

УДК 615.281.8:615.065

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

¹А. Н. Усеинова, ¹С. П. Марьяненко, ¹Е. А. Егорова*, ²А. В. Матвеев, ¹А. М. Бейтуллаев¹Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Антиретровирусная терапия (АРТ) предполагает постоянное применение комбинации антиретровирусных препаратов (АРП), как правило, трех и более. У беременных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) АРТ не прекращается, поскольку требуется снизить вероятность передачи ВИЧ от матери плоду. Однако особенности организма беременной могут существенно влиять на фармакокинетические и фармакодинамические параметры АРП, что увеличивает риск возникновения нежелательных реакций (НР) лекарственных средств (ЛС).

Цель. Изучение частоты НР АРП на основе анализа спонтанных сообщений о НР среди беременных женщин, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Материалы и методы. Объектами исследования явились 64 спонтанных сообщения о НР, зарегистрированных в региональной электронной базе данных (регистре) спонтанных сообщений ARCADE в Республике Крым за период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г. среди беременных женщин, принимающих АРП.

Результаты и их обсуждение. Чаще всего НР вызывали комбинированные АРП, а также ЛС группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. По частоте развития НР при проведении АРТ среди беременных лидирующую позицию занимала комбинация ЛС ламивудина и зидовудина. Среди клинических проявлений НР преобладали нарушения кроветворения и диспепсические расстройства. Почти 85% выявленных НР требовали проведения медикаментозной коррекции, вопреки тому, что лишь 5% из них отнесены к серьезным проявлениям НР.

Заключение. Длительное применение АРП требует регулярного мониторинга НР, в частности, в период беременности, для оказания своевременной помощи и сохранения высокого уровня приверженности терапии пациенток к эффективной схеме АРТ. Несмотря на высокую частоту развития анемий, кожных и диспепсических расстройств, выявлена низкая доля серьезных НР, что оправдывает использование АРТ во время беременности. Непрерывная АРТ имеет неоспоримые преимущества в предотвращении передачи от матери плоду ВИЧ, подавлении репликации вируса и снижении уровня младенческой смертности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, зидовудин, ламивудин, нежелательные реакции

* Контакт: Егорова Елена Александровна, egorovapharm@mail.ru

ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE REACTIONS DURING THE USE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PREGNANT WOMEN

¹A. N. Useinova, ¹S. P. Maryanenko, ¹E. A. Egorova*, ²A. V. Matveev, ¹A. M. Beitullaev¹V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Antiretroviral therapy is a treatment that involves the regular use of a combination of antiviral drugs. During pregnancy, women with human immunodeficiency virus (HIV) do not stop antiretroviral treatment, as this is necessary to reduce the risk of HIV transmission from the mother to the fetus. However, the body of a pregnant woman can affect the way the antiretroviral medications work, called their pharmacokinetics and pharmacodynamics. This can increase the risk of adverse drug reactions (ADR) from the medications.

The aim of the study was investigated of the frequency of ADR of antiretroviral therapies based on analysis of spontaneous reports of ADR among pregnant women who were registered in the ARCADE regional database (Adverse Reactions in Crimea, Autonomous Database).

Materials and methods. The study included 64 spontaneous ADR reports registered in the electronic database of spontaneous ARCADE messages in the Republic of Crimea between January 1, 2012 and December 31, 2021. These reports were collected from pregnant women who were taking ARP.

Results and discussion. The most common types of ADR have been reported when using combined antiretroviral medications and nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. The combination of lamivudine and zidovudine drugs was the most frequent cause of adverse effects among pregnant women on antiretroviral therapy. Hematopoietic disorders and dyspepsia were the most prevalent clinical manifestations of the ADR. Almost 85% of identified ADR required medication adjustment, although only 5% were classified as severe manifestations of the events.

