



Primena antiretrovirusnih lekova u trudnoći

Safety of antiretrovirals in pregnancy

Gordana Dragović*, Leposava Grbović*, Djordje Jevtović†, Spaso Andjelić‡,
Bojan Vasić‡, Relja Lukić‡

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija; †Institut za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“, Centar za HIV/AIDS, Beograd, Srbija; ‡Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd, Srbija

Ključne reči:

antiretrovirusni lekovi; trudnoća; hiv.

Key words:

anti-retroviral agents; pregnancy; hiv.

Uvod

Sindrom stečene imunodeficijencije *Syndrome d'immuno-deficence acquise* (SIDA) ili *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), jedno je od najtežih oboljenja savremenog sveta koje karakteriše teška i progresivna imunosupresija. Sa aspekta kliničkih simptoma i komplikacija ovaj sindrom predstavlja terminalni i najteži stadijum hronične infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (*Human Immunodeficiency Virus – HIV*)¹. Ovaj virus prenosi se seksualnim kontaktom (heteroseksualnim i homoseksualnim), transfuzijom krvi, krvnim produktima, kontaminiranim iglama i sa inficirane trudnice na dete – intrauterino, za vreme porođaja i tokom dojenja (vertikalna transmisija)².

Epidemija AIDS-a ima karakteristike svetske pandemije. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) na kraju 2008. godine procenjeno je da u proseku 33,4 miliona ljudi širom sveta živi sa HIV infekcijom, od kojih su 31,3 miliona odrasli i 2,1 milion deca mlađa od 15 godina³. U globalnoj pandemiji HIV infekcije niko nije posebno izuzet pa, samim tim, ni populacija žena, bilo da je u reproduktivnom periodu ili u starijem životnom dobu. Danas je sve veći broj žena koje žive sa HIV infekcijom, a među njima i onih koje žele da ostanu trudne i na taj način ostvare želju za potomstvom.

Etiologija HIV infekcije

Virus humane imunodeficijencije je RNK virus, koji pripada familiji retrovirida i podfamiliji *Lentivirinae*. Osnovna biološka karakteristika svih retrovirusa je konverzija vi-

rusne ribonukleinske kiseline (RNK) u dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK)^{1,2}. Po ulasku virusnog genoma u humanu ćeliju, dolazi do aktivacije virusne RNK-zavisne DNK polimeraze, odnosno enzima reverzne transkriptaze (RT). Koristeći virusnu RNK kao model i endogene, tj. ćelijske, dezoksiribonukleozide kao supstrat, RT katalizuje sintezu dvostruke DNK kopije virusne RNK. Pomoću HIV enzima integraze, DNK se integriše u genom inficirane ćelije domaćina koji se naziva provirus i koji ostaje u latentnom stanju sve dok inficirana ćelija ne bude aktivirana. Po aktivaciji inficirane ćelije, na osnovu provirusne DNK dolazi do transkripcije novih virusnih RNK molekula, koji se transportuju u citoplazmu, gde se sintetišu virusni polipeptidi (prekursori virusnih proteina) iz kojih, pod dejstvom HIV proteaze, nastaju nove virusne čestice. Transkribovana RNK dobija omotač, zreli virusi izlaze iz ćelije, diseminiraju se i inficiraju nove ćelije⁴.

Patogeneza HIV infekcije

Virus humane imunodeficijencije prevashodno inficira CD4+ T-limfocite i različitim mehanizmima dovodi do postepene eliminacije čitavih klonova CD4+ T-limfocita, što je praćeno akutnom i hroničnom fazom infekcije.

U akutnoj fazi, tokom prvih nedelja, odvija se intenzivna i nekontrolisana replikacija virusa u CD4+ T-limfocitima sekundarnih limfoidnih organa, što je praćeno masivnom viremijom. Virusna replikacija stimuliše HIV-specifične citotoksične limfocite koji eliminišu inficirane limfocite i/ili zaustavljaju virusnu replikaciju antivirusnim faktorima (hemokinima). Stoga, može da usledi pad viremije, što se vremenski poklapa sa serokonverzijom, tj. pojavom anti-HIV antitela⁵.

Hroničnu HIV infekciju odlikuje intenzivna replikacija virusa, koji neprestano mutira, uz stalno izmicanje „imunskom nadzoru“, što vremenom dovodi do iscrpljivanja imunskog sistema^{4,5}.

