

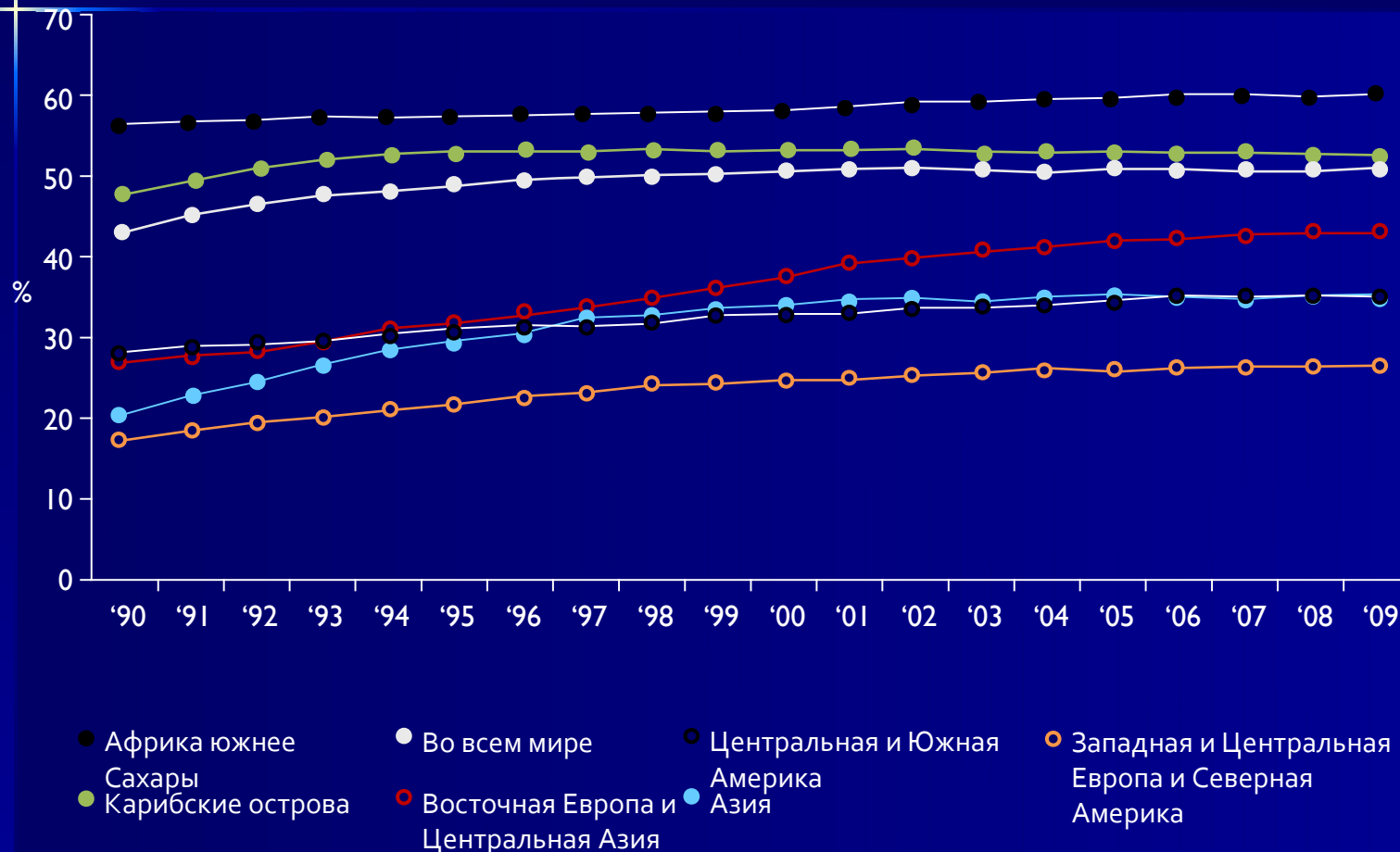
ВИЧ-инфекция у женщин

О.Г. Юрин

Федеральный научно-методический центр
по профилактике и борьбе со СПИДом
ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора

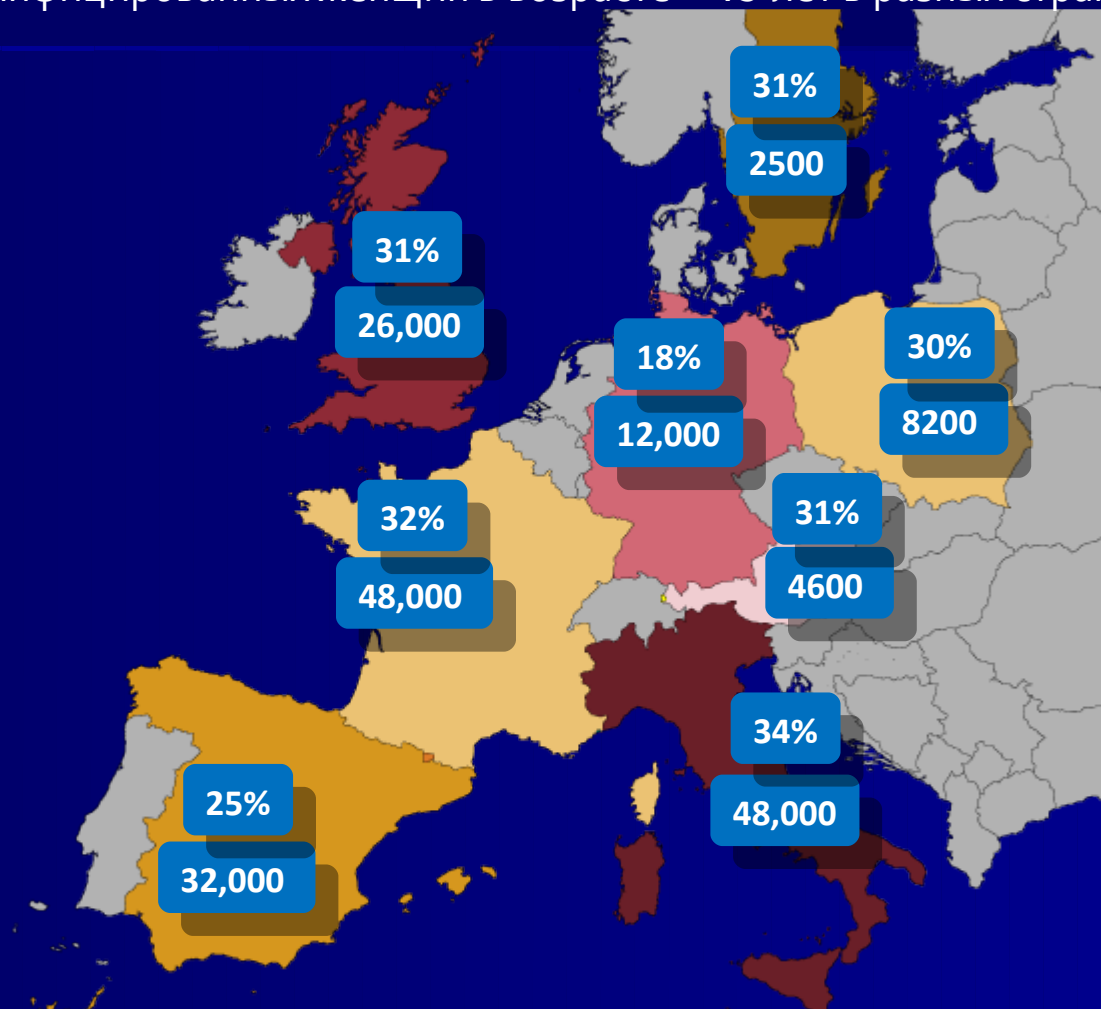
Уфа 28.10.2014

Процент женщин с ВИЧ-инфекцией варьирует в зависимости от региона и изменяется с течением времени