Conclusion. Long-term antiretroviral drug use requires regular monitoring of ADR, particularly during pregnancy, to provide timely care and maintain high levels of patient adherence to an effective antiretroviral treatment regimen. Despite the high incidence of anemia, skin, and dyspeptic problems, the proportion of serious ADR was found to be relatively low, which justifies the use of antiretroviral therapy during pregnancy. This justifies the continued use of antiretroviral therapy during pregnancy, as it has undeniable benefits in preventing transmission of HIV from mother to child, suppressing viral replication, and reducing mortality in infants.

Keywords: HIV-infection, pregnancy, zidovudine, lamivudine, adverse reactions

* **Contact:** Egorova Elena Alexandrovna, egorovapharm@mail.ru

© Усеинова А.Н. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Усеинова А.Н., Марьяненко С.П., Егорова Е.А., Матвеев А.В., Бейтуллаев А.М. Анализ нежелательных реакций антиретровирусных препаратов при применении у беременных женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 66–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Useinova A.N., Maryanenko S.P., Egorova E.A., Matveev A.V., Beitullaev A.M. Analysis of cases of adverse reactions during the use of antiretroviral therapy in pregnant women // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 66–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой антропонозное инфекционное хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы, которое приводит к медленному ее разрушению до формирования синдрома приобретенного иммунодефицита [1]. Все пациенты, живущие с ВИЧ, в том числе беременные женщины, должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ) с целью достижения и поддержания терапевтической концентрации противовирусных препаратов для вирусологической супрессии. При этом у представленной категории пациентов основной целью при терапии ВИЧ-инфекции является сохранение здоровья как матери, так и плода [2].

Ежегодно в субъектах Российской Федерации, в частности, в регионах Центрального федерального округа [3], доля ВИЧ-инфицированных беременных, обращающихся за медицинской помощью в женские консультации, не имеет тенденции к уменьшению. На сегодняшний день АРТ назнача-

ется всем беременным ВИЧ-инфицированным, независимо от клинических проявлений, количества CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ [4]. Комплексный подход представляет собой сочетание применения трех и более антиретровирусных препаратов (АРП) с разной направленностью действия для максимально возможного снижения репликации ВИЧ в организме, что, в свою очередь, дает возможность снизить дозу вводимых в организм лекарственных средств (ЛС) и уменьшить вероятность развития нежелательных реакций (НР) отдельных лекарственных препаратов (ЛП) [5]. Схемы лечения ВИЧ-инфекции у беременных описаны в соответствующих Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [4], которые составляются с учетом российского и международного опыта проведения АРТ. Необходимость длительного применения ЛП, особенности физиологических процессов в организме беременной женщины, влияние на плод, возможные НР при применении АРП сигнализируют о необходимости проведения строгого контроля

безопасности и эффективности ЛС, в связи с чем существует множество исследований на тему фармаконадзора в сфере применения АРП у беременных [6–15, 21–23].

Физиологические изменения, связанные с беременностью, могут оказывать значительное влияние на клиническую эффективность проводимой фармакотерапии. Результаты исследований подтверждают, что приблизительно у 80% беременных, получающих АРТ, отмечаются те или иные побочные эффекты при применении ЛП [7]. Это может быть обусловлено преобразованиями фармакокинетических параметров применяемых ЛП, возникающими вследствие изменений в организме беременной женщины. К примеру, во время беременности снижаются секреторная и сократительная функции желудка, что негативно влияет на процесс всасывания плохо растворимых ЛС [8]. Увеличение объема циркулирующей крови, а следовательно, изменение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока и другие преобразования в организме беременной женщины могут привести к снижению действующей концентрации некоторых ЛП в плазме крови, а также не следует исключать роль такого фактора, как поступление части ЛС в амниотическую жидкость и организм плода. Помимо этого, подвергается изменению активность ферментов печени, отвечающих за метаболизм ЛС: изофермент цитохрома Р-450 3А4 проявляет более высокую активность во время протекания беременности, что влечет за собой изменения нормальных показателей биотрансформации ЛП, а, к примеру, изофермент цитохрома Р-450 1А2 становится менее активным, что приводит к кумуляции в организме определенных ЛС [9–11].

