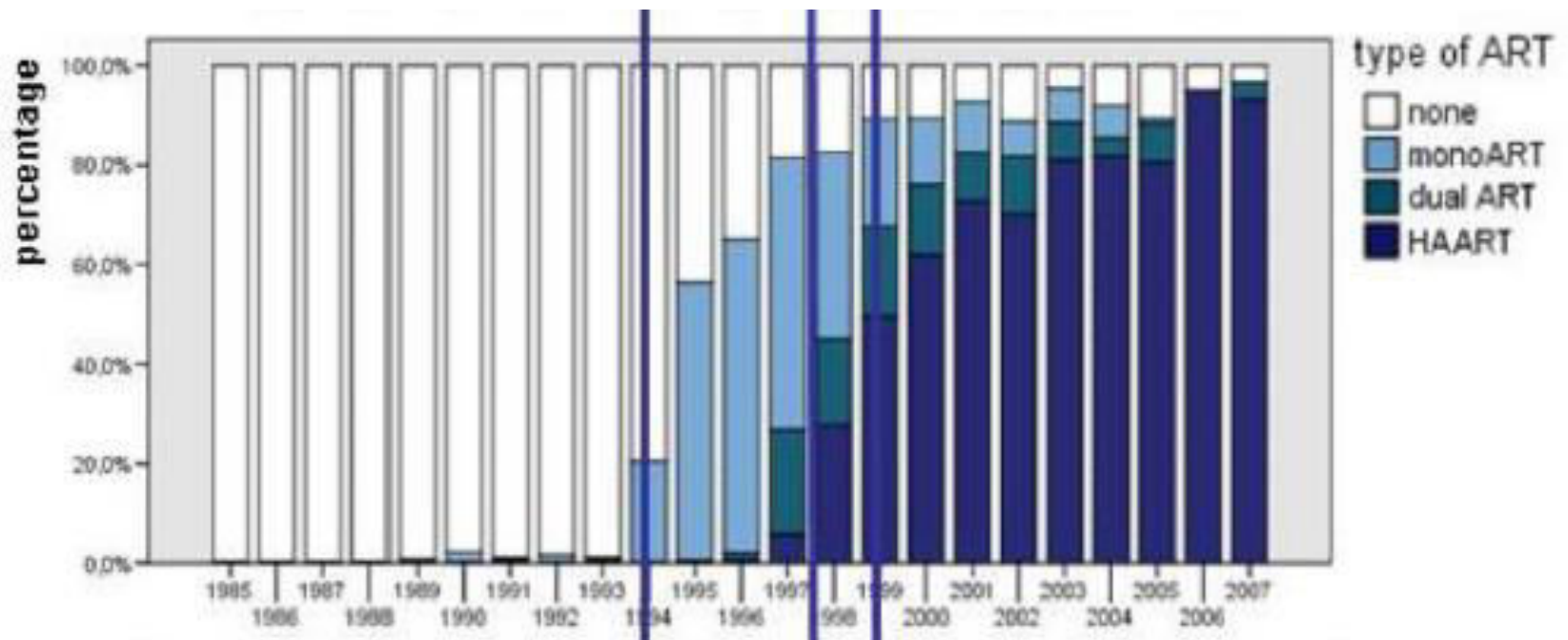
Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Вопросы для рассмотрения

- Терапия как профилактика - ППМР ВИЧ
- Особенности токсичности АРВ препаратов в условиях увеличения количества детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей
- Побочные эффекты АРТ во время беременности
- Стратегия антиретровирусной терапии у беременных женщин

