Новые опции по лечению ВИЧ-инфекции
у женщин репродуктивного возраста

# Содержание

[1 Содержание 2](#_Toc65862490)

[2 Список сокращений 2](#_Toc65862491)

[3 Статья 2](#_Toc65862492)

[3.1 Беременность 3](#_Toc65862493)

[3.2 Лактация 4](#_Toc65862494)

[3.3 Профиль безопасности 5](#_Toc65862495)

[3.4 Резюме 5](#_Toc65862496)

[4 Список литературы 6](#_Toc65862497)

# Список сокращений

|  |  |
| --- | --- |
| ARVPR | Регистра по применению антиретровирусных препаратов(*The Antiretroviral Pregnancy Registry*) |
| EACS | Европейское клиническое общество СПИДа |
| АРВП | Антиретровирусные препараты |
| АРТ | Антиретровирусная терапия |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ФКД | Фиксированная комбинация доз |

# Статья

Доля женщин, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в репродуктивном возрасте в России, ежегодно растет. По данным на 30 апреля 2020 г в России доля ВИЧ-инфицированных женщин составляла 37,8% от общего числа ВИЧ-инфицированных (1 087 050 ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин) (1).

Женщины репродуктивного возраста, особенно беременные, - наиболее уязвимая популяция ВИЧ-инфицированных пациентов, для которых крайне важным является безопасность проводимой АРТ, отсутствие негативного влияния на плод, а также высокая приверженность терапии (2,3).

На сегодняшний день единственным специфическим методом профилактики вертикальной ВИЧ-инфекции (от матери к плоду) является применение АРВТ у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности, родов и у новорожденных (3). Качественная АРТ позволяет снизить риск вертикальной передачи инфекции и дает дополнительные медицинские и социальные преимущества женщинам, детям и семьям (2,3).

Залогом повышения приверженности терапии и повышения качества жизни ВИЧ – инфицированных пациентов считают упрощение режима терапии - использование комбинированных форм АРВП (с фиксированными комбинациями доз, ФКД). Весьма важным является и профиль безопасности АРВП, которые помимо высокой эффективности должны обладать благоприятным метаболическим профилем, позволяющих не усугублять или даже снижать имеющиеся риски, обусловленные возрастом или ВИЧ.

Одним из таких средств является препарат Эвиплера (рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин [25 мг+300 мг+200 мг]). Входящие в состав препарата Эвиплера эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат обладают специфической активностью в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и вируса гепатита В. Оба действующих вещества ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ по конкурентному типу, обрывая синтез вирусной ДНК. Рилпивирин представляет собой неконкурентный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, позволяющий усилить эффекты тенофовира и эмтрицитабина (4).

Препарат Эвиплера показан для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов (как препарат первой линии) и у детей в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл и не имеющих известных мутаций, связанных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, тенофовиру или эмтрицитабину. Стартовая терапия или переключение пациентов с вирусологической супрессией на прием ФКД (препарат Эвиплера) способствует упрощению регулярного приёма препаратов и улучшает липидный профиль пациентов с дислипидемией (5).

В декабре 2020 г в ИМП препарата Эвиплера были внесены важные дополнения, расширяющие его показания к применению – Эвиплера может использоваться на фоне беременности. Было установлено, что при достижении вирусологической супрессии на фоне терапии препаратом Эвиплера опыт передачи ВИЧ - инфекции от матери к ребенку отсутствует (4).

Таким образом, в настоящее время препарат Эвиплера пополнил ограниченную линейку препаратов, разрешенных для лечения беременных женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, и рекомендован в качестве альтернативной схемы для профилактики вертикальной передачи ВИЧ (от матери к ребенку) (3).

## Беременность

Выбор АРВП у беременных осуществляется с учетом их эффективности, безопасности для матери и плода/ребенка, переносимости. При выборе антиретровирусных препаратов у беременных следует учитывать в первую очередь их тератогенный потенциал, фармакокинетическиеa особенности, спектр побочных действий, удобство применения. При выборе препаратов у беременных рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с фиксированными комбинациями доз, т.к. уменьшение лекарственной нагрузки способствует повышению приверженности АРВТ (3).

Адекватных и хорошо контролируемых исследований по применению препарата Эвиплера или его компонентов у беременных женщин не проводилось. Большое количество данных (от 300 до 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира и эмтрицитабина, и небольшое количество данных (от 300 до 1000 исходов беременности) - рилпивирина (4,6,7).

В исследованиях на животных было показано, что отдельные компоненты комбинации Рилпивирин + Тенофовир + Эмтрицитабин не обладают репродуктивной токсичностью в дозах, значительно превышающих рекомендованные для человека (6,8,9). Каждый из компонентов препарата Эвиплера (Эмтрицитабин, Рилпивирин, Тенофовир) относятся по классификации FDA рисков для плода к категории – B (4).

В то же время следует отметить, что концентрация рилпивирина во время беременности снижается примерно на 30%, по сравнению с послеродовым периодом (6 – 12 недель), поэтому, у беременных женщин необходим более тщательный контроль вирусной нагрузки (4).

О безопасности применения Эвиплеры во время беременности свидетельствуют данные мониторинг тератогенных эффектов АРВП, который проводится в рамках Программы врожденных пороков развития американского Регистра по применению АРВП (*The Antiretroviral Pregnancy Registry*). Ежегодно в программе регистрируется примерно 1300 – 1700 беременных женщин, принимающих АРВП для лечения ВИЧ - инфекции или вирусного гепатита В, а также для до- и постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (10).