Также нельзя не отметить снижение активности дезинтоксикационной функции печени у беременных, роль которой важна не только для обеззараживания токсичных метаболитов ЛС, но и для поддержания уровня гормонов в организме, требуемых для нормального протекания беременности. Ввиду изменения гормонального фона у беременных возникает изменение сенсibilизации организма к ЛС, и вследствие этого повышаются риски развития реакций гиперчувствительности [12].

В исследовании R. Rukmangathen и соавт., посвященном изучению побочных эффектов АРП, описываются случаи возникновения НР у беременных. Особое внимание уделяется необходимости учета особенностей отдельных ЛП при назначении терапии данной группе пациентов [13]. Так, применение

зидовудина в качестве АРТ может усиливать митохондриальную токсичность, которая может возникнуть вследствие протекания самой ВИЧ-инфекции. Исследователи отмечают, что увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний способствуют различные механизмы, такие как иммунная дисфункция в результате размножения ВИЧ, стимуляция воспалительных процессов и тромбообразования, ангиопатии и нарушения липидного обмена [13]. Проведение АРТ может способствовать развитию преэклампсии и развитию послеродовых геморагий, являющихся факторами повышения риска материнской смертности [14].

Медицинский работник, проводящий фармакотерапию у ВИЧ-инфицированной беременной, должен предусмотреть все особенности пациентки, среди которых стоит выделить продолжительность получаемого ранее лечения, применяемые ЛП, случаи развития НР на фоне проведения АРТ, а также наличие сопутствующих заболеваний [15]. Перечисленные факторы необходимо принимать во внимание при выборе индивидуальной схемы АРТ в дополнение к анализу рисков развития потенциальных побочных эффектов, тестированию на резистентность и оценке успехов предыдущих противовирусных схем фармакотерапии [16]. Также для выявления любого серьезного тератогенного эффекта, связанного с применением АРП у беременных, создан Регистр по применению АРП во время беременности [17], что подчеркивает важность мониторинга безопасности АРТ у представленной категории пациентов.

Результаты наблюдений, представленные на конференции IAS 2017, сообщают о том, что наибольшую безопасность для беременных среди АРП представляют ингибиторы интегразы (ИИ), а именно ралтегравир и долутегравир. В целом группа ИИ, согласно рекомендациям EACS 12.0 (2023), является первой линией эффективного режима терапии, используемой у беременных с целью снижения вирусной нагрузки к моменту рождения ребенка [8, 18].

АРП значительно замедляют прогрессирование ВИЧ-инфекции и снижают смертность беременных. Для женщины, нуждающейся в лечении, АРТ также является наиболее эффективным методом профилактики преждевременных родов, повышая прогноз выживаемости ребенка и положительно влияя на здоровье матери [19]. Тем самым лечение ВИЧ-инфицированной беременной не только способствует удовлетворению индивидуальных потребностей пациента в улучшении состояния здоровья, но

и существенно снижает риск преждевременных родов. Преимущества АРТ для здоровья матери превышают возможные потенциальные риски для плода, а также потенциальную токсичность ЛП и лекарственную устойчивость матери [20].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных вопросам повышения эффективности и безопасности АРП у беременных, до настоящего времени сохраняется необходимость дальнейшего наблюдения в данном направлении. Осознание важности проблемы мониторинга безопасности проведения АРТ у беременных побудило авторов провести анализ спонтанных сообщений о НР при применении АРП.