Antiretrovirusni lekovi

Antiretrovirusni lekovi (ART) primenjuju se u lečenju infekcije izazvane HIV i sindroma stečene imunodeficijencije. Registrovano je ukupno 25 antiretrovirusnih lekova, klasifikovanih u pet grupa koje deluju na različitim nivoima replikacionog ciklusa HIV:

Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT): zidovudin (ZDV), zalcitabin (ddC), didanozin (ddI), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), emtricitabin (FTC) i tenofovir (TDF).

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT): nevirapin (NVP), delavirdin (DLV), efavirenz (EFV) i etravirin (ETR).

Inhibitori proteaze (PI): sakvinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FOS), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) i darunavir (DRV).

Inhibitori fuzije HIV: enfuvirtid (peptid T-20) klasični inhibitor fuzije i maravirok (MCV) kao antagonist CCR5 receptora.

Inhibitori virusne integracije: reltegravir (RAL).

Strategija primene antiretrovirusne terapije

Sve do 1995. godine za lečenje HIV infekcije koristili su se prvenstveno lekovi iz grupe NIRT u obliku monoterapije ili dualne terapije, što se vrlo brzo pokazalo nedovoljno efikasnim terapijskim pristupom, praćenim visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Tek krajem 1996. godine usvojena je nova strategija za lečenje HIV infekcije koja podrazumeva kombinovanu primenu tri i više antiretrovirusnih lekova koji deluju različitim mehanizmima (odnosno na različitim mestima replikativnog ciklusa HIV), poznatu pod nazivom visoko aktivna antiretrovirusna terapija (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART). Sa uvođenjem HAART, kompetentne svetske institucije za prevenciju i lečenje HIV infekcije usvojile su sledeće glavne ciljeve optimalnog lečenja: lečenje započeti što ranije, pre većeg oštećenja imunog sistema, kombinovanom primenom više lekova različitog mehanizma i mesta dejstva postići maksimalnu supresiju replikacije virusa, odnosno ispod granice detekcije (manje od 50 kopija/mL plazme); redovnim, periodičnim merenjem HIV-RNK i CD4 T-limfocita procenjivati tok bolesti i po potrebi modifikovati antiretrovirusni tretman; optimalnom kombinacijom lekova rezistenciju HIV-a svesti na minimum, izbeći preklapanje neželjenih i toksičnih dejstava, postići maksimalnu distribuciju leka u CNS; koliko god je moguće imunu funkciju održavati blizu normalnog stanja ili u granicama normale; usporiti ili sprečiti progresiju bolesti i popraviti kvalitet i dužinu života, značajno sniziti smrtnost⁶.

Visokoaktivnu antivirusnu terapiju najčešće čine kombinacije dva leka iz grupe NIRT sa jednim lekom iz grupe PI. Međutim, podjednako je efikasna i kombinacija dva NIRT sa jednim NNIRT, čime se PI „štede“ za kasnije faze lečenja. Efikasnost i uspešnost HAART danas je evidentna i jasno dokazana. Ovakav terapijski pristup dovodi do kompletne i dugotrajne supresije replikacije HIV, usled čega se značajno usporava progresija bolesti, obezbeđuje bolji kvalitet života bolesnika, i što je najvažnije, produžava se životni vek bolesnika sa HIV infekcijom^{6,7}.

Terapijska efikasnost HAART

Najvažniji parametri za procenu terapijske efikasnosti HAART su broj perifernih CD4+ T- limfocita i nivo viremije (HIV-RNK *plasma viral load* – HIV-RNK pVL), odnosno broj kopija HIV RNK u mililitru plazme.

Primenjeni terapijski protokol (HAART) smatra se efikasnim ukoliko dovede do kompletne supresije replikacije HIV ispod granice detekcije komercijalnog PCR testa za HIV RNK (< 50 kopija HIV RNK/mL plazme), uz istovremeni porast broja CD4+T- limfocita u odnosu na inicijalnu vrednost⁸.

Visoko aktivna antivirusna terapija inicijalno je neefikasna ukoliko se posle 6–8 nedelja njene primene ne postigne pad viremije do ispod granice detekcije. U suprotnom, indikovana je promena terapije. Ukoliko je jedna kombinacija lekova na početku terapije bila efikasna, a posle nekog vremena njene primene dođe do perzistentnog skoka viremije, ovakav terapijski protokol se smatra neefikasnim i tada treba promeniti terapiju. Pokazatelji terapijskog neuspeha su izostanak porasta broja CD4+ ćelija većeg od 250 limfocita/mm³ i/ili pojava novih oportunističkih infekcija, osim u slučaju bolesti imunske rekonstitucije koja ne spada u terapijske neuspehe^{6,8,9}.