По данным американского Регистра по применению АРВП на 31 января 2020 года, распространенность врожденных дефектов на 100 живорождений среди женщин, получавших АРВП в первом триместре беременности, составляет 2,8 (95% ДИ: 2,5 – 3,2, т. е. 298 исходов с пороками развития на 10 519 живорождений.

Проведенный анализ не выявил различий в общем риске врожденных дефектов для отдельных компонентов препарата Эвиплера (рилпивирина, тенофовира и эмтрицитабина) в 1 триместре беременности по сравнению с фоновым уровнем врожденных дефектов в общей популяции (7,11).

## Лактация

Эмтрицитабин и тенофовир выделяются с грудным молоком у женщин, данных об экскреции рилпивирина с грудным молоком у женщин нет, но установлено, что рилпивирин выделяется с грудным молоком крыс. Кром того, пока отсутствуют достаточные данные о влиянии препарата Эвиплера на новорожденных / детей. Поэтому в связи с риском передачи ВИЧ и возможностью развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания, если они применяют препарат Эвиплера (4).

## Профиль безопасности

Препарат Эвиплера отличается благоприятным профилем безопасности. Наиболее часто у пациентов, ранее не принимавших АРТ, были тошнота (9%), головокружение (8%), необычные сновидения (8%), головная боль (6%), диарея (5%) и бессонница (5%) (объединенные данные исследований III фазы). У пациентов, достигших вирусологической супрессии на АРТ и перешедших на препарат Эвиплера, наиболее часто сообщалось о развитии утомляемости (3%), диареи (3%), тошноты (2%) и бессонницы (2%) (данные исследования III фазы) (4).

Кроме того, Эвиплера хорошо переносится во время беременности и в послеродовом периоде и может использоваться у женщин детородного возраста, принимающих оральные контрацептивы (4,12).

При назначении препарата Эвиплера одновременно с оральными контрацептивами коррекция дозы не требуется, поскольку клинически значимых взаимодействий отдельных компонентов, входящих в его состав, с оральными контрацептивами не ожидается (12).

## Резюме

* В декабре 2020 г в ИМП препарата Эвиплера были внесены важные дополнения, расширяющие его показания к применению – Эвиплера может использоваться на фоне беременности.
* Эвиплера является оптимальным выбором для ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных женщин, поскольку имеет хороший профиль безопасности и лекарственных взаимодействий с пероральными контрацептивами, не оказывает негативного влияния на плод и новорожденного и хорошо переносится (4).
* Препарат Эвиплера удобен для применения – используется по 1 таблетке 1 раз в день, что способствует повышению приверженности проводимой терапии (> 95%) (4,13), особенно важной для популяции наиболее уязвимых в этом плане беременных женщин.
* При достижении вирусологической супрессии на фоне терапии препаратом Эвиплера опыт передачи ВИЧ - инфекции от матери к ребенку отсутствует (4).
* Применение препарата Эвиплера должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции (4).

# **Список литературы**

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН, Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Справка по ВИЧ-инфекции в России на 30 июня 2020 г [Интернет]. 2020 [цитируется по 9 сентябрь 2020 г.]. Доступно на: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/07/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2020.pdf

2. Всемирная организация здравоохранения, ЮНИСЕФ. Руководство по глобальному расширению масштаба профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [Интернет]. 2007 [цитируется по 5 ноябрь 2020 г.]. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43728/9789280643114\_rus.pdf?sequence=2

3. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и, лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. 2017.

4. Государственный реестр лекарственных средств. Эвиплера (Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин), ООО «Джонсон & Джонсон», Россия. Регистрационное удостоверение ЛП-002324 от 09.12.2013; дополнение от 23.12.2020. [Интернет]. 2020 [цитируется по 4 март 2021 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=110ebd40-9b7e-4f53-88a9-a6f78456ef76&t=

5. Gianotti N, Poli A, Nozza S, Spagnuolo V, Tambussi G, Bossolasco S, и др. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy. J Int AIDS Soc. 2015 г.;18:20037.

7. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry | Appendix B: Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy | Perinatal | ClinicalInfo [Интернет]. [цитируется по 18 октябрь 2020 г.]. Доступно на: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/antiretroviral-pregnancy-registry?view=full

8. Food and Drug Administration. EDURANT (rilpivirine) tablets for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Интернет]. 2019 [цитируется по 18 октябрь 2020 г.]. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2019/202022s013lbl.pdf

10. Antiretroviral Pregnancy Registry | Appendix B: Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy | Perinatal | ClinicalInfo [Интернет]. [цитируется по 18 октябрь 2020 г.]. Доступно на: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/antiretroviral-pregnancy-registry?view=full

11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim report / 1 January 1989 through 31 January 2020 [Интернет]. 2020 [цитируется по 18 октябрь 2020 г.]. Доступно на: http://www.apregistry.com/

12. Европейское клиническое общество по изучению СПИД. Рекомендации Европейского клинического общества СПИДа (EACS) (Версия 10,0) [Интернет]. 2019 [цитируется по 15 декабрь 2020 г.]. Доступно на: https://www.eacsociety.org/files/eacs\_gudelines\_2019\_rus.pdf

13. Bernardini C, Maggiolo F. Triple-combination rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir (CompleraTM/EvipleraTM) in the treatment of HIV infection. Patient Prefer Adherence. 2013 г.;7:531–42.

 CP-244729