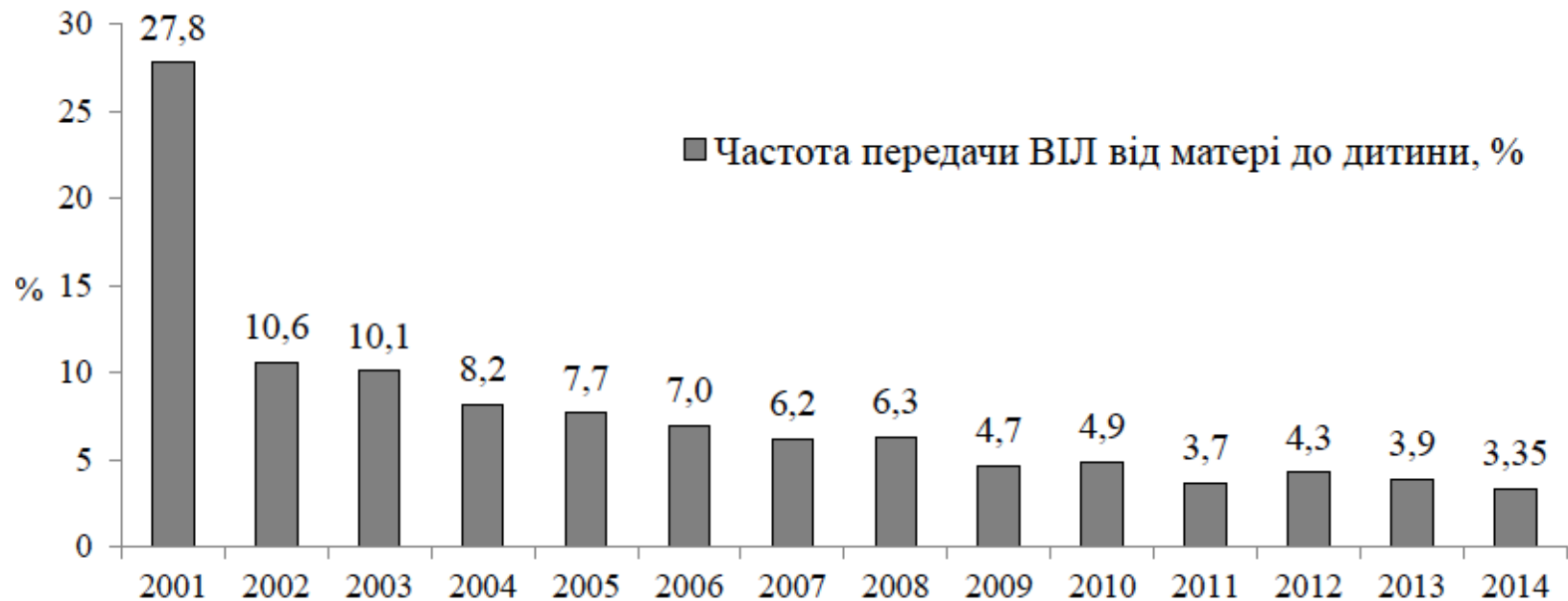
Антиретровирусная терапия и эффективность ППМР

(European Collaborative study, HIV Medicine, 2010)



Уровень передачи ВИЧ от матери к ребенку
в зависимости от типа ART

Антиретровирусная терапия и эффективность ППМР, Украина



Влияние антиретровирусных препаратов на плод

- Данные клинических и экспериментальных исследований
 - Мальформации: ЦНС (1-й триместр EFV), сердце (AZT) (*Sibiude, PloS Med 2014*)
 - Гематологическая токсичность (AZT) (*Connor, NEJM 1994, Le Chenadec 2003, ECS 2004, Pacheco, 2006*)
 - Митохондриальная токсичность (*Blanche, Lancet 1999, Barret 2002, Olivero 2008, Poirier 2015*)
 - Дисфункция миокарда (*Lipshultz, AmColCardiol, 2011, Sibiude, CID, 2015*)
 - Остеопения (*Siberry, CID, 2015*)
 - Опухоли (*Hlieyel, AIDS, 2016, Benhammou, AIDS, 2012*)
 - Генотоксичность (*Andre-Schmutz 2013*) (*Vivanti 2015*)
- Большинство ассоциируются с НИОТ

Побочные эффекты во время беременности, АРТ и ВИЧ

- ВИЧ ассоциируется с увеличением количества побочных эффектов (*Wedi, Lancet HIV 2016*)
- Возможно вследствие иммунодефицита, а также хронического воспаления (*Lopez et al JID 2016*)
- Ожидаемый лучший прогноз у матерей без иммунодефицита, НО:
- Побочные эффекты частые у ВИЧ+ женщин на АРТ
 - Увеличение количества преждевременных родов во многих исследованиях: 7,5% -15% (*Sibiude et al., CID 2014*)
 - Противоречивые результаты других осложнений: гибель плода, преэклампсия (3 раза чаще на АРТ, *Sansone Obstet Gynecol 2016*), GDM (aRR PI/r = 2,29, *Soepnel et al, AIDS 2017*)
 - Повышение уровня трансаминаз на АРТ: в исследовании ANRS-EPF 2005-2014 = 16,7% (959/5748 беременностей, 2% тяжелая степень 3-4) (*Sibiude et al., CROI 2016*)