Prva iskustva sa primenom kombinovane antiretrovirusne terapije ipak otkrivaju i njene značajne nedostatke. Neophodnost višegodišnjeg svakodnevnog uzimanja velikog broja različitih tableta, i to potencijalno toksičnih, uz pojavu neželjenih interakcija sa drugim lekovima i hranom, čine ovaj koncept lečenja vrlo komplikovanim za bolesnika sa, ponekad, negativnim implikacijama na kvalitet života.

HIV infekcija u trudnoći

Žene inficirane HIV-om koje su u drugom stanju ili one koje žele da zatrudne, predstavljaju izazov za lekare kako u terapijskom smislu, tako i u cilju prevencije transmisije HIV infekcije na fetus. Lečenje trudnice inficirane HIV-om, danas predstavlja jedan od najvećih izazova koji zahteva jedinstven pristup u odlučivanju o primeni pojedinih antiretrovirusnih lekova koji neće uticati samo na zdravlje majke, već i na zdravlje i razvoj samog ploda^{10,11}.

Primena antiretrovirusnih lekova u graviditetu veoma je delikatna, uključuje stručne, etičke i lične dileme. S jedne strane, opšte je prihvaćeno da je neophodno lečiti HIV pozitivne trudnice jer se značajno snižava transmisija infekcije na fetus, a istovremeno leči se i majka. S druge strane, antiret-

rovirusni lekovi poseduju izvestan embriotoksični i teratogeni potencijal, kao i neželjena i toksična dejstva i za majku i za fetus. Stoga, preporuka kompetentnih svetskih institucija za prevenciju i lečenje HIV infekcije je da se antiretrovirusni lekovi ne koriste u prvom trimestru trudnoće, već da lečenje treba započeti u drugom trimestru¹².

Odluka o lečenju trudnice sa HIV infekcijom i izbor HAART protokola donosi se na osnovu imunološkog i virološkog statusa trudnice, kliničkog stadijuma bolesti, prethodnog lečenja, postojećih informacija o bezbednosti odabranih antiretrovirusnih lekova i dobrovoljnog pristanka trudnice¹³⁻¹⁵.

Zaustavljanje i sprečavanje perinatalne transmisije HIV-a je primarni zadatak svih ginekologa. Primena visokoaktivne antiretrovirusne terapije snižava rizik od perinatalne transmisije HIV-a sa majke na dete na najmanji mogući nivo (ispod 2%) i istovremeno poboljšava zdravlje majke, jer veoma efikasno redukuje nivoe HIV-RNK u plazmi (na nivo ispod 50 kopija HIV RNK/mL)¹³.

U novije vreme preporuke za terapiju trudnice inficirane HIV-om podrazumevaju primenu kombinacije takvih antiretrovirusnih lekova koji će dovesti do poboljšanja zdravlja žene uz istovremeno odsustvo teških neželjenih efekata koji bi ugrozili život majke, ploda i/ili novorođenčeta. Preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica inficiranih HIV zahtevaju posebno razmatranje, fokusirano prvenstveno na promene doznih režima ART u skladu sa fiziološkim promenama u organizmu izazvanim samom trudnoćom, kao i potencijalnim efektima na sam fetus i novorođenče¹⁶⁻¹⁹.

Podaci o bezbednosti primene antiretrovirusnih lekova u trudnoći podrazumevaju rezultate testova *in vitro* i rezultate prekliničkih studija na životinjskim modelima (studije kancerogenosti, mutagenosti i teratogenosti). Pored toga, u cilju određivanja bezbednosti primene antiretrovirusnih le-

i koristi od njihove primene. Ovakve vrste podataka imaju isključivo prediktivnu vrednost i ograničenu upotrebnu vrednost u humanoju populaciji^{20, 21}.

I dalje postoji ograničen broj podataka o prolasku antiretrovirusnih lekova kroz placentalnu barijeru, kao i mali broj podataka o potencijalnoj teratogenosti i kancerogenosti ovih lekova pri njihovoj dugotrajnoj upotrebi na životinjskim modelima. Isto tako, malo je opservacionih, kao i eksperimentalnih podataka o upotrebi antiretrovirusnih lekova u trudnoći, kao i podataka o neželjenim efektima antiretrovirusne terapije kod dece koja su bila izložena antiretrovirusnim lekovima *in utero* i u prvim danima života.