Цель исследования. Изучение частоты НР АРП на основе анализа спонтанных сообщений о НР среди беременных женщин, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Материалы и методы. Объектами исследования стали спонтанные сообщения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Республика Крым), сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. НР при этом считали любую непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, которая могла быть связана с применением ЛП. Решение о передаче спонтанного сообщения принималось лечащим врачом или клиническим фармакологом на основании подозрения на наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС пациентом и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР. Критерием отбора случаев развития НР послужило наличие АРП в категории «ЛС, предположительно вызвавшие НР». В соответствии с анатомо-терапевтически-химической классификацией ЛП, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, к ним относят следующие группы ЛП: J05AE (ингибиторы протеазы), J05AF (нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы — НИОТ), J05AG (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — ННИОТ), J05AP (противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции), J05AR (комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ). Анализу подвергались первичные сообщения о НР, при этом случаи повторных сообщений, дубликатов и карты-извещения, заполненные с нарушениями требований, из выборки были исключены.

Изучаемыми показателями являлись частота развития НР у беременных на отдельные группы АРВ, клинические проявления НР, категории серьезности НР, наличие аллергологического анамнеза, потребность в медикаментозной коррекции НР и оценка серьезности НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития или требующая медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний). Степень серьезности НР устанавливалась в соответствии с определением «серьезная НР», содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении ЛС». Оценка степени достоверности причинно-следственной связи не проводилась в данном исследовании. Расчет размера необходимой выборки не проводился, в анализ включались все имевшиеся в реестре записи, соответствующие критериям включения.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Excel 2016 для Windows. Статистическая обработка спонтанных сообщений о НР выполнялась с составлением рядов распределения по каждому критерию. Данные в таблице Excel подвергались расчетам как в количественном, так и в процентном соотношениях.

Результаты и их обсуждение. За период с 01.01.2012 по 31.12.2020 г. в региональную базу данных ARCADe поступила информация о 877 случаях развития НР у пациентов, принимающих комбинированные и монопрепараты для лечения ВИЧ-инфекции. Среди всех спонтанных сообщений о НР было зарегистрировано 199 случаев развития НР у беременных, среди которых 64 случая представляли собой развитие НР на АРП (7,3% количества спонтанных сообщений о НР на АРП). Аллергологический анамнез у пациенток был неотягощен.

Изучение представленных групп позволило выделить ЛП-«лидеры» по частоте развития НР среди беременных. Из группы ННИОТ среди монопрепаратов наибольшее количество НР было ассоциировано с применением невирапина (J05AG01) — 4 случая (6,25% от количества случаев развития НР на АРП у беременных), в группе НИОТ среди монопрепаратов развитие НР было ассоциировано с применением зидовудина (J05AF01) — 5 случаев (7,8%) и абакавира (J05AF06) — 1 случай (1,5%). Случаи развития НР при применении АРТ были обусловлены также

применением комбинированных ЛП, среди которых стоит выделить комбинацию двух ЛС группы НИОТ — зидовудина и ламивудина. Среди беременных случаи развития НР на представленную комбинацию наблюдались в 54 случаях, что составило 84,3% от общего количества случаев развития НР на АРП у беременных.

Анализ клинических проявлений НР группы НИОТ при применении ЛП в виде монотерапии, а также в виде комбинации зидовудина и ламивудина позволил выявить характерные для представленной группы клинические проявления НР: нарушение кроветворения (56 случаев, 87,5%), диспепсические расстройства (2 случая, 3,1%). Более подробный анализ описанных случаев развития НР в виде нарушений кроветворения позволил выявить высокую частоту развития анемий, сопровождающихся значительным снижением уровня гемоглобина. Проявления анемии у беременных на фоне применения зидовудина являются показанием к замене данного препарата в схеме АРТ, что обычно приводит к нормализации уровня гемоглобина [3].

Применение препаратов группы ННИОТ наиболее часто сопровождалось поражением кожных покровов (6 случаев, 9,4% от общего количества). Чаще всего указанные нарушения проявлялись в виде эриматозно-папулезной сыпи. Подобные симптомы наиболее ярко проявлялись в течение первых четырех недель после начала применения, затем выраженность симптомов постепенно снижалась (в течение недели после начала лечения), лекарственная терапия после проявления НР не прекращалась.

