



ЕВРОПА

10 Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ

Редакторы

Ирина Ерамова

Срджан Матич

Моник Мюнз

Ключевые слова:

HIV INFECTIONS — prevention and control - transmission - in infancy
DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL - prevention and control
PRENATAL CARE
INFANT CARE
POSTNATAL CARE
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Обложка: Soerine Hoffmann

Редактирование: Thomas Petruso, Misha Hoekstra

Верстка, оформление и производство: Phoenix Design Aid A/S — Denmark

Напечатано в Дании на бумаге, изготовленной без вреда для окружающей среды

Содержание

Сокращения	5
Благодарности	6
I. Основная концепция	7
II. Общие сведения	8
III. Первичное обследование	9
1. Первичное обследование беременных в службах дородовой помощи	9
2. Консультирование	9
IV. Проведение ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах.....	11
1. Возможные сценарии проведения ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах.....	11
1.1. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья пока не нуждаются в АРТ.....	12
1.2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья нуждаются или могут нуждаться в АРТ	13
1.3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности	14
1.4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов.....	14
1.5. ППМР у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с активным туберкулезом.....	15
2. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики	16
2.1. Организация помощи	16
2.2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных женщин	16
2.3. Воздействие психоактивных веществ и абстинентный синдром во время беременности	17
2.4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости	17
2.5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности	18
2.5.1. Заместительная терапия метадонем.....	18
2.5.2. Заместительная терапия бупренорфином.....	19
2.6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в момент родов и не получавших дородовой помощи	20
2.6.1. Обезболивание	20
3. Ведение женщин в послеродовом периоде	20
3.1. Консультирование по вскармливанию	21
3.2. Консультирование по послеродовой контрацепции	21
4. Ведение новорожденных в роддоме	21
4.1. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных	21
4.2. Ведение новорожденных с наркотической зависимостью и абстинентным синдромом	22
4.2.1. Клиническое обследование.....	22
4.2.2. Лечение абстинентного синдрома у новорожденных	22
4.3. Иммунизация.....	23
5. Направление для получения дальнейшей помощи.....	23
V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	24
Приложение 1. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных	25

Приложение 2. Определение приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания.....	27
Приложение 3. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах.....	29
Библиография.....	30

Сокращения

АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бацилла Кальметта—Герена
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
в/в	внутривенно
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗТО	заместительная терапия опиоидами
ИП	ингибиторы протеазы
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
КС	кесарево сечение
МКБ-10	<i>Международная статистическая классификация болезней и других проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр</i>
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПКС	плановое кесарево сечение
ПМР	передача ВИЧ от матери ребенку
ППМР	профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированные контролируемые испытания
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ЦНС	центральная нервная система
ASI	Индекс тяжести зависимости
ЕвропASI6	Индекс тяжести зависимости, Европейская версия 6

Благодарности

Этот клинический протокол разработали и написали Руслан Малюта (John Snow Inc, США), Tomasz Niemiec (Institute for Mother and Child Health, Польша) и Екатерина Филатова (Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания). Это один из 13 клинических протоколов по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для Европейского региона ВОЗ, выпущенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г.

Авторский и редакторский коллектив благодарит всех экспертов, которые принимали участие в состоявшемся 1—3 июня 2005 года в г. Стреза (Италия) Региональном техническом консультативном совещании ВОЗ по разработке клинических протоколов по репродуктивному здоровью для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, предназначенных для Европейского региона ВОЗ, а также участвовали в разработке предварительных вариантов этого протокола и внесли свой вклад в его создание:

Paul Aldins (Infectology Centre, Латвия), Zakhid Aliev (Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology, Узбекистан), Gayane Avagyan (Ministry of Health, Армения), Елена Байбарина (Исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Российская Федерация), Beata Balinska (United Nations Population Fund, Польша), Kees Boer (Academic Medical Center, Нидерланды), Louis Bujan (Hôpital Paule de Viguier, Франция), Anders Dahl (Danish Family Planning Association, Дания), Ade Fakoya (International HIV/AIDS Alliance, Великобритания), Deniz Gökengin (Ege University, Турция), Lital Hollander (ESMAN Medical Consulting, Италия), Eduard Hovhannisyan (National Centre for AIDS Prevention, Армения), Lyubov Keynova (Tashkent Medical Institute, Узбекистан), Monica Luminos (Infectious Diseases Institute, Румыния), Marina Malena (Centre of Preventive Medicine, Италия), Zoreslava Shkyriak-Nyzhnyk (Institute of Paediatrics Obstetrics and Gynecology, Украина), Christophe Pasquier (Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Франция), Dace Rezeberga (Riga Maternity Hospital, Латвия), Augusto Enrico Semprini (ESMAN Medical Consulting, Италия), Princess N. Simelela (International Planned Parenthood Federation, Великобритания), Alessandra Vucetich (ESMAN Medical Consulting, Италия).

В подготовке протокола также участвовали: Alberta Vacci (WHO Regional Office for Europe, Дания), Josip Begovac (University Hospital of Infectious Diseases, Хорватия), Oriol Coll (Hospital Clínic de Barcelona, Испания), Martin Donoghoe (WHO Regional Office for Europe, Дания), Rene Ekpini (WHO headquarters, Швейцария), Diana Gibb (Medical Research Council, Clinical Trials Unit, Великобритания), Charles Gilks (WHO Headquarters, Швейцария), Mieke H. Godfried (Academic Medical Centre, Нидерланды), Taylor Graham (Imperial College London, Великобритания), Marc Lallemand (Research and Development Institute, Франция), John Lambert (Mater Misericordiae University Hospital, Ирландия), Gunta Lazdane (WHO Regional Office for Europe, Дания), E.G. Hermione Lyall (Imperial College London, Великобритания), Jeannine FJB Nelen (Academic Medical Center, Нидерланды), Sine Nielsen (WHO Regional Office for Europe), Mikael Ostergren (WHO Regional Office for Europe, Дания), Marco Vitoria (WHO Headquarters, Швейцария), Isabelle de Zoysa (WHO Headquarters, Швейцария). Авторский и редакторский коллектив благодарит всех экспертов за техническую помощь и комментарии.

Отдельную благодарность приносим также сотрудникам Европейского регионального бюро ВОЗ Bente Drachmann, Nico Kerski, Jeffrey V. Lazarus и Andrea Nelsen, принимавшим участие в работе над протоколом на разных этапах его создания.

Ирина Ерамова, Срджан Матич и Моник Мюнз
Программа по инфекциям, передаваемым половым путем/ВИЧ/СПИДу
Европейское региональное бюро ВОЗ

I. Основная концепция

- Клиническая профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) должна быть частью непрерывной комплексной помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям. Службы ППМР должны работать сообща с другими государственными и негосударственными службами лечения и помощи при ВИЧ/СПИДе, охраны репродуктивного здоровья, педиатрической и наркологической помощи, снижения вреда от наркотиков, психологической и социальной поддержки, защиты детей и др.
- Беременные женщины, являющиеся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), должны иметь такой же свободный недискриминационный доступ к медицинской помощи, включая антиретровирусную терапию (АРТ), поддержку репродуктивного здоровья, ППМР и акушерскую помощь, как и беременные женщины, не употребляющие наркотики.
- Всю медицинскую документацию, независимо от того, содержит она или не содержит данные о ВИЧ-инфекции, необходимо вести и хранить в соответствии с правилами соблюдения врачебной тайны. Доступ к такой документации должны иметь только медработники, непосредственно участвующие в оказании помощи пациентке, и только в том объеме, который необходим для их работы.

II. Общие сведения

Все больше женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом, хотят сохранить беременность; при этом их новорожденные дети будут подвергаться высокому риску заражения ВИЧ внутриутробно, во время родов и при кормлении грудью. Если не предпринимать никаких мер, риск передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР) у детей, находящихся на искусственном вскармливании, составляет 15—30%; грудное вскармливание повышает риск до 20—45% (1).

Сегодня существуют эффективные методы ППМР. Там, где эти методы доступны и применяются, частоту ПМР удается снизить до 1—2% (1—3). К этим методам относятся:

- антиретровирусная профилактика (АРВ-профилактика), которая проводится у матери во время беременности и родов и у ребенка в первые недели жизни;
- акушерские вмешательства, включая плановое кесарево сечение (ПКС);
- отказ от грудного вскармливания (4—6).