Bezbednost primene antiretrovirusnih lekova u trudnoći

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Pojedini NIRT, uključujući i ZDV pokazali su mutageni potencijal u *in vitro* studijama, ali i kancerogeni potencijal u studijama na životinjskim modelima, tj. na zečevima¹⁹.

Studije transplacentalne kancerogenosti ZDV pokazale su značajan porast broja tumora u različitim organskim sistemima kod miševa. Za razliku od ovih podataka, u opservacionim studijama u humanoju populaciji nisu zabeleženi podaci o pojavi tumora kod dece koja su *in utero* bila izložena dejstvu ZDV. Podaci o upotrebi ostalih antiretrovirusnih lekova iz grupe NIRT (lamivudin, stavudin, didanozin) u humanoju populaciji govore o najmanje dvostrukom porastu ukupnog rizika od pojave malformacija kardiovaskularnog sistema i urogenitalnog trakta, koji nije registrovan u studijama na životinjskim modelima^{19, 20}.

Tabela 1 predstavlja prikaz prekliničkih i kliničkih podataka o bezbednosti primene nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze u trudnoći¹⁹⁻²².

Tabela 1

Preklinički i klinički podaci o bezbednosti primene nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT) u trudnoći

NIRT	FDA kategorija	Prolazak kroz placentalnu barijeru	Kancerogene studije na životinjama	Teratogene studije na životinjama
Abakavir (Ziagen®)	C	Da (pacov)	Pozitivne (pojava malignih i benignih tumora jetre i tireoideje kod miševa i pacova)	Pozitivne (anosakralne i skeletne malformacije kod kunića)
Didanozin (Videx®)	B	Da (čovjek)	Negativne	Negativne
Emtricitabin (Emtriva®)	B	Nepoznato	Nepoznato	Negativne
Lamivudin (Epivir®)	C	Da (čovjek)	Negativne	Negativne
Stavudin (Zerit®)	C	Da (majmun)	Pozitivne (tumori jetre i mokraćne bešike kod miševa i pacova)	Negativne
Tenofovir (Viread®)	B	Da (pacov)	Nepoznato	Negativne
Zalcitabin (Hivid®)	C	Da (majmun)	Pozitivne (limfom kod kunića)	Pozitivne (hidrocefalus kod kunića)
Zidovudin (Retrovir®)	C	Da (čovjek)	Pozitivne (neinvazivni tumori vaginalnog epitela kod kunića)	Pozitivne (fatalni ishod kod kunića)

FDA – Food and Drug Administration

kova u trudnoći, prikupljaju se i podaci epidemioloških, opservacionih i kliničkih studija. Podaci o toksičnosti antiretrovirusnih lekova na životinjskim modelima treba da predstavljaju bazično znanje lekara u proceni potencijalnih rizika, ali

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Lekovi iz grupe NNIRT, odnosno primena efavirenza kod primata u koncentracijama komparabilnim sa sistem-

skim terapijskim koncentracijama kod čoveka dovodi do značajnih malformacija u centralnom nervnom sistemu *in utero*²³. Pored toga, registrovan je slučaj mijelomeningocele kod deteta čija je majka tokom trudnoće lečena efavirenzom u vreme koncepcije i za vreme prvog trimestra trudnoće²³. Upravo zbog toga, savetuje se izbegavanje upotrebe efavirenza u prvom trimestru trudnoće. Nasuprot tome, podaci o primeni nevirapina u prvom trimestru trudnoće ne ukazuju na pojavu deformiteta i malformacija ploda, pa se nevirapin sa sigurnošću može koristiti u trudnoći²⁴⁻²⁶.

Tabela 2 predstavlja prikaz prekliničkih i kliničkih podataka o sigurnosti primene lekova iz grupe NNIRT u trudnoći^{11, 24-26}.

Proteazni inhibitori

Kod gotovo svih lekova iz grupe PI u studijama na životinjskim modelima, odnosno na zečevima registrovani su određeni oblici toksičnosti, ali ne i teratogeni efekti²⁷.

U tabeli 3 prikazani su rezultati prekliničkih i kliničkih studija bezbednosti primene PI u trudnoći²⁷.