Распределение клинических проявлений НР препаратов группы НИОТ и ННИОТ, применяющихся при проведении АРТ, представлено на рисунке.

Важно, что наиболее часто развитие НР было обусловлено применением комбинаций «зидовудин и ламивудин» (84,3% случаев), что и обусловило преобладание среди НР клинических проявлений в виде нарушений кроветворения и диспепсических расстройств.

Одной из возможных причин развития НР может являться наличие сопутствующих заболеваний у матери и, как следствие, применение иных ЛС для их лечения. Следующий этап исследования был посвящен изучению количества одновременно назначенных ЛП вместе с подозреваемым ЛС.

Анализ количества сопутствующих ЛС позволил выявить, что в большинстве случаев (57 случаев,

89%) в качестве сопутствующей терапии был назначен 1 ЛП, в 3 случаях (4,6%) — 2 ЛП.

Изучение необходимости в проведении медикаментозной коррекции при развитии НР, обусловленных применением АРП, проводимое в качестве дополнительного критерия оценки наличия связи между проявляющимися НР и ЛП, позволило выявить, что в 54 случаях (84,4%) пациенты нуждались в проведении медикаментозной коррекции, в 10 случаях НР (4,6%) дополнительная фармакотерапия пациентам не назначалась.

Следующим этапом работы было изучение оценки серьезности зарегистрированных НР у беременных. Частота развития госпитализаций или продления госпитализации наблюдалась только в 3 случаях (4,6%). В остальных случаях НР относились к категории «несерьезные».

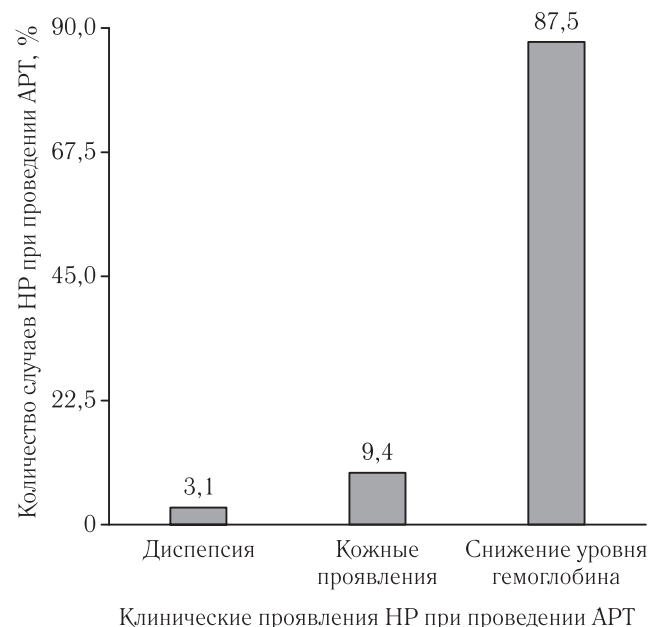


Рисунок. Распределение случаев развития нежелательных реакций на антиретровирусные препараты по клиническим проявлениям

Figure. Distribution of cases of adverse reactions to antiretroviral drugs by clinical manifestations

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, сообщается о регистрации у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ, НР со стороны желудочно-кишечного тракта в 81% случаев, центральной нервной системы — 85%, системных побочных эффектах — 79%, а также о наблюдении хотя бы одного НР за период лечения у 97% беременных, получавших АРП [21]. Высокая частота возникновения НР (73,3% от общего количества случаев беременности) также описывается у других иссле-

дователей в виде диспептических расстройств, анемии, повышения уровня печеночных ферментов и кожных аллергических реакций [22], а также набора лишнего веса [23].