Сегодня стоит задача добиться такого же сокращения частоты ПМР во всем Европейском регионе ВОЗ, особенно в тех странах, где эпидемия ВИЧ-инфекции растет за счет потребления инъекционных наркотиков, а система здравоохранения ослаблена из-за переходного периода в экономике. Высокий охват дородовой помощью, наличие развитой инфраструктуры здравоохранения, высокий уровень грамотности, относительно низкая распространенность инфекций и доступность эффективных мер по ППМР предоставляют этому региону благоприятную возможность для того, чтобы искоренить младенческую ВИЧ-инфекцию и стать примером для всего мира.

ВОЗ пропагандирует комплексную стратегию профилактики ВИЧ-инфекции у младенцев и маленьких детей, состоящую из четырех направлений:

1. первичная профилактика ВИЧ-инфекции;
2. предупреждение нежелательной беременности у ВИЧ-инфицированных женщин¹;
3. профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку;
4. предоставление лечения, помощи и поддержки ВИЧ-инфицированным матерям и их семьям (7).

Этот протокол касается третьего направления стратегии — профилактики передачи ВИЧ от матерей их детям и соответствует региональной цели по профилактике ВИЧ-инфекции у младенцев в Европе (8): добиться к 2010 г. снижения частоты ВИЧ-инфекции у младенцев — до менее 1 случая на 100 000 живорожденных и частоты ВИЧ-инфекции у младенцев, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, — до менее 2%.

Европейская цель соответствует глобальной цели, поставленной на Специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДу в 2001 г. — снизить к 2010 г. долю ВИЧ-инфицированных младенцев на 50% (9).

¹ См. также Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИДом».

III. Первичное обследование

1. Первичное обследование беременных в службах дородовой помощи

Дородовое консультирование и тестирование на ВИЧ — эффективное медицинское вмешательство, позволяющее снизить частоту ПМР. Кроме того, это удобный момент для начала лечения и оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям.

Предложение провести тестирование на ВИЧ — это возможность выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин на самом раннем этапе беременности и предоставления им полного набора услуг по профилактике ПМР и минимизации риска передачи ВИЧ их детям во время беременности, родов и в послеродовой период.

Тестирование на ВИЧ должно быть добровольным и проводиться без принуждения. Женщина должна дать письменное согласие на тестирование и иметь право отказаться от него. Тестирование должно сопровождаться обязательным консультированием.

Первичная оценка для выявления ВИЧ-статуса должна включать:

- дотестовое консультирование;
- исследование на антитела к ВИЧ (обычно ИФА и/или экспресс-тесты²) и подтверждение положительного результата ИФА методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование, включающее рекомендации по снижению рискованного поведения независимо от результатов тестирования.

Если женщина инфицирована ВИЧ, необходимо провести дальнейшее обследование с участием специалиста по ВИЧ-инфекции для определения клинической стадии болезни и составления плана ППМР.³

Одной из основных задач дотестового консультирования — выявление потребления любых наркотиков (включая инъекционные), а также оценка риска заражения женщины от полового партнера. Употребление наркотиков и особенно зависимость от них отрицательно сказываются на течении беременности и развитии плода и требуют предоставления специализированной помощи во время беременности, родов и в послеродовой период, как матери, так и плоду/новорожденному.

Более подробно оценка симптомов наркозависимости и абстиненции описана в разделе IV.3.2 ниже.

2. Консультирование

После первичного обследования ВИЧ-инфицированную беременную женщину необходимо проконсультировать по следующим вопросам в соответствии с конкретной ситуацией:

- использование презервативов для профилактики передачи ВИЧ-инфекции и других ИППП при половых контактах;
- риск передачи ВИЧ плоду/новорожденному и способы профилактики;
- риск и польза АРВ-профилактики, являющейся частью стратегии ППМР;
- риск перинатальной передачи вирусов гепатита В и С и пути его снижения;

² Экспресс-тесты должны быть в наличии в роддомах для обследования рожениц, поступающих без данных предшествующего тестирования на ВИЧ.

³ Клиническое и лабораторное обследование описано в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

- риск перинатальной передачи сифилиса, необходимость лечения сифилиса, гонореи и хламидиоза для снижения риска передачи ВИЧ;
- влияние наркотиков на развитие плода, включая абстинентный синдром и лекарственные взаимодействия (см. раздел IV.4.2 ниже);
- направление в службы снижения вреда и лечения наркотической зависимости, включая при необходимости заместительную терапию;
- влияние способа родоразрешения на риск передачи ВИЧ, в том числе польза и риск кесарева сечения (КС);
- рекомендации по вскармливанию ребенка (см. также раздел IV.3.1 ниже).

После того, как ВИЧ-инфицированной женщине будет предоставлена полная и точная информация о вероятном риске и возможностях по предоставлению медицинской помощи, она должна принять информированное решение о сохранении или прерывании беременности. Ни при каких обстоятельствах недопустимо принуждать женщину прервать беременность.

IV. Проведение ППМР в службах дородовой помощи и в род- домах

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), открытые испытания и обсервационные исследования подтвердили эффективность АРВ-профилактики (4, 10—24) и КС как способов ППМР.

- Назначение зидовудина ВИЧ-инфицированной женщине на ранних сроках беременности и во время родов, а также ей и ребенку в послеродовой период снижает частоту вертикальной передачи ВИЧ в популяции младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, с 25,5 до 8,3% (25—27).
- Использование для лечения матери и ребенка схемы из трех препаратов, включающей ингибиторы протеазы (ИП), может снижать частоту ПМР до 0,9—1,3% (5, 28).
- Эффективность КС для ППМР подтверждена с использованием мета-анализа (28) и в РКИ (29) еще до начала широкого использования комбинированной терапии у беременных. Однако накопленные данные обсервационных исследований показали, что у женщин с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки (ВН) на фоне терапии передача ВИЧ ребенку при естественных родах происходит очень редко, поэтому рекомендации по профилактическому КС были изменены (30).
- Если принимается решение о проведении КС для профилактики передачи ВИЧ, его нужно проводить на сроке 38 недель гестации, установленном по наиболее достоверным клиническим показателям, и избегать амниоцентеза (31).

Вопрос о назначении АРВ-профилактики для ППМР необходимо решать в тесном сотрудничестве с медицинским персоналом служб дородовой помощи и специалистами по ВИЧ-инфекции. Профилактические вмешательства для беременной женщины выбирают на основании:

- показаний к АРТ;
- срока гестации на момент обращения;
- уровня медицинского учреждения (учреждение первичной медицинской помощи, специализированное учреждение);
- использования АРВ-препаратов в анамнезе
- наличия сопутствующих заболеваний или состояний;
- доступности АРВ-препаратов.

Предоставление ППМР ВИЧ-инфицированным беременным женщинам не должно зависеть от того, потребляют они наркотики или нет.

Решение о начале АРТ у беременной женщины должно основываться на классификации клинических стадий ВИЧ/СПИДа, разработанной ВОЗ, и на иммунологических критериях (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», табл. 6 и Приложение 2).

1. Возможные сценарии проведения ППМР в службах дородовой помощи и в род- домах

В большинстве случаев беременных женщин, инфицированных ВИЧ, можно отнести к одной из следующих категорий:

1. те, кто в настоящее время не нуждаются в АРТ по состоянию здоровья;
2. те, кто нуждаются или могут нуждаться в АРТ по состоянию здоровья;
3. те, кто начал АРТ до беременности;
4. те, кто не обращался в соответствующие службы до момента родов.