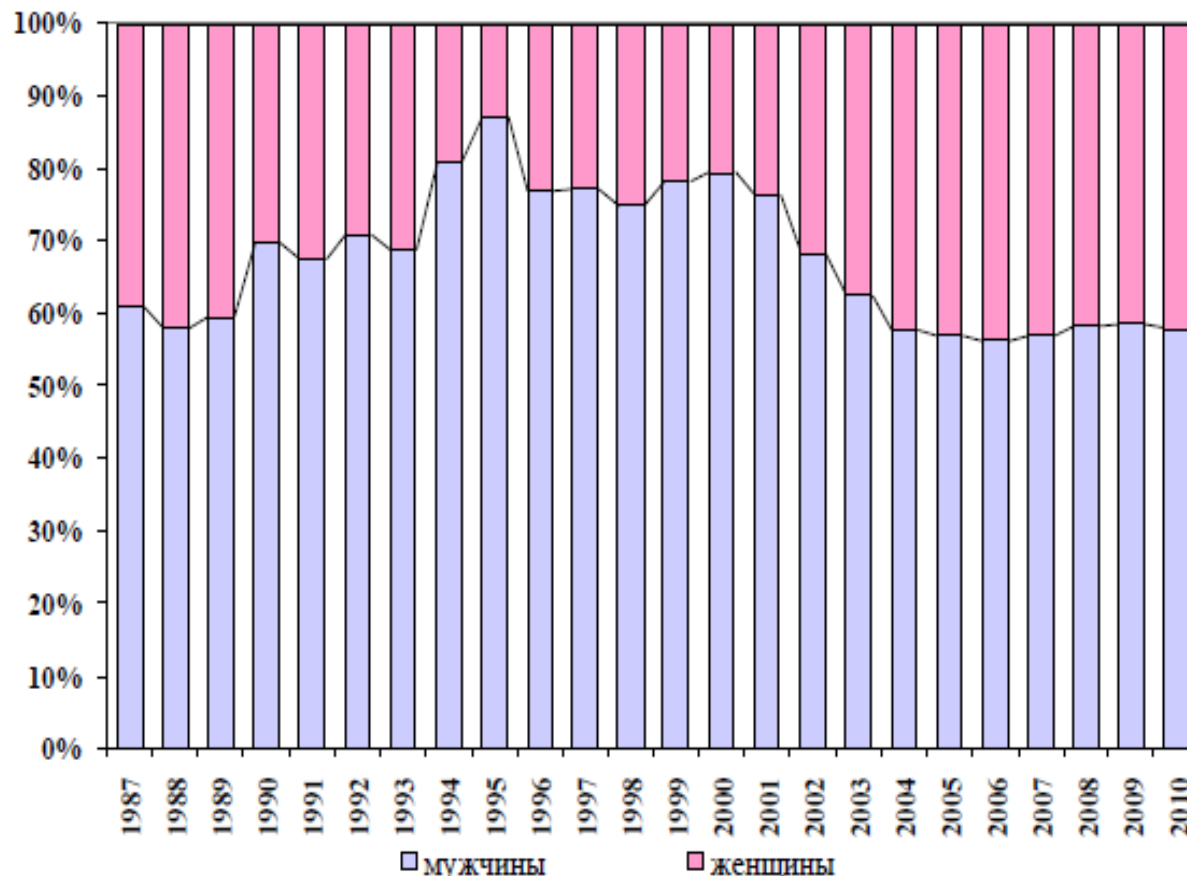


Эпидемиология: ВИЧ-инфицированные женщины в Европе в 2009 году

% ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте ≥ 15 лет в разных странах

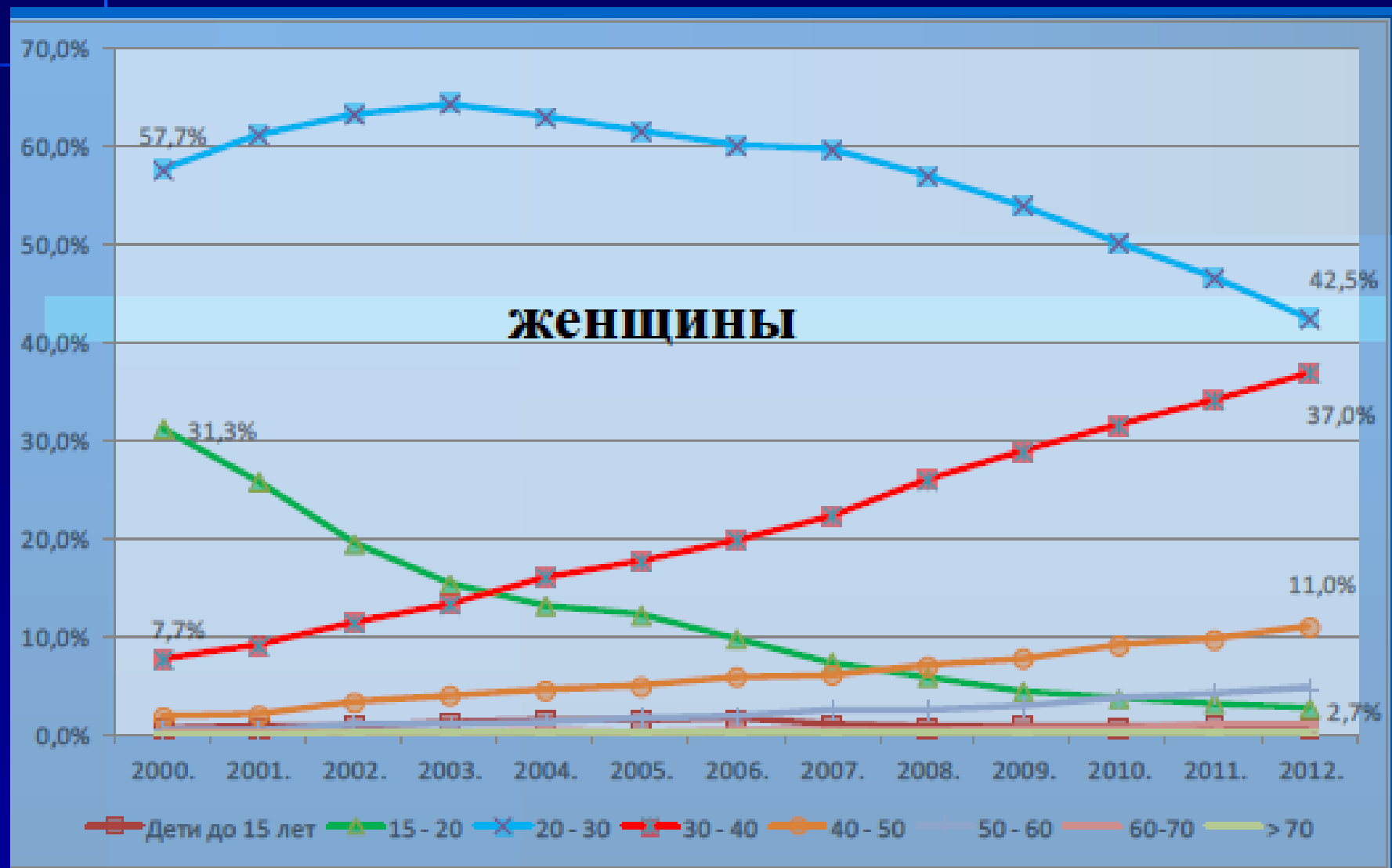


Распределение впервые выявленных пациентов с ВИЧ инфекцией по полу



На 31.12.2011 г. зарегистрировано всего ВИЧ+ женщин 232,5 тыс. (35,8%)

Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в России по возрасту на момент выявления в 2000-2012 гг.