Больше осложнений беременности у ВИЧ+ женщин на АРТ чем в общей популяции

Исследование в США, 7 772 999 родов, 1997 родов у ВИЧ+

У ВИЧ+ женщин на АРТ больше частота антенатальных осложнений (при исключении влияния диабета, гипертензии, курения, наркотиков, алкоголя)

	aOR	95% CI
Диабет беременных	0,74	(0,59 – 0,92)
Преэклампсия/эклампсия	0,98	(0,80 – 1,20)
Преждевременные роды	1,57	(1,39 – 1,78)
Внутриутробная гибель плода	1,43	(0,99 – 2,06)
Задержка внутриутробного развития плода	1,36	(1,07 – 1,74)
Материнская смерть	21,52	(12,956 – 35,72)

(Arab et al., Obstet Gynecol 2016)

Осложнения беременности и антиретровирусная терапия: почему?

- Факторы?
- Влияние АРТ в общем, или влияние отдельных АРВ препаратов (*Sibiude CID 2014*)
- Шифт Th1/Th2 (*Fiore 2006*)
- Индуцированные преждевременные роды (*Sibiude CID 2014*)
- Снижение уровня прогестерона (*Papp, JID, 2014*), повышение уровня эстрогена (*Balogun CROI 2017*)
 - **Добавка прогестерона** для ВИЧ+ беременных женщин на АРТ (ProSPAR), (*L.Serghides, Canada, n=40*), прогестерон интравагинально с целью снижения риска преждевременных родов у женщин на АРТ во время беременности (*J. Stringer, Zambia, n=140*)

Антиретровирусные препараты в 2018 году

НИОТ

Зидовудин

Ламивудин

Абакавир

Тенофовир

Эмтрицитабин

Тенофовир

алафенамид

AZT/3TC комбинация

ABC/3TC комбинация

TDF/FTC комбинация

TAF/FTC комбинация

ННИОТ

Невирапин

Эфавиренц

Этравирин

Рилпивирин

Ингибиторы протеазы

Лопинавир

Атазанавир

Дарунавир

Игибиторы переноса цепи интегразой

Ралтегравир

Долутегравир

Элвитегравир

Режим одной таблетки

Эфавиренц + TDF + FTC

Рилпивирин + TDF + FTC

Элвитегравир/кобицистат + TDF + FTC

Долутегравир + ABC + 3TC

Элвитегравир/кобицистат + TAF+FTC

Рилпивирин + TAF+FTC

АРТ: что использовать на сегодня?

- Многие принципы лечения не зависят от беременности: эффективность, резистентность, приверженность
- Особенности у беременных: фармакокинетика и безопасность
- Дилемма: использовать старые «проверенные» АРВ препараты с длительным сроком наблюдений или более новые препараты без наблюдений

АРТ: что использовать

Украинский протокол, 2016 год

(Приказ МЗ Украины №449 от 16.05.2016)

- **ВИЧ+ беременная женщина не получала АРТ**
 - назначить как можно скорее, независимо от ВН и CD4
 - Выбор НИОТ: TDF/FTC (TDF + 3ТС), ABC/3ТС, AZT/3ТС
 - 3-й препарат:
 - на основе ИП: LPV/r, альтернативный - DRV/r
 - на основе ННИОТ: EFV (после 8 недель беременности),
 - на основе ИНИ: RAL
 - 1-я линия: TDF/FTC+LPV/r, TDF/FTC+EFV, TDF/FTC+RAL, вместо FTC можно использовать 3ТС
 - Предпочтение комбинированным препаратам с упрощенным режимом приема, фиксированными дозами и минимальным количеством таблеток
- **ВИЧ+ беременная женщина на постоянной АРТ до беременности**
 - Продолжить лечение этим режимом АРТ, если он эффективен и удовлетворительно переносится
 - При условии вирусологической неэффективности (ВН > 1000 копий/мл) рассматривается возможность проведения теста на резистентность

Другие международные рекомендации

- ВОЗ: EFV не ограничен для 1-й линии
- США: В большинстве случаев, женщины, которые получают АРТ, могут продолжать их режим лечения (если он не включает ddI, d4T)