1.1. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья пока не нуждаются в АРТ

Таблица 1. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, пока не нуждающиеся в АРТ по состоянию здоровья

Гестационный возраст и число CD4	АРВ-профилактика во время беременности	АРВ-профилактика во время родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения	
24—28 недель	<i>Если есть возможность определить вирусную нагрузку (ВН) и она составляет $\leq 10\,000$ копий/мл и пациентка ранее не получала зидовудин.</i>				
Число CD4 >350/мкл	Зидовудин 300 мг внутрь 2 раза в сутки (32). Следить за уровнем гемоглобина.	<i>При плановом кесаревом сечении (ПКС):</i> Продолжать прием только зидовудина ^a . <i>Если самопроизвольные роды начались до намеченной даты ПКС:</i> Зидовудин 300 мг ^a каждые 3 ч до рождения ребенка + ламивудин 150 мг внутрь 2 раза в сутки + невирапин 200 мг однократно в начале родов	С невирапином во время родов (предпочтительный вариант)	<i>Мать:</i> Зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток после родов ^b <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг + ламивудин 2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^b + невирапин 2 мг/кг однократно после рождения	ПКС на 38-й неделе беременности или самопроизвольные роды ^f
			Без невирапина во время родов	<i>Мать:</i> Отменить зидовудин. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^b . Начать в первые 8 часов жизни	
<i>Если нет возможности определить ВН или ВН >10 000 копий/мл или женщина ранее получала зидовудин^g</i>					
	Зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + саквинавир/ритонавир ^c 800/100 мг внутрь 2 раза в сутки ^ж	Продолжать ту же схему до рождения ребенка	<i>Мать:</i> После родов отменить все три препарата. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^b . Начать в первые 8 часов после рождения.	Если на 36—38-й неделе ВН <1000 копий/мл, ждать самопроизвольных родов. ³ Если на 36—38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести ПКС на 38-й неделе. Если нет возможности определить ВН и соблюдение ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе. Если нет возможности определить ВН и соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов. ³	

^a Если доступен зидовудин для в/в введения, начать инфузию зидовудина за 4 ч до начала ПКС (2 мг/кг в течение первого часа, затем 1 мг/кг/ч до перерезания пуповины).

^b Зидовудин + ламивудин в родах и в течение 7 сут после родов назначают для снижения риска развития устойчивости к невирапину у матери и ребенка. Если мать не получала невирапин, отменить АРТ сразу после ПКС.

^c Если мать во время беременности получала АРВ-профилактику менее 4 недель, ребенок должен получать зидовудин 4 недели. Недоношенным новорожденным зидовудин назначают в дозе 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.

^f Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принять после консультирования о риске и преимуществах КС и естественных родов. При естественных родах, нужно избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии.

^g Если женщина ранее получала АРТ или существует риск того, что инфекция вызвана устойчивым штаммом ВИЧ, в выборе АРТ поможет исследование лекарственной устойчивости.

^e В качестве альтернативы можно использовать лопинавир/ритонавир 400/100 мг или нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки внутрь.

^ж Соблюдение режима лечения может быть проблемой из-за осложнений, связанных с беременностью.

³ Следует избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомию следует проводить только по строгим акушерским показаниям (33).

1.2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья нуждаются или могут нуждаться в АРТ

Если у беременной женщины имеются показания к проведению АРТ в связи с состоянием ее собственного здоровья, но терапию она до сих пор не получала, необходимо назначить схему высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) первого ряда. В качестве терапии первого ряда и для профилактики ПМР рекомендуется использовать комбинации, содержащие зидовудин, ламивудин и невирапин (19, 34, 35). Для поддержания здоровья АРТ у таких женщин необходимо продолжать и после родов.

Таблица 2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые нуждаются или могут нуждаться в АРТ по состоянию здоровья

Гестационный возраст и число CD4	АРВ-профилактика во время беременности и родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
Любой гестационный возраст Число CD4 <200/мкл	Зидовудин 300 мг ^а + ламивудин 150 мг + невирапин 200 мг ^б 2 раза в сутки, внутрь Примечания: Начать прием невирапина с 200 мг 1 раз в сутки, через 2 недели перейти на 200 мг 2 раза в сутки. Измерять активность печеночных ферментов до начала лечения, через 2 и 4 недели после начала лечения и затем один раз в 4 недели.	<i>Мать:</i> Продолжать лечение по той же схеме. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^в . Начать в первые 8 часов после рождения.	Если на 36—38-й неделе ВН <1000 копий/мл, целесообразно ждать самопроизвольных родов. ^г Если на 36—38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести на 38-й неделе ПКС. Если нет возможности определить ВН и соблюдение режима ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе.
Любой гестационный возраст Число CD4 200—350/мкл	Зидовудин 300 мг ^а + ламивудин 150 мг + саквинавир/ритонавир 800/100 мг ^д 2 раза в сутки внутрь	<i>Мать:</i> Решение о продолжении АРТ после родов должно быть основано на клинических и иммунологических показателях, т.к. из-за физиологических изменений во время беременности (увеличение объема циркулирующей плазмы - гемодилуция) уровень лимфоцитов CD4 может временно снижаться, восстанавливаясь после родов. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^в . Начать в первые 8 часов после рождения.	Если нет возможности определить ВН, а соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов.

^а Необходимо тщательно следить за уровнем гемоглобина. При анемии или непереносимости зидовудина последний можно заменить на тенофовир или абакавир.

^б При числе CD4 >250/мкл существенно возрастает риск гепатотоксичности невирапина (36).

^в Если мать во время беременности получала АРВ-профилактику менее 4 недель, ребенок должен получать зидовудин 4 недели. Недоношенным новорожденным зидовудин назначают в дозе 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.

^г Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принимать после консультирования о риске и преимуществах естественных родов и КС. При естественных родах необходимо избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомию следует выполнять только по строгим акушерским показаниям (33).

^д Вместо саквинавира/ритонавира можно назначить лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) или нелфинавир (1250 мг 2 раза в сутки внутрь). Если ИП недоступны, можно назначить эфавиренз, но не раньше второго триместра беременности, так как в первом триместре эфавиренз может вызывать пороки развития у плода.

1.3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности

Таблица 3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности

Гестационный возраст	АРВ-профилактика во время беременности и родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
Любой	Продолжать текущую схему АРТ, если она не содержит эфавиренза. Если схема содержит эфавиренз ^а , а женщина на первом триместре беременности, можно заменить эфавиренз на саквинавир/ритонавир 800/100 мг ^б или на абакавир; при CD4 <250/мкл, можно назначить невирапин ^в . Преимущества схем второго ряда перевешивают связанный с ними риск. Продолжать лечение по этой схеме во время беременности, родов и в дальнейшем.	<i>Мать:</i> Продолжать лечение по той же схеме после родов. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток. Начать в первые 8 часов после рождения. Для недоношенных доза зидовудина составляет 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.	Если на 36—38-й неделе ВН <1000 копий/мл, целесообразно ждать спонтанных родов. ^г Если на 36—38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести на 38-й неделе ПКС. Если ВН определить невозможно, а соблюдение режима ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе. Если ВН определить невозможно, а соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов. ^г

^а Описаны единичные случаи дефектов нервной трубки у плода при приеме эфавиренза в первом триместре беременности. Хотя важно прекратить прием эфавиренза до момента зачатия, решение о его замене другим АРВ-препаратом необходимо тщательно обдумать. Формирование нервной трубки у плода заканчивается к шестой неделе гестации, а замена препарата может привести к повышению ВН. Во многих клиниках Западной Европы специалисты по ВИЧ-инфекции продолжают лечение по схемам с эфавирензом, если женщина первый раз обратилась в службу дородовой помощи на восьмой неделе беременности или позже. Если принимается решение отменить эфавиренз, не прерывайте лечение по схеме, содержащей эфавиренз, не заменив его на другой АРВ-препарат, для того чтобы предупредить риск развития устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

^б Вместо саквинавира/ритонавира можно назначить лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг) или нелфинавир (1250 мг) внутрь 2 раза в сутки.

^в При CD4 >250/мкл существенно повышается риск гепатотоксичности невирапина (36); дозы см. в табл. 2 выше.

^г Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принимать после консультирования о риске и преимуществах естественных родов и КС. При естественных родах пути следует избегать инвазивных процедур, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомия должна выполняться только по строгим акушерским показаниям (33).

1.4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов

Роженицы, не получавшие дородовой помощи, нередко принадлежат к уязвимым группам населения, таким как ПИН или работники коммерческого секса. В связи с высоким риском ВИЧ-инфекции у таких рожениц очень важно оценить их ВИЧ-статус. В этих случаях женщинам предлагают пройти экспресс-тестирование, и при положительном результате, подтвержденном иммуноблоттингом, назначают АРВ-препараты для ППМР.

Таблица 4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, впервые обратившиеся к моменту родов (не получали АРТ во время беременности)

Время поступления в клинику	АРВ-профилактика во время родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
В процессе родов	Зидовудин 300 мг каждые 3 ч до рождения ребенка + ламивудин 150 мг в начале родов и затем каждые 12 ч до рождения ребенка + невирапин 200 мг однократно в начале родов	<i>Мать:</i> зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток после родов ^а . <i>Ребенок:</i> ^б зидовудин (сироп) ^в 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + ламивудин 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + невирапин 2 мг/кг однократно; начать в течение 48—72 ч после рождения ^г	Естественные роды ^д . Избегать инвазивных акушерских процедур, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии.