Особенности ВИЧ-инфекции у женщин



Клинические рекомендации по лечению ВИЧ инфицированных женщин

- Существуют рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ инфекции
- За исключением разделов в некоторых клинических рекомендациях нет отдельных клинических рекомендаций, направленных на лечение ВИЧ инфицированных женщин

Половые различия и ВИЧ - инфекция

■ **Распространенность**

- В мире ~50% ВИЧ – инфицированных - женщины¹

■ **Риск заражения** – при половом контакте у женщин выше

■ **Естественное течение ВИЧ инфекции**

- Вскоре после инфицирования женщины могут иметь более высокий уровень CD4 клеток и меньший уровень РНК ВИЧ, чем мужчины²
- Скорость прогрессирования
 - Обзоры : незначительные половые различия²
 - Некоторые исследования: более медленное прогрессирование у женщин³

■ **Начало терапии**

- Критерии для начала терапии у небеременных женщин такие же, как у мужчин^{4,5}
- В связи с более медленным прогрессированием ВИЧ инфекции возможна отсрочка в начале терапии у женщин в сравнении с мужчинами³

1. UNAIDS. 2008 Report on the global AIDS epidemic: Status of the global HIV epidemic, 2008. 2. Prins M, et al. AIDS 2005;19:357–370

3. Nicastrì C, et al. Antimicrob Chemother 2004;53:712–732. 4. DHHS Guidelines, Revision 3. November 2009. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> 5. Public Health Service Task Force Guidelines (pregnant HIV-infected women), DHHS, July 2008

Что мы знаем о лечении женщин с ВИЧ-инфекцией?

- Специальных данных о гендерных различиях достаточно мало, поскольку в большинстве своем женщин в РКИ включают реже¹⁻⁹

Процент женщин, включенных в РКИ с участием пациентов ранее не получавших лечения, 2008-2012 года



*исследование 103 применяли исследуемый препарат, не зарегистрированный в Великобритании или в ЕС.

Половые различия и АРВТ

Эффективность

- Вирусологическая и иммунологическая эффективность ВААРТ у мужчин и женщин сравнима^{3,4}

Совместное применение ATV+/- RTV и оральных контрацептивов

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| ATV/r | Содержание ЭЭ в ОК более 30 мг |
| ATV | Содержание ЭЭ в ОК менее 30 мг |

- Атазанавир ингибитор цитохрома Р450 и УДГТ
- Ритонавир ингибитор цитохрома Р450 и индуктор УДГТ
- Оральные контрацептивы метаболизируются с использованием обоих ферментов

УДГТ – уридил дифосфат глюкорназилтрансфераза, фермент отвечающий за конъюгацию билирубина

- Рекомендуются дополнительные методы контрацепции. Кроме того для предотвращения передачи ВИЧ инфекции (или суперинфекции) настоятельно рекомендуется использование презерватива³
- Не исследовалось длительное влияние высоких доз прогестинов. Возможно повышение риска дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, акне^{1,2}

¹ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (DHHS 2008-11) available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

² SPC USA Reyataz 3 Дж. Бартлетт Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых 2006 available at <http://www.euroasiahealth.org>

Заключение: Женщины детородного возраста

■ ВААРТ у небеременных женщин

- Критерии для начала терапии у небеременных женщин такие же как и у мужчин^{1,2}
- ВААРТ одинаково эффективна у мужчин и женщин^{3,4}
- Могут существовать различия между полами в ФК и переносимости некоторых препаратов^{3–6}
- На выбор препарата оказывает влияние возможность наступления беременности¹
- Возможно совместное применение Атазанавира и оральных контрацептивов, однако рекомендуются дополнительные/альтернативные методы контрацепции

1. DHHS Guidelines. Revision 3 November 2008 Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

2. Public Health Service Task Force Guidelines (pregnant HIV-infected women), DHHS, July 2008

3. Prins M, et al. AIDS 2005;19:357–370; 4. Nicastrì E, et al. J Antimicrob Chemother 2007;60:724–732

5. Clark R. Drug Saf 2005;28:1075–1083; 6. Umeh OC, Currier JS. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006;2:273–283

Цель лечения больных ВИЧ-инфекцией

- Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, сохранение работоспособности, снижение контагиозности.

Задачи противоретровирусной терапии

- Максимальное подавление репликации ВИЧ
- Сохранение или восстановление функции иммунной системы
- Предотвращение развития оппортунистических инфекций
- Снижение риска передачи ВИЧ другим людям

Дополнительная задача АРВТ у женщин детородного возраста и беременных

- Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности и родов

Показания для назначения АРВТ

- Клинические – стадия и фаза ВИЧ-инфекции.
- Иммунологические – уровень CD4-лимфоцитов.
- Вирусологические – уровень РНК ВИЧ (вирусная нагрузка).
- Эпидемиологические

Надо назначать АРТ независимо от стадии ВИЧ- инфекции и уровня CD4

- ХГВ;
- Хронические заболевания почек
- Выраженная анемия или тромбоцитопения, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции;
- Заболевания, требующие длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики);
- Нарушения познавательной деятельности (когнитивные расстройства)
- Туберкулез;
- **Беременность.**

Основные проблемы при проведении АРВТ у беременных

- Возможная токсичность АРВП для плода.
- Изменение фармакокинетики некоторых АРВП во время беременности.
- Возможное изменение переносимости АРВТ и приверженности к ней.

Риск применения АРВП во время беременности (категории FDA)

- А – В ходе клинических исследований эмбриотоксичность не выявлена
- В – В ходе исследований на животных эмбриотоксичность не выявлена
- С – В ходе исследований на животных выявлена эмбриотоксичность или исследования не проводились.
- D – Есть данные о риске
- X - Противопоказано

Распределение АРВП по категориям эмбриотоксичности FDA

| A | B | C | D | X |
|---|------|-----|-----|---|
| | ddI | ABC | EFV | |
| | FTC | 3TC | | |
| | TDF | d4T | | |
| | ETV | ZDV | | |
| | NVP | DRV | | |
| | ATV | FPV | | |
| | NFV | IDV | | |
| | RTV | LPV | | |
| | SQV | TPV | | |
| | T-20 | RAL | | |
| | MVC | | | |

Международный регистр применения АРВ препаратов во время беременности

- Международное, проспективное, регистрационное исследование, проводимое с 1989 года для сбора данных об исходах беременности и пороках развития среди ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРВ терапию
- Для оценки пороков развития, необходимо не менее 200 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, которые начали наблюдаться с первого триместра беременности.

