

Особенности клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии ВИЧ-инфекции во время беременности

Е. А. Сокова, И. А. Мазеркина, О. А. Демидова, Т. В. Александрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 15.05.2017 г. Принята к печати 21.08.2017 г.

Резюме: Проведен обзор данных литературы по проблеме фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных с позиции клинической фармакологии. Рассмотрены общие принципы проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Приведены особенности фармакокинетики антиретровирусных препаратов у беременных. Представлена информация по особенностям влияния беременности на метаболизм антиретровирусных препаратов, характеру их взаимодействия с ABC- и SCL-транспортёрами лекарственных средств, рассмотрены аспекты клинического значения этих изменений. Обоснована необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга ингибиторов протеаз у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Ключевые слова: беременность; ВИЧ-инфекция; антиретровирусный препарат; фармакокинетика; безопасность; эффективность; транспортёры лекарственных средств; межлекарственное взаимодействие.

Библиографическое описание: Сокова ЕА, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии ВИЧ-инфекции во время беременности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 150–154.

На сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России и в других странах остается сложной, на фоне роста заболеваемости в ее структуре неуклонно возрастает доля женщин фертильного возраста. Ситуация осложняется тем, что в ряде случаев возможен трансплацентарный путь заражения через амниотические оболочки или околоплодные воды во время рождения ребенка, а также через молоко при грудном вскармливании. Риск инфицирования ребенка повышается, если мать была заражена в течение шести месяцев перед наступлением беременности или в период беременности, а также если беременность наступила на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Несмотря на это, начиная с 2003 года количество детей, заболевших от ВИЧ-инфицированных матерей, уменьшилось, что связывают с широким применением химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и выполнением elective кесарева сечения [1].

Решение о проведении антиретровирусной терапии (АРВТ) у ВИЧ-инфицированной беременной женщины является комплексной проблемой, поскольку определяется не только совокупностью эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей, но и физиологическими особенностями во время беременности, которые предопределяют изменения фармакокинетического профиля, и, соответственно, потенциальную токсичность антиретровирусных препаратов (АРВП) для матери и плода/новорожденного. Изменения этого профиля у беременной затрагивают все звенья фармакокинетического процесса: всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма лекарственных средств (ЛС), что приводит к изменению их фармакокинетики, включая и

АРВП [2–4]. Возрастание почечного кровотока у беременной может приводить к увеличению клиренса ЛС, которые экскретируются почками, например нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Кроме того, важным аспектом применения АРВП является их взаимодействие с транспортёрами из семейства ABC и/или SLC, которое играет важную роль в модификации фармакокинетических и фармакодинамических процессов и, соответственно, изменении эффективности и безопасности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВАРВТ) [2–4].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Антиретровирусную терапию рекомендуют всем ВИЧ-инфицированным пациентам, включая беременных женщин, независимо от иммунного, клинического и вирусологического статуса [5]. АРВТ снижает заболеваемость и смертность и у пациентов с высоким количеством CD4-лимфоцитов [6]. Цель антиретровирусной терапии при беременности состоит в том, чтобы, с одной стороны, предотвратить передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой — обеспечить оптимальное лечение беременной, которое сопровождалось бы по возможности минимальным нежелательным действием препарата на организм матери и еще не родившегося ребенка [7, 8].

У беременных женщин выбор режима АРВТ должен предусматривать наличие резистентности вирусного профиля, безопасность и эффективность препаратов для матери и плода, потенциальную возможность взаимодействия с другими ЛС и фармакокинетические данные при беременности. АРВП, которые рекомендуются для назначения в общей популяции, в ряде случаев не назначаются беременным

женщинам в связи с ограниченностью опыта их применения, то есть следует назначать только те АРВП, которые испытаны многолетней практикой.

Комбинированная терапия АРВП в течение всей беременности является стандартом лечения, который отражен в клинических рекомендациях Минздрава России [9]. Современное состояние вопроса по профилактике, лечению ВИЧ-инфекции во время беременности и проведению мероприятий по сокращению перинатального ВИЧ-инфицирования в США представлено в соответствующих рекомендациях [7].