Рекомендации DHHS: начало АРТ во время беременности

Статус	НИОТ	ИП усиленные	ИНИ	ННИОТ
Предпочтительные	ABC/3TC TDF/FTC TDF/3TC	Атазанавир/RTV V Дарунавир/RTV	Ралтегравир	
Альтернативные	AZT/3TC	Лопинавир/RTV		Эфавиренз Рилпивирин
Недостаточно данных	TAF/FTC	Фосампренавир		
НЕ рекомендуется	d4T ddl 3НИОТ: AZT/3TC/AB C		EVG/COBI, DGV	

Рекомендации ВОЗ

Статус	НИОТ	ИП	ИНИ	ННИОТ
Предпочтительные	EFV/FTC/TDF EFV/3TC/TDF			
Альтернативные		3TC/AZT		NVP
Недостаточно данных			DTG	
НЕ рекомендуется	ddl d4T			

Возможности АРТ во время беременности

Основа для всех схем : 2 НИОТ

Схема с 2-мя НИОТ +		
ABC + 3ТС HLA-B*5701 тестирование Недостаточное количество данных по безопасности	TDF + FTC Меньше митохондриальная токсичность Возможный риск повышенной смертности у недоношенных	AZT + 3ТС Большой опыт применения Митохондриальная токсичность Реже используется

- Все схемы имеют свои недостатки
- Нет данных по TAF
- Какие альтернативы упрощения схемы? **Исследования:**
 - 1 НИОТ (3ТС или FTC) + ИП/rtv
 - ИП/rtv монотерапия

Противоречивые данные относительно влияния на плод TDF+FTC (*Siemieniuk R. et al, BMJ, 2017, 358;3961*)

Исход	TDF+FTC	AZT+3TC
Преждевременные роды (<34 недели)	74	32
Мертворожденные/смертность у новорожденных (страны с низким уровнем дохода)	304	69
Мертворожденные/смертность у новорожденных (страны с высоким уровнем дохода)	66	15

Данные исследования

- Уровень спонтанных абортов и мертворожденности не отличался в группах с монотерапией AZT, схемой АРТ с AZT и схемой с TDF
- Обе схемы ассоциировались с ↑ количества преждевременных родов <37 недель, по сравнению с монотерапией AZT
- Частота преждевременных родов (<37 недель) не отличалась в схемах с AZT и TDF
- Несколько отличалась частота преждевременных родов (<34 недель), несколько больше в схеме с TDF чем с AZT, хотя было одинаковое количество таких родов в схемах с TDF и монотерапией AZT
- Обсервационное исследование в Ботсване (2014-2016): исход родов у ВИЧ+ , начало АРТ во время беременности. В группе со схемой TDF+FTC+EFV было наименьшее количество осложнений у плода

Какие препараты более безопасны во время беременности: исследования

- Упрощение режима (вне беременности)
 - Снижение доз нецелесообразно у беременных исходя из фармакокинетики
 - Исключение препаратов – возможная альтернатива во время беременности
- Что исключить? НИОТ? ИП? Оба класса?

	Переключение у взрослых (не беременных)	Данные у беременных
Схема без НИОТ	ИП/р +3ТС Монотерапия с DRV/р В исследовании: DGV + 3ТС, DRV/r + RAL, DRV/r + RPV	Клинические случаи Клинические исследования (MONOGEST ANRS 168)
Без ИП	ННИОТ (EFV, RPV, ETV) ИНИ (RAL, DGV, EGV)	3-я фаза по EFV, мало данных по RPV, ETV Фармакокинетика, плацентарный трансфер, данные по безопасности RAL,
Без НИОТ и ИП	Исследования: ИНИ + НИОТ (DTG + RPV)	Нет данных

Роль новых ARV препаратов в ППМР

	Необходимость увеличения дозы во время беременности	Рекомендации по использованию у беременных	Трансплацентарный переход	Безопасность
TDF	нет	Режим выбора или альтернативный	Высокий (0,88)	Нет данных о тератогенности
DRV	нет	Альтернативный режим Предпочитаемый в новых рекомендациях	Низкий (0,13)	Предпочитаемый в новых рекомендациях
ETV	нет	Не рекомендуется у АРТ-наивных	Средний (0,51)	Недостаточно данных
RPV	Недостаточно данных	Не рекомендуется у АРТ-наивных	Средний (0,74)	Недостаточно данных
MAR	Недостаточно данных	Не рекомендуется у АРТ-наивных	Низкий (0,37)	Недостаточно данных
RAL	нет	Альтернативный режим (у поздно обратившихся с высокой ВН)	Высокий (1,48)	Предпочитаемый в новых рекомендациях
DGV	Недостаточно данных	Не рекомендуется у АРТ-наивных	Высокий (1,3)	↑ дефекты нервной трубки

Что мы знаем о ралтегравире во время беременности?

