



## The problem of the side effects of antiretroviral drugs in HIV infection.

Akhmedzhanova Z.I.<sup>1</sup>, Urunova D.M.<sup>2</sup>, Karimov D.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

<sup>3</sup> Tashkent State Dental Institute

### ARTICLE INFO

#### *Article history:*

Received September 2020

Received in revised form

15 September 2020

Accepted 25 September 2020

Available online

1 October 2020

#### *Keywords:*

HIV-infection  
antiretroviral preparations  
by-effects antiretroviral  
therapy

### ABSTRACT

The article is devoted to the problems of the development of Currently used antiretroviral therapy has made HIV infection a chronic controlled infection and has prolonged life and quality of life. However, any antiretroviral drug has side effects, although not on every patient and not always the same.

To assess the current state of the side effects problem of antiretroviral therapy in HIV - infected patients based on the analysis of literature data.

The following are data on the side effects of various groups of antiretroviral drugs used in the past and now, as well as some of their representatives. Antiretroviral drugs exhibit various side effects, in particular mitochondrial toxicity caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), causing a wide range of side effects such as lactic acidosis, hepatic steatosis, myopathy, cardiomyopathy, peripheral neuropathy, pancreatitis, and possibly lipodystrophy syndrome. In general, integrase inhibitors are well tolerated and cause minimal drug interactions

The use of older antiretroviral drugs has been associated with a variety of side effects, which include lactic acidosis, hepatic steatosis, allergic reactions, myopathy, cardiomyopathy, peripheral neuropathy, pancreatitis and lipoatrophy. These side

<sup>1</sup> DM, Senior Researcher, Laboratory of Immunological Physiology, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan  
doc.zulfiya@mail.ru

<sup>2</sup> PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology with the course "Problems of HIV Infection", Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan  
d.urunova@yandex.com

<sup>3</sup> Assistant, Department of Therapeutic Direction, infectious disease physician, Tashkent State Institute of Dentistry, Tashkent, Uzbekistan  
dani\_karimov@list.ru

effects are less common with newer recommended ARVs. drugs. When treating, it is necessary to consider the likelihood of side effects and the possibility of their prevention.

2181-1415/© 2020 in Science LLC.

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

## ОИВ инфекциясида антиретровируслари препаратлар ножуха таъсирларининг муаммолари

### **Калит сўзлар:**

ОИВ инфекциясида  
антиретровируслари  
препаратлар  
ножуха таъсирларининг  
муаммолари

### **АННОТАЦИЯ**

Хозирги вақтда қўланилаётган антиретровирусли терапия ОИВ инфекциясини назорат қилинадиган сурункали касалликлар қаторига киритди ва беморларнинг умрини узайтириб, хаёт сифатининг ошишига сабаб бўлди. Лекин, хар бир антиретровирусли препаратнинг ножуха таъсирлари бўлиб, улар ҳамма беморларда ва хар доим кузатилмайди.

Адабиётдаги маълумотларга асосланиб ОИВ инфекцияли беморларда антиретровирусли препаратларнинг хозирги вақтдаги ножуха кўринишларини бахолаш.

Кўйида олдин қўлланилган ва хозирда қўлланилаётган хар хил антиретровирусли препаратларнинг ножуха таъсирлари, ҳамда айрим антиретровирусли препаратлар келтирилган. Антиретровирусли препаратлар хар хил ножуха кўринишларга эга, хусусан тескари транскриптазанинг нонуклеозид ингибиторлари таъсиридаги митохондриял токсиклик лактоацидоз, жигар стеатоз, миопатиялар, кардиомиопатия, периферик нейропатия, панкреатит ва липодистрофияни келтириб чиқаради. Умуман олганда, интеграза ингибиторлари беморлар томонидан яхши қабул қилинади ва кам даражада дориларнинг ўзаро таъсирга эга.

Олдинги вақтлар қўлланилган антиретровирусли препаратлар лактоацидоз, жигар стеатоз, аллергия реакциялар, миопатия, кардиомиопатия, периферик нейропатия, панкреатит, липоатрофия ва бошқа ножуха таъсирларга эга. Хозирги вақтда тавсия этилаётган замонавий антиретровирусли препаратларда бу ножуха таъсирлар камроқ кузатилмоқда. Беморларни даволашда препаратларнинг ножуха таъсирлари ва уларнинг ўзаро таъсирларини инобатга олиш лозим.

# Проблема побочных эффектов антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции

## АННОТАЦИЯ

### *Ключевые слова:*

ВИЧ-инфекция  
антиретровирусные препараты  
Побочные эффекты АРВТ.