Заключение. Приведенные нами данные свидетельствуют в пользу существующего комплексного подхода к лечению и профилактике ВИЧ-инфекции. Несмотря на высокую частоту анемических, кожных, диспептических и иных расстройств, применение АРТ при беременности обосновано эффективностью лечения для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении АРТ были гематологические нарушения, связанные с приемом зидовудина. Данный препарат в течение длительного времени относился к предпочтительным препаратам из группы НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременных. В актуальных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «ВИЧ-

инфекция у беременных» (2020) данный АРВП перенесен из группы предпочтительных в альтернативные. Таким образом, современные схемы АРТ для профилактики перинатальной передачи ВИЧ позволяют свести к минимуму возникновение нежелательных явлений у беременных.

Важную роль в терапии беременных с ВИЧ-инфекцией играет максимально раннее начало медикаментозной терапии, а также мониторинг клинико-лабораторных показателей в динамике на фоне применения АРТ. Это позволяет не только снизить вирусную нагрузку ВИЧ, но и способствует своевременному выявлению проблем, обусловленных приемом ЛП, принятию мер по их устранению, что приводит к общему сохранению здоровья и делает протекание беременности более безопасным. При этом в каждом конкретном клиническом случае требуется обязательный расчет соотношения риска и пользы, учитывая при этом особенности здоровья матери.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11 января 2011 г. № 1 «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». М., 2011. [Resolution No. 1 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 11, 2011 «On approval of Sanitary Rules 3.1.5.2826-10 «Prevention of HIV infection». Moscow, 2011. (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12084824>.
2. Соколова Т.Н., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В. и др. Особенности течения ВИЧ-инфекции и механизмы формирования патологии беременности у жительниц субарктического региона // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020. № 2. С. 57–69. [Sokolova T.N., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. et al. Course of HIV infection and mechanisms of pregnancy failure development in women living in the Subarctic region. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2020, No. 2, pp. 57–69 (In Russ.)]. doi: 10.34014/2227-1848-2020-2-57-69.
3. Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 47. М., 2023. [Specialized Scientific Research Department for the prevention and control of AIDS. HIV infection. Newsletter No. 47. Moscow, 2023 (In Russ.)]. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf>.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у беременных». М., 2021. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «HIV infection in pregnant women». Moscow, 2021 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/717_1.
5. Eggleston J.S., Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) // *StatPearls. Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing; July 3, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533>.
6. Boyd S.D., Sampson M.R., Viswanathan P. et al. Cobicistat-containing antiretroviral regimens are not recommended during pregnancy: viewpoint // *AIDS*. 2019. Vol. 33, No. 6. P. 1089–1093. doi: 10.1097/QAD.0000000000002163.
7. Бикмухаметов Д.А. Влияние индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированного пациента на приверженность антиретровирусной терапии: специальность 14.00.10: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бикмухаметов Дамир Амирович. Казань, 2007. 23 с. [Bikmukhametov D.A. The influence of individual characteristics of an HIV-infected patient on adherence to antiretroviral therapy: specialty 14.00.10: abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / Bikmukhametov Damir Amirovich. Kazan, 2007. 23 p. (In Russ.)]. URL: <https://elibrary.ru/njetlf>.
8. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин: позиция клинического фармаколога // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 10–11 июня 2019 года*. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. С. 235–237. [Vasilevsky I.V. Gestational safety in the pharmacotherapy of HIV infection in pregnant women: the position of a clinical pharmacologist. *Current issues of HIV infection: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, June 10–11, 2019*. St. Petersburg: St. Petersburg public organization «Human and his health», 2019, pp. 235–237 (In Russ.)]. URL: <https://elibrary.ru/mwaqrh>.