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ППМР) — комплексная задача, успех решения которой складывается из выполнения следующих этапов: первичная профилактика ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста; раннее выявление ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста; назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность; назначение АРВТ всем ВИЧ-инфицированным беременным; назначение АРВТ в родах; назначение АРВТ ребенку [9].

Существуют 4 группы антиретровирусных препаратов [10]:

1) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). К ним относятся: зидовудин (Retrovir®), ламивудин (Epivir®), абакавир (Ziagen®), диданозин/ddI (Videx®), ставудин/d4T (Zerit®), эмтрицитабин (Emtriva®), зальцитабин (HIVID®) и тенофовир (Viread®). Некоторые препараты этой группы выпускаются в виде комбинированных препаратов: зидовудин + ламивудин (Combivir®), абакавир + ламивудин (Kivexa®), зидовудин + ламивудин + абакавир (Trizivir®), тенофовир + эмтрицитабин (Truvada®);

2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): делавирдин (Rescriptor®), эфавиренз (SUSTIVA®), невирапин (Viramune®);

3) ингибиторы протеаз (ИП): ампреनावир (Agenerase®), атазанавир (REYATAZ®), фосампреनावир (Telzir®), индинавир (CRIVAN®), лопинавир/ритонавир (Kaletra®), нелфинавир (VIRACEPT®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (INVIRASE®), типранавир (Aptivus®);

4) ингибиторы слияния: энфурвитид (Fuzeon®).

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

Активация НИОТ происходит внутриклеточно, и активные трифосфатные соединения препаратов имеют более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), низкую связь с белком, и практически все (за исключением абакавира) выделяются почками. Абакавир метаболизируется в печени, но не является субстратом цитохрома P450. Ламивудин и зидовудин считаются препаратами первой линии для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности. Они хорошо проникают через плаценту к плоду, быстро проникают в грудное молоко (индекс молоко/плазма составляет 2,56 для ламивудина и 0,4 для зидовудина). Беременность не изменяет в значительной степени фармакокинетические параметры этих препаратов [2, 4]. Клинические данные по безопасности применения при беременности получены только для зидовудина, ламивудина, диданозина и ставудина. В исследовании более 1000 документированных случаев применения зидовудина при беременности не выявлено

значительного тератогенного действия. По данным Регистра беременностей при применении АРВТ (США), частота пороков развития для зидовудина не превышает 2,8 %, для ламивудина — 3 %, для ставудина — 2,2 % [4].

Остальные НИОТ считаются альтернативными препаратами во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин. Воздействие на организм матери эмтрицитабина и тенофовира (категория В) снижается в III триместре по сравнению с послеродовым периодом, однако концентрации препаратов остаются на уровне терапевтических и коррекции режима дозирования в III триместре не требуется [11].

Из представителей первого поколения ННИОТ делавирдин в настоящее время не применяется. Клинические данные о применении во время беременности получены только для эфавиренза и невирапина. У эфавиренза (категория D) отмечается высокая связь с белками (>99 %), препарат метаболизируется CYP3A4 и 2B6, индуцирует изофермент CYP3A4, $T_{1/2}$ составляет 40–55 ч. Однако для эфавиренза выявлено тератогенное действие, поэтому в I триместре беременности он не применяется. Невирапин является единственным препаратом из группы ННИОТ, который назначают ВИЧ-инфицированным беременным женщинам. Связь с белками у препарата составляет 60 %, $T_{1/2}$ — 25–30 ч, невирапин метаболизируется в печени, при этом он индуцирует CYP3A4 и 2B6. Невирапин хорошо проникает через плаценту, а концентрация в грудном молоке составляет 76 % от концентрации препарата в плазме крови матери. Исследования, проведенные в США, не продемонстрировали изменений фармакокинетики во время беременности, поэтому его рекомендуют применять в стандартных дозах [12].

Информация по применению препаратов ННИОТ второго поколения в качестве АРВТ ограничена в связи с отсутствием данных по фармакокинетике, степени прохождения через плаценту и проникновению в грудное молоко.

