

УДК 615.065:616-092:612.017.1:618.2/6

© А. В. Матвеев, 2013.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ. АНАЛИЗ ДАННЫХ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ В АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ ЗА 2011-2012 ГОДЫ

А. В. Матвеев

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. – к.мед.н., доцент Е. И. Коняева), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»; 95006, Украина, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; E-mail: avmcsmu@gmail.com

ADVERSE REACTIONS ON ANTIRETROVIRAL DRUGS IN PREGNANT WOMEN. AN ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS IN CRIMEA IN 2011-2012

O. V. Matveyev

SUMMARY

The article represents the results of analysis of notifications about adverse reactions (ADR) caused by antiretroviral medicinal products (ARVP) prescribed for pregnant women in the Crimean Autonomous Republic in 2011-2012. The main data source for the analysis was the local database of the regional pharmacovigilance office of the State Expert Center of Ukraine (ARCADE). ADRs of ARVPs are about 2% of the total number of reports and about 35% of the reports about ADRs in pregnancy period. The age range of the HIV-infected pregnant women was the same as that of the rest pregnant women. All the products prescribed for treatment of pregnant women with HIV are certified for use. The most frequent clinical presentation of ADR was anemia and most frequently it was caused by Zidovudine (alone or in combination with Lamivudine). Only one ADR was serious, it was total rash caused by Nevirapine. Our results confirm recommendations about monitoring of the general blood count values in HIV-infected pregnant women taking ARVP.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ЗАСОБІВ У ВАГІТНИХ. АНАЛІЗ ДАНИХ СПОНТАННИХ ПОВІДОМЛЕНЬ В АВТОНОМНІЙ РЕСПУБЛІЦІ КРИМ ЗА 2011-2012 РОКИ

О. В. Матвеев

РЕЗЮМЕ

В статті представлено результати аналізу карт-повідомлень про побічну реакцію (ПР) лікарських засобів антиретровірусної терапії (АРВП), призначених в Автономній республіці (АР) Крим в 2011-2012 рр. вагітним жінкам. В якості джерела інформації використали базу даних регіонального відділення Державного експертного центру. Було виявлено, що повідомлення про ПР АРВП у вагітних складають 2% від загального числа повідомлень і 35% від числа повідомлень про ПР в періоді вагітності. Вікова структура ПР в групі пацієнток з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) не відрізнялась від решти вагітних. В АР Крим в групі, що вивчалась, призначалися АРВП, використання яких дозволено у вагітних. Найбільш частим проявом ПР була анемія, а основним засобом, який її спровокував – зидовудин (в комбінації с ламівудином і без нього). Лише 1 ПР була розцінена як серйозна – це зливний шкірний висип, спровокований невірапіном. Результати аналізу підтверджують рекомендації про моніторинг показників загального аналізу крові у вагітних з ВІЛ, що отримують АРВП.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, антиретровирусные средства, побочные реакции, беременность, анемия, зидовудин, невирапин, ламивудин.

Проблема безопасного использования антиретровирусных препаратов (АРВП) в свете растущей заболеваемости ВИЧ/СПИД в Украине стоит чрезвычайно остро. Достаточное большое количество случаев бессимптомного носительства вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также начальных стадий этого грозного заболевания определяются впервые в периоде беременности. В то же время, ряд женщин с установленной ВИЧ-инфекцией планируют беременность, несмотря на риски, связанные с инфицированием плода и ребенка. В настоящее время известно, что ряд фармакотерапевтических схем позволяет существенно уменьшить риск ин-

фицирования плода и ребенка, при этом данный эффект некоторых АРВП был продемонстрирован в исследованиях самого высокого качества [6, 7].

Целью настоящей работы являлось изучение основных закономерностей развития побочных реакций (ПР) АРВП в периоде беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сотрудниками Регионального отделения Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины в Автономной республике Крым (руководитель – доцент Е. И. Коняева) были проанализированы данные спонтанных сообщений о побочной реакции АРВП (форма 137/о), полученных

от врачей региона в 2011-2012 гг. С этой целью использовалась оригинальная локальная база данных отделения ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomy Databases) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 2538 сообщений, полученных в 2011-2012 гг. и занесенных в базу данных, 134 (5,28%) сообщали о развитии ПР у беременных женщин. Из них 47 карт (1,85% – от общего количества записей, 35,05% – от количества ПР у беременных) сообщали о ПР АРВП. Подавляющее число карт-сообщений поступило из Крымского республиканского учреждения «Центр профилактики и борьбы со СПИДом» (45 карт). Следует отметить, что за указанный период всего было получено 153 (6,03% от общего числа) сообщения о развитии ПР препаратов этой группы.

Наиболее часто ПР АРВП регистрировались у пациенток в возрасте от 18 до 39 лет, максимум ПР отмечен в 26±2 лет (21 случай, 44,70%), что соответствует распределению ПР других фармакологических групп у этой категории пациенток (собственные неопубликованные данные). При анализе назначений АРВП в зависимости от срока беременности было обнаружено, что АРВП использовались во 2-м и 3-м триместрах (22 и 25 карт, т.е. 46,80% и 53,20% соответственно). Ни у одной из пациенток аллергологический анамнез осложнен не был.