9. Кевра М.К., Хапалюк А.В., Гавриленко Л.Н. и др. Клиническая фармакология: учебное пособие под ред. М. К. Кевра. Минск: Вышэйшая школа, 2015. 575 с. [Kevra M.K., Khapalyuk A.V., Gavrilenko L.N. et al. Clinical pharmacology: a textbook / ed. by M. K. Kevr. Minsk: Higher School, 2015. 575 p. (In Russ.).] ISBN 978-985-06-2454-3.
10. Pariente G., Leibson T., Carls A. et al. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, No. 11. e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
11. Lamorde M., Wang X., Neary M. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy and Post-Partum // *Clin. Infect. Dis.* 2018. Vol. 67, No. 5. P. 785–790. doi: 10.1093/cid/ciy161.
12. Chilaka V.N., Konje J.C. HIV in pregnancy — An update // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021. Vol. 256. P. 484–491. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.034.
13. Rukmangathen R., Brahmanapalli V.D., Thammisetty D.P. et al. Study of adverse drug reactions to antiretroviral therapy in a tertiary care hospital, Tirupati // *Perspect. Clin. Res.* 2020. Vol. 11, No. 4. P. 158–163. doi: 10.4103/picr.PICR_133_18.
14. Phoswa W.N., Naicker T., Ramsuran V., Moodley J. The Role of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on Interleukin 17A (IL-17A) in Normotensive and Preeclamptic Black South African Women // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 2020. P. 3417632. doi: 10.1155/2020/3417632.
15. Yu Sh G., Yuones H., Elena B., Omar A.B., Hadi N.R., Ahmad A.H. Features of HIV/AIDS pharmacotherapy in pregnant women // *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74, No. 12. P. 3226–3229. doi: 10.36740/WLek202112118.
16. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission. *World Health Organization*. 2022. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/guidelines-panel-members?view=full>.
17. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy. The Antiretroviral Pregnancy Registry. *Wilmington*. 2024. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/safety-toxicity-arv-agents-pregnancy-registry>
18. Руководство EACS, версия 12.0, октябрь 2023 года. *Европейское клиническое общество по изучению СПИДа (European AIDS Clinical Society, EACS)*. 2023. URL: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0_ru.pdf.
19. Pinheiro E.A., Stika C.S. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care // *Semin Perinatol.* 2020. Vol. 44, No. 3. P. 151221. doi: 10.1016/j.sempri.2020.151221.
20. Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Version. Geneva: *World Health Organization*; 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304944>.
21. Phillips T., Cois A., Remien R.H. et al. Self-Reported Side Effects and Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Pregnant Women under Option B+: A Prospective Study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 10. P. e0163079. doi: 10.1371/journal.pone.0163079.
22. Zuk D.M., Hughes C.A., Foisy M.M. et al. Adverse effects of antiretrovirals in HIV-infected pregnant women // *Ann. Pharmacother.* 2009. Vol. 43, No. 6. P. 1028–1035. doi: 10.1345/aph.1L689.
23. Joseph N.T., Satten G.A., Williams R.E. et al. The Effect of Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 in Pregnancy on Gestational Weight Gain // *Clin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 75, No. 4. P. 665–672. doi: 10.1093/cid/ciab994.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 16.04.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. В. Матвеев. Вклад в сбор данных — А. В. Матвеев, С. П. Марьяненко, Е. А. Егорова. Вклад в анализ данных и выводы — А. Н. Усеинова, Е. А. Егорова, А. М. Бейтуллаев. Вклад в подготовку рукописи — Е. А. Егорова, С. П. Марьяненко, А. Н. Усеинова, А. М. Бейтуллаев.

Сведения об авторах:

Усеинова Асие Наримановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: mametova.as@mail.ru; ORCID 0000–0003–0725–5455;

Марьяненко София Павловна — студентка VI курса специальности 31.05.01 Лечебное дело, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: sofiya-maryanenko@mail.ru; ORCID 0000–0003–0765–5336;

Егорова Елена Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: egorovapharm@mail.ru; ORCID 0000–0003–4012–2523;

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: avmcsmu@gmail.com; ORCID 0000–0002–6636–3950;

Бейтуллаев Асан Марленович — аспирант первого года обучения, ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: asan25.2001@gmail.com; ORCID 0000–0002–8059–7075.