Все ИП метаболизируются в печени CYP3A4 и в значительной степени подвержены межлекарственному взаимодействию. Для повышения терапевтической концентрации ингибиторы протеаз (за исключением нелфинавира) применяются с низкими дозами ритонавира (потенциальный ингибитор CYP3A4). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении концентрации практически всех ИП в III триместре беременности, при этом концентрация комбинированного применения лопинавира, фосампренавира и атазанавира с ритонавиром в раннем послеродовом периоде может возрастать по сравнению с показателями у небеременных женщин. Это повышает вероятность токсического действия препаратов и вызывает необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга для подбора индивидуальных доз ингибиторов протеаз на протяжении всего гестационного периода беременности.

Саквинавир в комбинации с ритонавиром является еще одной альтернативой для применения во время беременности [7]. У саквинавира отмечается высокая связь с белками (98 %), препарат является одновременно субстратом и ингибитором CYP3A4 и гликопротеина Р, $T_{1/2}$ составляет 12 ч. Результаты проводившихся исследований не выявили значимых различий в фармакокинетических параметрах комбинации саквинавира/ритонавира между II, III тримест-

ром беременности и послеродовым периодом, поэтому нет необходимости изменений рекомендуемого режима дозирования саквинавир 1000 мг/ритонавир 100 мг два раза/сутки [13].

В случае развития толерантности к основным препаратам из группы ингибиторов протеаз для химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции применяют нелфинавир.

Современный подход к профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку предполагает применение высокоактивной антиретровирусной терапии — ВАРВТ, которая предусматривает комбинацию НИОТ вместе с ННИОТ или ингибиторами протеаз и влияет на различные стадии репликации ВИЧ. Было показано, что применение ВАРВТ позволяет снизить вероятность инфицирования ребенка с 20–45 % до 1 % [14].

В ряде исследований было продемонстрировано, что большинство препаратов НИОТ/ННИОТ взаимодействуют с АВС-транспортерами, однако хорошо проникают через плацентарный барьер, и концентрации препаратов практически одинаковы в пуповине ребенка и в крови матери [15, 16].

Напротив, трансплацентарное прохождение ингибиторов протеаз очень ограничено и составляет примерно 0–0,2 для ритонавира, 0–0,1 для лопинавира и менее 0,3 для нелфинавира, саквинавира и индинавира [17]. Этот факт можно объяснить тем, что ИП являются субстратами транспортеров из семейства АВС и/или SLC [18].

Некоторые АРВП обладают способностью ингибировать транспортеры из семейства АВС и/или SLC (например, эфавиренз, невирапин, абакавир ингибируют гликопротеин Р) [19]. Было продемонстрировано, что абакавир, зидовудин, тенофовир активно ингибируют транспортеры из семейства органических катионов — ОСТ1, ОСТ2 и ОСТ3, которые играют важную роль во всасывании, распределении и активной секреции гидрофильных ЛС в мочу [20]. Лопинавир, нелфинавир, саквинавир снижают секреторную активность протеина резистентности рака груди (BCRP) транспортера [21].

Таким образом, взаимодействие АРВП с различными транспортерами ЛС играет важную роль в модификации фармакокинетических и фармакодинамических процессов и, соответственно, эффективности и безопасности ВАРВТ [22]. Например, ритонавир часто включают в схемы ВАРВТ из-за способности ингибировать АВС-транспортеры и изоферменты метаболизма цитохрома Р450. Это ингибирование приводит к более высокой биодоступности, более медленному выведению и, таким образом, к повышению концентрации совместно назначаемых препаратов. Предполагают, что ритонавир может ингибировать активность плацентарных транспортеров — гликопротеина Р и протеина резистентности рака груди, и, таким образом, увеличивается степень воздействия на плод других компонентов ВАРВТ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения фармакокинетического профиля АРВП во время беременности предопределяет потенциальную токсичность антиретровирусных препаратов для матери и плода/новорожденного. Это предполагает необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга АРВП у ВИЧ-инфицированных беременных женщин для

подбора индивидуальных доз ингибиторов протеаз на протяжении всего гестационного периода.