Антиретровирусная терапия применяемая в настоящее время перевела ВИЧ инфекцию в разряд хронических контролируемых инфекций и продлила жизнь и качество жизни. Однако любой антиретровирусный препарат вызывает побочные эффекты, хотя не у всех и не всегда одинаковые.

На основе анализа литературных данных оценить современное состояние проблемы побочных явлений антиретровирусной терапии у ВИЧ инфицированных пациентов.

Ниже приводятся данные о побочных эффектах различных групп антиретровирусных препаратов, применяемых в прошлом и в настоящее время, а также отдельных их представителей. Антиретровирусные препараты проявляют различные побочные эффекты, в частности, митохондриальная токсичность, вызванная нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), вызывает широкий спектр побочных эффектов, таких как лактоацидоз, стеатоз печени, миопатия, кардиомиопатия, периферическая невропатия, панкреатит и, возможно, синдром липодистрофии. В целом, ингибиторы интегразы хорошо переносятся и вызывают минимальные лекарственные взаимодействия.

Применение прежних антиретровирусных препаратов было связано с целым рядом побочных явлений, который включает в себя лактоацидоз, стеатоз печени, аллергические реакции, миопатию, кардиомиопатию, периферическую нейропатию, панкреатит и липоатрофия и т.д., эти побочные эффекты реже встречаются у новых, рекомендуемых АРВ препаратов. При лечении необходимо учитывать вероятность возникновения побочных эффектов и возможности их предотвращения.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Антиретровирусная терапия превратила ВИЧ-инфекцию в управляемую хроническую болезнь, продлило и повысило качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, но антиретровирусная лекарственные препараты могут вызывать кратковременные и долгосрочные побочные эффекты, которые сказываются на приверженности пациентов к данной терапии и ухудшают их состояние [1,2,5,15]. Побочные эффекты, связанные с лекарствами могут проявляться в виде различных клинических симптомов или в виде лабораторных отклонений [3,4,5,11,23]. Спектр побочных явлений антиретровирусной терапии является широким, включая почечную токсичность, митохондриальные и метаболические эффекты, желудочно-

кишечные симптомы, сердечно-сосудистые эффекты, гиперчувствительность, кожные реакции, бессонницу, психоневрологические проявления и многие другие осложнения. Так как продолжительность жизни людей с ВИЧ увеличилась, то долгосрочная безопасность антиретровирусной терапии все больше становится актуальной [6,7,10]. В целом, новые антиретровирусные препараты имеют сравнительно меньше побочных эффектов по сравнению со старыми антиретровирусными препаратами однако, долгосрочные наблюдения показывают о возможности накопления побочных эффектов данной терапии [4,8,32]. Клиницисты, которые оказывают помощь людям, живущим с ВИЧ, понимают, что основные характеристики токсичности антиретровирусных препаратов индивидуальны, что антиретровирусная терапия является основной базисной терапией ВИЧ-положительных больных, что диктует необходимость минимализации возможных побочных эффектов [9,10,11]. В обзоре рассмотрены побочные эффекты, связанные с антиретровирусными препаратами, в зависимости от класса препаратов и конкретного препарата.

### **ЦЕЛЬ**

На основе анализа литературных данных оценить современное состояние проблемы побочных явлений антиретровирусной терапии у ВИЧ инфицированных пациентов.

### **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

По данным Санкт-Петербургского Центра СПИД частота развития побочных эффектов составляет 11,7%, по группам частота распределяется следующим образом: НИОТ-47%, ННИОТ-21%, ИП-19%. Частота встречаемости реакции гиперчувствительности сыпи составляет для ННИОТ (особенно невирапин) – 10-20%, НИОТ (абакавир) – 5%, ИП (ампренавир). Проведенный анализ развития побочных эффектов показал, что замены препаратов в группе больных, принимавших НИОТ были в 47% случаев, ННИОТ — 21%, ИП — 19%. Тяжелые реакции наблюдаются приблизительно у 1% пациентов и характеризуются синдромом Стивенса-Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом, развитием лекарственной сыпи, эозинофилией, а также общими симптомами (лихорадка, полиорганная недостаточность) [12,13].

Митохондриальная токсичность, вызванная нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), вызывает широкий спектр побочных эффектов, таких как лактоацидоз, стеатоз печени, миопатия, кардиомиопатия, периферическая невропатия, панкреатит и, возможно, синдром липодистрофии. Длительное применение более старых НИОТ, таких как диданозин, ставудин и зидовудин, может привести к ингибированию фермента гамма-ДНК-полимераза-гамма, отвечающего за репликацию митохондриальной ДНК. Данное ингибирование может уменьшить клеточное окислительное фосфорилирование, увеличить внутриклеточные липиды и вызвать накопление молочной кислоты [19,40].