Inhibitori fuzije HIV

S obzirom na činjenicu da je ovo relativno nova grupa lekova sa samo dva predstavnika (enfuvirtid i maravirok kao antagonista CCR5 receptora) i dalje nema rezultata kliničkih studija koji govore o bezbednosti njihove primene u trudnoći.

U tabeli 4 dat je prikaz prekliničkih i kliničkih podataka o bezbednosti kliničke primene inhibitora fuzije HIV u trudnoći²⁸.

Inhibitori integraze

Inhibitori integraze predstavljaju potpuno novu grupu lekova sa samo jednim predstavnikom, reltegravirom, čiju kliničku primenu je odobrila *Food and Drug Administration* (FDA) tek krajem 2007. godine. Zato, još uvek ne postoji dovoljan broj rezultata dugotrajnih studija o bezbednosti

Tabela 2

Preklinički i klinički podaci o bezbednosti primene nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNIRT) u trudnoći

NNIRT	FDA kategorija	Prolazak kroz placentnu barijeru	Kancerogene studije na životinjama	Teratogene studije na životinjama
Delavirdin (Rescriptor®)	C	Nepoznato	Pozitivne (hepatocelularni adenom i karcinom, tumori mokraćne besike kod miševa, ali ne i pacova)	Pozitivne (ventrikularni septalni defekt kod kunića)
Efavirenz (Sustiva®)	D	Da (majmun, zec, pacov)	Pozitivne (hepatocelularni adenom i karcinom, tumori pluća kod ženki, ali ne i mužjaka miševa)	Pozitivne (anencefalija, anoftalmija i mikroftalmija kod majmuna)
Nevirapin (Viramune®)	B	Da (čovek)	Pozitivne (hepatocelularni adenom i karcinom kod miševa i pacova)	Negativne

FDA – Food and Drug Administration

Tabela 3

Preklinički i klinički podaci o bezbednosti primene proteaznih inhibitora (PI) u trudnoći

PI	FDA kategorija	Prolazak kroz placentnu barijeru	Kancerogene studije na životinjama	Teratogene studije na životinjama
Atanzavir	B	Nepoznato	Nisu završene studije	Negativne
Fosamprenavir (Telzir®)	C	Nepoznato	Pozitivne (benigni i maligni tumori jetre kod mužjaka kunića)	Negativne
Indinavir (Crixivan®)	C	Da, minimalno (čovek)	Pozitivne (adenom tireoideje kod mužjaka pacova)	Negativne
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)	C	Nepoznato	Nisu završene studije	Negativne (kašnjenje procesa osifikacije skeleta pacova)
Nelfinavir (Viracept®)	B	Da, minimalno (čovek)	Pozitivne (folikularni adenom tireoideje, karcinomi kod pacova)	Negativne
Ritonavir (Norvir®)	B	Da, minimalno (čovek)	Pozitivne (adenom jetre kod kunića i karcinomi kod mužjaka miševa)	Negativne
Sakvinavir (Invirase®)	B	Da, minimalno (čovek)	Nisu završene studije	Negativne

FDA – Food and Drug Administration

Tabela 4

**Preklinički i klinički podaci o bezbednosti primene inhibitora fuzije (IF)
virusa humane imunodeficijencije (HIV) u trudnoći**

IF	FDA kategorija	Prolazak kroz placentalnu barijeru	Kancerogene studije na životinjama	Teratogene studije na životinjama
Enfuvirtid (Fuzeon®)	B	Nepoznato	Nisu završene studije	Negativne
Maravirok (Selzentry®)	B	Nepoznato	Nisu završene studije	Negativne

FDA – Food and Drug Administration

primene reltegravira u trudnoći, o njegovom efektu *in utero*, kao i o efektima na novorođenče. Za sada nije moguće dati tačnu procenu bezbednosti njegove primene u trudnoći.

Tabela 5 predstavlja prikaz prekliničkih i kliničkih podataka o bezbednosti primene inhibitora integraze u trudnoći²⁸.