- Обсервационные исследования:
 - исследование мать-ребенок, ралтегравир во время беременности (*A.Maliakkal, JAIDS 2016*), n = 278
 - Фармакокинетика ралтегравира у беременных (*Jade Gohsn*), n = 43
 - Исследование мать-ребенок с ралтегравиром в когорте EPF (*R. Tubiana*), n = 406
- РКТ
 - ZDV+3TC+RAL ZDV+3TC+EFV (*Esau Jaoa, Mark Mirochnick, P1081 NICHD*)
 - ZDV+3TC+RAL ZDV+3TC+LPV/r (*Carlos Brites, Brazil*), n = 40

Что мы знаем о долутегравире во время беременности?

- Фармакокинетика долутегравира у ВИЧ-инфицированных беременных женщин (*Mulligan N et al., CROI, 2016*)
- 3-я фаза исследования вирусологической эффективности и безопасности схемы с долутегравиром в сравнении со схемой с EFV у ВИЧ-инфицированных беременных женщин (*S Lockman, L Chinula, Botswana*)
- DGV в сравнении с EFV + TDF/3TC (*SH Koo, M Lamorde, Uganda*)
- DTG/TDF/FTC - начало режима во время беременности так же безопасен как и режим EFV/TDF/FTC в национальном исследовании исходов родов в Ботсване. IAS 2017, MOPEB0283 (*V Vannnappagari*)
- DGV – дефекты нервной трубки у 4 из 429 женщин (0,9%), которые принимали схему лечения с DGV до беременности и продолжали это лечение на момент зачатия (в других схемах лечения 0,1% - 14 из 11 173) (*NIH study, Botswana*)

Рекомендации о применении долутегравира во время беременности (EMA, FDA, 2018)

	Клинический сценарий	Рекомендации
Женщина не получала АРТ или на схеме без DGV	Беременность <8 недель	Не начинать терапию режимом с DGV
	Беременность >8 недель	Если не получала АРТ – можно использовать схему с DGV
Женщина получает схему лечения с DGV	Беременность <8 недель	Переключить схему с DGV на другую схему лечения
	Беременность >8 недель	Можно использовать схему с DGV

Женщины детородного возраста, которые решают принять схему, содержащую долутегравир, должны последовательно использовать эффективный контроль над рождаемостью (контрацепция) при лечении ВИЧ.

Безопасность эфавиренза в 1-м триместре беременности

Метаанализ 21 исследования

- 2026 родов у женщин, которые получали EFV в 1-м триместре
- 44 врожденные аномалии – 1,63% (95% CI) 0,78-2,48)
- 12 исследований, с разными режимами во время беременности (с EFV и без него) в 1-м триместре
- Не выявлено различий в отношении риска врожденных аномалий в обеих группах (относительный риск 0,78, 95%CI, 0,56-1,08)
- Частота дефектов нервной трубки низкая, 0,05%
- Не выявлено статистически достоверных различий, поскольку низкое количество врожденных аномалий в Регистре беременных на АРТ (2,3%, 95% CI 1,3-3,7)

Монотерапия бустированным ИП во время беременности: PRIMEVA-ANRS 135 (*Tubiana et al. CID 2014*)

- Сравнение монотерапии LPV/r (n = 69) и схемы LPV/r + ZDV/3ТС (n= 36), начало в 26 недель
- Эквивалентные данные в обеих группах по ВН < 400 копий/мл во время родов
- ВН в начале лечения < 3000 копий/мл: 94% имели перед родами ВН < 50
- Может быть альтернативным вариантом у некоторых беременных женщин с низкой ВН и без лечения, ранним началом профилактики во время беременности

Врожденные аномалии на АРТ

	АРВ препараты	
Ожидаемое количество врожденных аномалий; Исключено повышение больше чем в 2 раза	Дарунавир Эфавиренз Индинавир	Ралтегравир Рилпивирин
Ожидаемое количество врожденных аномалий Исключено повышение больше чем в 1,5 раза	Абакавир Атазанавир Эмтрицитабин Ламивудин	Невирапин Ритонавир Тенофовир Зидовудин
Недостаточно данных	Кобицистат Долутегравир Элвитегравир Энфувиртид Этравирин	Фосампренавир Маравирок Саквинавир Тенофовир алафенамид Типранавир