Гиперлактатемия и молочнокислый ацидоз. НИОТ ставудин, диданозин, комбинация ставудина и зидовудина несут наибольший риск гиперлактатемии и лактоацидоза. НИОТ абакавир, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир ДФ, тенофовир

АФ и зидовудин имеют минимальный риск возникновения гиперлактатемии и лактоацидоза. Симптомы гиперлактатемии могут начаться через несколько месяцев или даже лет после начала антиретровирусной терапии и могут включать в себя тошноту, рвоту, боль в животе, летаргию, тахикардию и тахипноэ [27].

Ставудин, диданозин, комбинация ставудина и зидовудина несут наибольший риск гиперлактатемии и лактоацидоза. Этот побочный эффект развивается вследствие подавления нуклеозидными аналогами  $\gamma$ -ДНК-полимеразы клеток. Факторами риска развития являются: ожирение, женский пол, беременность, использование диданозина в комбинации со ставудином или рибавирином, снижение скорости клубочковой фильтрации и низкое количество CD4+-Т-лимфоцитов. Поэтому одновременное назначение диданозина и ставудина противопоказано. Лактоацидоз проявляется слабостью, тошнотой, рвотой, болью в животе, снижением массы тела и одышкой. Симптомы развиваются остро или постепенно и носят неспецифический характер [27]. Лабораторная диагностика основывается на определении повышенного уровня лактата в крови. Перед взятием крови в течение суток противопоказаны физические нагрузки. Прогностические значения уровня лактата (норма 0-2 ммоль/л): 5-10 ммоль/л - летальность составляет 7%, 10- 15 ммоль/л - летальность >30%, выше 15 ммоль/л - летальность >60%. Для лактоацидоза характерны также изменения других лабораторных показателей: повышение активности КФК, ЛДГ,  $\alpha$ -амилазы или АСТ, увеличение анионного интервала  $[Na-(Cl + CO_2) >16]$ , низкий уровень альбумина в сыворотке крови, низкие значения pH, низкое содержание бикарбонатов, а также признаки жировой дистрофии печени, определяемые при помощи УЗИ, КТ или биопсии ткани печени.

Если уровень лактата ниже 5 ммоль/л и отсутствуют симптомы обычно в лечении необходимости нет, но можно рассмотреть вопрос о замены НИОТ в схеме АРВТ. Если уровень лактата выше 5 ммоль/л, есть возможность клинических проявлений. Это является показанием к прекращению терапии препаратами класса НИОТ. В этих случаях допустима замена ставудина, диданозина или ZDV на АВС, ЗТС или тенофовир, но только когда состояние пациента оценивают как нетяжелое и есть возможность тщательного наблюдения. Если уровень лактата выше 10 ммоль/л (при условии строгого соблюдения всех правил взятия и анализа крови) требуется неотложная помощь, так как для такого показателя характерна высокая летальность. В сравнении абакавир, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир ДФ, тенофовир АФ и зидовудин имеют минимальный риск возникновения гиперлактатемии и лактоацидоза. Такие симптомы, как тошнота, рвота, боль в животе, тахикардия, тахипноэ, гиперлактатемии могут начаться через несколько месяцев или даже лет после начала антиретровирусной терапии [18,24,33].

**Периферическая нейропатия.** Из НИОТ ставудин и диданозин являются препаратами, которые чаще всего вызывают периферическую нейропатию, особенно при использовании в комбинации. Другие НИОТ редко вызывают периферическую нейропатию. Временные рамки для развития периферической нейропатии не определен. В некоторых исследованиях указывается, что риск наиболее высок в течение первых 90 дней после начала терапии НИОТ, а в других исследованиях предполагается, что вызванная НИОТ нейротоксичность является результатом кумулятивного воздействия [17].

Ставудин больше не рекомендуется для использования в Соединенных Штатах из-за целого ряда побочных эффектов, включая периферическую невропатию, лактоацидоз и липоатрофию лица и тела. Кроме того, были описаны случаи тяжелой нервно-мышечной слабости.

Диданозин кроме, периферической нейропатии вызывает потенциальные множественные побочные эффекты, включая панкреатит, лактоацидоз. В связи с этим редко используется в настоящее время. Несколько исследований выявили повышенный риск диданозин-ассоциированного панкреатита, когда диданозин используется в сочетании со ставудином с частотой до 60 случаев на 1000 человек в год [17].