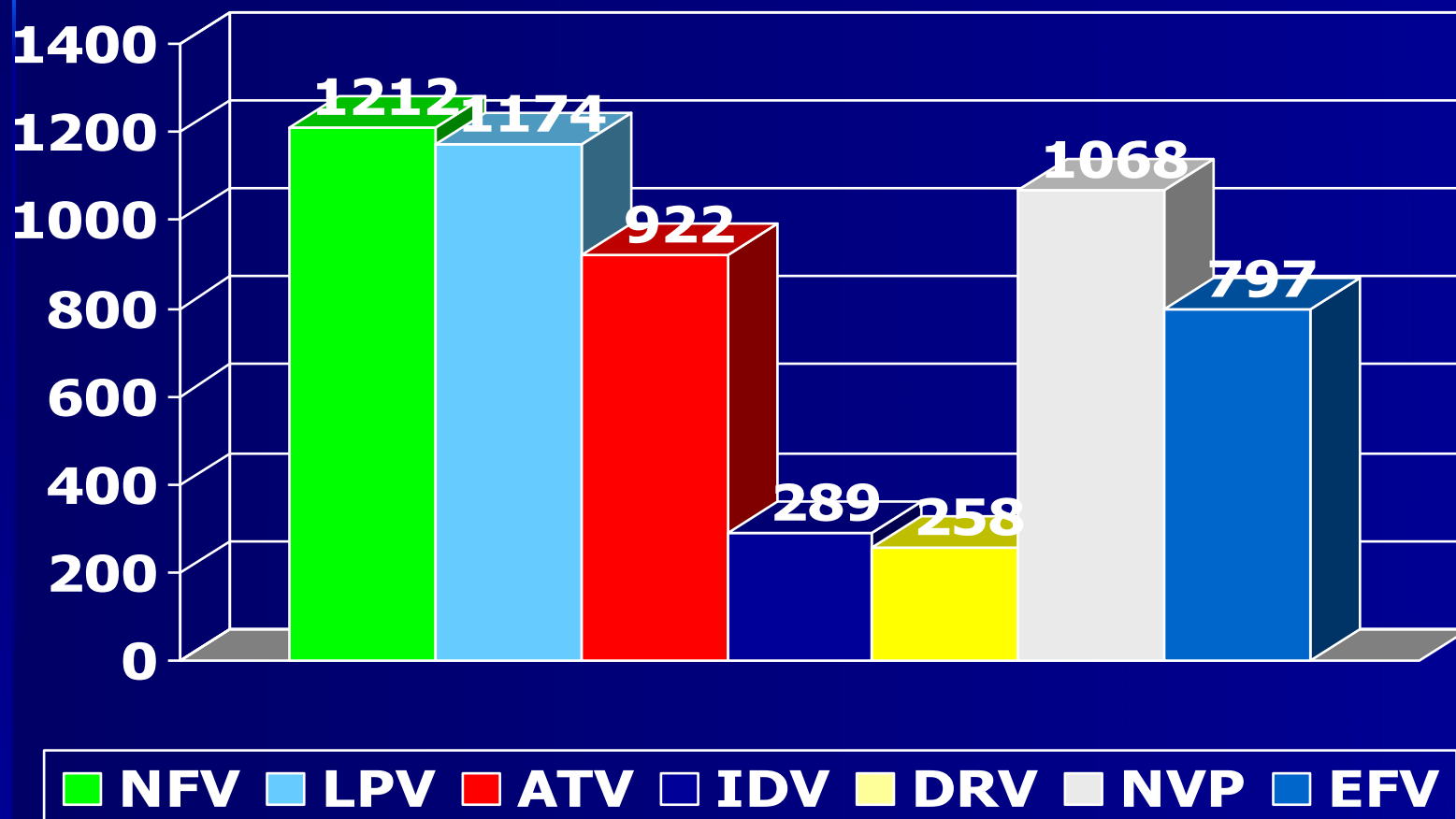
Международный регистр применения АРВ препаратов во время беременности

- Ежегодно включаются данные по АРВТ у ~ 1500 беременных (80% из США)
- К 31 января 2013 накоплены данные наблюдений 15.779 живорожденных детей
- В целом частота врожденных аномалий не отличается от популяционной среди живорожденных детей (по данным CDC): 2.72%

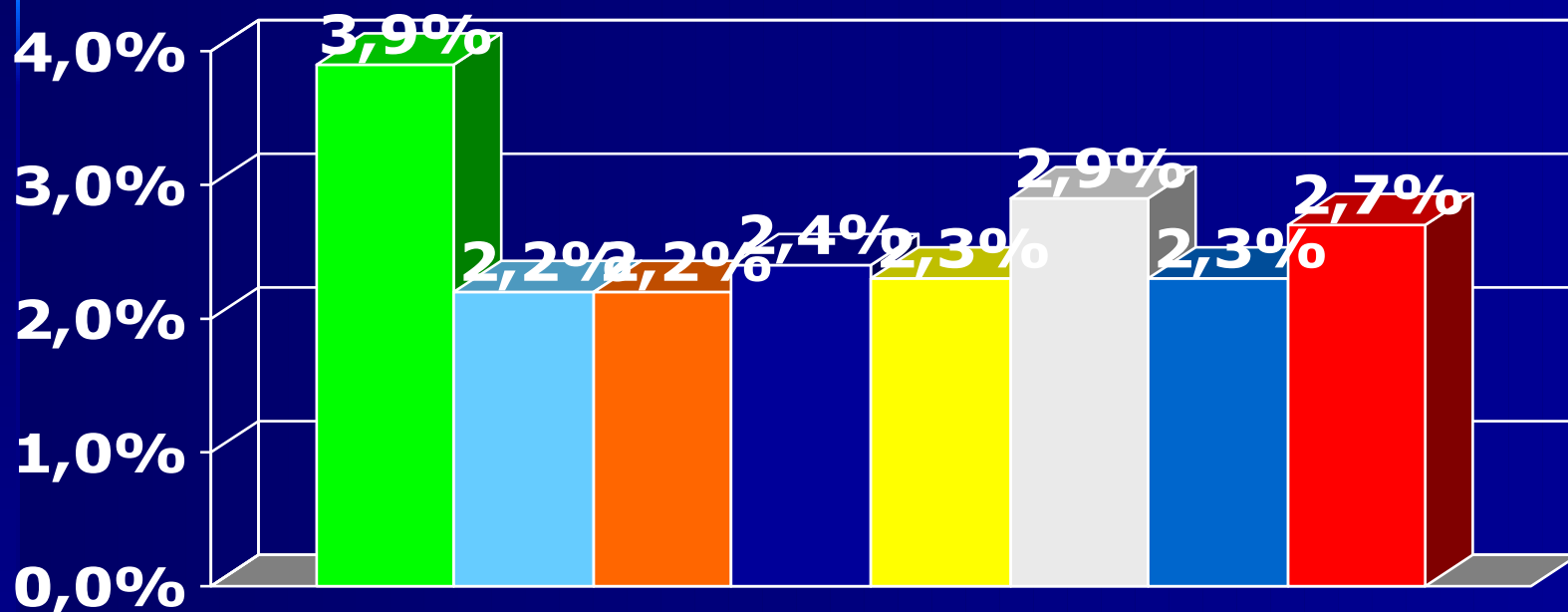
Регистр АРВТ у беременных: частота врожденных дефектов

| Regimen | Defects/Live Births | Prevalence (95% Confidence Interval) |
|--------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Lamivudine | 137/4418 | 3.1% (2.6%, 3.7%) |
| Zidovudine | 129/4034 | 3.2% (2.7%, 3.8%) |
| Ritonavir | 53/2391 | 2.2% (1.7%, 2.9%) |
| Tenofovir | 47/2141 | 2.2% (1.6%, 2.9%) |
| Emtricitabine | 35/1543 | 2.3% (1.6%, 3.1%) |
| Nelfinavir | 47/1212 | 3.9% (2.9%, 5.1%) |
| Lopinavir | 26/1174 | 2.2% (1.4%, 3.2%) |
| Nevirapine | 31/1068 | 2.9% (2.0%, 4.1%) |
| Abacavir | 28/925 | 3.0% (2.0%, 4.4%) |
| Atazanavir sulfate | 20/922 | 2.2% (1.3%, 3.3%) |
| Stavudine | 21/809 | 2.6% (1.6%, 4.0%) |
| Efavirenz | 18/797 | 2.3% (1.3%, 3.5%) |
| Didanosine | 20/418 | 4.8% (2.9%, 7.3%) |
| Indinavir | 7/289 | 2.4% (1.0%, 4.9%) |
| Darunavir | 6/258 | 2.3% (0.9%, 5.0%) |

Число пациентов, получавших препараты групп ИП и ННИОТ во время беременности (регистр FDA)



Частота выявления аномалий плода при применении препаратов групп ИП и ННИОТ во время беременности



■ NFV

■ IDV

■ EFV

■ LPV

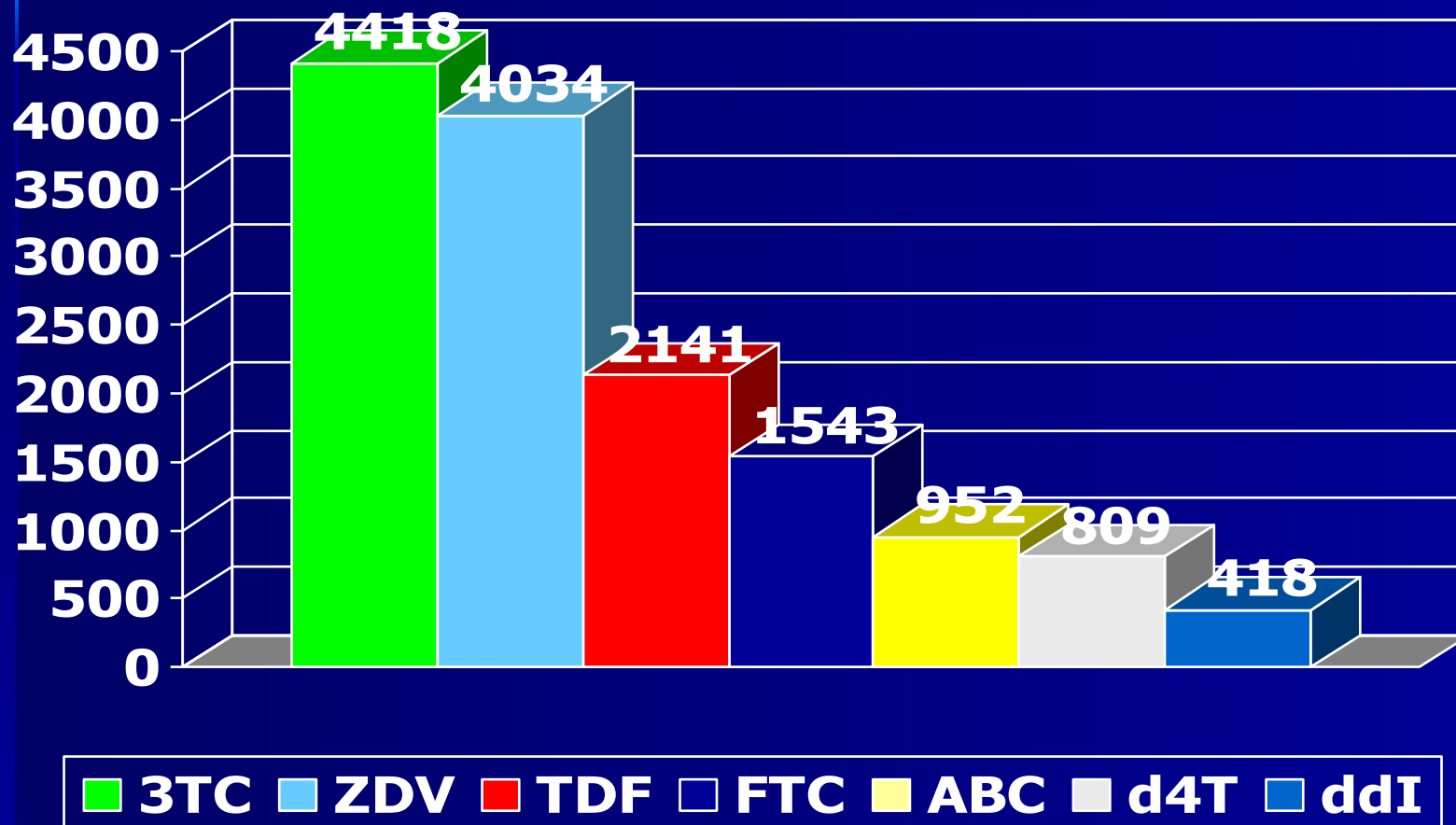
■ DRV

■ В популяции

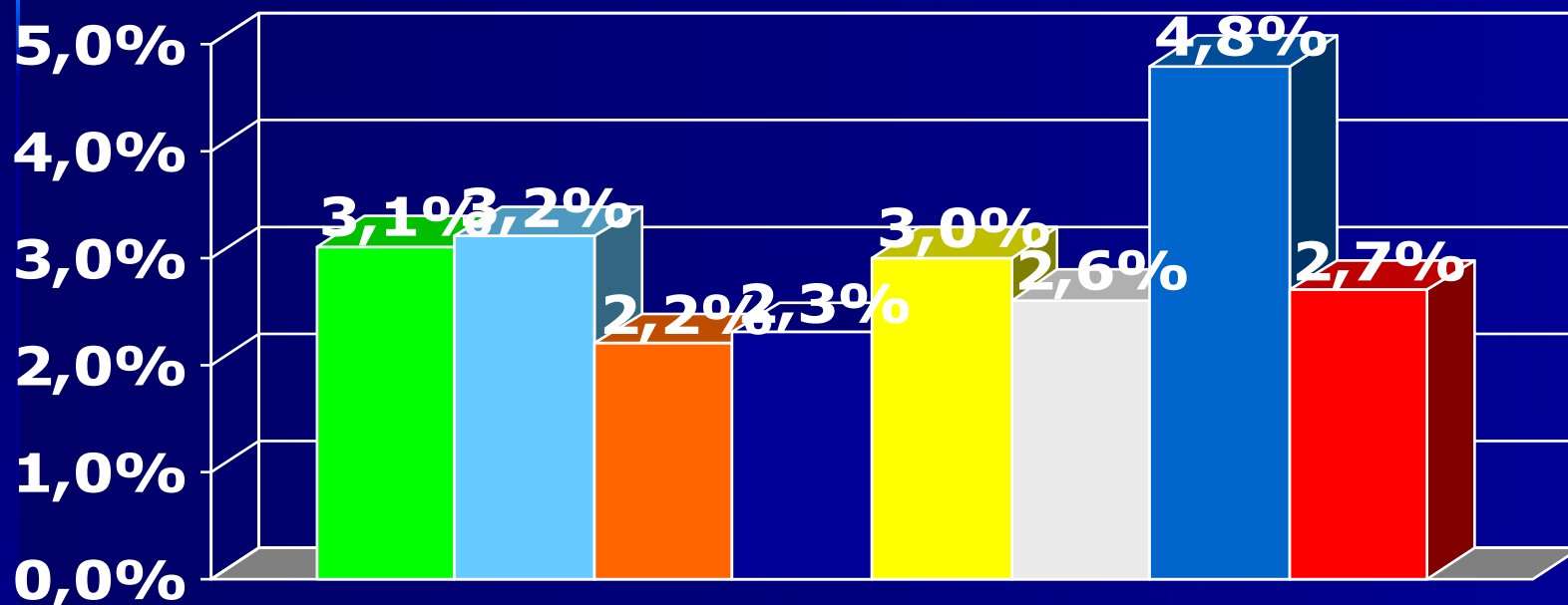
■ ATV

■ NVP

Число пациентов, получавших препараты групп НИОТ во время беременности (регистр FDA)



Частота выявления аномалий плода при применении препаратов групп НИОТ во время беременности



3TC

ZDV

TDF

FTC

ABC

d4T

ddI

В популяции

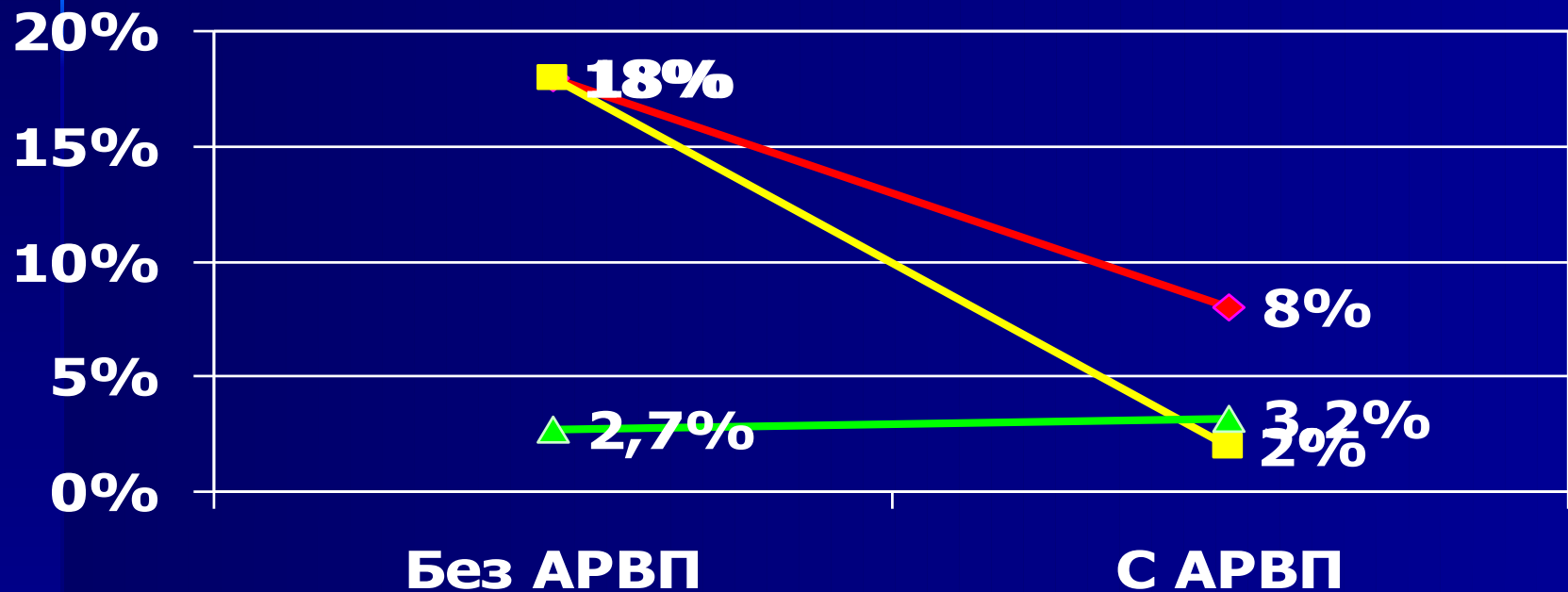
Врожденные пороки развития (французская перинатальная когорта)

- Анализ врожденных пороков развития для каждого АРВП во всех триместрах беременности
- Проанализировано 13 124 живорожденных с 1994 года

Врожденные пороки развития (французская перинатальная когорта)

- EFV – повышением риска развития неврологических дефектов (не нервной трубки) при применении в первом триместре (OR-3,15)
- ZDV – увеличение общего риска врожденных пороков (OR-1,4), при применении в первом триместре – увеличение риска развития пороков сердца (OR-2,5)
- ЗТС – пороки развития головы и шеи (OR-1,96), костно-мышечной системы (OR-1,4)

Изменений рисков заражения ВИЧ и вероятности пороков развития при применении ZDV



- ◆— Риск заражения ВИЧ при монотерапии
- Риск заражения ВИЧ при ВААРТ
- ▲— Риск врожденной патологии

Влияние беременности на фармакокинетику АРВ препаратов

| АРВ препарат | Результаты |
|--------------|-------------------------------------|
| NVP | ↔ (9, 16) |
| EFV | No data |
| SQV | ↓ AUC (1); ↔ AUC (2, 16) |
| RTV | ↓ AUC (2) |
| NFV | ↓ AUC (3, 4) |
| APV | No data |
| LPV | ↓ AUC (10,14,16, 18) ↔ (11, 12, 17) |
| IDV | ↓ AUC (3, 5) |
| ATV | ↓ AUC (13, 15, 16) |

AUC – площадь под кривой концентрация-время

(1) Acosta EP HIV Clin Trials 2001;2:460-5. (2) Acosta EP. AAC 2004;48:430-6; (3) Kosel BW. AIDS 2003;17:1195-9; (4) Heeswijk RPG 5th PK workshop, Italy (Abs #3.2); (5) Hayashi S AIDS 2000;14:1061-4. (9) Mirochnick M. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:803-5. (10) Stek A. AIDS 2006 (11) Lyons F, 13th CROI, Denver 2006, #709 (12) Khuong-Josses MA. 14th CROI, Los Angeles 2007, #743 (13) Eley T, 15th CROI, Boston 2008 #624; (14) Kiser J, 16th CROI, Montreal 2009, #946 (15) Eley T, XVII IAC, Mexico City 2008, #TUPE0121; (16) Sabbatini F, XVII IAC, Mexico City 2008, #TUPE0124; (16) Favet A; 10th Clin Pharm WS 2009; #57, (17) Cressey T, 17th CROI 2010 San Francisco, #906, (18) Best B, JAIDS Aug 2010;54, 381-388

**Преимущества и
недостатки отдельных
классов АРВП для
применения во время
беременности**

НИОТ

- Хорошо проникают через плацентарный барьер (возможность токсичности, препятствует репликации ВИЧ в организме плода).
- Для некоторых препаратов на животных показана эмбриотоксичность высоких доз.
- Для некоторых препаратов повышение токсичности при беременности (ZDV – анемия, противопоказано сочетание d4T+ddI).
- При беременности фармакокинетика не меняется.