^а Дальнейшая тактика АРТ и ведение женщин, у которых ВИЧ-инфекция выявлена во время родов, будет зависеть от числа CD4, ВН и результатов клинического обследования, которое нужно провести как можно раньше после родов.

^б Если мать получала профилактику зидовудином и ламивудином в родах, ребенку нужно дать зидовудин и ламивудин между 8—12 ч после рождения, а если мать не получала АРВ-профилактику во время родов, то как можно раньше после рождения.

^в Для недоношенных новорожденных доза зидовудина составляет 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.

^г Если мать не получала невирапин или от приема невирапина до рождения ребенка прошло менее двух часов, одну дозу невирапина необходимо дать ребенку сразу же после рождения и вторую дозу - в возрасте 72 ч.

^д Если нет активной родовой деятельности и плодные оболочки целы, можно предложить КС.

1.5. ППМР у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с активным туберкулезом

У ВИЧ-инфицированной беременной женщины с активным туберкулезом (ТБ) в первую очередь необходимо лечить ТБ (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

- Большинство противотуберкулезных препаратов первого ряда безопасны при использовании во время беременности, за исключением стрептомицина, который ототоксичен для плода.
- Если лечение ТБ длительное, а пациентке необходима АРВ-профилактика ПМР, она проводится на фоне лечения ТБ.
- Схемы АРТ, содержащие невирапин или неусиленные ИП, не должны назначаться вместе с рифампицином из-за лекарственных взаимодействий (37—41).
- Если ВИЧ-инфицированная беременная женщина получает рифампицин, то для ППМР рекомендуется использовать схему зидовудин + ламивудин + саквинавир/ритонавир (дозы см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»). Необходимо внимательно следить за активностью печеночных ферментов. В отсутствие саквинавира/ритонавира можно назначить абакавир. Однако использование абакавира у беременных требует дальнейших исследований.
- Зидовудин/ламивудин/абакавир выпускаются в виде комбинации с фиксированной дозировкой (три препарата в одной таблетке). Схемы из трех нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) менее эффективны, чем схемы с ННИОТ и усиленными ИП (42).
- Если вместо рифампицина используется рифабутин, схемы АРТ для ППМР остаются такими же, как описаны выше. Уровни рифабутина могут повышаться на фоне лопинавира/ритонавира, поэтому иногда требуется снижать дозу рифабутина (37).

2. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики

У беременных, потребляющих наркотики, повышен риск осложнений. При ведении таких женщин необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия наркотической зависимости для беременности, плода и их собственного здоровья (табл. 6 ниже) (43). Следовательно, основная задача — стабилизировать потребление нелегальных наркотиков или сократить их потребление до минимально возможного уровня.

2.1. Организация помощи

Для эффективного ведения ВИЧ-инфицированных беременных ПИН важно привлечь их в службы медицинской помощи на самых ранних сроках беременности и обеспечить доступ к необходимым им службам на протяжении всей беременности. Основой стратегии является комплексный подход, главную роль в котором играют службы дородовой помощи, родовспоможения и послеродовой помощи. С этими службами должны сотрудничать:

- службы снижения вреда от наркотиков, которые направляют беременных ПИН в службы дородовой помощи;
- специалисты по лечению наркозависимости (на протяжении всей беременности);
- службы по лечению ВИЧ/СПИДа;
- службы психологической и социальной поддержки.

2.2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных женщин

Нередко пациентки скрывают, что они употребляют нелегальные наркотики. У женщин, признающих факт употребления наркотиков, и у женщин, которые отрицают это, но имеют следы от инъекций или подозрительные симптомы, необходимо провести дополнительное обследование.

Женщины, употребляющие наркотики, нередко страдают зависимостью сразу от нескольких психоактивных веществ (никотина, алкоголя, марихуаны, опиатов, кокаина, «экстази», других амфетаминов, бензодиазепинов) (44). Иногда признаки/симптомы употребления психоактивных веществ и абстинентного синдрома выявить трудно. Важно также дифференцировать клинические признаки беременности и симптомы осложнений беременности от симптомов употребления наркотиков и абстинентного синдрома.

Таблица 5. Признаки/симптомы абстинентного синдрома у беременных женщин в зависимости от конкретного психоактивного вещества

Вещество	Признаки/симптомы
Алкоголь	Возбуждение, тремор, нарушения сна, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, мидриаз, судорожные припадки
Дельта-9-тетрагидроканнабинол (конопля: марихуана, гашиш)	Беспокойство, раздражительность, умеренное возбуждение, бессонница, тошнота, спазмы
Табак (напр., в сигаретах)	Раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, трудности при выполнении заданий, тревога, чувство голода, прибавка в весе, нарушения сна, тяга к курению, сонливость
Транквилизаторы и снотворные: алпразолам, барбитураты, хлордиазепоксид, диазепам, флуразепам, глутетимид, мепробамат, метаквалон и др.	Тремор, бессонница, учащенное моргание, возбуждение, интоксикационный психоз, судорожные припадки, тревога, беспокойство, мышечные спазмы, нарушения сна, повышение артериального давления, лихорадка, потеря аппетита
Психостимуляторы: метамфетамины, кокаин, метилфенидат, фенметразин, диметилтриптамин, фенциклидин	Боль в мышцах, боль в животе, чувство голода, длительный сон, суицидальные мысли, брадикардия, тяга к препарату, депрессия
Опиаты: кодеин/оксикодон, героин, гидроморфон, трипеленамин	Гриппоподобный синдром, возбуждение, мидриаз, спазмы в животе, бессонница, тревога, тяга к препарату, тахикардия, повышение артериального давления

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

Не все женщины, употребляющие наркотики, страдают наркотической зависимостью. Поскольку наркозависимость влияет на стратегию ведения пациентки, очень важно выявить и оценить ее. Персонал службы дородовой помощи может легко и быстро провести предварительную оценку зависимости с помощью опросника, составленного по списку симптомов психических расстройств из МКБ-10 (см. Приложение 3 к Протоколу 5, «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»). Существуют и другие проверенные стандартизованные методы выявления и оценки наркозависимости, в том числе Индекс тяжести зависимости (ASI) [Европейская версия 6 (EuroASI6) представлена в Приложении 1 Протокола 5] (44). Однако дальнейшая оценка тяжести наркозависимости и составление плана лечения должна проводиться наркологом или в тесном сотрудничестве с ним.

2.3. Воздействие психоактивных веществ и абстинентный синдром во время беременности

Симптомы абстиненции перечислены в табл. 5, а влияние психоактивных веществ на течение беременности, плод и новорожденного описано в табл. 6.

Таблица 6. Влияние психоактивных веществ на плод, новорожденного и исход беременности

Вещество	Влияние
Алкоголь	Самопроизвольный аборт, микроцефалия, задержка роста, нарушения со стороны ЦНС, включая задержку психического развития и поведенческие нарушения, черепно-лицевые аномалии (срастание век в углах глаз, гипоплазия верхней губы, гипоплазия верхней челюсти).
Табак (напр., в сигаретах)	Не вызывает пороков развития, внутриутробная задержка роста (дефицит массы тела при рождении меньше 200 г), преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты.
Дельта-9-тетрагидроканнабинол (конопля: марихуана, гашиш)	Не вызывает пороков развития, роды за 0,8 недель до срока, соответственно меньшая масса тела при рождении, небольшие поведенческие нарушения.
Психостимуляторы: препараты для лечения ожирения, метамфетамин, кокаин, метилфенидат, фенметразин	Самопроизвольный аборт, гиперактивность плода, пороки развития (пороки сердца, атрезия желчных путей), поведенческие нарушения, аномалии мочевых путей, асимметричная форма задержки развития, преждевременная отслойка плаценты, инфаркт и другие поражения головного мозга, внутриутробная гибель плода, некротический энтероколит у новорожденного.
Наркотики: кодеин, героин, гидроморфон, меперидин, морфин, опиум, пентазонин, трипеленамин	Внутриутробная задержка развития без пороков развития, абстинентный синдром у плода с повышением его активности, угнетение дыхания, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, примесь мекония в околоплодных водах, перинатальная смерть.

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

2.4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости

Консультирование — обязательная часть медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным, страдающим наркотической зависимостью. Оно должно включать обсуждение всех вопросов, упомянутых в разделе IV.1. Особенно необходимо подчеркнуть следующее:

- вред наркотиков для плода и новорожденного;
- польза заместительной терапии опиоидами (ЗТО) для здоровья матери и плода;
- риск стресса у плода в случае неконтролируемых попыток воздержания от наркотиков без медицинской и психологической поддержки;⁴
- влияние беременности на поддерживаемую дозу опиоидов при заместительной терапии и вероятная необходимость в ее повышении;⁵

⁴ Важно объяснить женщине, что плод также будет страдать от абстиненции.

