



WAVE in Ukraine online workshop 2020
September 14-18, 2020

Лікування ВГС та вагітність

Марина Сукач, к.мед.н.,
кафедра інфекційних хвороб
НМУ імені О.О.Богомольця

Лікування ВГС під час вагітності: бути чи не бути?



- Актуальність питання: передача ВГС від матері до дитини
- Вплив вагітності на перебіг ХГС
- Вплив ХГС на перебіг вагітності та наслідки пологів
- Особливості ВГС у новонароджених
- Ефективність та безпека препаратів прямої дії у вагітних та дітей



Передача від матері до дитини

Поширеність ХГС серед вагітних жінок різниться – 0,1-8%¹

Ризик вертикальної передачі – 5,8%¹. Може відбуватися:

- Пренатально (30%)
- Інтранатально (40-50%)
- Постнатально

Підвищують ризик:

- Високе вірусне навантаження ВГС у крові матері
- Коінфекція з ВІЛ (неконтрольована)
- Передчасний розрив плодових оболонок (більше 6 год до пологів)
- Застосування внутрішньої кардіотокографії для моніторингу плода під час пологів

Знижують ризик:

- Плановий кесарський розтин (особливо у коінфікованих ВІЛ/ВГС жінок)

Вплив вагітності на перебіг ХГС

Фізіологічна імуносупресія при вагітності:

- ❖ Рівні трансаміназ ↓¹
- ❖ рівень РНК ВГС у сироватці крові ↑²

Вплив на прогресування фіброзу (?)

- ❖ Сприятливий / несприятливий (?)^{3,4}

1 Money D.J *Obstet Gynaecol Can.* 2014; 3

2 Gervais A.J *Hepatology.* 2000;

3 Resti M. *BMJ.* 1998;

4 Fontaine H. *Lancet.* 2000;

Вплив ХГС на перебіг вагітності та наслідки пологів

Для матері

Підвищений ризик:

- гестаційного діабету¹
- внутрішньопечінкового холестазу (гепатозу) вагітних²

Для новонародженого

Підвищений ризик:

- Передчасних пологів³
- Низької маси тіла при народженні⁴
- Несприятливих наслідків пологів: кефалогематома, ураження плечового сплетення, дистрес плода, внутрішньошлуночкові крововиливи або судоми новонароджених⁵.
- потреби у лікуванні в умовах ІТ⁵

1 Pergam S.A. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;

2 Wijampreecha K. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017

3Huang QT *J Viral Hepat* 2015;

4Huang QT *Medicine (Baltimore)* 2016;

5Stokkeland K et al. *Eur J Epidemiol* 2017;

Особливості ВГС у новонароджених

- ✓ Тестування на РНК HCV (ПЛР) у новонародженого, як правило, не проводиться рутинно, але його слід рекомендувати немовлятам, народженим від РНК HCV+ матерів.
- ✓ Частота спонтанного кліренсу становить 20% протягом 4 років¹
- ✓ Симптоми ВГС-інфекції у новонароджених або відсутні, або легкі²
- ✓ Повільна прогресія фіброзу печінки, рідко до цирозу та ГЦК³
- ✓ Інфіковані діти можуть інфікувати інших

¹Bortolotti.Gastroenterol, 2013

²Network EPHCV, Clin Inf Dis, 2005

³Indolfi, JPGN, 2018

Перспективи застосування препаратів прямої дії у вагітних¹

Препарат	Ембріотоксичність та/або тератогенність	Чи проходить через трансплацентарний бар'єр?	Категорія FDA
Софосбувір	Ні	Так	B
Сімепревір	Так	Так	C
Даклатасвір	Так	Так	H/д
Ледіпасвір	Ні	Так	B
Омбітасвір/парітапревір/рітонавір	Так	Мінімально	B
Дасабувір	Ні	Мінімально	B
Елбасвір/гразопревір	Ні	Так	B
Глекапревір/пібрентасвір	Так	Так	B

Категорії лікарських засобів за впливом на вагітність (FDA, 2014)

	Опис ризику застосування препаратів для плоду
A	Не існує ризику в контрольованих дослідженнях людини. Адекватні та добре контрольовані дослідження людини не показали ризику для плоду в першому триместрі вагітності (і немає жодних доказів ризику в наступних триместрах).
B	Не існує ризику в інших дослідженнях. Дослідження в галузі розмноження тварин не показали ризику для плоду, а також не було проведено адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. АБО дослідження на тваринах виявили несприятливий ефект, але адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не продемонстрували ризику для плоду в будь-якому триместрі.
C	Ризик не виключений. Дослідження в галузі розмноження тварин продемонстрували несприятливий вплив на плід, а також відсутні адекватні та добре контрольовані дослідження у людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у вагітних жінок, попри потенційні ризики.
D	Позитивні докази ризику. Існує позитивне свідчення про ризик для розвитку плоду людини на основі даних про побічні реакції, отримані внаслідок дослідницького або маркетингового досвіду або досліджень у людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у вагітних жінок, попри потенційні ризики.
X	Протипоказання під час вагітності. Дослідження з тваринами чи людьми продемонстрували аномалію плоду та / або існують позитивні дані про ризик розвитку плоду, ґрунтовані на основі даних про побічні реакції, отримані внаслідок дослідницького або маркетингового досвіду, і ризику, пов'язані з використанням препарату у вагітних, явно переважають потенціал вигоди.
N	FDA ще не класифікувала препарат у певну категорію за ризиком для вагітності.