Периферическая полинейропатия клинически проявляется дистальными симметричными сенсорно-моторными нарушениями. Также, характерны парестезии и боль в кистях и стопах. Обычно, жалобы возникают через несколько месяцев лечения и постепенно нарастают. Периферическая полинейропатия может быть проявлением самой ВИЧ-инфекции или вторичных заболеваний (ЦМВИ), однако лекарственно-индуцированная форма развивается намного раньше и быстрее. Дефицит витамина B12, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет и прием других нейротоксичных препаратов (например, изониазида) являются факторами риска развития периферической полинейропатии [16,17]. В этих случаях развития полинейропатии необходимо избегать аналогов нуклеозидов диданозина и ставудина. Чаще состояние улучшается уже в первые 2 месяца после отмены препарата, но иногда нарушения сначала даже нарастают и впоследствии проходят не полностью. Поскольку специфического лечения полинейропатии нет, очень важно, чтобы врач вовремя заметил признаки заболевания и пересмотрел терапевтическую тактику.

**Гиперлипидемия.** Нарушение липидного обмена является ранним осложнением лечения, которая часто проявляется гипертриглицеридемией, сочетающейся гиперхолестеринемией. Влияние НИОТ на метаболические показатели крови, в частности на уровень липидов, неодинаково, и результаты исследований противоречивы. Диданозин, ставудин и зидовудин обычно вызывают неблагоприятные изменения уровня липидов, тогда как TDF обычно оказывает благоприятное действие. Абакавир, эмтрицитабин, ламивудин и тенофовир алафенамид оказывают относительно нейтральное действие на липидный обмен [22].

Гиперлипидемию также вызывают препараты из группы ингибиторов протеаз (ИП) лопинавир-ритонавир часто вызывает повышение уровня липидов в крови, особенно общего холестерина и триглицеридов. Лопинавир доступен только в качестве комбинированного препарата лопинавир-ритонавир. Хотя этот комбинированный препарат часто использовался в прошлом (в том числе во время беременности), в настоящее время он используется редко из-за того, что имеет большую токсичность, чем другие доступные в настоящее время антиретровирусные препараты [32]. В рандомизированных контролируемых исследованиях лопинавир-ритонавир приводил к более существенным нарушениям липидного спектра, чем атазанавир или дарунавир. Исследование показало, что после того, как пациентам сделали замену препаратов лопинавир-ритонавир на атазанавир, ралтегравир,

этравирин или невирапин у больных улучшились показатели липидного обмена [22,31,35].

**Гипергликемия.** При применении ИП обнаруживают часто гипергликемию, которая развивается обычно уже через 2-3 месяцев от начала АРВТ. Рекомендовано измерение глюкозы в плазме крови натощак до начала терапии ИП и далее каждые 3-6 мес. Пациентам с пограничным содержанием глюкозы, измеренным натощак (110-126 мг/дл, или 6,1-7,0 ммоль/л), дополнительно показаны исследования уровня инсулина натощак, уровня С-пептида и глюкозотолерантный тест. В случае развития сахарного диабета 2 типа, при необходимости медикаментозной терапии используют два основных класса препаратов: стимуляторы секреции инсулина (препараты сульфонил-мочевины) и препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (метформин и тиазолидиндионы). Можно также составить схему АРВТ без ИП либо с АТН [32].

**Липодистрофия.** Использование аналогов тимидина (ставудина и зидовудина) было связано с развитием липоатрофии, которая характеризуется генерализованной потерей подкожного жира, которая наиболее заметно на лице, ягодицах, ногах, руках и ягодицах или накоплением жира (липогипертрофия) на шее, животе и груди. Липоатрофия и липогипертрофия возможны в сочетании друг с другом, так и по отдельности. Длительное использование аналогов тимидина потенциально может привести к дисфункции митохондрий в адипоцитах, что может привести к апоптозу адипоцитов [35]. Липоатрофия отличается от синдрома истощения, связанного со СПИДом, поскольку последний включает потерю мышц в дополнение к жировой ткани.

**Аллергические реакции.** У больных, получающих АРВТ, аллергические реакции возникают часто. Аллергические реакция, которые требовали замены препарата в определенных исследованиях определялись в 6,7% от общего числа побочных эффектов. Развитие симптомов лекарственной аллергии при ВИЧ-инфекции проявлялось в виде кожных, висцеральных, гематологических синдромов. Кожные синдромы проявлялись в виде крапивницы, отека Квинке, контактного аллергического дерматита, полиморфных кожных сыпей, фотодерматита. Реакция гиперчувствительности представляет собой потенциально опасную для жизни реакцию на абакавир из НИОТ, которая встречается у 5% пациентов (которые не прошли скрининг на HLA-B 5701). Реакция гиперчувствительности к абакавиру тесно коррелирует с позитивностью по отношению к HLA-B 5701, который стимулирует аутоиммунный ответ. Признаки и симптомы гиперчувствительности абакавира обычно развиваются в течение 6 недель после начала приема абакавира (среднее проявление симптомов наступает через 11 дней) и может включать лихорадку, сыпь, недомогание, желудочно-кишечные и респираторные симптомы [26]. Поскольку абакавир относится к сульфаниламидам, больным с аллергией к сульфаниламидам его следует назначать с осторожностью.