⁵ Чтобы пациентка не возражала против повышения дозы, нужно объяснить ей, что у ребенка это не вызовет зависимости.

- взаимодействия между заместителями опиоидов и АРВ-препаратами для ППМР;
- соблюдение режима ЗТО и АРТ.

2.5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности

Если беременная женщина употребляет опиоиды и у нее определяются критерии зависимости (см. Приложение 4 к протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»), необходимо провести консультирование по вопросам риска и пользы ЗТО, а также получить согласие на лечение и соблюдение назначений (44, 46, 47). Препараты для лечения наркозависимости от психоактивных веществ у беременных женщин перечислены в Приложении 1 данного протокола.

2.5.1. Заместительная терапия метадон

В настоящее время метадон рекомендуется в качестве основного препарата для ЗТО у беременных с опиоидной зависимостью. ЗТО предупреждает рецидивы использования нелегальных наркотиков, предотвращает симптомы абстиненции и уменьшает риск осложнений беременности (44, 46). Она должна сочетаться с дородовой помощью и психосоциальным консультированием (группы поддержки, социальная поддержка, управление неожиданными ситуациями, обучение поведенческим навыкам, мотивационная и семейная поведенческая психотерапия).

Факты показывают, что воздержание от наркотиков у беременных с опиоидной зависимостью (включая тех, кто получает метадон) повышает риск внутриутробной гибели плода даже при самых благоприятных в остальных условиях (46). Доказано, что заместительная терапия метадон в сочетании с дородовой помощью улучшает развитие плода, в то время как продолжение употребления героина во время беременности может привести к гибели ребенка (46).

Таблица 7. Преимущества и недостатки заместительной терапии метадон у беременных женщин

Преимущества	Недостатки
<p>Позволяет избежать вредного воздействия на плод примесей, содержащихся в наркотиках. По имеющимся данным, чистый героин и метадон не вызывают пороков развития плода.</p> <p>Прием известной дозы на регулярной основе.</p> <p>Позволяет избежать периодов воздержания от наркотиков, которые на ранних сроках беременности могут привести к выкидышу, а на поздних — к внутриутробной задержке развития плода и мертворождению.</p> <p>Снижение риска преждевременных родов.</p> <p>Снижение риска внутриутробной задержки развития.</p> <p>Повышение регулярности дородового наблюдения</p>	<p>Абстинентный синдром у новорожденного протекает тяжелее и дольше, чем у детей, матери которых не получали лечения опиоидной зависимости.</p> <p>Удлинение периода госпитализации и лечения новорожденного.</p> <p>Увеличение потери веса у новорожденного.</p> <p>Снижение потребности ребенка в еде.</p>

Источник: Brown et al., 1998 (46).

Метадон — препарат длительного действия, который при назначении в адекватных дозах обеспечивает относительно благоприятные условия для развития плода. У беременных лечение метадон необходимо начинать как можно раньше. Начало лечения в первом триместре беременности оптимально как для матери, так и для ребенка, и ассоциируется с более высокой массой тела новорожденного.

Дозы

Дозу метадона всегда необходимо подбирать индивидуально; она должна быть достаточной для устранения субъективных и объективных симптомов абстиненции и уменьшения тяги к наркотику. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Дозы менее 60 мг/сут неэффективны; назначение низких доз у беременных пациенток часто приводит к повышению потребления незаконных наркотиков, а также к отказу от

заместительной терапии (46). У небольшого числа пациенток, получающих метадон, из-за особенностей обмена веществ или приема некоторых препаратов метаболизм метадона в печени ускоряется. Это может потребовать назначения доз, превышающих 120 мг/сут.

Снижение дозы (детоксикация)

Как только состояние пациентки, получающей метадон, стабилизируется, необходимо обсудить с ней, готова ли она к постепенному снижению дозы и прекращению заместительной терапии перед родами, или же поддерживающую терапию следует продолжать. Снижать дозу можно только в том случае, если беременность протекает без осложнений и достигла второго триместра. Снижение дозы на 2,5—5 мг в неделю считается безопасным (46). Необходимо сделать все возможное, чтобы не допустить симптомов абстиненции, так как они вызывают выраженный дистресс у плода.

Повышение дозы

На поздних сроках беременности может потребоваться повышение дозы метадона или деление дозы пополам (приемом утром и вечером), чтобы не допустить низких концентраций метадона в крови вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, повышения связывания метадона белками плазмы и усиления почечного кровотока. Иногда дозу метадона приходится повышать на 5—10 мг, для того чтобы избежать абстиненции и рецидивов потребления наркотиков. Необходимо отметить, что назначение схемы для ППМР, содержащей невирапин или эфавиренз, требует повышения дозы метадона.

Взаимодействия между метадоном и АРВ-препаратами

У беременных женщин взаимодействия между метадоном и АРВ-препаратами такие же, как у других пациентов (см. раздел о лекарственных взаимодействиях в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»). Если в составе схемы для ППМР беременная получает ННИОТ (невирапин или эфавиренз), дозу метадона необходимо повысить, так как ННИОТ существенно снижают концентрацию метадона, что может вызывать симптомы абстиненции.

При исследовании серии случаев показано, что у пациенток, длительно получавших метадон, с началом приема невирапина для устранения абстиненции ежедневную дозу метадона приходилось повышать на 50—100%. Абстинентный синдром обычно развивался на 4—8-е сутки после начала приема невирапина (46).

Метадон существенно повышает концентрацию зидовудина (до 43%), что увеличивает риск побочных эффектов. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентками.

Саквинавир/ритонавир немного снижает уровень метадона; изменение дозы не требуется, однако за пациенткой необходимо наблюдать.

2.5.2. Заместительная терапия бупренорфином

Поскольку бупренорфин относится к категории С в классификации безопасности лекарственных препаратов, применять его у беременных нужно с осторожностью⁶ (49—51). Хотя в исследованиях не обнаружено вредного воздействия бупренорфина на плод, ре-

⁶ Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), принадлежность препарата к классу С означает, что в исследованиях на животных обнаружено вредное влияние препарата на плод (тератогенное, эмбриотоксическое или другое), а контролируемых исследований у женщин и у животных не проводилось (48).

комендовать этот препарат беременным и кормящим женщинам не следует. Назначение бупренорфина можно рассматривать в случаях, когда преимущества от его использования превышают риск для плода (52); например, если метадон недоступен, или пациентка его не переносит. Пациентку следует предупредить о риске, связанном с использованием бупренорфина. Этот препарат необходимо назначать на индивидуальной основе и соблюдая осторожность, как беременным женщинам, так и женщинам, которые могут забеременеть. Отдельные сообщения из Европы и Австралии свидетельствуют о том, что при приеме бупренорфина в дозах от 0,4 до 24 мг/сут беременность обычно протекает нормально (50).

2.6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в момент родов и не получавших дородовой помощи

Большинство беременных, употребляющих наркотики, не обращаются за дородовой помощью и поступают в роддом непосредственно перед родами или в родах. В этих случаях необходимо, чтобы персонал роддомов быть готов предпринять следующие действия:

- оценить наркотическую зависимость (см. Приложение 1 к Протоколу 5 «*ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь*») и сообщить результаты оценки неонатологу;
- провести экспресс-тест на ВИЧ, если ВИЧ-статус роженицы неизвестен или во время беременности был отрицательным;
- назначить лечение абстинентного синдрома;
- начать ЗТО, если это необходимо;
- провести консультирование о влиянии наркотиков на исход беременности и на новорожденного, а также на выбор лечения.

ППМР у ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью должна проводиться по тем же правилам, что и у остальных женщин (схемы для ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших АРВ-профилактики во время беременности, представлены в табл. 4 выше). Женщины, страдающие зависимостью от опиоидов, которым назначают АРВ-препараты в начале родов или при поступлении в роддом, необходимы достаточные дозы метадона для предупреждения абстиненции.

2.6.1. Обезболивание⁷

Обезболивание требует особого внимания во время родов и в послеродовом периоде, особенно после КС. У женщин с зависимостью от опиоидов его проводят так же, как у остальных беременных и рожениц. Для устранения боли могут потребоваться более высокие дозы анальгетиков (53).