Современный подход к профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку предполагает применение высокоактивной антиретровирусной терапии — ВАРВТ, которая предусматривает комбинацию НИОТ вместе с ННИОТ или ингибиторами протеаз.

Важным аспектом применения АРВП является их взаимодействие с транспортерами из семейства АВС и/или SLC, которое играет значимую роль в модификации фармакокинетических и фармакодинамических процессов и, соответственно, эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии. Знание этих фармакологических аспектов взаимодействия АРВП с транспортерами ЛС дает возможность клиницистам рационально применять комбинированную фармакотерапию или, наоборот, избежать этих взаимодействий для достижения терапевтических уровней концентраций лекарственных препаратов у матери и плода при проведении АРВТ.

Эта информация может быть получена в клинических исследованиях путем активного мониторинга безопасности новых и зарегистрированных АРВП у беременных с ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Darak S, Parchure R, Darak T, Talavlikar R, Kulkarni S, Kulkarni V. Advances in the prevention of mother-to-child transmission of HIV and resulting clinical and programmatic implications. *Research and Reports in Neonatology* 2014; 4: 111–23.
2. Roustit M, Jlaiei M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66(2): 179–95.
3. Сокова ЕА, Чилова РА, Проклова ГФ, Мекша ЮВ, Демидова ОА. Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 9(5): 70–5.
4. Mattison DR. *Clinical pharmacology during pregnancy*. Amsterdam: Elsevier; 2013.
5. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://goo.gl/RpJPfc>.
6. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795–807.
7. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://goo.gl/5VKzKy>.
8. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА. и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5(2): 61–69.
9. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Available from: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/1120%D0%B0.pdf>.
10. Шефер К, Шпильманн Х, Феттер К. *Лекарственная терапия в период беременности и лактации*. М.: Логосфера; 2010.
11. Best B, Stek A, Hu C, Burchett SK, Rossi SS, Smith E, et al. High-dose Lopinavir and standard dose emtricitabine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3–6, 2008, Boston, MA, USA.
12. Capparelli EV, Aweeka F, Hitti J, Stek A, Hu C, Burchett SK, et al. Chronic administration of Nevirapine during pregnancy: impact of pregnancy on pharmacokinetics. *HIV Med*. 2008; 9(4): 214–20.

13. Van der Lugt J, Colbers A, Molto J, Hawkins D, van der Ende M, Vogel M, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted Saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antivir Ther.* 2009; 14(3): 443–50.
14. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283(9): 1175–82.
15. Flynn PM, Mirochnick M, Shapiro DE, Bardeguez A, Rodman J, Robbins B, et al. Pharmacokinetics and safety of single-dose Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(12): 5914–22.
16. Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; (3): 30–35.
17. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006; 27(8): 861–8.
18. Sudhakaran S, Rayner CR, Li J, Kong DC, Gude NM, Nation RL. Inhibition of placental P-glycoprotein: impact on indinavir transfer to the foetus. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(5): 667–73.
19. Storch CH, Theile D, Lindenmaier H, Haefeli WE, Weiss J. Comparison of the inhibitory activity of anti-HIV drugs on P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73(10): 1573–81.
20. Minuesa G, Volk C, Molina-Arcas M, Gorboulev V, Erkizia I, Arndt P, et al. Transport of Lamivudine [(–)-beta-L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine] and high-affinity interaction of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with human organic cation transporters 1, 2, and 3. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 329(1): 252–61.
21. Weiss J, Rose J, Storch CH, Ketabi-Kiyanvash N, Sauer A, Haefeli WE, Efferth T. Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(2): 238–45.
22. Gulati A, Gerk PM. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. *J Pharm Sci.* 2009; 98(7): 2317–35.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.
 Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
 Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.
 Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Сокова Елена Андреевна; sokova2@rambler.ru

CLINICAL PHARMACOLOGY ASPECTS OF DRUGS FOR HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

E. A. Sokova, I. A. Mazerkina, O. A. Demidova, T. V. Aleksandrova

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article summarises literature data on clinical management of HIV infection in pregnant women. It discusses the general principles of antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. It also describes pharmacokinetic properties of antiretroviral drugs for pregnant women. The article highlights issues concerning the effects of pregnancy on drug metabolism, patterns of drug interaction with both ABC and SCL drug transporters and associated clinical implications for antiretroviral therapy. The authors demonstrate the need for therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in HIV-infected pregnant women.