У 15-20% больных на НИОТ, в частности, на невирапин и делавирдин вызывают легкую сыпь, 5-10% из них прекращают лечение. Невирапин может вызвать сыпь, угрожающую жизни и гепатотоксичность, которые могут возникать вместе или по отдельности. Первоначальные исследования показали, что частота появления сыпи составляет 48%, причем 10% случаев угрожают жизни. Сыпь может

сопровождаться лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, миалгией, артралгией, волдырями, поражениями полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, гранулоцитопенией, лимфаденопатией или почечной дисфункцией. В начале эпидемии ВИЧ невирапин обычно использовался в антиретровирусных схемах, но его применение резко сократилось, и он больше не является рекомендуемым или альтернативным лекарством для начала терапии из-за риска серьезных побочных явлений [1,9,32].

Эфавиренз вызывает сыпь реже, прекращают лечение им только 2% больных. Чаще ННИОТ вызывают обратимую системную аллергическую реакцию, которая проявляется красной пятнисто-папулезной сливной зудящей сыпью, преимущественно на туловище и руках. Появлению сыпи может предшествовать лихорадка и сопровождаться миалгией, слабостью, язвами на слизистых. Обычно аллергия проявляется на второй-третьей неделе лечения. У женщин аллергические проявления проходят тяжелее, чем у мужчин и встречаются чаще. Если симптомы появляются после восьмой недели лечения, их причиной служат скорее всего другие препараты. Тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса Джонсона, синдром Лайелла, безжелтушный гепатит, встречаются редко. В некоторых случаях приходится применять специальную терапию, но примерно в половине случаев аллергия на ННИОТ проходит несмотря на продолжение лечения [14, 20,21].

Среди препаратов из группы ННИОТ доравирин в клинических испытаниях имел небольшое количество побочных эффектов и улучшенный профиль безопасности по сравнению с эфавиренцем в отношении кожных и психоневрологических побочных эффектов [18,29].

Гепатотоксичность – одно из распространенных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако установить причину иногда бывает крайне трудно, поскольку задействовано множество патологических механизмов. Гепатотоксичность может быть связана с прямым цитотоксическим эффектом АРВТ, кроме того с идиосинкразическим или иммуноаллергическим механизмом. Также хронические гепатиты В и С, использование лекарственных препаратов для лечения вторичных заболеваний, жировая болезнь печени, вызванный нарушением обмена веществ (гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение), воздействие алкоголя могут способствовать нарушению функций печени. Гепатотоксические реакции развиваются в различные сроки в зависимости от класса препаратов. Вследствие митохондриальной токсичности НИОТ вызывают жировую дистрофию печени примерно через 6 месяцев и более от начала терапии; ННИОТ часто вызывают реакции гиперчувствительности в первые 12 недели лечения; ИП могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения (риск гепатотоксичности возрастает на фоне вирусного гепатита). По некоторым данным у лиц, получающих эфавиренц встречался молниеносный гепатит. В некоторых случаях гепатит прогрессировал до печеночной недостаточности, при которой требовалась трансплантация печени, или приводил к смерти. Эфавиренц не рекомендуется для применения у пациентов с печеночной недостаточностью (Child-Turcotte-Pugh класс В или С) [20,21].

В нескольких отчетах о клинических испытаниях описывались спорадические случаи гепатотоксичности, сопровождающиеся выраженной сыпью и

аллергическими симптомами у пациентов принимающие Маравирок. Маравирок является ингибитором проникновения, который оказывает свое действие путем непосредственного связывания с белком-хозяином – корецептором CCR5. Поскольку маравирок связывается с человеческим белком, существует опасение, что он может иметь уникальную токсичность. Маравирок можно использовать только у лиц, у которых есть R5-тропный вирус, и, таким образом, анализ ко-рецепторного тропизма следует проводить всякий раз, когда рассматривается использование антагониста корецептора CCR5. В клинических испытаниях большинство участников хорошо переносят маравирок. Рекомендуется тщательный мониторинг лабораторных показателей печени, включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и билирубин, у пациентов до и во время лечения маравироком, а маравирок следует использовать с осторожностью у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или коинфекцией с гепатит В или С. Долгосрочные наблюдения пациентов в исследованиях MERIT и MOTIVATE указывают на отсутствие повышенного риска гепатотоксичности у пациентов, принимающих маравирок с течением времени [30,38].

**Желтуха.** Атазанавир относящийся к ИП может блокировать нормальное глюкуронирование билирубина путем ингибирования фермента печени уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1). Фермент UGT1A1 отвечает за превращение неконъюгированного билирубина в конъюгированный билирубин. Это ингибирование UGT1A1 атазанавиром вызывает увеличение непрямого билирубина. Это не вызывает повреждение печени, но может привести к желтухе. При прекращении приема атазанавира желтуха исчезает. Прекращение приема атазанавира иногда необходимо, если желтуха мешает пациенту [32]. Степень гипербилирубинемии обычно колеблется, часто с нарастающим и убывающим течением

Нарушение функции почек чаще вызывается тенофовиром, хотя в крупных клинических исследованиях тяжелой патологии не обнаружено. Нефротоксичность развивается через несколько месяцев лечения, изредка в его начале. Тенофовир алафенамид (ТАФ). По сравнению с тенофовир диспроксил фумаратом (ТДФ) тенофовир алафенамид (ТАФ) генерирует значительно низкий уровень тенофовира в сыворотке крови, что может обеспечить относительно лучший профиль безопасности для почек и костей. Замена ТДФ на ТАФ приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации, минеральной плотности костей, к уменьшению клубочковой и канальцевой протеинурии. В целом, как показывают клинические испытания ТАФ хорошо переносится, за исключением легких желудочно-кишечных побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея).

Тенофовир дизопроксилфумарат (ТДФ). ТДФ доступен в виде отдельного препарата и в комбинациях с фиксированной дозой. Несколько исследования показали, что у лиц, получавших ТДФ, были улучшены липидный профиль крови по сравнению с лицами, получавшими абакавир или тенофовир алафенамид. Основными побочными эффектами, связанными с ТДФ, являются почечная и костная токсичность [34,36].

Нефролитиаз развиваются примерно у 1% пациентов, принимающих атазанавир усиленный ритонавиром. Нефролитиаз возникает в среднем через два

года после начала приема атазанавира [24]. Факторы риска для нефролитиаза, связанный с атазанавиром, включают в себя высокий уровень атазанавира в крови (из-за более медленного метаболизма атазанавира и/или фармакологического повышения), высокий уровень билирубина, щелочная среда мочи (атазанавир менее растворим в щелочной среде) и предшествующие заболевания печени или почек. У пациентов, принимающих длительно атазанавир, бустированный ритонавиром, относительная частота развития нефролитиаза в 3 раза выше, чем у пациентов, которые принимают другие антиретровирусные препараты, включая эфавиренц, фосампренавир или другие усиленные ритонавиром ИП (дарунавир, фосампренавир или лопинавир) [25]. В осадке мочи могут появляться кристаллы в форме палочек, а сами камни часто состоят из атазанавира и / или фосфата кальция. Камни атазанавира, как правило, являются рентгенопрозрачными, поэтому они не будут видны на рентгенограмме на обычной пленке или на неконтрастной компьютерной томографии. Кристаллическая нефропатия может также возникать при отсутствии камней и должна подозреваться у пациентов с повышенным уровнем креатинина или со стерильной пиурией.

Зидовудин является общепризнанной причиной обратимой анемии и лейкопении (подавление гемопоэза). Анемия часто возникает в течение первых 6 месяцев после начала приема зидовудина и может быть тяжелой. Значительное снижение гемоглобина чаще встречается у пациентов с выраженной иммуносупрессией (низким количеством CD4-клеток), более низким базовым уровнем гемоглобина и у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Зидовудин вызывает увеличение значения среднего корпускулярного объема (MCV) эритроцитов [4]. В отличие от его влияния на другие гематологические клеточные линии, зидовудин обычно не снижает уровень тромбоцитов.

К препаратам вызывающим нейropsychические побочные эффекты относится эфавиренц. Он обладает значительными потенциальными психоневрологическими побочными эффектами, которые ограничивают его применение. Клинический испытания показали значительные психоневрологические побочные эффекты, которые включают в себя ночные кошмары, нарушение концентрации внимания, галлюцинации, раздражительность, депрессию и острый психоз. Кроме того, эфавиренц может также ухудшать ранее существовавшие психические состояния и был связан с повышенным риском суицидальных мыслей, попыток самоубийства и завершеного самоубийства [18].