Если возможно, эпидуральную анестезию необходимо провести на самом раннем этапе родов; ее можно повторить в раннем послеродовом периоде, особенно после КС.

3. Ведение женщин в послеродовом периоде

Схемы медикаментозной ППМР для послеродового периода представлены в табл. 1—4 выше. До выписки из роддома необходимо провести консультирование по методам вскармливания ребенка и контрацепции у всех ВИЧ-инфицированных женщин.

⁷ Подробнее об обезболивании у ПИН см. Протокол 5 «*ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь*», раздел «Тактика при острой и хронической боли».

3.1. Консультирование по вскармливанию

Даже если проводится перинатальная АРВ-профилактика, у ребенка сохраняется значительный риск заражения ВИЧ-инфекцией при грудном вскармливании. Согласно исследованиям, передача ВИЧ при грудном вскармливании составляет у детей из группы риска 14% (54—56). ВОЗ рекомендует ВИЧ-инфицированным женщинам полностью отказаться от кормления грудью, если искусственное вскармливание удовлетворяет следующим условиям: приемлемость, осуществимость, финансовая доступность, стабильность и безопасность (определения см. в Приложении 2). В остальных случаях рекомендуется в течение первых месяцев жизни кормить ребенка исключительно грудью, а затем, как только появится возможность соблюдения вышеперечисленных условий, перейти на искусственное вскармливание. Имеются данные о том, что при исключительно грудном вскармливании в первые три месяца после рождения риск передачи ВИЧ меньше, чем при смешанном вскармливании, поэтому использовать последнее не рекомендуется (57, 58).

При консультировании по вскармливанию необходимо особое внимание уделить риску передачи ВИЧ при кормлении грудью и рекомендациям по переходу на искусственное вскармливание. Также необходимо подчеркнуть, что при искусственном вскармливании ребенка не следует прикладывать груди, и объяснить, как правильно готовить и давать ребенку молочную смесь. В течение двух недель после родов женщина должна прийти на прием в детскую поликлинику для того, чтобы можно было проверить, правильно ли она кормит ребенка, и помочь устранить возможные проблемы.

3.2. Консультирование по послеродовой контрацепции

Использование презервативов остается предпочтительным методом предупреждения нежелательной беременности и профилактики передачи ВИЧ. Нельзя рекомендовать метод лактационной аменореи в качестве метода контрацепции, поскольку не рекомендуется грудное вскармливание. (Подробнее см. Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИДом», раздел «Метод лактационной аменореи»).

4. Ведение новорожденных в роддоме

4.1. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

Первый раз ПЦР на ДНК ВИЧ необходимо провести в течение 48 ч после рождения. Пуповинная кровь для исследования непригодна из-за возможного содержания в ней материнской крови. Положительный результат означает, что, скорее всего, ребенок инфицирован ВИЧ. Второе исследование на ДНК ВИЧ проводят на 6—8-й неделе жизни ребенка независимо от результата первого исследования. Если ПЦР недоступна, рекомендуется провести исследование на антитела к ВИЧ в возрасте 15—18 месяцев с последующим подтверждением результата в иммуноблоттинге.

Параллельно с обследованием ребенка на ВИЧ-инфекцию необходимо провести консультирование с теми, кто ухаживает за ним, объяснить результаты тестирования и необходимость дополнительного исследования для окончательного уточнения ВИЧ-статуса ребенка.

Алгоритм 1 для диагностики ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста приведен в протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», раздел «Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции».

4.2. Ведение новорожденных с наркотической зависимостью и абстинентным синдромом

4.2.1. Клиническое обследование

Абстинентный синдром наблюдается у 50—80% новорожденных, которые подвергались воздействию опиоидов внутриутробно (обычно в первые 24—72 часа жизни). Однако тяжелые симптомы, требующие медикаментозного лечения, наблюдаются только у 5—20% этих детей (59). Абстинентный синдром у новорожденных, матери которых получали бупренорфин, особенно выражен на 3—4-е сутки и продолжается 5—7 суток. Метадоновый абстинентный синдром обычно длится не более 4 суток (60).

Симптомы абстинентного синдрома у новорожденных различаются по тяжести и продолжительности и включают:

- тремор, мышечный гипертонус, беспокойство, нарушения сна, продолжительный плач, гиперрефлексию;
- частые срыгивания, рвоту, диарею;
- тахипноэ;
- малые симптомы: лихорадка, чихание, потливость, заложенность носа, зевание.

У новорожденного с симптомами абстиненции, мать которого употребляла наркотики или подозревается в их употреблении, тяжесть абстинентного синдрома необходимо оценивать каждые 4 часа. Оценку тяжести нужно проводить по одной и той же системе (см. Приложение 3 по оценке тяжести признаков и симптомов абстинентного синдрома у новорожденных в баллах). На основании этой оценки подбирают дозы препаратов для лечения абстинентного синдрома (см. табл. 8 ниже).

4.2.2. Лечение абстинентного синдрома у новорожденных

Основная цель лечения абстинентного синдрома у новорожденного (51) — обеспечить ему покой, полноценный сон и питание; лечение не приводит к устранению всех симптомов. Лечение проводится поэтапно.

- Первый этап — поддерживающая терапия: спокойная обстановка (тихое помещение, неяркое освещение, тугое пеленание, укачивание на руках или в кроватке, соска-пустышка), частое кормление малыми порциями (по требованию), отсутствие резких перемен в окружающей обстановке. Если симптомы усиливаются, переходят ко второму этапу.
- Второй этап — медикаментозное лечение. Препарат выбора — раствор фенobarбитала. Если этот препарат не дает эффекта или развиваются судороги, вместо него назначают раствор морфина. Лечебные дозы препаратов варьируют в зависимости от балльной оценки абстинентного синдрома (см. табл. 8 ниже и Приложение 3). Иногда может наблюдаться очень сильная рвота; в этом случае необходимо временно заменить назначенный препарат хлорпромазином (2—3 мг/кг/сут 3—4 раза в/м).

Таблица 8. Терапевтические дозы препаратов для лечения абстинентного синдрома у новорожденных

Тяжесть абстинентного синдрома (баллы)	Доза	
	Фенobarбитал	Морфин
8—10	6 мг/кг/сут в 3 приема	0,32 мг/кг/сут в 4 приема
11—13	8 мг/кг/сут в 3 приема	0,48 мг/кг/сут в 4 приема
14—16	10 мг/кг/сут в 3 приема	0,64 мг/кг/сут в 4 приема
17+	12 мг/кг/сут в 3 приема	0,80 мг/кг/сут в 4 приема

Источник: Finnegan et al., 1975 (51)

Взаимодействия между АРВ-препаратами, которые назначают новорожденным как часть ППМР, и препаратами для лечения абстинентного синдрома новорожденных пока не изучены.

4.3. Иммунизация

В странах, где заболеваемость ТБ превышает 20 случаев на 100 000 населения (61), всех детей, подвергавшихся воздействию ВИЧ внутриутробно и не имеющих симптомов ВИЧ-инфекции, необходимо вакцинировать против ТБ (вакцина БЦЖ) в роддоме по тому же графику, как и других новорожденных.

В странах с низкой распространенностью ТБ у ВИЧ-инфицированных детей вакцинация против ТБ не проводится, независимо от клинической стадии инфекции и выраженности иммунодефицита. Другие прививки проводят в соответствии с национальной программой иммунизации. Рекомендации по вакцинации см. в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

5. Направление для получения дальнейшей помощи

ВИЧ-инфицированные женщины, новорожденные и их семьи должны получать постоянную многопрофильную помощь, включая:

- педиатрическую помощь новорожденному, в том числе ВААРТ для профилактики оппортунистических инфекций на первом году жизни (по показаниям);
- послеродовую контрацепцию для матери;
- лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе;
- лечение наркотической зависимости и помощь в рамках программ по снижению вреда от наркотиков.

Для обеспечения соответствующего наблюдения и предоставления дальнейшей помощи в роддоме должна быть составлена подробная выписка с данными, касающимися АРТ у матери и ребенка. Эту выписку следует передать лечащему врачу пациентки и новорожденного (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» и в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Данные, которые должны быть собраны в соответствии с предлагаемым минимальным перечнем, имеют большое значение для разработки основных индикаторов доступности и эффективности услуг по ППМР. Такие индикаторы помогут организаторам здравоохранения в принятии решений, касающихся мер, необходимых для укрепления и расширения соответствующих служб для того, чтобы сделать их доступными всем женщинам, которые в них нуждаются.