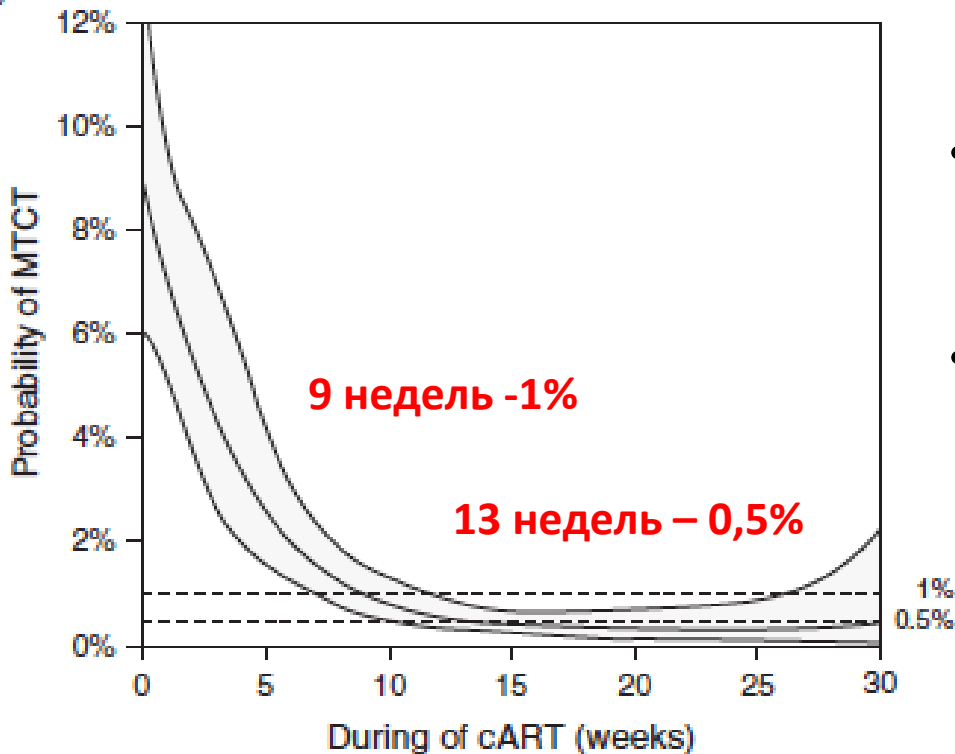
BHIVA guidelines

Antiretroviral Pregnancy Registry (США)

Когда начинать АРТ?

BHIVA	DHHS	WHO
<p>Начинать АРТ по возможности быстрее во 2-м триместре</p> <p>НО В 1- триместре если ВН > 100000 копий/мл или CD4 < 500 клеток/мл</p> <p>АРТ должны начать все женщины до 24 недель беременности</p>	<p>Все беременные женщины, живущие с ВИЧ, должны получать АРТ и начинать ее как можно быстрее, независимо от уровня ВН и количества CD4</p>	<p>АРТ следует начинать у всех беременных, живущих с ВИЧ, независимо от клинической стадии, количества CD4 клеток, и продолжать ее пожизненно</p>

Данные Великобритании и Ирландии: снижение вероятности передачи ВИЧ от матери к ребенку



- В исследование включены 6507 женщин, начавших ART во время беременности, 2000-2011 год
- Вероятность передачи ВИЧ снизилась быстро в течение 9 недель
- Затем отмечалось более медленное снижение на 0,5% после 13 недель

Группы высокого риска

- Поздно обратившиеся за помощью
- Первичная ВИЧ-инфекция
- Отсутствие приверженности к АРТ

Антиретровирусная резистентность

- Начать АРТ как можно скорее
- Тщательное наблюдение
- Рассмотреть назначение RAL
- Путь родоразрешения
- Неонатальная профилактика
- Психологическая поддержка

- Тест на резистентность, учет предыдущих схем лечения

Ключевые положения

- Тестирование на ВИЧ всех беременных женщин и их партнеров
- Раннее назначение АРТ
- Мультидисциплинарный подход в ведении беременных женщин
- Необходимы безопасные и эффективные режимы АРТ во время беременности
- Необходим мониторинг побочных эффектов АРТ у беременных женщин и новорожденных

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua