Особенности АРВ терапии ВИЧ-инфицированных женщин

Круглова Анна, медицинский советник, Abbott

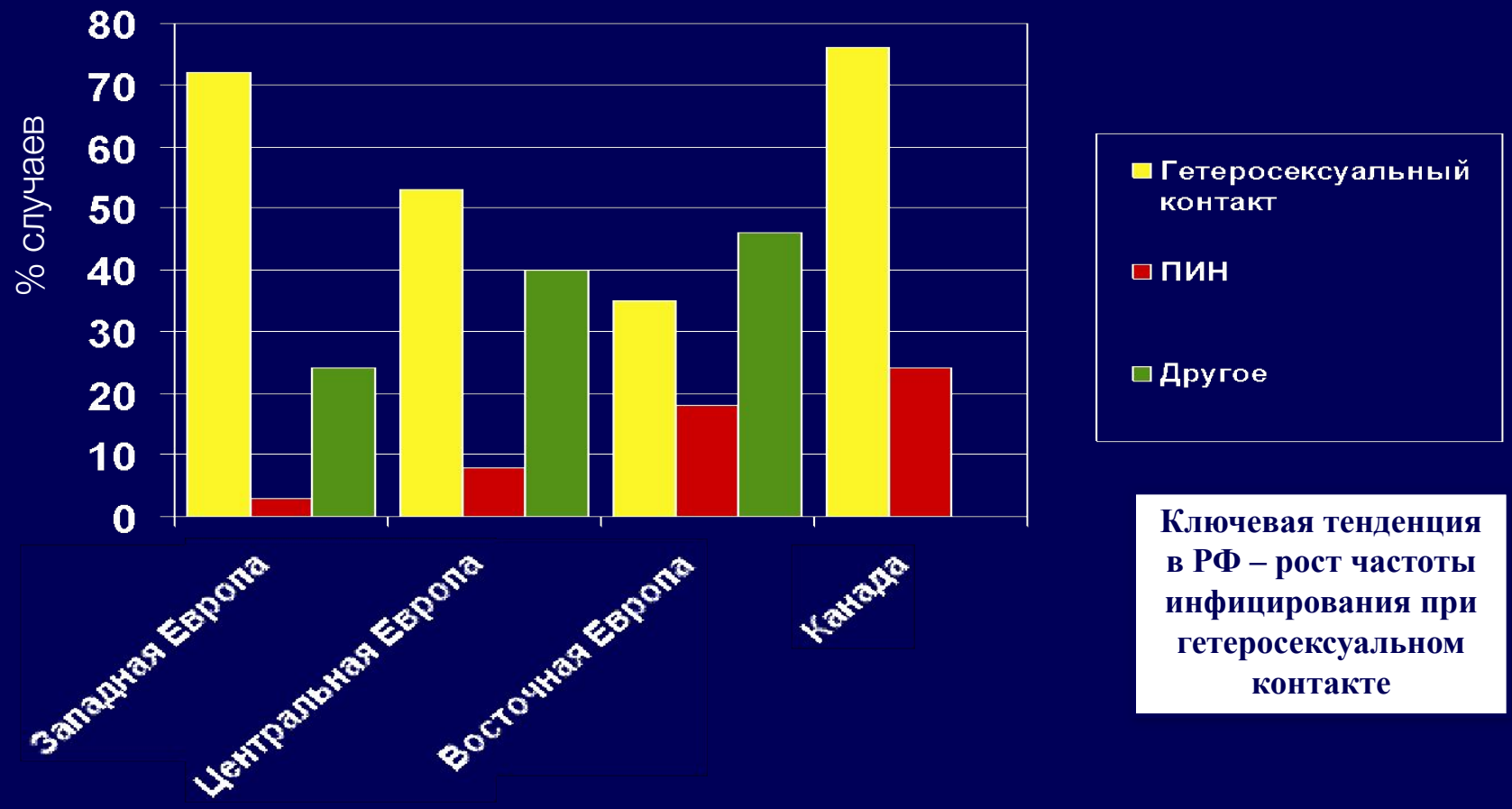
Количество взрослых и детей, живущих с ВИЧ/СПИД в разных регионах мира, к концу 2007

- 33.2 M живущих с ВИЧ/СПИД
  - 30.8 M взрослых
  - 15.4 M женщин
  - 2.5 M детей (<15 лет)

Источник: UNAIDS 2007 Report on the Global AIDS Epidemic

Гетеросексуальный путь превалирует по частоте инфицирования среди женщин

Пути инфицирования женщин в Европе[1] и в Канаде[2]

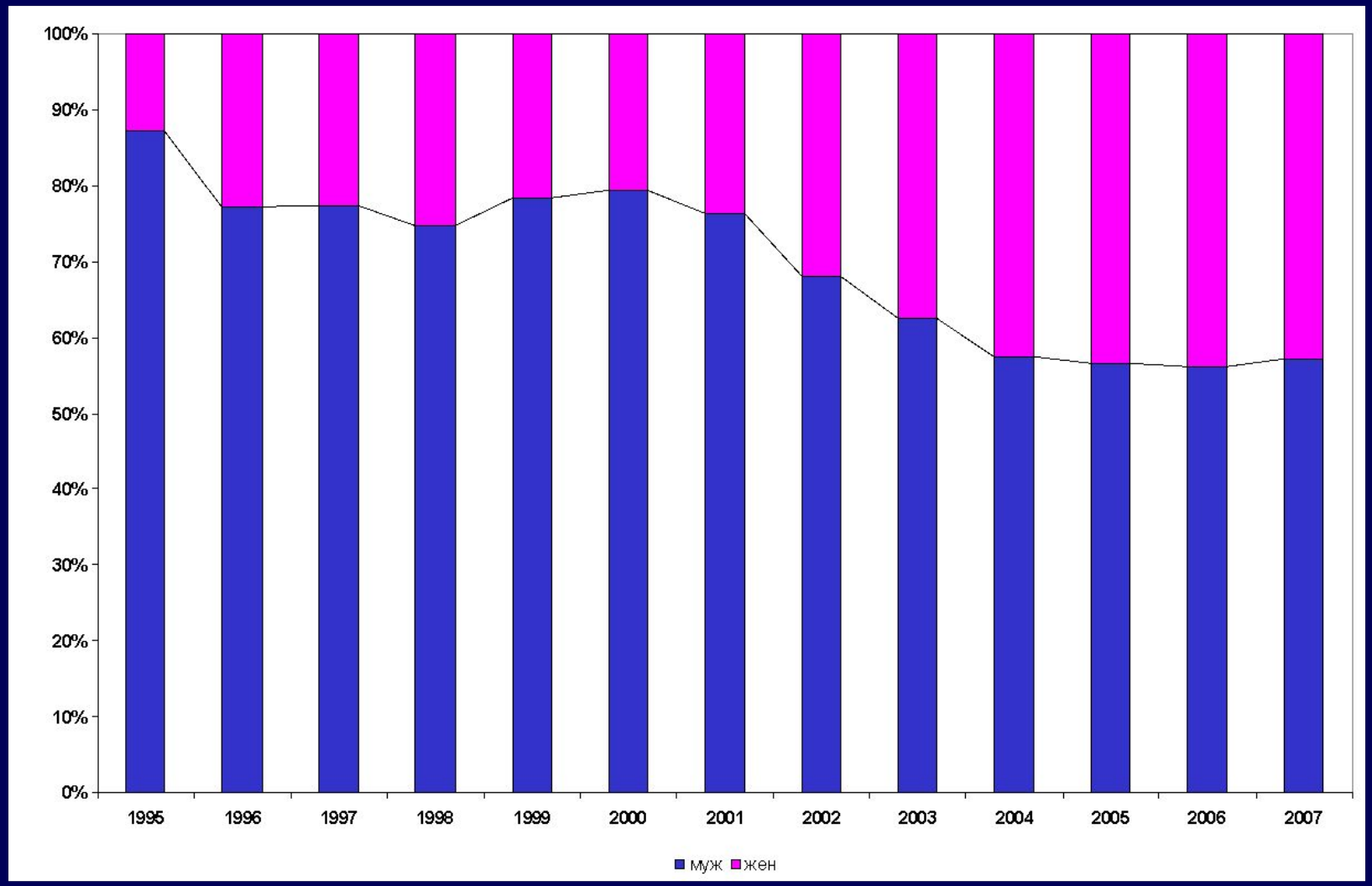


Ключевая тенденция в РФ – рост частоты инфицирования при гетеросексуальном контакте

EuroHIV. HIV/AIDS surveillance in Europe. End-year report 2006. 2007 no.75. Accessed November 2008. www.eurohiv.org
Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Epi updates. November 2007
Pan American Health Organization. Gender and HIV. Accessed November 2008. www.paho.org
Larkin J et al. HIV in women: recognizing the signs. Medscape General Medicine 1999: 1(1). www.medscape.com

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СПИД

Распределение ВИЧ-позитивных в России по полу и годам выявления

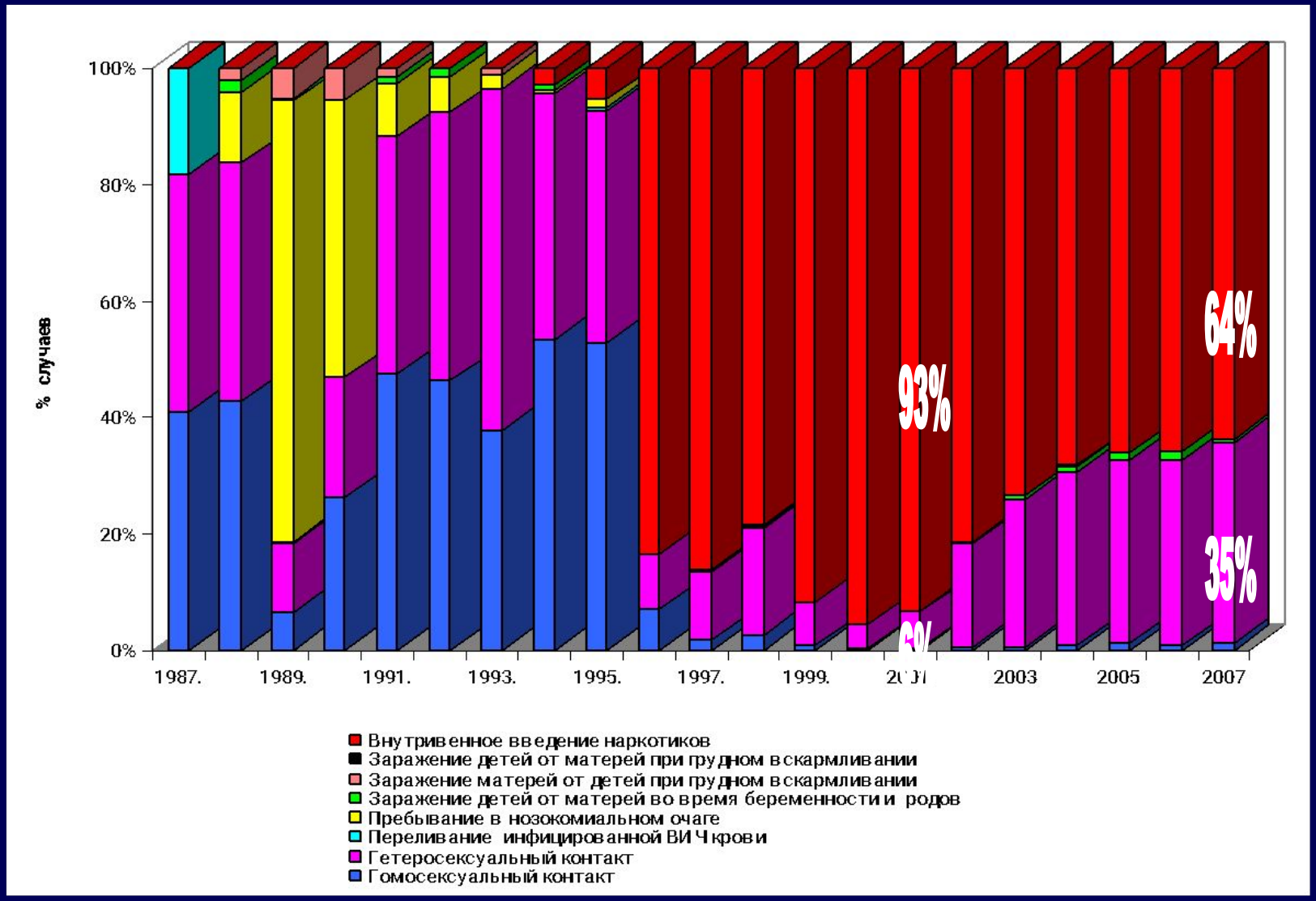


44%

Женщины составляют 32% (136 тыс.) от всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ в РФ на 31.12.2007 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СПИД

Распределение ВИЧ-позитивных в России по основным причинам заражения в 1987- 2007 гг.



ВИЧ-инфицированные женщины
Критерии выбора АРВ терапии

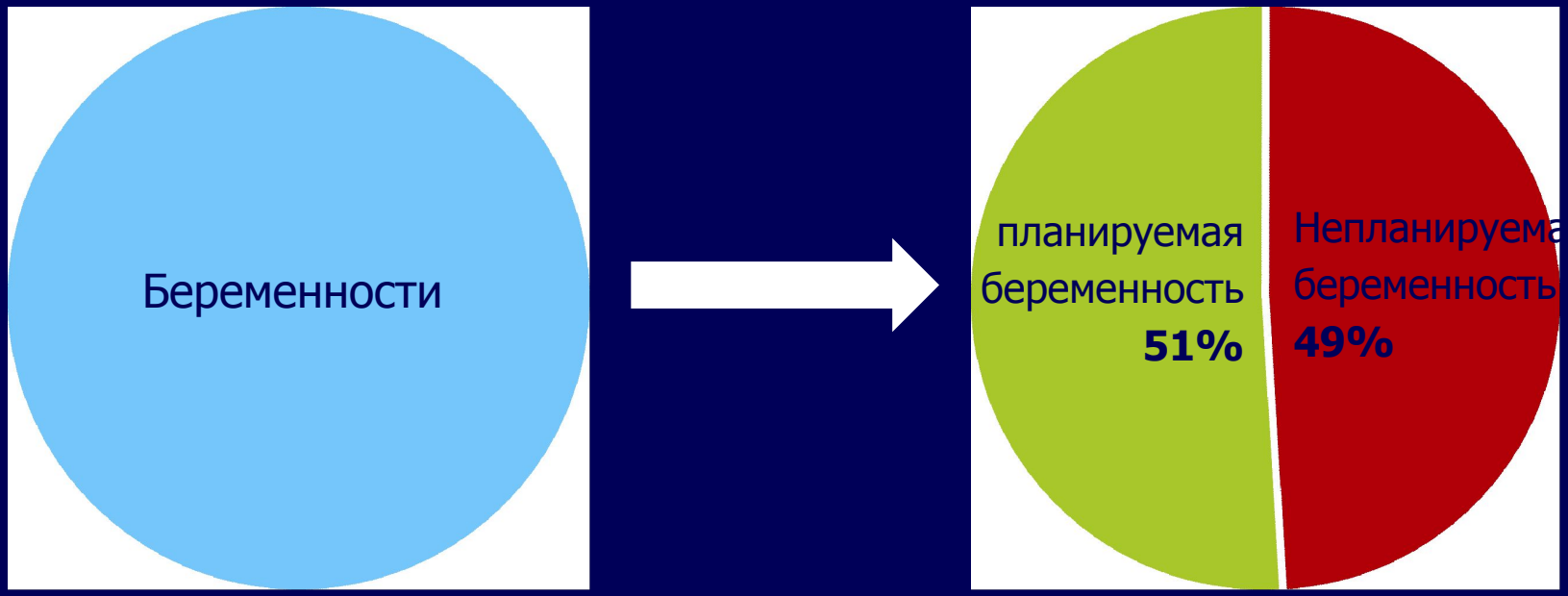
- АРВ терапия должна быть эффективной и безопасной для женщин
- АРВ терапия должна быть безопасной в течение беременности и обеспечивать оптимальную профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку
- АРВ терапия для женщин должна быть удобной, иметь гибкий режим приема, не нарушающий повседневный образ жизни
- АРВ терапия не должна приводить к развитию депрессии
- Женщина нуждается в том, чтобы АРВ терапия минимизировала риск развития видимых побочных эффектов

ВИЧ инфицированные женщины
Критерии выбора АРВ терапии

- АРВ терапия должна быть эффективной и безопасной для женщин
- АРВ терапия должна быть безопасной в течение беременности и обеспечивать оптимальную профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку
- АРВ терапия для женщин должна быть удобной, иметь гибкий режим приема, не нарушающий повседневный образ жизни
- АРВ терапия не должна приводить к развитию депрессии
- Женщина нуждается в том, чтобы АРВ терапия минимизировала риск развития видимых побочных эффектов

Частота незапланированной беременности в США

- Примерно половина беременностей незапланированные



Finer LB and SK Henshaw. Perspectives on Sexual and Reproductive Health 2006; 38(2):90-96

Частота незапланированной беременности среди ВИЧ-инфицированных женщин

В 49% беременность не запланирована

- **Частота в зависимости от возраста :**
  - **82% женщин 15-19**
  - 60% женщин 20-24
  - 43% женщин 25-29
  - 33% женщин 30-34
  - 29% женщин 35-39
  - **38% женщин старше 40**

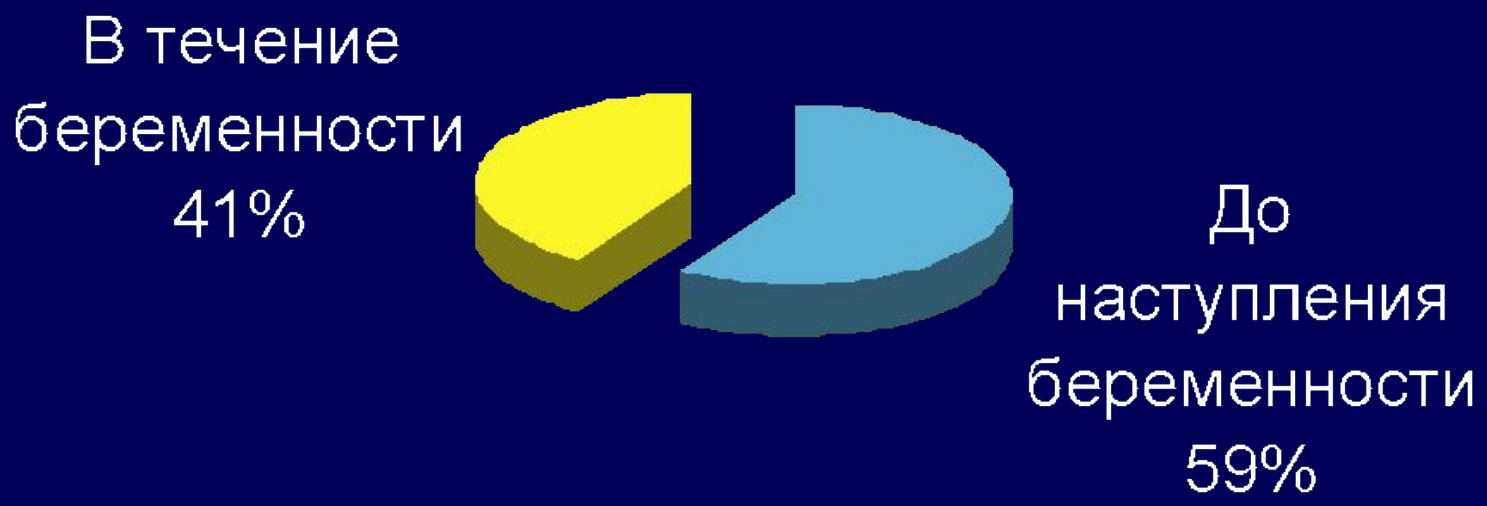
- **Риск незапланированной беременности увеличивается у ВИЧ-инфицированных:**
  - Подростков
  - Несовершеннолетних
  - Малоимущих
  - Малообразованных
  - Незамужних

Perspectives on Sexual and Reproductive Health, 2006,

Диагностика ВИЧ среди беременных женщин в США

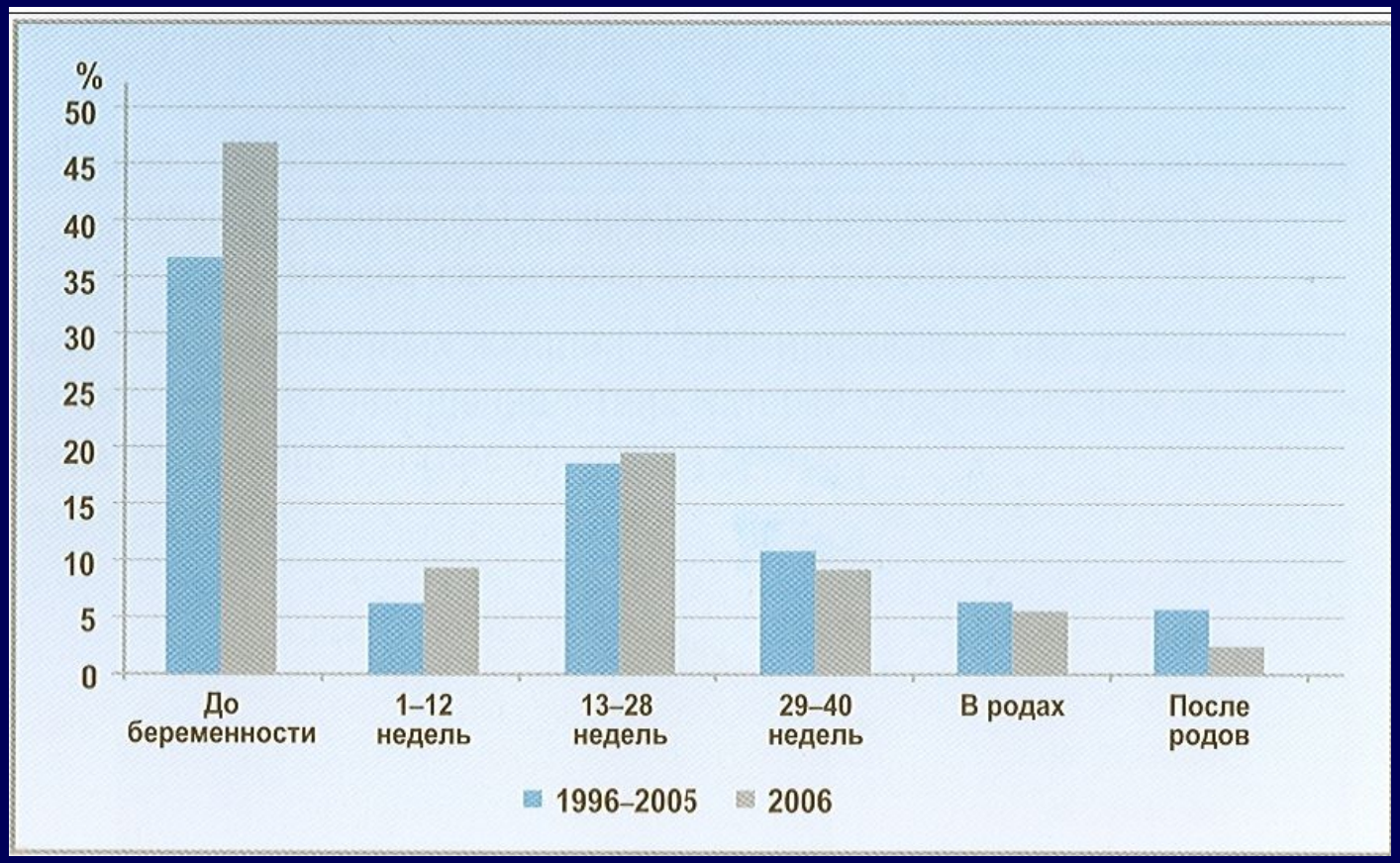
PACTG 367 n= 2,895 беременных

Время постановки диагноза (1998-2001)



Shapiro D, et. al. 11th CROI 2004, poster 99

Сроки выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин в РФ



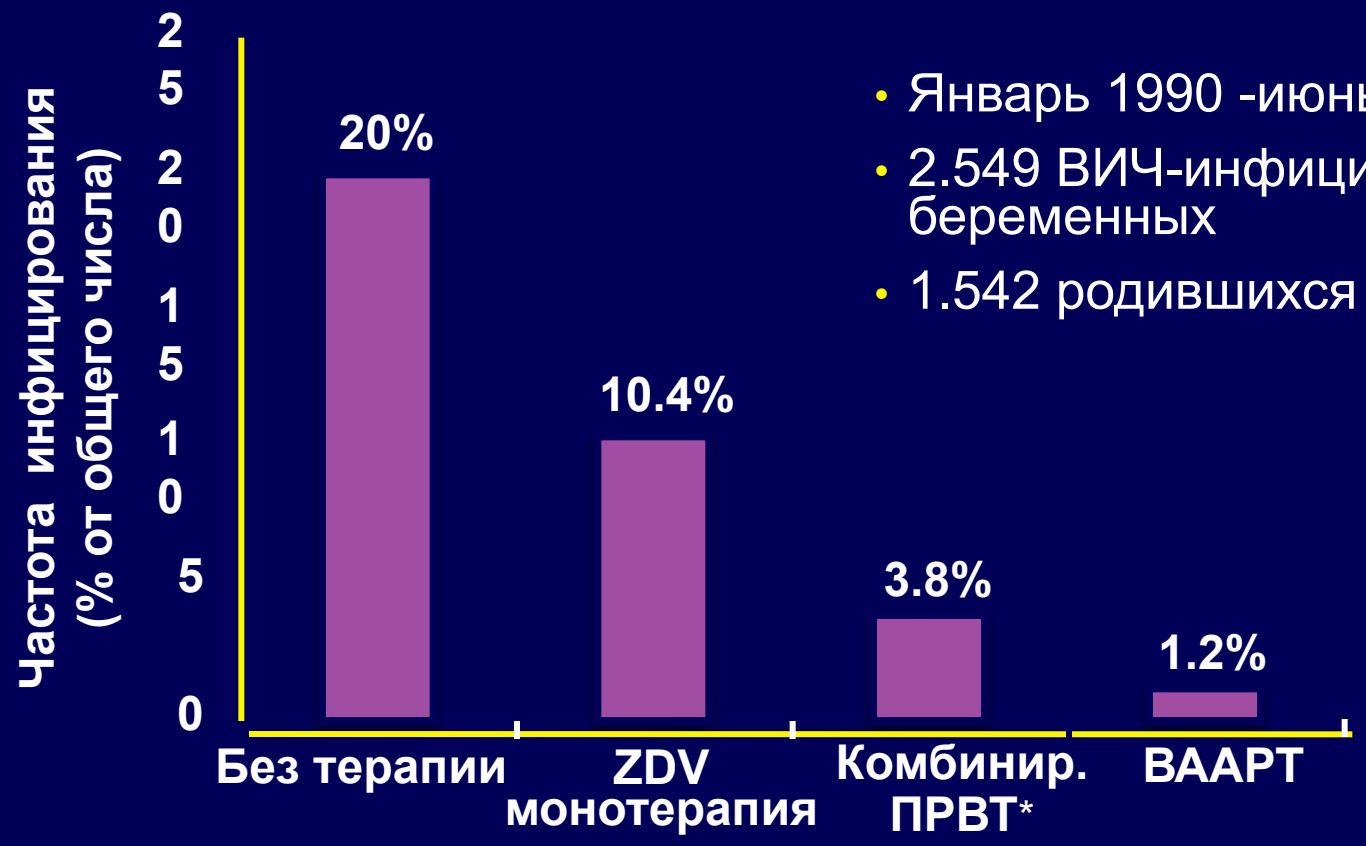
- Информационный бюллетень «Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территориях РФ в 1996-2008 гг. Санкт-Петербург, 2009

Вертикальная передача ВИЧ

- Без использования вертикальной профилактики передачи ВИЧ, частота передачи ВИЧ от матери к ребенку составляет 16%–25% в Северной Америке и Европе
- В США в 1994 году до введения в стандарты ZDV частота передачи ВИЧ была 21%
- В 1995 году частота передачи ВИЧ снизилась до 11%
- Сегодня риск вертикальной передачи ВИЧ составляет не более <2%. Это связано с использованием:
  - эффективной АРВ терапии
  - кесарева сечения по показаниям
  - искусственного вскармливания

Public Health Service Task Force *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women* 24-May2010

Роль высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку



- Январь 1990 -июнь 2000
- 2.549 ВИЧ-инфицированных беременных
- 1.542 родившихся детей

* Комбинированная ПРВТ: 2 препарата при отсутствии или с 1 высокоактивным ПРВТ

Cooper *et al. JAIDS* 2002; 29:484–494

Слагаемые успешной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку

Снижение вирусной нагрузки у матери

•Противо-ретровирусные препараты

Предотвращение контакта ребенка с биологическими жидкостями матери

•При естественных родах
  •атравматичная тактика ведения родов
  •санация родовых путей
  •уменьшение длительности безводного периода
•Плановое кесарево сечение
•Искусственное вскармливание с рождения

Сроки выявления ВИЧ-инфекции у беременной женщины

- Определяют начало и выбор схемы профилактики
- Обследование на ВИЧ-инфекцию:
  - При первичном обращении по поводу беременности
  - На сроке беременности 30-32 недели
  - Диагностика с помощью экспресс-методов в родильном доме*

Назначение ПРВП беременным ВИЧ(+) женщинам

Категория	Цель	Тактика	Сроки
Не нуждающиеся в лечении	Профилактика ПМР	ВН<1.000коп/мл **ZDV***	Не ранее 28 нед
		ВН>1.000коп/мл (или неизвестна), CD4 > 350 кл/мкл **ВААРТ**	22-28 нед
		ВН>100.000коп/мл и/или 2А, 2Б **ВААРТ**	Любой срок*
Нуждающиеся в лечении	1. Лечение ВИЧ-инфекции 2. Профилактика ПМР	CD4<350 кл/мкл 2В, 4А и 4Бф. прогр.,4В **ВААРТ**	Любой срок*

Дифференцированный подход к выбору схемы АРВ терапии у беременной

Вирусная нагрузка	< 1.000 коп/мл	Зидовудин
	> 1.000 коп/мл	Схема из 3-х препаратов
CD4-лимфоциты	< 250 кл/мм^3	В состав схемы можно включать невирапин
	> 250 кл/мм^3	В состав схемы не включать невирапин
Плановое кесарево сечение	< 1.000 коп/мл	Не показано
	> 1.000 коп/мл	Показано

Рекомендации EACS по лечению ВИЧ-инфицированных беременных женщин

Антиретровирусная терапия во время беременности	Такая же как у небеременных
	Избегать назначения EFV
	ХП (CD4>250) не должна начинаться с NVP, но терапия может быть продолжена
	Среди бустированных ИП предпочтительно применение: LPV/r или SQV/r или ATV/r
	RAL, DRV/r: недостаточно данных относительно применения у беременных
	ZDV по возможности должен входить в режим АРВТ
Препараты, противопоказанные во время беременности	EFV, ddI + d4T, комбинация трех НИОТ

При применении Калетры во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. ВИЧ-инфицированным женщинам следует отказаться от грудного вскармливания (Инструкция по применению препарата Калетра)

EACS Guidelines Version 5 November 2009

Рекомендации DHHS по лечению ВИЧ-инфицированных беременных женщин

DHHS 2010	ИП	ННИОТ	2-НИОТ	ИС	ИИ
Рекомендованный препарат	Lopinavir/ritonavir bid	Nevirapine	Zidovudine/lamivudine		
Альтернативный препарат	Saquinavir+ rtv Indinavir+rtv Ritonavir Atazanavir+rtv Nelfinavir		Abacavir Stavudine Didanosine Emtricitabine		
Недостаточно данных	Fosamprenavir+rtv Darunavir+rtv Tipranavir+rtv	Etravirine		Efuvirtide Maraviroc	Raltegravir
Особые случаи		Efavirenz #	Tenofovir *		

- # Возможно применение после 1-го триметра беременности, если нет альтернативы.
- *Ко-инфекция ВИЧ/гепатит В

При применении Калетры во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. ВИЧ-инфицированным женщинам следует отказаться от грудного вскармливания (Инструкция по применению препарата Калетра)

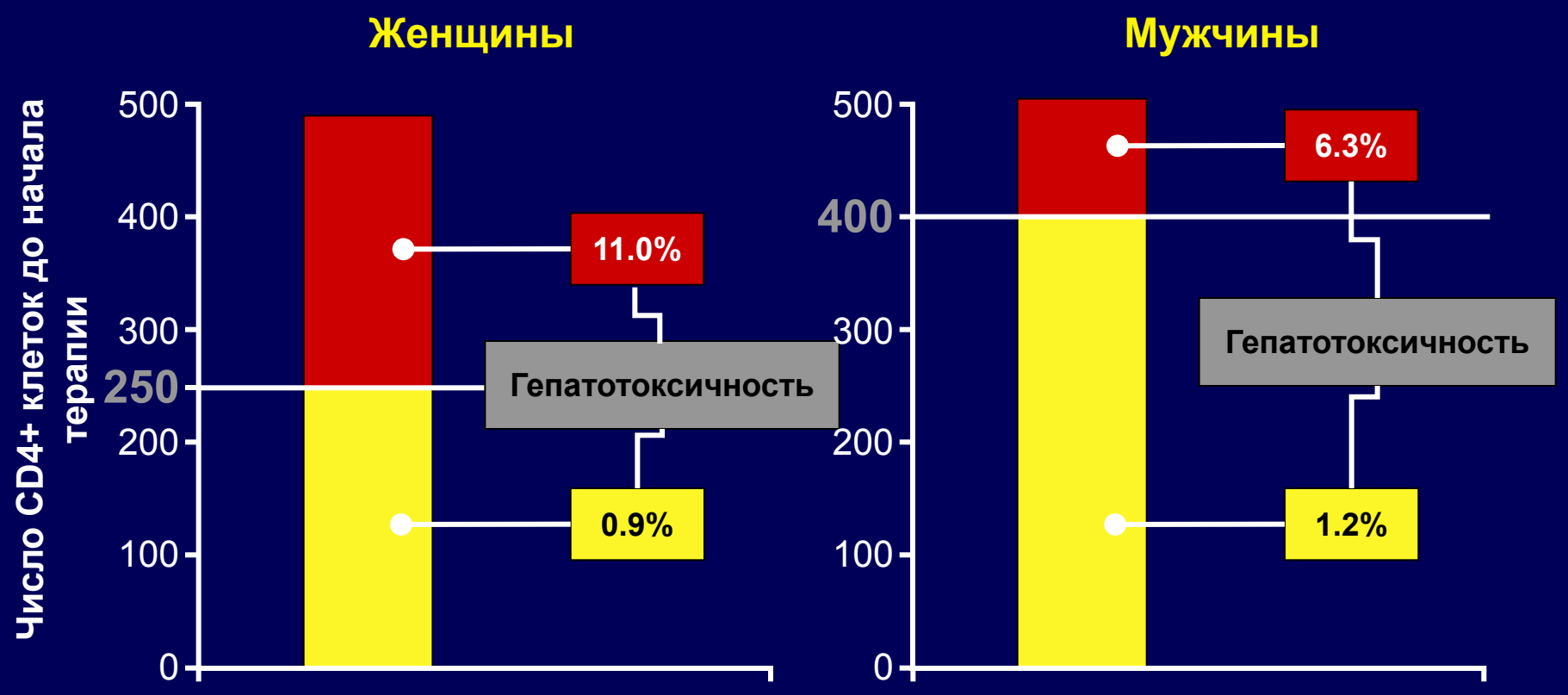
- Public Health Service Task Force *Recommendations: Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women*; 24-May 2010

ННИОТ и ИП у беременных. РФ 2009

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Предпочтительные	Невирапин	200 мг х 1 РС: 14 дней, далее 200 мг х 2 РС
Недостаточно данных	Этравирин	-
Не рекомендуется*	Эфавиренз	600 мг х 1 РС
Ингибиторы протеазы		
Предпочтительные	Лопинавир/ ритонавир	Таблетки: 400/100 мг х 2 РС; в III триместре 600/150 мг х 2 РС Капсулы: 400/100 мг х 2 РС; в III триместре 533/133 мг х 2 РС
Альтернативные	Атазанавир*	ATV 300 мг/RTV 100 мг х 1 РС
	Индинавир*	IDV 800 мг/RTV 100 мг х 2 РС
	Нелфинавир	1250 мг х 2 РС
	Саквинавир (инвираза)*	SQV-INV 1000 мг/RTV 100 мг х 2 РС
Недостаточно данных	Дарунавир	-
	Фосампренавир	-

При применении Калетры во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. ВИЧ-инфицированным женщинам следует отказаться от грудного вскармливания (Инструкция по применению препарата Калетра)

Риск гепатотоксичности при приеме NVP в зависимости от числа CD4+ клеток и пола



NVP не должен применяться у женщин и мужчин с числом CD4+ клеток >250 кл/мм^3 and 400 кл/мм^3, соответственно

Viramune [package insert], January 2005

Риск развития резистентности при применении NVP

- 144 женщины получали NVP как единственный компонент АРВ терапии для профилактики вертикальной передачи ВИЧ
- Мутация K103N была обнаружена у 60 (41,7%) женщин на 6-8 неделе терапии

T.S.Flys, 2007, JID, 195(1), 711

Международный регистр

ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY
REGISTRATION FORM

Fax to: 800-800-1052 (US, Canada)
67 (International) or +32-2-714-5024 (Europe)
2-1658 (UK, Germany, France)

FOR OFFICE USE ONLY (1)
Registry Patient ID _____ HCP ID _____
Pro ☐ Retro ☐ 100% provider ☐
Country _____ State _____
Report type Orig U/L ☐ MP ☐ Current U/L ☐ MP ☐
Registry date of notification ____ ____ ____ ☐ Phone

_____ *Registry assigned ID number*
ure patient anonymity the Registry uses a Registry assigned patient ID
ent to obtain follow-up and outcome information.

Date patient first seen during this pregnancy
Date: ___ ___ ___ (m d y)

FORMATION
t enrolled in a clinical study? *(treatment or observational study)* ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown
le the protocol number _____
ical trial conducted in pregnant women? ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown
al Period ___ ___ ___ (m d y)
1.5 Patient Age: _____ *(at conception)*
ate of Delivery (EDD) ___ ___ ___ (m d y) *(by LMP)*
D ___ ___ ___ (m d y) *(e.g., by ultrasound)*
1.6 Race: ☐ White ☐ Black ☐ Hispanic ☐ Asian ☐ Other _____ (specify)

ESTS
tal test done?
ction 3)
ete below and question 2.2)
n test(s) done:
rasound _____ date
rasound _____ date
rasound _____ date
niocentesis _____ date
AFP/serum markers _____ date
her: _____ _____ date
go to section 3)

2.2 Is there evidence of a structural defect from one or more of these prenatal tests?
☐ No *(go to section 3)*
☐ Yes *(complete below, then go to section 3)*
Specify structural defect _____
(✓) test(s) where defect noted
☐ Ultrasound _____ date
☐ Amniocentesis _____ date
☐ MSAFP/serum markers _____ date
☐ Other: _____ _____ date
☐ Unknown *(go to section 3)*

ATORS (at the START of pregnancy)
ories *(√all that apply at the start of pregnancy)*:
matic, acute (primary) HIV or PGL*
matic, not (A) or (C) conditions
DS-indicator conditions and/or CD4<200
texposure prophylaxis
B (HBV)
C (HCV)
eneralized lymphadenopathy
s of categories refer to the 1993 CDC revised
December 1992 issue of MMWR

3.2 CD4+ T-cell categories *(at start of pregnancy)*
☐ ≥ 500 μL
☐ 200-499 μL
☐ <200 μL
☐ Not applicable

3.3 Hepatitis Severity Indicator *(at start of pregnancy)*:
☐ A. Compensated liver disease (Pugh score <7)
☐ B. Decompensated liver disease (Pugh score ≥7)
☐ C. Not applicable

le information on: ANTIVIRAL THERAPY DURING PREGNANCY Form
OVIDER INFORMATION
e _____ Specialty _____
ss _____ Phone _____
_____ Fax _____
ct _____
e _____ Date ___ ___ ___ (m d y)

ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY
ANTIVIRAL THERAPY DURING PREGNANCY
(Initiated at registration and completed at follow-up)

FOR OFFICE USE ONLY (2)
Registry ID_____
☐ Update

Patient (Log) ID: _____ ***The Registry assigned, non-patient identifying patient ID number***

Complete as much of this page as applicable at Registration. A copy of this form will be sent to you in the expected month of delivery for completion.

4. ANTIVIRAL THERAPY DURING PREGNANCY

1. Use the med. codes below for antiviral medication taken during pregnancy. If not coded ***Specify Medication****.*

1. Abacavir (ZIAGEN®, ABC)
2. Didanosine (VIDEX®,VIDEX® EC, ddI)
2a. Didanosine (generic)
3. Efavirenz (SUSTIVA®, STOCRIN®, EFV)
4. Lamivudine (EPIVIR®, 3TC)
5. Lamivudine+zidovudine (COMBIVIR®, ZDV+3TC)
6. Nelfinavir (VIRACEPT®, NFV)
7. Nevirapine (VIRAMUNE®, NVP)
8. Ritonavir (NORVIR®, RTV)
9. Saquinavir (FORTOVASE®, SQV-SGC)
10. Saquinavir mesylate (INVIRASE®, SQV-HGC)
11. Stavudine (ZERIT®, d4T)
12. Zalcitabine (HIVID®, ddC)
13. Zidovudine (RETROVIR®, ZDV)
14. Amprenavir (AGENERASE®, APV)
15. Indinavir (CRIXIVAN®, IDV)
16. Delavirdine mesylate (RESCRIPTOR®, DLV)
17. Lopinavir+ritonavir (KALETRA®, LPV/r)
18. Abacavir+lamivudine+zidovudine (TRIZIVIR®, TZV)
19. Tenofovir disoproxil fumarate (VIREAD®, TDF)
20. Adefovir dipivoxil (HEPSERA®, ADV)
21. Enfuvirtide (FUZEON®, T-20)
22. Atazanavir sulfate (REYATAZ™, ATV)
23. Emtricitabine (EMTRIVA®, FTC)
24. Fosamprenavir calcium (LEXIVA®, FOS)
25. Abacavir+lamivudine (EPZICOM™)
26. Tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine (TRUVADA™)

2. In the following table, describe each course and/or change in route for each applicable therapy.

	med. code (1-26) or if no code indicated, please write medication name Specify, if generic	*Total Daily Dose (mg/day or mg/kg/day) *please indicate*	*Route (enter code) 1 = oral 2 = IV 3 = sub-Q*	*Pt Taking Med. at Conception? 1 = Yes 2 = No 3 = Unknown*	*Date Treatment Course Began (m/d/y) OR gestational age (0 = prior to conception)* If calculated by gestational age: ☐ *(from LMP)* ☐ *(by corrected EDD)*	*Date Treatment Stopped (m/d/y)* (Note: Ongoing = ongoing following delivery)
1	☐ generic					or ☐ ongoing
2	☐ generic					or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing
						or ☐ ongoing

Keep in a secure place to protect patient confidentiality

HCP #

ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY
PATIENT LOG

Call the Registry Office for Patient ID Numbers
800-258-4263 or 910-256-0238

In an effort to assure patient confidentiality and anonymity the Registry does not collect identifying information (e.g., initials, chart number, date of birth) on patients enrolled in the Registry. The identifier used to refer to your patient for further follow-up on the outcome of this pregnancy will be a Registry assigned Patient (Log) ID number.

This log is provided for your convenience. You may want to use this to track your Registry patients and to easily cross-reference the APR Registry assigned Patient (Log) ID with your patient.

THIS IS FOR YOUR USE ONLY, DO NOT RETURN THIS TO THE REGISTRY.

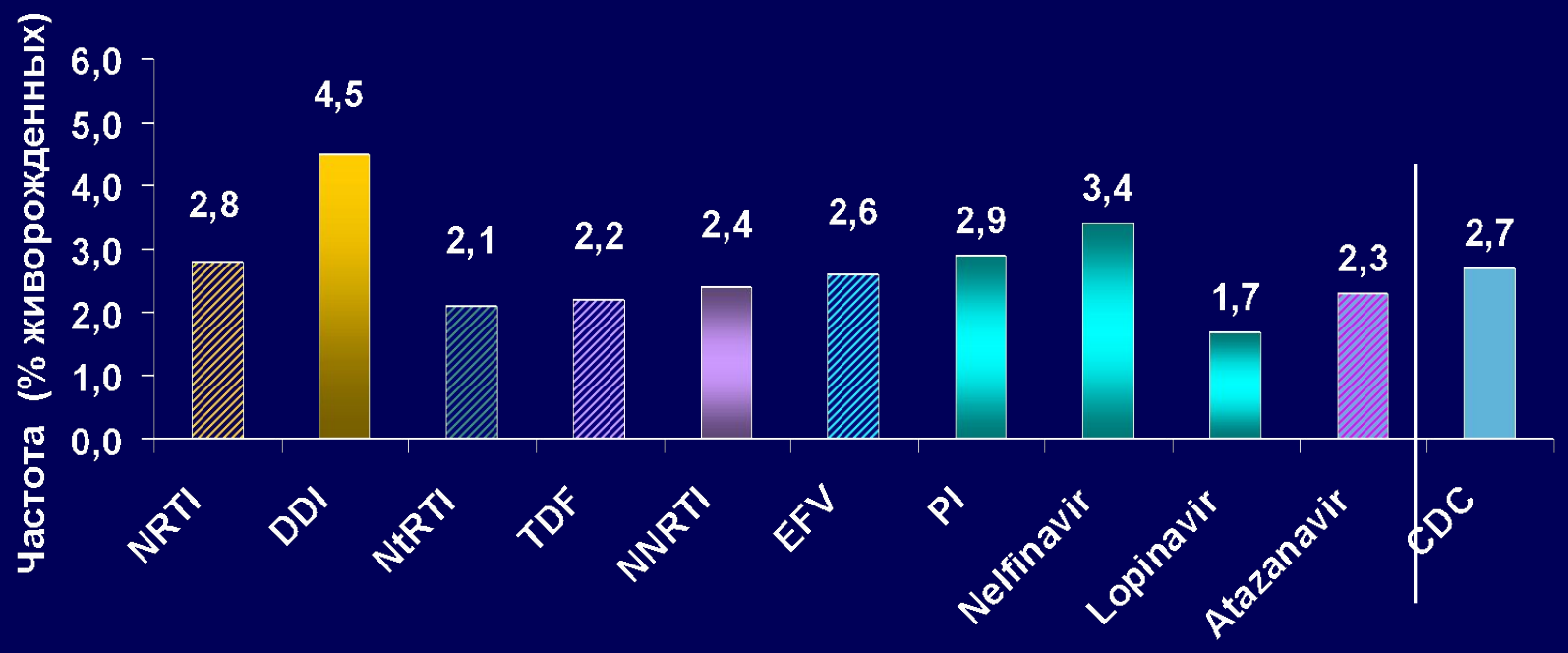
Please call the Registry Office at 1-800-258-4263 if you have questions.

Patient (Log) ID *Assigned by the Registry*	Suggested information to use to reference this patient when Registry follow-up is necessary			
	Patient Name	Chart number	EDD	Date APR form completed
00001	*Jane Doe*	*123656*	*Jun. 1, 2004*	*Dec. 3, 2003*

www.apregistry.org

Phone: (US, Canada) 800-258-4263 (Toll Free) or 910-256-0238
Phone: (International) 011-910-256-0238
Phone: (UK, Germany, France) 00800-5913-1359 (Toll Free)
Phone: (Europe): +32-2-714-5028

Частота рождения детей с пороками развития (НПР) в зависимости от применении АРВ препарата в первом триместре беременности



Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1-Jan 1989 – 31-Jan 2010. Issued June 2010

Класс	АРВ препарат	Категории беременности по классификации FDA	
НИОТы	Retrovir (zidovudine, AZT)	C	
	Videx (didanosine, DDI)	B	
	Hivid (zalcitabine, DDC)	C	
	Zerit (stavudine, D4T)	C	
	Epivir (lamivudine, 3TC)	C	
	Ziagen (abacavir, ABC)	C	
	Viread (tenofovir, TDF)	B	
	Emtriva (emtricitabine, FTC)	B	
ННИОТы	Viramune (nevirapine, NVP)	C	
	Rescriptor (delavirdine, DLV)	C	
	Sustiva (efavirenz, EFV)	D	
Ингибиторы протеазы	Fortovase (saquinavir, SQVHGC)		B
	Invirase (saquinavir, SQVSGC)	B	
	Crixivan (indinavir, IDV)	C	
	Norvir (ritonavir, RTV)	B	
	Viracept (nelfinavir, NFV)	B	
	Agenerase (amprenavir, APV)	C	
	Kaletra (lopinavir/ritonavir, LPV/r)		C
	Reyataz (atazanavir, ATV)	B	
	Lexiva (fos-amprenavir, f-APV)	C	
Ингибиторы слияния	Fuzeon (enfuvirtide, T-20)	B	
	Aptivus (tipranavir, TPV)	C	

Watts et al. Am J Ob Gyn 2004;191:985-92

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)

(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

Фармакокинетика стандартной дозы LPV/r (МЖК) у беременных: исследование PACTG1026s

- ВИЧ+ беременные женщины LPV/r МЖК 400/100 мг 2 р.д.
- LPV ФК измеряли:
  - 30–36 неделя беременности (n=17)
  - 6–12 неделя после родов (n=8)

⇩ LPV на поздних сроках беременности против послеродового срока и небеременных (контрольной группы)

- AUC (мкг*ч/мл [95% ДИ]):
  - Поздние сроки беременности: 44 [22, 60]
  - После родов: 62 [36, 87]

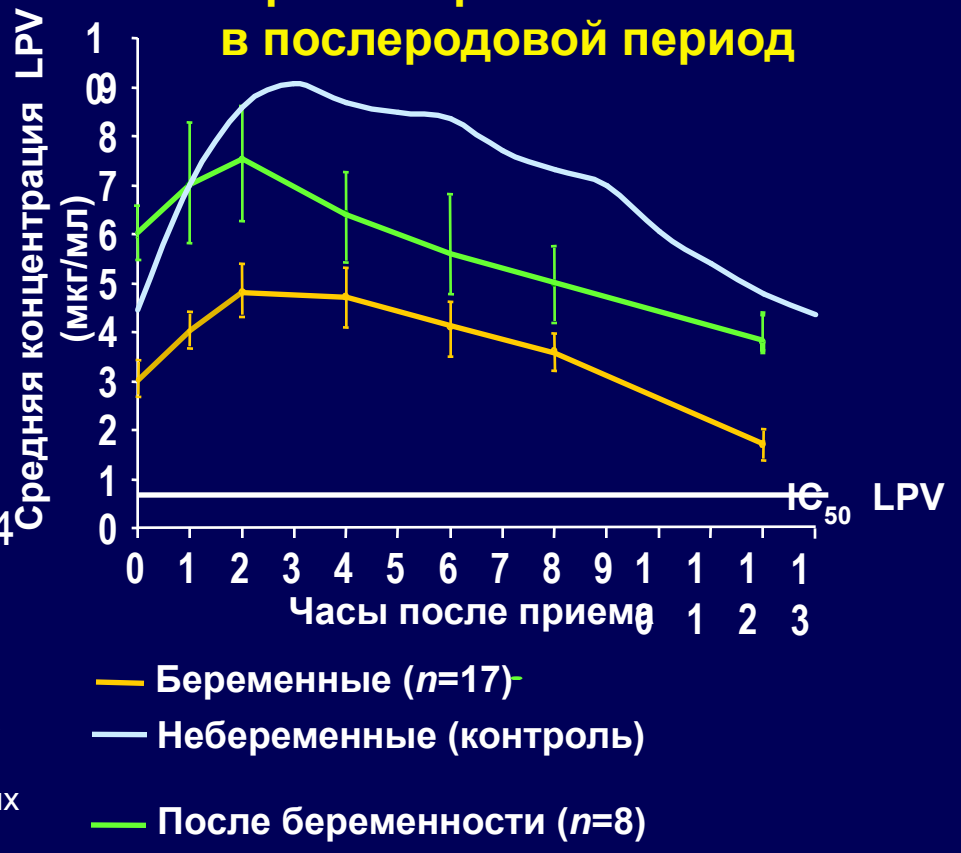
* 52 µg hr/mL: 10th перцентиль AUC у небеременных взрослых

** 80 µg hr/mL: медиана AUC у небеременных взрослых

Stek A, *et al. XV IAC,* Bangkok 2004, #LbOrB08

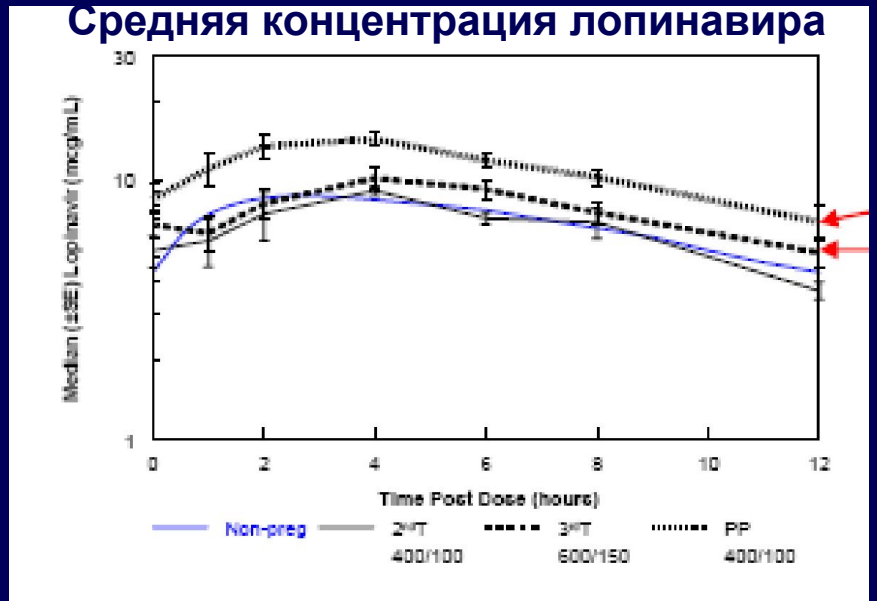
- 14/15 РНК ВИЧ <400 копий/мл
- Все дети ВИЧ отрицательные

Концентрация LPV в плазме крови во время беременности и в послеродовой период



Фармакокинетика увеличенной дозы LPV/r(таблетки) у беременных: исследование IMPAACT1026s

- **ВИЧ+ беременные женщины LPV/r таблетки 600/150 мг 2 р.д. в 3-м триместре беременности**
- **LPV ФК измеряли**:
  - 2-ой триместр беременности (n=7)
  - 3-ий триместр беременности (n=25)
  - Через 2 недели после родов (n=19)
- **% женщин с AUC >52 мкг•ч/мл (норма для небеременных женщин)**
  - 2-ой триместр - 86%
  - 3-ий триместр – 92%
  - После родов - 100%



Стандартная доза (после родов)
Увеличенная доза 600/150 мг (3-ий триместр)

Best B et al, *JAIDS* 2010;54:381–388

Фармакокинетика увеличенной дозы LPV/r(таблетки) у беременных: исследование IMPAACT1026s

Заключение авторов:

На основании результатов данного исследования авторы предлагают увеличить дозу таблеток лопинавира/ритонавира до 600/150 мг 2 р.д. в 3-м триместре беременности и рассмотреть возможность увеличения дозы во 2-м триместре беременности, особенно для женщин, имеющих опыт применения ингибиторов протеазы. Доза таблеток лопинавира/ритонавира может быть возвращена к стандартной (400/100 мг 2 р.д.) в течение 2-х недель после родов.

При применении Калетры во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. ВИЧ-инфицированным женщинам следует отказаться от грудного вскармливания (Инструкция по применению препарата Калетра)

Best B et al, *JAIDS* 2010;54:381–388

Рекомендации DHHS: LPV/r рекомендованный ИП для беременных женщин

- Исследования фармакокинетики (ФК) стандартной дозы LPV (капсулы, 3 капсулы 2 раза в день) в течение 3-го триместра беременности показали, достоверно более низкий уровень LPV, по сравнению с уровнем после родов и у небеременных женщин; увеличение дозы до 4-х капсул LPV/r 2 раза в день в 3-м триместре приводило к нормализации ФК параметров; ко 2-ой неделе после родов доза LPV/r возвращалась к стандартной.
  - Некоторые эксперты предлагают принимать стандартную дозу LPV/r (2 таблетки 2 раза в день) в течение беременности с мониторингом вирусологического ответа и уровня препарата, если доступно.
  - Другие эксперты экстраполируют данные по фармакокинетике капсул и предлагают увеличивать дозу LPV/r в 3-м триместре с 2 до 3 таблеток 2 раза в день, возвращаясь к стандартной дозе после родов.
- Доза LPV/r один раз в день не рекомендована в течение беременности, т.к. не известно остается ли уровень препарата адекватным при данной дозировке

При применении Калетры во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. ВИЧ-инфицированным женщинам следует отказаться от грудного вскармливания (Инструкция по применению препарата Калетра)

Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Риск преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных в зависимости от применения ИП

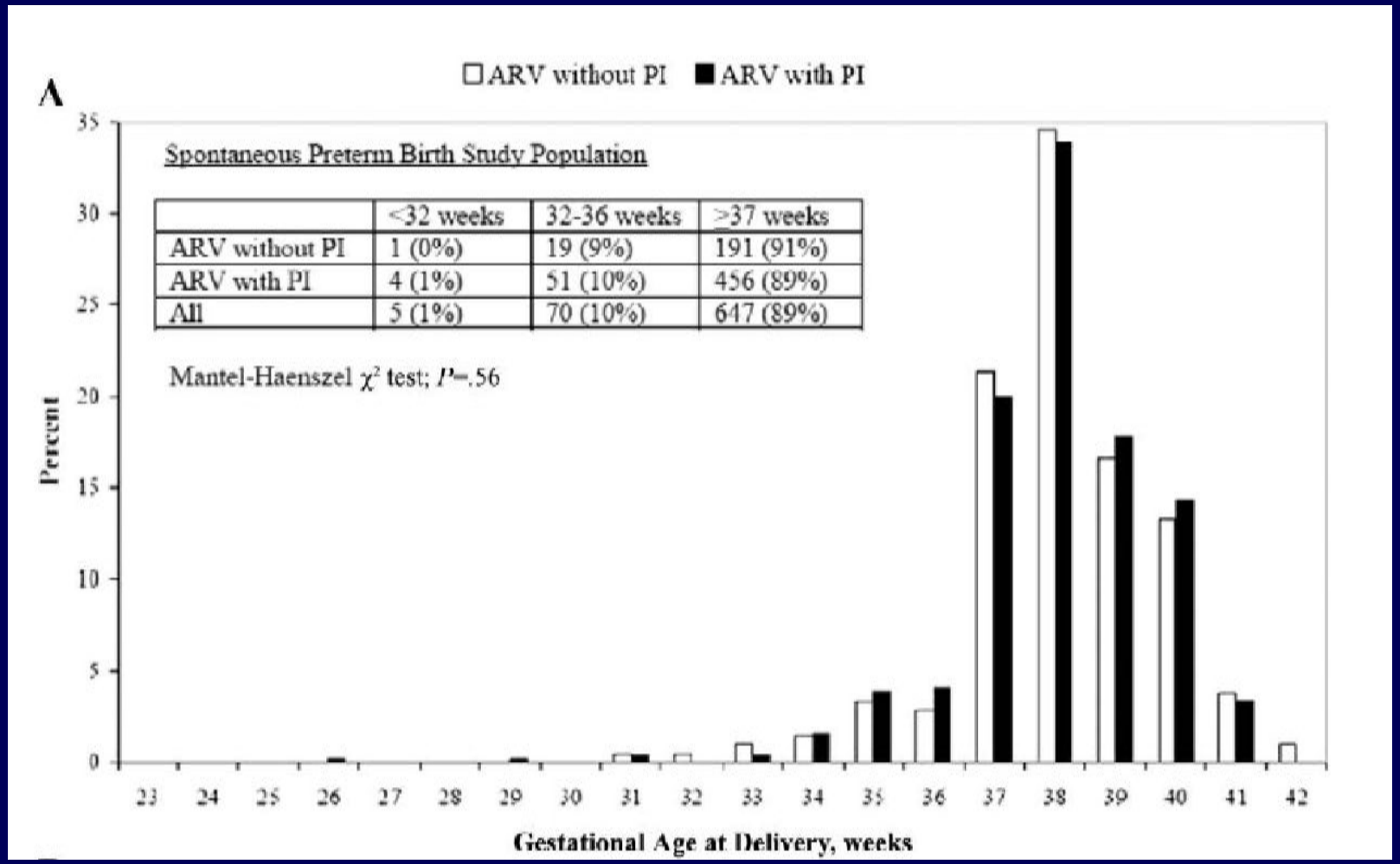
Patel K. JID 2010:201 (1 April); 1035

Характеристика пациентов и АРВ терапии

- Всего в это проспективное когортное исследование было включено 777 беременных женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и не получавших антиретровирусных (АРВ) препаратов до наступления беременности.
- Из 777 участниц исследуемой популяции 558 (72%) получали комбинированную АРВ терапию, в состав которой входили ИП.
  - зидовудин с ламивудином и нелфинавиром (47%) и
  - зидовудин с ламивудином, лопинавиром и ритонавиром (22%).
- У 202 женщин (26%) проводилось комбинированное АРВ лечение без ИП; наиболее часто использовались зидовудин с ламивудином и абакавиром (61%) и зидовудин с ламивудином и невирапином (30%).
- 11 участниц (1%) во время беременности получали 2 препарата (десять пациенток принимали зидовудин и ламивудин, ещё одна — эмтрицитабин и тенофовир).
- 6 женщинам (1%) в течение беременности был назначен только зидовудин.

Patel K. JID 2010:201 (1 April);
1035

Частота спонтанных родов в зависимости от применения ИП



	<32 weeks	32-36 weeks	≥37 weeks
ARV without PI	1 (0%)	19 (9%)	191 (91%)
ARV with PI	4 (1%)	51 (10%)	456 (89%)
All	5 (1%)	70 (10%)	647 (89%)

Patel K. JID 2010:201 (1 April); 1035

Риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела в зависимости от применения ИП

АРВ терапия с ИП по сравнению с АРВ терапией без ИП	OR в однофакторном анализе	P	OR в многофакторном анализе	P
Самопроизвольные преждевременные роды (n=75)	1,15 (0,67-1,97)	0,61	1,22 (0,70-2,12)	0,49
Самопроизвольные и вероятно связанные с лечением преждевременные роды (n=103)	1,31 (0,81-2,11)	0,28	1,15 (0,68-1,93)	0,61
Все преждевременные роды (n=130)	1,53 (0,97-2,39)	0,07	1,29 (0,77-2,15)	0,33
Низкая масса тела * у новорожденных (n=110)	1,48 (0,91-2,40)	0,11	1,36 (0,76-2,44)	0,30

*Низкой массой тела считалась масса ниже 2500 г

Patel K. JID 2010:201 (1 April); 1035

Выводы

- В исследовании не было выявлено значимой взаимосвязи между применением ИП в составе АРВ терапии и нежелательными исходами беременности (преждевременными родами и рождением ребёнка с низкой массой тела).