Следующие данные должны собираться в каждом медицинском учреждении на регулярной основе (напр., раз в месяц, квартал или полугодие).

В службах дородовой помощи:

- число беременных;
- число беременных, прошедших тестирование на ВИЧ;
- число беременных с положительным результатом тестирования на ВИЧ;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, которым был произведен медицинский аборт;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРВ-профилактику во время беременности;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и страдающих опиоидной зависимостью;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получающих ЗТО;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получающих ЗТО и АРВ-профилактику.

В роддоме:

- число поступивших ВИЧ-инфицированных беременных;
- число поступивших беременных, не прошедших тестирования на ВИЧ во время беременности;
 - ◊ у скольких из них проведено экспресс-тестирование на ВИЧ;
 - у скольких из них получен положительный результат;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, не получавших во время беременности АРВ-профилактику;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРВ-профилактику во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и имеющих опиоидную зависимость;
 - ◊ сколько из них получали ЗТО во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, родивших естественным путем;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, у которых выполнено кесарево сечение;
- число новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей;
 - ◊ сколько из них получали АРВ-профилактику;
 - ◊ сколько из них получали искусственное вскармливание;
 - ◊ сколько из них получали исключительно грудное вскармливание;
- число ВИЧ-инфицированных новорожденных, которые родились от ВИЧ-инфицированных матерей и которым диагноз был поставлен методом ПЦР;
- число новорожденных, рожденных матерями с опиоидной зависимостью;
- число новорожденных, получавших лечение абстинентного синдрома.

Приложение 1. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных

Таблица 9. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных

Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Примечания
<i>Опиоидная зависимость</i>			
Клонидин	0,1—0,2 мг каждые 4—6 часов, наблюдать на предмет абстинентного синдрома	Артериальная гипотония, сонливость	Более эффективен при соматических, чем при психических симптомах; требуются дополнительные препараты
Налтрексон	50 мг/сут, либо по 100 мг в понедельник и среду и 150 мг в пятницу	Боль в животе, повышение активности печеночных ферментов у пациентов старше 40 лет	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; назначать не раньше, чем через неделю после последнего употребления опиоидов
Бупренорфин	Начинать с 2—4 мг, в первые сутки дозу можно повысить до 8 мг; во вторые сутки в зависимости от симптомов дозу можно повысить до 16 мг/сут; затем дозу можно повышать на 8 мг через день; обычно более эффективна доза >60 мг/сут	Легкий абстинентный синдром, запор, сонливость	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; применяется только в условиях клиники; назначать не раньше, чем через 24 часа после последнего употребления опиоидов
Метадон	Дозы >60 мг обычно более эффективны	Сонливость, запор, снижение полового влечения, отек лодыжек	Заместительная терапия опиоидной зависимости; применяется только в рамках лицензированных программ наркологического лечения
<i>Никотиновая зависимость</i>			
Пластыри с никотином	4 недели по 21 мг/сут, затем 2 недели по 14 мг/сут, затем 2 недели по 7 мг/сут (Никодерм CQ); или 15 мг/16 ч (Никотрол) в течение 8 недель	Ограниченное раздражение кожи, бессонница	У выкуривающих <10 сигарет в сутки дозу снижают; место для наклеивания пластыря меняют ежедневно
Жевательная резинка с никотином	Для выкуривающих <25 сигарет в день — 2 мг, для выкуривающих ≥25 сигарет в день — 4 мг	Боль во рту, боль при жевании, икота, диспепсия	Жевать резинку по часам (каждые 1—2 ч), а не по необходимости; не есть и не пить и за 15 минут до и во время жевания резинки
Бупропион (амфепбутамон) с замедленным высвобождением	Начинать со 150 мг утром в течение 3 суток за 1 неделю до отказа от курения; затем принимать по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7—12 недель; лечение можно продолжать до 6 месяцев	Бессонница и сухость во рту; противопоказан при судорожных припадках, расстройствах пищевого поведения или черепно-мозговой травме в анамнезе; препарат нельзя назначать больным, принимавшим в последние 15 дней ингибиторы моноаминоксидазы; по классификации безопасности препаратов для беременных препарат относится к классу В ^a	По рецепту; вариант для тех пациентов, которые отказываются от заместительной терапии никотином
<i>Алкогольный абстинентный синдром</i>			
Хлордиазепоксид	Разовая доза 25—100 мг	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания	Большой период полувыведения; можно дать ударную дозу для уменьшения симптомов, а затем препарат отменить

Таблица 9. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных

Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Примечания
Диазепам	Разовая доза 15—60 мг	Такие же как у хлордиазепоксида	Короткий период полувыведения, нет активных метаболитов и зависимости от функции печени; обычно требуется прием каждые 4—6 часов
Карбамазепин	Ударная доза 400 мг, затем по 200 мг 3 раза в сутки, отменять постепенно в течение 5 суток	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания, тошнота и рвота, угнетение кроветворения	Эффективен при абстинентном синдроме умеренной тяжести; эффективность при тяжелом абстинентном синдроме изучена недостаточно
Алкогольная зависимость			
Дисульфирам	250—500 мг ежедневно или через день	Гепатит, неврит, периферическая нейропатия, дисульфирамовая реакция при употреблении алкоголя	Эффективность повышается при контроле за соблюдением назначений; может быть также эффективен при кокаиновой зависимости
Налтрексон	Те же, как при опиоидной зависимости	Те же, как при опиоидной зависимости	Исключить скрываемую опиоидную зависимость, чтобы избежать усиления абстинентного синдрома; противопоказан пациенткам, у которых планируется операция, и пациенткам, которые нуждаются в обезболивании наркотическими анальгетиками

^a Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) (48), принадлежность препарата к классу В означает, что либо в исследованиях на животных вредное влияние препарата на плод не обнаружено, но адекватных и контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, либо у животных обнаружено вредное влияние на плод, однако адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не выявили риска для плода ни в одном триместре беременности.

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

Приложение 2. Определение приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания

Эти термины следует использовать в качестве основы. Они нуждаются в адаптации в зависимости от местных условий и проводимых исследований.

Приемлемость. У матери нет никаких препятствий к искусственному вскармливанию, связанных с культурными традициями или социальными условиями, или вызванных страхом стигматизации или дискриминации. Приемлемость означает, что либо женщина не испытывает социального или культурного давления, направленного против использования искусственного вскармливания, и ее решение об искусственном вскармливании поддерживается семьей и окружающими, либо она сможет противостоять давлению семьи и друзей, настаивающих на кормлении грудью, и справиться со стигмой в связи с искусственным вскармливанием.

Осуществимость. У матери (и ее семьи) достаточно времени, знаний, навыков и других условий для приготовления молочной смеси и кормления ребенка до 12 раз в сутки. Мать способна понять инструкции по приготовлению смеси и выполнять их; у нее есть поддержка со стороны близких, что позволит ей правильно готовить смесь и кормить ребенка днем и ночью с учетом того, что ей придется отвлекаться от приготовления еды для семьи и другой работы по дому.

Финансовая доступность. Мать (и ее семья) при поддержке общественных организаций или системы здравоохранения (если необходимо) способны оплачивать расходы, связанные с покупкой, приготовлением и использованием заменителей грудного молока, а также все другие расходы, связанные с искусственным вскармливанием (топливо, чистая вода, мыло, другие принадлежности), не нанося ущерба здоровью и питанию семьи. Понятие финансовой доступности также распространяется на доступность (в случае необходимости) медицинской помощи при диарее у ребенка и затраты на такое лечение.

Стабильность. Постоянное и непрерывное снабжение и надежная система распределения всех ингредиентов и продуктов, необходимых для искусственного вскармливания; они должны быть доступны на протяжении всего времени, пока ребенок в них нуждается, — до годовалого возраста и старше. Это означает низкую вероятность того, что смесь нельзя будет найти или она окажется не по средствам. Кроме того, непрерывность означает, что другое лицо всегда сможет приготовить смесь и накормить ребенка в отсутствие матери.

Безопасность. Смесь для искусственного питания готовится правильно с соблюдением гигиенических норм и правильно хранится; ребенок получает ее в достаточных количествах с соблюдением гигиенических требований (мытьё рук и чистая бутылочка, или, что лучше, чашка). Безопасность означает, что мать или другой человек, ухаживающий за ребенком:

- имеет доступ к надежному источнику безопасной воды (из водопровода или другого надежного источника);
- готовит смесь, полноценную по составу и не содержащую возбудителей инфекций;

- имеет возможность тщательно мыть руки и посуду с мылом и регулярно кипятить принадлежности, используемые для кормления ребенка, для обеспечения их стерильности;
- имеет возможность кипятить воду для приготовления смеси при каждом кормлении ребенка;
- имеет возможность хранить сухую смесь в чистом, закрытом контейнере, защищенном от насекомых, грызунов и других животных.