Imajući u vidu rezultate prekliničkih i kliničkih istraživanja postignut je konsenzus iz koga je dalje proistekao Evropski vodič kliničke primene antiretrovirusnih lekova kod HIV-pozitivnih trudnica⁶. Preporuke navedene u pomenutom terapijskom vodiču usvojila je Komisija za borbu protiv AIDS-a Republike Srbije i u kliničkoj praksi su od 2005. godine. Najčešće primenjivane kombinacije antiretrovirusnih lekova u Srbiji prikazane su u tabeli 6. U tabeli 7 prikazan je algoritam terapijskih postupaka kod HIV pozitivnih trudnica.

sledične disfunkcije same mitohondrije. U uslovima *in vitro* NIRT imaju različit inhibitorski potencijal i u različitim stepenu utiču na replikaciju mitohondrijske DNK. Od svih lekova iz ove grupe, najveći inhibitorski potencijal imaju zalcitabin, didanozin, stavudin, lamivudin, zidovudin i abakavir. Toksičnost izazvana disfunkcijom mitohondrije, tzv. mitohondrijska toksičnost, zabeležena je kod bolesnika koji su duži vremenski period lečeni lekovima iz ove grupe. Mitohondrijska toksičnost može biti od posebnog značaja za samu trudnicu, ali i za novorođenče koje je *in utero* izloženo dejstvu lekova iz grupe NIRT²⁹.

Klinički poremećaji prouzrokovani pojavom mitohondrijske toksičnosti su razvoj periferne neuropatije, miopatije, kardiomiopatije, pankreatitisa, hepatičke steatoze i laktične acidoze²⁹⁻³¹. Među navedenim kliničkim poremećajima,

Tabela 5

**Preklinički i klinički podaci o bezbednosti primene inhibitora integraze
virusa humane imunodeficijencije**

II	FDA kategorija	Prolazak kroz placentalnu barijeru	Kancerogene studije na životinjama	Teratogene studije na životinjama
Raltegravir (Isentress®)	C	Nepoznato	Nisu završene studije	Negativne

FDA – Food and Drug Administration

Tabela 6

Kombinovana antiretrovirusna terapija terapija kod bolesnika sa HIV/AIDS

Izabrati jedan lek iz kolone A i jednu NRTI kombinaciju iz kolone B	A	B	Napomena
Preporuka	NNRTI - EFV - NVP ili PI sa <i>booster</i> dozom ritonavira - LPV/r	ABC/3TC	- ABC/3TC koformulacija - fosamprenavir/r: 700/100 mg, 2 × dnevno ili 1400/200 mg qd, 4 × dnevno - LPV/r : 400/100 mg 2 × dnevno ili 800/200 mg 4 × dnevno - SQV/r : 1000/100 mg 2 × dnevno ili 1500/100 mg ili 2000/100 mg qd 4 × dnevno
Alternativa	SQV/r FAPV/R	ZDV/3TC	ZDV/3TC koformulacija

NNRTI – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; EFV – efavirenz; PI – inhibitori proteaze; LPV – lopinavir; SQV – sakvinavir; NVP – nevirapin; ABC – abakavir; ZDV – zidovudin; FAPV – fosamprenavir; 3TC – lamivudin

Najvažniji neželjeni efekti antiretrovirusnih lekova u trudnoći

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Lekovi iz grupe NIRT, pored afiniteta vezivanja za virusnu reverznu transkriptazu, istovremeno imaju afinitet vezivanja i za mitohondrijsku gama-polimerazu, što utiče na replikaciju mitohondrijske DNK i dovodi do oštećenja i po-

simptomatska laktična acidoza i hepatička steatoza češće su prisutni u populaciji žena, pa samim tim i kod trudnica²⁹.

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Teška, po život opasna, u pojedinim slučajevima fatalna hepatotoksičnost, kao i hipersenzitivna reakcija kože registrovani su neželjeni efekti kod trudnica inficiranih HIV-om koje se duži vremenski period leče nevirapinom, kao jednim

Tabela 7

Algoritam terapijskih postupaka kod trudnica inficiranih virusom humane imunodefijencije (HIV)