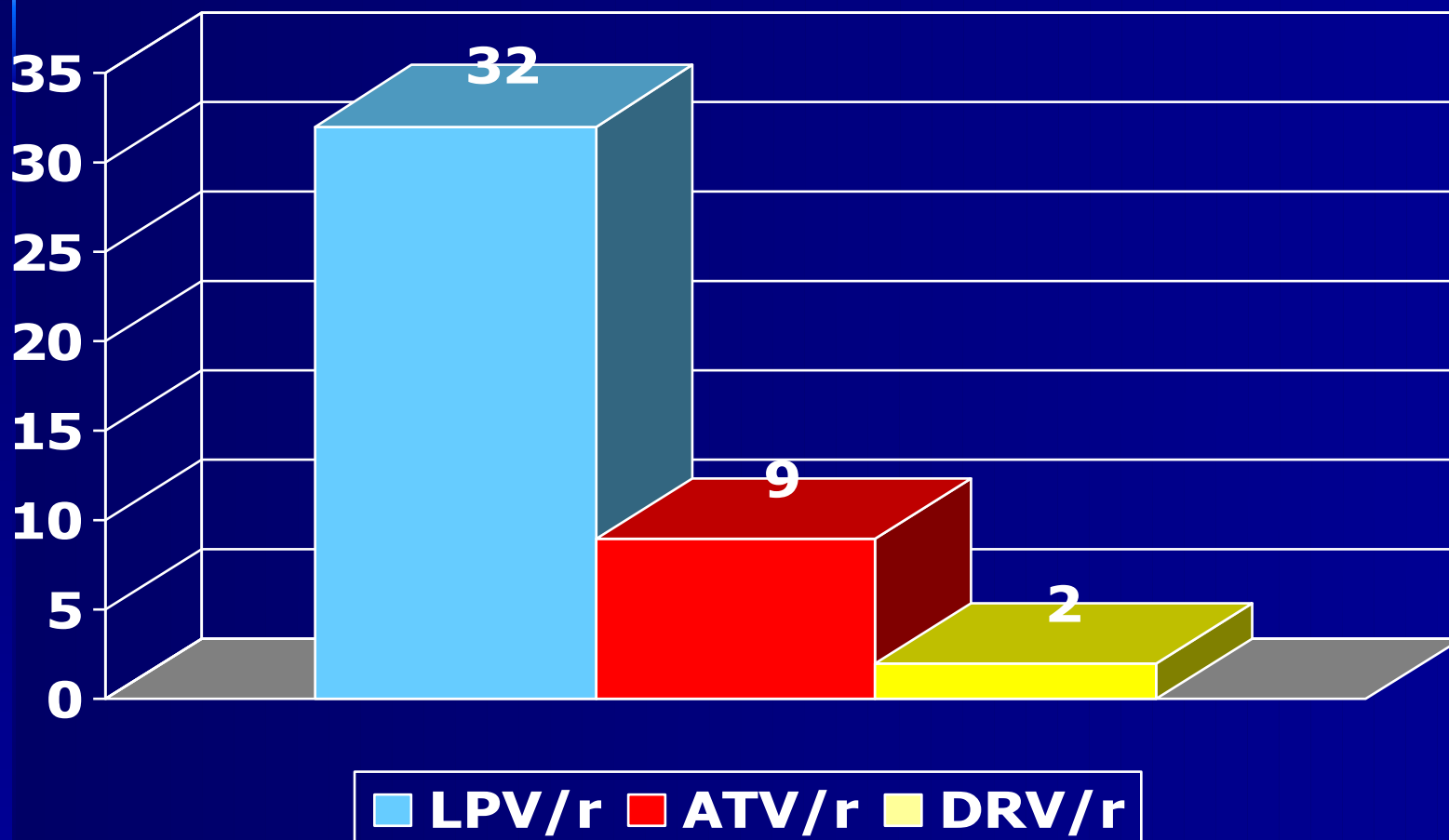
ННИОТ

- Хорошо проникают через плацентарный барьер (возможность токсичности, препятствует репликации ВИЧ в организме плода).
- Эмбриотоксичность EFV.
- При беременности фармакокинетика меняется незначительно.
- Сильно и быстро подавляет вирусную нагрузку, низкий барьер резистентности.

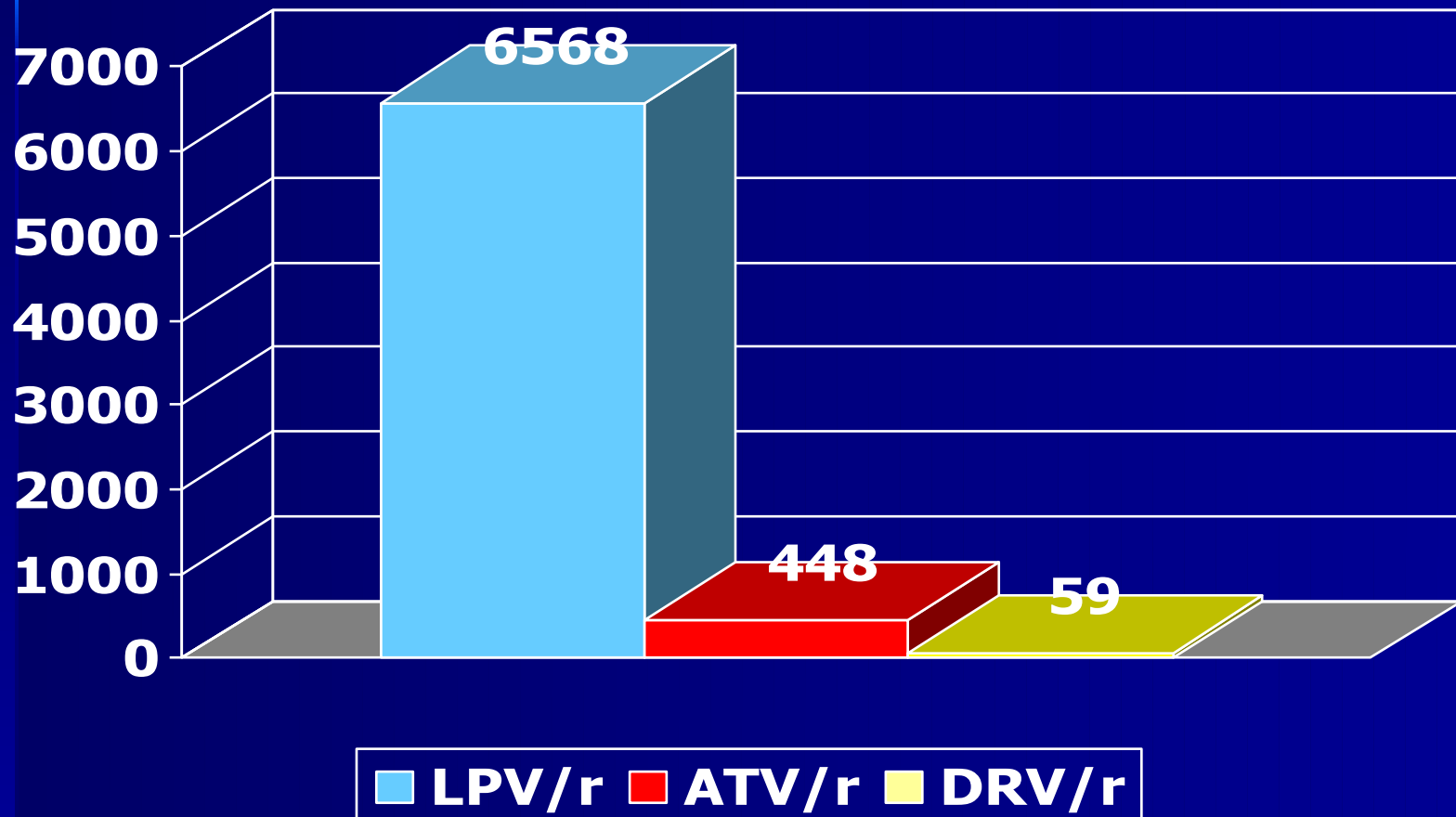
ИП

- Плохо проникают через плацентарный барьер (безопасность для плода, не препятствует репликации ВИЧ в организме плода).
- Хорошо подавляют вирусную нагрузку у матери.
- При беременности фармакокинетика меняется, некоторые препараты требуют увеличения дозы.