Key words: pregnancy; HIV infection; antiretroviral drugs; pharmacokinetics; safety; efficacy; drug transporters; therapeutic drug monitoring; drug-drug interactions.

For citation: Sokova EA, Mazerkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical pharmacology aspects of drugs for HIV-infected pregnant women. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(3): 150–154.

REFERENCES

1. Darak S, Parchure R, Darak T, Talavlikar R, Kulkarni S, Kulkarni V. Advances in the prevention of mother-to-child transmission of HIV and resulting clinical and programmatic implications. *Research and Reports in Neonatology* 2014; 4: 111–23.
2. Roustit M, Jlaïel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(2): 179–95.
3. Sokova EA, Chilova RA, Proklova GF, Meksha YuV, Demidova OA. The characteristics of drug metabolism during pregnancy. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2016; 9(5): 70–5 (in Russian).
4. Mattison DR. Clinical pharmacology during pregnancy. Amsterdam: Elsevier; 2013.
5. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://goo.gl/RpJPfc>.
6. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795–807.
7. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to re-

- duce perinatal HIV transmission in the United States [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://goo.gl/5VKzKy>.
8. Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(2): 61–69 (in Russian).
9. The use of antiretroviral drugs as part of a set of measures aimed at preventing the transmission of HIV from mother to child. Clinical recommendations (protocol of treatment) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/1120%D0%B0.pdf> (in Russian).
10. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Drug therapy during pregnancy and lactation. Moscow: Logosfera; 2010 (in Russian).
11. Best B, Stek A, Hu C, Burchett SK, Rossi SS, Smith E, et al. High-dose Lopinavir and standard dose emtricitabine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3–6, 2008, Boston, MA, USA.
12. Capparelli EV, Aweeka F, Hitti J, Stek A, Hu C, Burchett SK, et al. Chronic administration of Nevirapine during pregnancy: impact of pregnancy on pharmacokinetics. *HIV Med.* 2008; 9(4): 214–20.
13. Van der Lugt J, Colbers A, Molto J, Hawkins D, van der Ende M, Vogel M, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted Saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antivir Ther.* 2009; 14(3): 443–50.
14. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283(9): 1175–82.
15. Flynn PM, Mirochnick M, Shapiro DE, Bardeguez A, Rodman J, Robbins B, et al. Pharmacokinetics and safety of single-dose Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(12): 5914–22.
16. Sokova EA. Monitoring post-approval drug safety in pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2015; (3): 30–35 (in Russian).
17. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006; 27(8): 861–8.
18. Sudhakaran S, Rayner CR, Li J, Kong DC, Gude NM, Nation RL. Inhibition of placental P-glycoprotein: impact on indinavir transfer to the fetus. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(5): 667–73.
19. Storch CH, Theile D, Lindenmaier H, Haefeli WE, Weiss J. Comparison of the inhibitory activity of anti-HIV drugs on P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73(10): 1573–81.
20. Minuesa G, Volk C, Molina-Arcas M, Gorboulev V, Erkizia I, Arndt P, et al. Transport of lamivudine [(–)-beta-L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine] and high-affinity interaction of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with human organic cation transporters 1, 2, and 3. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 329(1): 252–61.
21. Weiss J, Rose J, Storch CH, Ketabi-Kiyanvash N, Sauer A, Haefeli WE, Efferth T. Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(2): 238–45.
22. Gulati A, Gerk PM. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. *J Pharm Sci.* 2009; 98(7): 2317–35.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Sokova EA. Leading research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences, assistant professor.

Mazerkina IA. Senior research associate of the Department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Demidova OA. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Aleksandrova TV. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Sokova Elena Andreevna; sokova2@rambler.ru