Желудочно-кишечные нарушения – самые частые побочные эффекты почти всех антиретровирусных препаратов, которые возникают чаще в начале лечения. Основные жалобы потеря аппетита, тошнота, рвота, дискомфорт в животе и диарея. Может быть также, изжога, боль в животе, метеоризм и запор. Тошнота часто возникает при использовании схем, содержащих зидовудин, диарея – при лечении зидовудином, диданозином и всеми ИП, но они чаще встречаются с лопинавиром-ритонавиром, чем с атазанавиром или дарунавиром. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали эффективность и безопасность лопинавира-ритонавира (два раза в день) с атазанавиром (один раз в день), диарея была отмечена у 11% пациентов в группе лопинавир-ритонавир по сравнению с 2% пациентов в группе атазанавира. Пациенты в группе лопинавир-

ритонавир также сообщали о более высокой частоте тошноты по сравнению с группой атазанавира (8% против 4%). Чаще эти симптомы возникают в первые дни лечения. [32].

Реакции в месте инъекции вызываются препаратом энфувиртид который является единственным ингибитором слияния, одобренным для использования FDA. Реакции в месте инъекции являются общими (в некоторых исследованиях встречаются у до 98% пациентов) и включают в себя эритему, уплотнение, кисты, узелки и редко более тяжелые реакции. Энфувиртид используется главным образом у пациентов, которые продолжают лечение, у которых ограничены другие варианты лечения. Препарат вводят два раза в день подкожно. Острые реакции в месте инъекции появляются через несколько часов после инъекции, а некоторые пациенты имеют постоянные склеротические поражения, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения приема энфувиртида [37].

Среди препаратов имеющих лучший профиль переносимости и безопасности являются эмтрицитабин и ламивудин. В клинических испытаниях изменение цвета кожи, ногтей и языка было единственным побочным эффектом, который чаще встречался у людей, принимающих эмтрицитабин, по сравнению с другими антиретровирусными препаратами [34].

Ингибиторы интегразы также хорошо переносятся и вызывают минимальные лекарственные взаимодействия. Долутегравир широко применяется как у пациентов, не получавших лечения, так и у пациентов, которые продолжали терапию, который в целом хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. В 2018 году FDA опубликовал статью, в которой говорится, что долутегравир может иметь побочный эффект в виде врожденного дефекта нервной трубки у детей, рожденных матерями, которые получали долутегравир во время беременности или в начале первого триместра [38].

## **ВЫВОДЫ**

Антиретровирусная терапия имеет огромную пользу для пациентов с ВИЧ и превратила ВИЧ-инфекцию в управляемое хроническое заболевание, но антиретровирусная терапия может вызвать ряд побочных эффектов. Применение прежних нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) было связано с митохондриальной токсичностью, которая включает в себя лактоацидоз, стеатоз печени, миопатию, кардиомиопатию, периферическую нейропатию, панкреатит и липоатрофия, но эти побочные эффекты редко встречаются у новых, рекомендуемых НИОТ.

Побочные реакции АРВТ, ухудшают приверженность к лечению, это может вызвать развитие устойчивости ВИЧ к препарату или группе препаратов в случае перекрестной резистентности, и приводят к повышению стоимости АРВ терапии, что приводит к дополнительным денежным потерям и впоследствии применение препаратов может быть неэффективно, в связи с чем необходим тщательный подбор схемы терапии и персонализированный подход к каждому пациенту.

**Библиографический список**

1. Ахмеджанова З.И., Залыалиева М.В., Аскарлова Л.И., Прохорова Р.С., Ахмеджанов Р.И. 2009. Изучение аллергологических аспектов патогенеза ВИЧ-инфекции // Журн. Теорет. и клинич. Медицины. – № 1, с. 84-86.
2. Голубовская О.А., Петренко В.И., Климанская Л.А., Подолук О.А. 2018 Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ / Внелегочный туберкулез. // Клиническая инфектология и паразитология. № 3. С. 338-351.
3. Грабовый С.Л., Дьяченко А.Г., Панченко О.П., Панасенко Л.М., 2014. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных в условиях ограниченной ресурсной базы // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. № 2 (17). С. 31-42.
4. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусатов В.Б., 2014. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. патогенез и современная терапевтическая тактика. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. № 2. С. 54-65.
5. Гудилина Н.А., Иванова Э.С., Сибиряков А.В., Мехоношина Н.В., Ростова Н.Б., Файзрахманов Р.А., 2017. Использование кластерного анализа при разработке подходов по выбору и назначению схем лечения ВИЧ-инфицированным пациентам. // Бюллетень сибирской медицины. Т. 16. № 3. С. 52-60.
6. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., 2017. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДА. Часть 2. Микробициды, Антиретровирусная терапия, комбинированные стратегии // Физиология и патология иммунной системы. Т. 21. № 6. С. 3-30.
7. Гусев Д.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Браткова В.В., Сотникова А.Л., Малькова Т.В., 2018. Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД) . Журнал инфектологии. Т. 10. № 1. С. 62-69.
8. Вехова Е.В., Быков А.А., 2012. Итоги проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (старт терапии 2005-2008 гг.) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. № 1 (1). С. 39-45.
9. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Подымова А.С., Бердникова Н.Г., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю., 2017. Контроль за нежелательными реакциями при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых лекарственных препаратов // Безопасность и риск фармакотерапии. Т. 5. № 3. С. 126-162.
10. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л., Торопов С.Э., Рассохин В.В., Беляков Н.А., 2015. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. часть 1. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Т. 7. № 3. С. 48-55.
11. Олейник А.Ф., Фазылов В.Х., 2014. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Казанский медицинский журнал. Т. 95. № 4. С. 581-588
12. Степанова Е.В., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., 2010. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД... // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Т. 2. - № 3. - С. 101-108.

13. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Кижло С.Н., Сизова Н.В., 2011. Причины переключения схем ВААРТ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии Т. 3, № 3.—С. 58–62.
14. Стрепетова Е.В., Куценко О.В., Раевский В.В., Горак А.В., Лиходиевский В.В., 2016. Успешный опыт глюкокортикостероидной терапии синдрома Лайелла, который развился на фоне медикаментозного лечения первичной рожи у больной с ВИЧ-положительным статусом. Хирургия Украины. № 2 (58). С. 105-108.
15. Тимченко В.Н., Ястребова Е.Б., Булина О.В., 2017. Эффективность противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и интеркуррентных заболеваний у детей. Педиатр. Т. 8. № 1. С. 50-54.
16. Abers MS, Shandera WX, Kass JS., 2014 Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. CNS Drugs.;28:131-45.
17. Arenas-Pinto A, Bhaskaran K, Dunn D, Weller IV., 2008. The risk of developing peripheral neuropathy induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors decreases over time: evidence from the Delta trial. Antivir Ther.;13:289-95.
18. Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, Nolting T. , 2007. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. Expert Opin Drug Saf. 6:147-54
19. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. , 1998; Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS. 12:1735-44.
20. Brück S, Witte S, Brust J, 2008; Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. Eur J Med Res. 13:343-8.
21. Echenique IA, Rich JD., 2013. FV/FTC/TDF-associated hepatotoxicity: a case report and review. AIDS Patient Care STDS.27:493-7.
22. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. Open Cardiovasc Med J. 2011;5:49-63.
23. Fernandez-Montero JV, Eugenia E, Barreiro P, Labarga P, Soriano V., 2013. Antiretroviral drug-related toxicities - clinical spectrum, prevention, and management. Expert Opin Drug Saf. 12:697-707.
24. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, 2012. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Clin Infect Dis.;55:1262-9.
25. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M., 2015. Atazanavir nephrotoxicity. Clin Kidney J. 8:137-42.
26. Hewitt RG., 2002. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis.;34:1137-42.
27. Lactic Acidosis International Study Group 2007. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. AIDS. 21:2455-64.
28. Martin MA, Kroetz DL 2013. Abacavir pharmacogenetics--from initial reports to standard of care. Pharmacotherapy. 33:765-75.
29. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. Ann Intern Med. 161:1-10.
30. Rockstroh JK, Plonski F, Bansal M, 2014. Hepatic safety of maraviroc in patients with HIV-1 and hepatitis C and/or B virus: 144-week results from a randomized, placebo-controlled trial. Antivir Ther. 2017;22:263-269

31. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M., 2011. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 25:1671-3.
32. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2018. Department of Health and Human Services. Limitations to treatment safety and efficacy: adverse effects of antiretroviral agents. October 25.
33. Saag MS., 2006. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 42:126-31.
34. Sax PE, Wohl D, Yin MT, 2015. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*;385:2606-15.
35. Schambelan M, Benson CA, Carr A, 2002. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 31:257-75.
36. Scherzer R, Estrella M, Li Y, 2012. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 26:867-75.
37. Wallace BJ, Tan KB, Pett SL, Cooper DA, Kossard S, Whitfeld MJ., 2011. Enfuvirtide injection site reactions: a clinical and histopathological appraisal. *Australas J Dermatol*. 52:19-26.
38. Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, Sculier D, Béguelin C, Egger M, Calmy A. , 2018. Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. Version 2. *F1000Res*. Aug 30 [revised 2019 Jan 1];7:1359. doi: 10.12688/f1000research.15995.2. Collection PMID: 30271590.
39. Wasmuth JC, Rockstroh JK, Hardy WD. 2012. Drug safety evaluation of maraviroc for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Drug Saf*. 11:161-74.
40. White AJ., 2001. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect*. 77:158-73.