Источник: адаптировано из WHO, 2003 (57).

Если эти условия не соблюдаются, в первые месяцы жизни ребенка рекомендуется кормить только грудным молоком и при первой возможности перейти на искусственное вскармливание. ВИЧ-инфицированной матери необходимо помочь сделать правильный выбор, наилучшим образом соответствующий условиям ее жизни, и затем осуществить принятое решение. Следует проконсультировать женщину о риске и преимуществах каждого из методов вскармливания с учетом местных условий. Какой бы метод вскармливания ни выбрала женщина, необходимо помогать ей кормить ребенка правильно и безопасно. Хотя в Европейском регионе ВОЗ использование готовых молочных смесей для многих ВИЧ-инфицированных женщин соответствует принципам приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности, некоторые женщины в зависимости от личных обстоятельств могут выбрать другие методы.

Приложение 3. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах

Таблица 10. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах

Признак или симптом	Баллы
Нарушения со стороны ЦНС	
Пронзительный плач	2
Продолжительный пронзительный плач	3
Сон <1 часа после кормления	3
Сон <2 часов после кормления	2
Сон <3 часов после кормления	1
Повышенный рефлекс Моро	2
Резко повышенный рефлекс Моро	3
Легкий тремор при возбуждении	1
Умеренный и сильный тремор при возбуждении	2
Легкий тремор в состоянии покоя	3
Умеренный и сильный тремор в состоянии покоя	4
Гипертонус мышц	2
Экскориации (специфические области)	1
Миоклонии	3
Генерализованные судороги	5
Метаболические, вазомоторные, дыхательные нарушения	
Потливость	1
Лихорадка 37,2—38,2°C	1
Лихорадка 38,4°C и выше	2
Частое зевание (>3—4 раз)	1
Мраморный рисунок кожи	1
Заложенность носа	1
Чихание >3—4 раз	1
Раздувание крыльев носа	2
Частота дыхания >60 в мин	1
Частота дыхания >60 в мин с втяжением податливых участков грудной клетки	2
Желудочно-кишечные нарушения	
Чрезмерно жадное сосание	1
Вялое сосание при кормлении, быстрое насыщение	2
Частое срыгивание	2
Рвота фонтаном	3
Жидкий стул	2
Водянистый стул	3

Источник: Finnegan et al., 1975 (51).

Библиография

1. De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283(9):1175—1182.
2. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm, accessed 24 July 2006).
3. *2004 report on the global AIDS epidemic*. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2004 (http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_html/GAR2004_00_en.htm, accessed 24 July 2006).
4. Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:189—198.
5. Cooper ER et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:484—494.
6. Thorne C, Newell ML. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys? *AIDS*, 2004, 18(2):344—347.
7. *Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges, Switzerland, 20—22 March 2002*. Geneva, WHO, 2003 (www.who.int/hiv/pub/mtct/en/StrategicApproachesE.pdf, accessed 7 June 2004).
8. *Strategic framework for the prevention of HIV infection in infants in Europe*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004 (www.euro.who.int/childhealthdev/manuals/manualstop, accessed 06 October 2006).
9. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. New York, United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) on HIV/AIDS, 25—27 June 2001 (http://data.unaids.org/publications/irc-pub03/aidsdeclaration_en.pdf, accessed 24 July 2006).
10. Jackson JB et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 2003, 362(9387):859—868.
11. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 1999, 354(9181):795—802.
12. The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2002, 359(9313):1178—1186.
13. Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial: Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *The Lancet*, 1999, 353(9155):773—780.
14. Dabis F et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicentre trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):786—792.
15. Leroy V et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS*, 2002, 16(4):631—641.
16. Wiktor SZ et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):781—785.
17. Moodley D et al. A multicentre 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 type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(5):725—735.
18. Lallemand M et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(14):982—991.
19. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083—2093.
20. Chaisilwattana P et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clinical and Infectious Diseases*, 2002, 35(11):1405—1413.
21. Dabis F et al. A short course of zidovudine + peripartum nevirapine is highly efficacious in preventing mother-to-child transmission of HIV-1: the ARNS 1201DITRAME Plus study. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10—14 February 2003* (Abstract 854).
22. Dabis F et al. Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS DITRAME Plus trial, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antiviral Therapy*, 2003, 8 (Suppl. 1):S236—S237.
23. Taha TE et al. Short post-exposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial. *The Lancet*, 2003, 362(9391):1171—1177.
24. Vyankandondera J et al. Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA). *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 13—16 July 2003* (Abstract LB7).
25. Therapeutic and other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe: the European Collaborative Study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 105:704—709.
26. Cooper ER et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *Journal of Infectious Diseases* 1996, 174:1207—1211.

27. Mayaux MJ et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus type -1 transmission in France. *The Journal of Pediatrics*, 1997, 131:857—862.
28. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 — a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340:977—987.
29. The European Mode of Delivery Collaboration. Pre labour caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *The Lancet*, 1999, 353:1035—1039.
30. Browne R et al. Outcomes of planned vaginal delivery of HIV-positive women managed in a multi-disciplinary setting. British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV, Dublin, 20-23 April 2005.
31. Scheduled Caesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2001, 73(3):279—281.
32. Read P et al. Does zidovudine monotherapy in pregnancy predispose to the emergence of resistance? *HIV Medicine*, 2006, 7(Suppl. 1).
33. *Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice*. Geneva, World Health Organization, 2003.
34. Giuliano M et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS*, 2003, 17(10):1570—1572.
35. Eshleman et al. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6—8 weeks after single-dose nevirapine (HIVNET 012). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 2004, 35(2):126—130.
36. Stern JO et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:S21—S33.
37. United States Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(9):185—189.
38. Patel A et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral naive tuberculosis coinfecting HIV-1 patients in India. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10—14 February 2003* (Abstract 138).
39. Pedral-Samapio D et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10—14 February 2003* (Abstract 784).
40. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing anti-tuberculosis treatment. *XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7—12 July 2002* (Abstract ThPeB 7280).
41. La Porte C et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampicin in healthy volunteers. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 27—30 September 2002* (Abstract A-1823).
42. Bartlett JA et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22—25 February 2005* (www.thebody.com/conf/retro2005/pdfs/croi_586.pdf, accessed 19 June 2006).
43. *Medication-assisted treatment for opioid addiction in opioid treatment programs*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2005 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 43; www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.82676, accessed 1 June 2006).
44. Chasnoff IJ et al. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184(4):752—758.
45. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(6):1885—1897.
46. Brown HL et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(2):459—463.
47. Department of Health Scottish Office, Department of Health Welsh Office, Department of Health and Social Services of Northern Ireland. *Drug misuse and dependence — guidelines on clinical management*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1999 (http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/UK%20Methadone%20Guidelines.pdf, accessed 19 June 2006).
48. Pregnancy categories (*web page*). U.S. Food and Drug Administration, *FDA Consumer magazine*, Rockville, MD, United States, May-June 2001 (www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html, 06 October 2006).
49. Kandall SR. *Improving treatment for drug-exposed infants*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 1993 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 5; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.24127>, accessed 1 June 2006).
50. Fisher G et al. Treatment of opioid dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, 2000, 95(2):239—244.
51. Finnegan et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addictive Diseases International Journal*, 1975, 2(1):141—158.
52. *Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2004.
53. Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group). *Pregnancy and drug misuse update 2000: proceedings: seminar organized by the Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group), Strasbourg, France, 29—30 May 2000*. Strasbourg, Council of Europe, 2000.
54. Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *The Lancet*, 1992, 340:585—588.

55. Leroy V et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *The Lancet*, 1998, 352:597—600.
56. Miotti PG et al. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA*, 1999, 282(8):744—749.
57. Coutoudis A et al. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *The Lancet*, 1999, 354(9177):471—476.
58. *HIV and infant feeding: a guide for health-care managers and supervisors*. Geneva, WHO, 2003.
59. Nair P. Pharmacological management of neonatal opioid abstinence syndrome. *CNS Drugs*, 1997, 8(6):448—456.
60. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2 Suppl.):S87—S101.
61. Broekmans JF et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(4):765—775.