Застосування препаратів прямої дії у дітей (рекомендації AASLD, 2020)

Лікування ХГС у «наївних» дітей та підлітків або після невдалого лікування інтерферон-вмісними схемами без ЦП або з компенсованим ЦП

Рекомендація	Тривалість	Рівень
Ледіпасвір/софосбувір – дітям віком ≥ 3 років з генотипом 1, 4, 5, або 6	12 тижнів	I, B
Софосбувір/велпатасвір – дітям віком ≥ 6 років або МТ ≥ 17 кг з будь-яким генотипом	12 тижнів	I, B
Глекапревір 300 мг/пібрентасвір 120 мг – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з будь-яким генотипом	8 тижнів	I, B

Маса тіла	Ледіпасвір/Софосбувір
<17 кг	33.75 мг/150 мг
17-35 кг	45 мг/200 мг
≥ 35 кг	90 мг/400 мг

Маса тіла	Софосбувір/Велпатасвір
17-30 кг	200 мг/50 мг
≥ 30 кг	400 мг/100 мг

Застосування препаратів прямої дії у дітей (рекомендації AASLD, 2020)

Діти та підлітки після невдалого лікування ППД, без ЦП або з компенсованим ЦП

Рекомендація	Тривалість	Рівень
Генотип 1: ледіпасвір/софосбувір - дітям віком ≥ 3 років з досвідом лікування інтерфероном (\pm рибавірином) + інгібітором протеази ВГС, <u>без цирозу</u>	12 тижнів	I, C
Генотип 1: ледіпасвір/софосбувір - дітям віком ≥ 3 років з досвідом лікування інтерфероном (\pm рибавірином) + інгібітором протеази ВГС, <u>з компенсованим ЦП</u>	24 тижнів	I, C
Генотип 4, 5, or 6: ледіпасвір/софосбувір - дітям віком ≥ 3 років з досвідом лікування інтерфероном (\pm рибавірином) + інгібітором протеази ВГС, <u>без цирозу або з компенсованим ЦП</u>	12 тижнів	I, C
Генотип 1, 2, 4, 5, or 6: глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з досвідом лікування інтерферон-вмісними схемами (\pm рибавірину) та/або софосбувіром, але без досвіду лікування NS3/4A або NS5A інгібіторами, <u>без ЦП</u>	8 тижнів	I, C
Генотип 1, 2, 4, 5, or 6: глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з досвідом лікування інтерферон-вмісними схемами (\pm рибавірину) та/або софосбувіром, але без досвіду лікування NS3/4A або NS5A інгібіторами, <u>з компенсованим ЦП</u>	12 тижнів	I, C
Генотип 3: глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з досвідом лікування інтерферон-вмісними схемами (\pm рибавірину) та/або софосбувіром, але без досвіду лікування NS3/4A або NS5A інгібіторами, <u>без ЦП або з компенсованим ЦП</u>	16 тижнів	I, C
Генотип 1: глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з досвідом лікування NS3/4A, але не NS5A інгібіторами, <u>без ЦП або з компенсованим ЦП</u>	12 тижнів	I, C
Генотип 1: глекапревір (300 мг)/пібрентасвір (120 мг) – підліткам віком ≥ 12 років або МТ ≥ 45 кг з досвідом лікування NS5A, але не NS3/4A інгібіторами, <u>без ЦП або з компенсованим ЦП</u>	16 тижнів	I, C

Аргументи «за» лікування ХГС ППД під час вагітності



- ✓ Багато вагітних жінок, інфікованих ВГС (та їх дітей!), будуть втрачені для подальшого спостереження після пологів
- ✓ Вагітність – це можливістьвилікувати інфіковану ВГС жінку (і запобігти перинатальній передачі); також частина стратегії елімінації!
- ✓ Інфікованих ВГС дітей зараз не можна лікувати до 3 років; хоча розвиток тяжкого захворювання печінки є рідкісним у дитячому віці, можуть розвиватися різноманітні позапечінкові прояви.
- ✓ Інфіковані діти можуть інфікувати інших (дитячий майданчик, сім'я)
- ✓ Схеми лікування ППД пангенотипові та короткі, тому уникнути впливу ППД у 1 триместрі можливо

Аргументи «*проти*» лікування ХГС ППД під час вагітності



- ✓ Інфікованих ВГС жінок можна лікувати після пологів (відсутність ризику несприятливих явищ для плода або новонародженого)
- ✓ Ризик передачі ВГС від матері до дитини є відносно низьким (у порівнянні з ВІЛ або ВГВ)
- ✓ У новонароджених, які можуть інфікуватися, висока імовірність спонтанного кліренсу
- ✓ Інфікованих ВГС дітей можна лікувати ППД відповідно до віку (SOF/LED, SOF/VEL, GP)

Висновки

У рамках глобальної стратегії елімінації вірусу гепатиту С (ВГС) лікування під час вагітності стає пріоритетним напрямком досліджень, оскільки має на меті зменшити вертикальну передачу. Однак, оскільки інформації про ефективність та безпеку застосування протівірусних препаратів прямої дії (ППД) під час вагітності недостатньо, лікування ВГС-інфекції під час вагітності наразі не рекомендується.

Дякую за увагу!