Kriterijumi za započinjanje <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (HAART) kod trudnica (različite vrste scenarija, vidi dole)	Isti kao i za žene koje nisu trudne
Cilj primene antiretrovirusne terapije kod trudnice je:	Kompletna supresija replikacije <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) tokom trudnoće, posebno u trećem trimestru trudnoće i neposredno pred sam termin porođaja
Testovi rezistencije	Isti kao za žene koje nisu trudne, npr. pre započinjanja primene ART i u slučaju terapijskog neuspaha
Primeri iz kliničke prakse: 1. Trudnoća kod žene koja je već na terapiji antiretrovirusnim lekovima 2. Trudnoća kod žene koja ispunjava kriterijume za započinjanje terapije (CD4), a koja nikada nije bila lečena antiretrovirusnim lekovima 3. Trudnoća kod žene koja ne ispunjava kriterijume za započinjanje terapije, a koja nikada nije bila lečena antiretrovirusnim lekovima: 4. Trudnoća čije je praćenje počelo veoma kasno, u odmakloj fazi:	1. Nastaviti sa primenom propisane terapije, osim ukoliko je njena primena kontraindikovana u trudnoći (potencijalno teratogeni) 2. Početi sa primenom HAART tokom drugog trimestra trudnoće (optimalno vreme za započinjanje lečenja) 3. Početi sa primenom HAART najkasnije u 28. nedelji gestacije (odnosno 12 nedelja pre termina porođaja); sa terapijom treba početi ranije ukoliko visoka vrednost viremije prethodi da dovede do prevremenog porođaja 4. Hitno početi sa primenom HAART
Antiretrovirusni lekovi u trudnoći	Isto kao i za žene koje nisu trudne – osim što treba izbeći primenu efavirenza (EFV) – ne treba započeti primenu nevirapina (NVP), ali je njegovu primenu moguće nastaviti ukoliko je bio primenjen pre trudnoće – među kombinacijama proteaznih inhibitora PI/r, favorizovati kombinacije LPV/r ili SQV/r – ukoliko je moguće, zidovudin (ZDV) bi trebao da bude sastavni deo terapije u trudnoći
Lekovi čija je primena kontraindikovana u trudnoći	Efavirenz, didanozin +stavudin, trostruka kombinacija lekova iz grupe NIRT
<i>in vivo</i> primena zidovudina tokom porođaja	Nepoznata korist od njegove primene ukoliko nije postignut broj kopija HIV RNK u plazmi manji od 50 kopija/mL
Pojedinačna doza nevirapina tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez	Indikovano, osim ako je dostignut broj kopija HIV RNK u plazmi manji od 50 kopija/mL u vremenskom periodu 34–36. nedelje gestacije

od lekova u sastavu HAART. Zanimljivo je da pomenuti neželjeni efekti nisu registrovani kod trudnica, kao ni kod novorođenčadi koje su jednokratno ili u kraćem vremenskom periodu (nekoliko meseci) lečeni nevirapinom u cilju prevencije perinatalne transmisije HIV-a sa majke na dete^{32,33}.

Proteazni inhibitori u trudnoći

Hiperglikemija, razvoj dijabetesa melitusa, egzacerbacija već postojećeg dijabetesa melitusa, dijabetična ketoacidoza i metabolički sindrom registrovani su neželjeni efekti terapijske primene proteaznih inhibitora, kako u opštoj populaciji, tako i kod trudnica lečenih visokoaktivnom antiretrovirusnom terapijom.

I dalje je nepoznato da li terapijska upotreba PI može da pogorša i/ili poveća rizik od razvoja hiperglikemije izazvane trudnoćom, i nije poznato da li postoji dozno-zavisna povezanost^{12, 34}.

Zaključak

Jedan od najznačajnijih terapijskih uspeha u pandemiji HIV infekcije je upotreba antiretrovirusnih lekova u cilju redukcije transmisije HIV-a sa majke na dete. Uprkos sve ve-

ćem broju trudnica inficiranih HIV-om i dalje je prisutan jako mali broj podataka o bezbednosti primene antiretrovirusnih lekova u trudnoći.

Trudnica inficirana HIV-om predstavlja veliki izazov za infektologe, ginekologe, ali i pedijatre, jer su i trudnica i novorođenče istovremeno izloženi koristima, ali i neželjenim efektima antiretrovirusne terapije.

I dalje je neophodan veliki broj rezultata prospektivnih, randomiziranih kliničkih studija, kako bi se u budućnosti jasno utvrdile preporučene dnevne doze antiretrovirusnih lekova za terapiju trudnice inficirane HIV-om i prevenciju vertikalne transmisije ovog virusa. Takođe, neophodno je prospektivno praćenje novorođenčadi izloženih dejstvu antiretrovirusnih lekova tokom trudnoće i u neonatalnom periodu, da bi se preciznije utvrdile posledice nastale primenom antiretrovirusne terapije.