Количество клинических исследований препаратов группы ИП во время беременности



Количество пациентов, получавших препараты группы ИП в клинических исследованиях во время беременности



ИИ

- Хорошо проникают через плацентарный барьер (возможность токсичности, препятствует репликации ВИЧ в организме плода).
- При беременности фармакокинетика меняется незначительно.
- Сильно и быстро подавляет вирусную нагрузку, низкий барьер резистентности.
- Опыт применения у беременных не велик.

**Протоколы диспансерного
наблюдения и лечения
больных ВИЧ-инфекцией
Национального научного
общества инфекционистов
декабрь 2013 г.**

Предпочтительная схема ПРВТ для взрослых

EFV+2НИОТ

(НИОТ кроме ddI и d4T, предпочтение
отдается комбинированным препаратам – с
фиксированной комбинацией доз)

Ограничения для применения основной схемы терапии 1 ряда

- Противопоказания и ограничения к применению Эфавиренза.
- Противопоказания и ограничения к применению Зидовудина.
- Ламивудин – противопоказаний не отмечено.

Ограничения для применения эфавиренза

- Эмбриотоксичность
- Гепатотоксичность
- Нарушение функции ЦНС
- Нарушения липидного обмена
- Возможно недостаточная
эффективность при низком уровне
CD4-лимфоцитов

**Альтернативные схемы
АРВТ 1 ряда применяются
при наличии
противопоказаний или
ограничений к применению
схем 1 ряда**

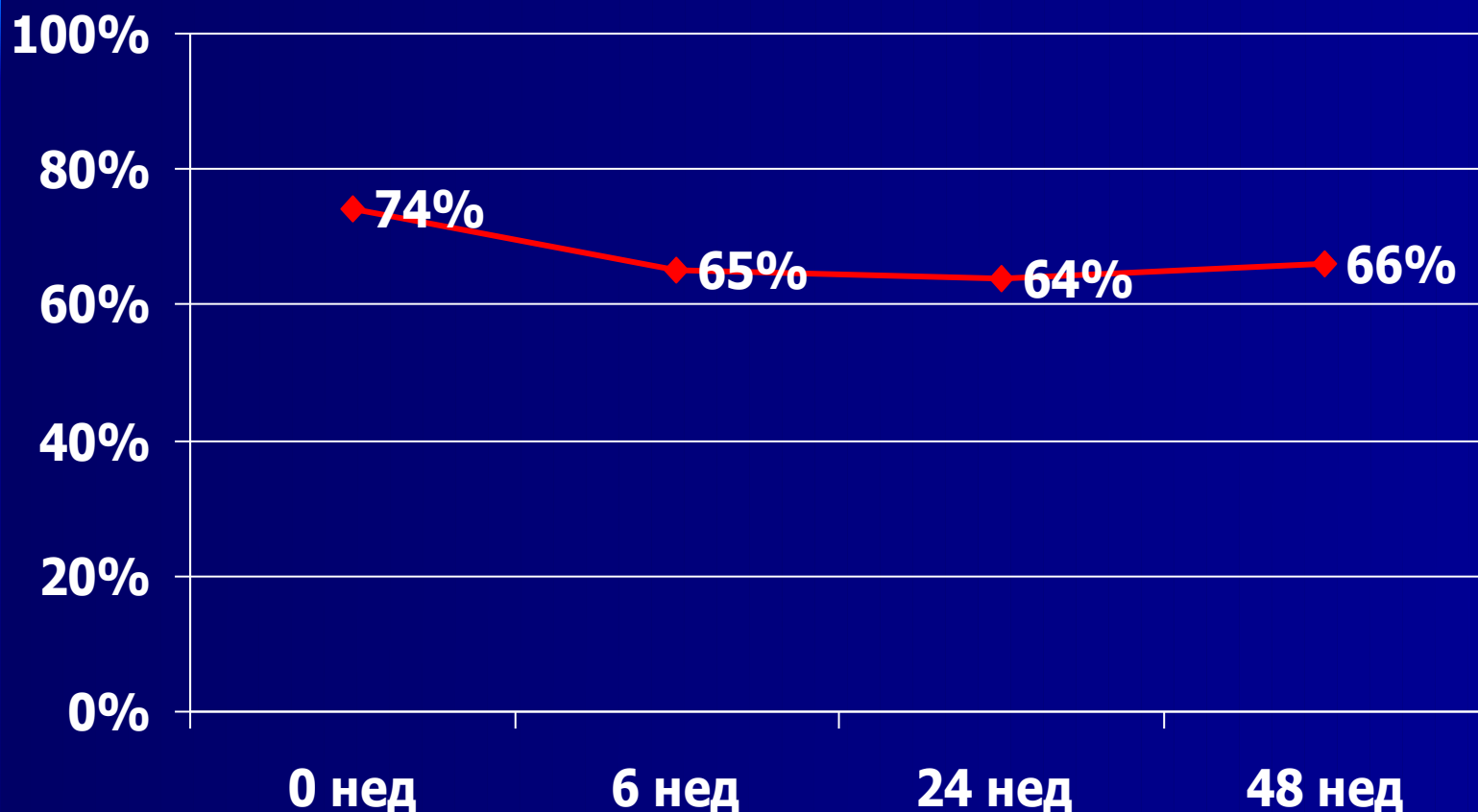
Особые группы пациентов

- Женщины не исключаящие беременность на фоне АРТ.
- Беременные
- Пациенты с нарушением липидного и углеводного обмена и старше 50 лет
- Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами
- Пациенты с гепатитами В и С, получающие лечение гепатита С, с повышением трансаминаз
- Пациенты, получающие противотуберкулезную терапию
- Пациенты с низким уровнем CD4
- Пациенты с анемией и гранулоцитопенией
- Пациенты с ВИЧ-2

Беременные

1. Приоритетная схема - LPV/r **или** **ATV/r**+ZDV/ЗТС
2. Альтернативные препараты:
 - ННИОТ – NVP (при CD4<250 в мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ);
 - ИП – **DRV/r**, SQV/r,
 - НИОТ – ФАЗТ+ЗТС, ABC/ЗТС, d4Т+ЗТС TDF/ЗТС.

Изменение частоты высокого уровня приверженности к АРВТ после родов



- При продолжении АРВТ после родов необходимо предвидеть возможное ухудшение приверженности лечению и усилить работу по ее сохранению.
- Предпочтительными являются препараты с высоким порогом резистентности

Не исключающие беременность и роды на фоне АРВТ

1. Приоритетные схемы

- ННИОТ – NVP +ZDV/ЗТС (при $50 < CD4 < 250$ в мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ);
- ИП - LPV/r или ATV/r +ZDV/ЗТС (при $CD4 < 50$ или > 250 в мкл или повышенном уровне АЛТ и АСТ);

2. Альтернативные препараты:

- ИП – DRV/r или SQV/r или другие бустированные ИП
- НИОТ – ФАЗТ+ЗТС, ABC/ЗТС, d4Т+ЗТС.

Заключение

- В настоящее время накоплено достаточно много информации о воздействии АРВП на плод и их фармакокинетики у беременных.
- В то же времени информация о развитии детей, матери которых принимали АРВП во время беременности, недостаточно.
- Беременность является безусловным показанием для назначения ВИЧ инфицированным женщинам АРВП, однако при подборе конкретной схемы лечения необходимо соотнести ее риск и пользу.