Отличительной особенностью ПР АРВП в нашем анализе является их гематотоксичность. В отличие от ПР других групп, наиболее частое проявление осложнений фармакотерапии этими препаратами – нарушение кроветворения (40 сообщений, 85,10%), а именно – анемия. Заметим, что относительная анемия в периоде беременности возникает и независимо от приема АРВП, так как 30,00% увеличение эритроцитов не может адекватно соответствовать 50,00% увеличению жидкой части крови [8]. У пациенток с ВИЧ АРВП, а именно зидовудин, является дополнительным фактором риска развития этого осложнения, которое может достигать выраженных форм (поражение двух ростков кроветворения) [1], которых в нашей работе обнаружено не было (см. ниже).

Кожные сыпи составили только 6,38% (3 случая), в общей же выборке частота ПР со стороны кожи достигает 50,00% [3]. Следует отметить, что 1 кожная реакция (генерализованная сливня сыпь, связанная с приемом невирапина) была расценена как серьезная и повлекла за собой госпитализацию пациентки. Тяжелые кожные реакции, возникающие при использовании невирапина, описаны в литературе и считаются достаточно редкой ПР, в то же время нами не обнаружено ни одного случая тяжелого поражения печени, описанного для этого препарата как весьма частое осложнение фармакотерапии [2, 5].

Среди других проявлений ПР АРВП отмечены: диарея (2 случая) и рвота (2 случая).

85,10% случаев развития ПР при приеме АРВП беременными потребовали медикаментозной коррекции, что дополнительно увеличивает риск развития осложнений фармакотерапии.

При определении причинно-следственной связи между приемом АРВП и развившейся ПР было обнаружено следующее: определенная связь – 2 случая, вероятная – 45 случаев, возможная, сомнительная и неподлежащая классификации связь – не обнаружена. Это может быть объяснено, в том числе, и небольшим количеством сопутствующих препаратов: в 5 (10,60%) случаях использовалась монотерапия, в 39 (82,98%) подозреваемому АРВП сопутствовал один препарат, в остальных случаях (по одному сообщению, по 2,13%) – 2, 4 и 5 сопутствующих средств.

Абсолютно все АРВП использовались перорально дважды в сутки. Среди представителей группы наибольшее количество реакций было вызвано фиксированной комбинацией ламивудина и зидовудина (34,00, 72,34%). Частота ПР других представителей АРВП (индинавира, лопинавира/ритонавира, зидовудина и невирапина) значительно ниже – от 2,00% (индинавир) до 10,50% (зидовудин). Только зидовудин и его комбинация с ламивудином назначаются женщинам в 3-м триместре, и именно их назначение приводит к нарушению кроветворения. Все остальные упомянутые выше АРВП, а также и упомянутая комбинация, используются во втором триместре.

Ни одного случая использования лекарственных средств с доказанной тератогенностью (например, эфавиренц) или представляющих угрозу для жизни матери (диданозин, ставудин, тенофовир и др.) [5] нами обнаружено не было, что свидетельствует о высоком качестве помощи, оказываемой беременным с ВИЧ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наш анализ подтверждает данные других авторов о высокой частоте развития ПР АРВП у беременных. В отличие от данных, полученных в некоторых зарубежных исследованиях (например, в работе D. M. Zuk с соавт. [1]) наиболее частое проявление ПР в Крыму – анемия, причем в подавляющем большинстве случаев связь ПР с приемом АРВП была вероятной, а сама ПР повлекла за собой назначение дополнительных средств коррекции осложнения. Результаты проведенного анализа еще раз заостряют внимание акушеров-гинекологов, а также специалистов других специальностей на необходимости постоянного мониторинга общего анализа крови беременных с ВИЧ, получающих АРВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adverse effects of antiretrovirals in HIV-infected pregnant women / D. M. Zuk, C. A. Hughes, M. M. Foisy [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2009. – № 43. – P. 1028–1035.

2. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy / F. Lyons, S. Hopkins, B. Kelleher [et al.] // *HIV Medicine*. – 2006. – № 7. – P. 255–260.
3. Matvieiev O. V. Adverse reactions in Crimea in 2010 / O. V. Matvieiev, O. I. Konyaeva, O. O. Koval // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2011. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 81.
4. Matvieiev O. V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice / O. V. Matvieiev, N. V. Matvieieva // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2012. – Vol. 21, Suppl. 3. – P. 309.
5. 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 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. – Название с экрана.
6. Rogers M. F. Preventing perinatal transmission of HIV: the national perspective / M. F. Rogers, A. W. Taylor, S. R. Nesheim // *J. Public Health Manag. Pract.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 505–508.
7. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial / A. Dorenbaum, C. K. Cunningham, R. D. Gelber [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 2. – P. 189–198.
8. Watts H. Treating HIV during pregnancy: an update on safety issues / H. Watts // *Drug Saf.* – 2006. – № 29. – P. 467–490.