Zahvalnica

Izrada rada delom je podržana sredstvima projekta Ministarstva za prosvetu i nauku RS „Filogenetski pristup analizi molekularne evolucije visokovarijabilnih virusa: koinfekcije, interakcija virusa i domaćina“ (broj projekta 175024).

L I T E R A T U R A

1. *Folks TM, Clyde HE.* The life cycle of human immunodeficiency virus type-1. In: *DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA*, editors. AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Co; 2007. p. 191–233.
2. *Pavlakis GN.* The Molecular Biology of HIV-1. In: *DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA*, editors. AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Co; 1997; p. 45–74.
3. *World Health Organization.* Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). HIV in pregnancy: a review.WHO: Geneva; 2009.
4. *Gazard B, Bernard AJ, Boffito M, Churchill D, Edwards S, Fisher N*, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7(8): 487–503.
5. *Staprans SI, Feinberg MB.* Natural history and immunopathogenesis of HIV/1 disease. In: *Sande MA, Volberding PA*, editors. The Medical Management of AIDS. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2007. p. 134–45.
6. *Clumeck N, Pozniak A, Raffi F.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9(2): 65–71.
7. *Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H.* Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-4): 1–207.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services.Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [cited 2009 December 1]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
9. *Jentović DJ, Salemović D, Ranin J, Pešić I, Zerjav S, Djurković-Djanković O.* The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005; 6(2): 140–3.
10. *Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L*, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 135–47.
11. *Moodley D, Moodley J, Coornaed H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J*, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2003; 187(5): 725–35.
12. *Tilson H, Doi PA, Covington DL, Parker A, Shields K, White A.* The antiretrovirals in pregnancy registry: a fifteenth anniversary celebration.. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(2):137–48.
13. *Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA.* Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22(8): 973–81.
14. *Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM*, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS* 2009; 23(18): 2425–30.
15. *Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershov RC, French AL*, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24(1): 109–14.
16. *Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL.* Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 20(8) : 803–5.
17. *Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, Schreyer A, Biollaz J*, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16(6): 889–93.
18. *Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, Cunningham-Schrader B, Cunningham C, Gelber R*, et al. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 835–8.
19. *Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B*, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007; 36(5): 1009–21.
20. *Ayers KM, Clive D, Tucker WE Jr, Hajian G, de Miranda P.* Non-clinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32(2): 148–58.
21. *Ayers KM, Torrey CE, Reynolds DJ.* A transplacental carcinogenicity bioassay in CD-1 mice with zidovudine. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 38(2):195–8.
22. *Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M*, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(3): 299–305.
23. *De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G.*Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162: 355.
24. *Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P*, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3) : 283–8.
25. *Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P*, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *PACTG 316. JAMA* 2002; 288(2) : 189–98.
26. *Martinson NA, Ekouevi DK, Dabis F, Morris L, Lupodwana P.* Transmission rates in consecutive pregnancies exposed to single-dose nevirapine in Soweto, South Africa and Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(2): 206–9.
27. *Zorilla C, Van Dyke R, Bardeguez A.* Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (San Francisco, CA). Foundation for Retrovirology and Human Health; 2003. Clinical response, safety, and tolerability to saquinavir-SGC with low-dose ritonavir boosting in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-1-infected pregnant women and their infants. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. CA: San Francisco; 2003.
28. *Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tomve-Gold B, Clarisse AB, Bequet R*, et al. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46(4) : 611–21.
29. *Dragović GJ, Smith CJ, Jentović DJ, Johnson MA, Ranin J, Salemović D*, et al. Comparison of nucleoside reverse transcriptase inhibitor use as part of first-line therapy in a Serbian and a UK HIV clinic. *HIV Clin Trials* 2009; 10(5): 306–13.

30. *Dragović G, Milić N, Jevtović DJ*. Incidence of acute pancreatitis and nucleoside reverse transcriptase inhibitors usage. *Int J STD AIDS* 2005; 16(6): 427–9.
31. *Dragović G, Jevtović DJ*. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor usage and the incidence of peripheral neuropathy in HIV/AIDS patients. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14(5): 281–4.
32. *Kontorinis N, Dieterich DT*. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23(2): 173–82.
33. *Lyons F, Hopkins S, Kelleber B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J*, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006; 7(4): 255–60.
34. *Jevtović DJ, Dragović G, Salemović D, Ranin J, Djurković-Djaković O*. The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother* 2009; 63(5): 337–42.

Primljen 7. IX 2010.
Prihvaćen 8. XII 2010.