

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ANALYTICAL REVIEW

УДК 615.281.8.03:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-7-23>

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© ¹А. Н. Усеинова*, ¹Е. А. Егорова, ¹С. П. Марьяненко, ¹В. Б. Калиберденко, ²К. Н. Корянова, ²К. Е. Григорян¹Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия²Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия

Введение. С момента появления вируса иммунодефицита (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в начале 1980-х годов человечество начало понимать элементарные процессы, лежащие в основе биологии ВИЧ, что дало возможность разработки безопасных и эффективных методов лечения. В настоящий момент терапия ВИЧ включает комбинированные схемы лечения, что обуславливает возможность взаимодействия лекарственных средств в комбинации.

Цель. Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, а также межлекарственного взаимодействия отдельных групп препаратов, влияющих на вирус иммунодефицита человека.

Материалы и методы. Аналитический обзор основан на анализе источников литературы научных баз данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka), содержащих информацию об особенностях фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий антиретровирусных препаратов (АРВП) при их применении у ВИЧ-инфицированных пациентов за период 1995–2022 гг.

Результаты и их обсуждение. Настоящий обзор позволил обобщить результаты исследований, посвященных вопросам комбинированного применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также выявить варианты нерациональных комбинаций АРВП, обусловленных повышением риска развития токсичности при их одновременном применении.

Заключение. Изучение характерных особенностей каждого из лекарственного препарата, применяющегося в терапии ВИЧ-инфекции, позволяет осуществлять выбор оптимальной схемы фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также прогнозировать и предотвращать риски развития нежелательных реакций в будущем.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, безопасность фармакотерапии, нежелательные реакции, взаимодействие препаратов

*Контакт: Усеинова Асие Наримановна, mametova.as@mail.ru

PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC FEATURES OF ANTIRETROVIRAL PRODUCTS

© ¹A. N. Useinova*, ¹E. A. Egorova, ¹S. P. Maryanenko, ¹V. B. Kaliberdenko, ²K. N. Koryanova, ²K. E. Grogoryan¹Institute «Medical Academy named S. I. Georgievsky» Crimean Federal University named V. I. Vernadsky, Simferopol, Russia²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia

Introduction. Since the appearance of the immune deficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) at the beginning of 1980s, humanity started to understand elementary processes, underlying biology of HIV that enabled to develop safe and efficient treatment methods. Currently HIV therapy includes combined treatment regimen that allows combined drug interaction.

Objective. To study the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics, and also drug interaction of specific product groups, affecting human immunodeficiency virus.

Materials and methods. Analytical review is based on analysis of literary sources of scientific database (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka) that contains information about peculiarities of pharmacokinetic and pharmacodynamic antiretroviral products' interaction (ARVP) when used by HIV-infected patients for the period 1995–2022.

Results and discussion. The current study enabled to summarize the research results, devoted to the issue of combined ARVP use by HIV-infected patients, and also to identify variants of irrational ARVP combination, caused by increased risk of toxicity with their simultaneous application.

Conclusion. Studying the characteristics of each medical product, used in HIV infection therapy, allows to choose optimal pharmacotherapy regimens, taking into account individual patient characteristics, and also to predict and prevent the risk of adverse reactions in the future.

Keywords: antiretroviral therapy, HIV-infection, pharmacotherapy safety, adverse reactions, drug interaction

*Contact: *Asie N. Useinova, mametova.as@mail.ru*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П., Калиберденко В.Б., Корянова К.Н., Григорян К.Е. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности взаимодействия антиретровирусных препаратов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 7–23, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-7-23>.

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

For citation: Useinova A.N., Egorova E.A., Mar'yanenko S.P., Kaliberdenko V.B., Koryanova K.N., Grigorian K.E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of antiretroviral products // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. 7–23, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-7-23>.

Введение. Первоочередная задача врача при ведении пациента с ВИЧ-инфекцией — подбор наиболее эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ), который осложняется проблемами резистентности и необходимостью длительного лечения пациента. Естественным процессом является снижение комплаенса пациента при неэффективности лечения либо при проявлении выраженных нежелательных реакций (НР), в связи с чем назначению фармакотерапии должен предшествовать анализ не только эффективности выбранной схемы лечения, но и возможных рисков развития НР с учетом сопутствующих заболеваний пациента.

Один из важных критериев эффективности терапии — вероятность развития резистентности ВИЧ-инфекции к антиретровирусным препаратам. Как показала практика, мутации вируса, приводящие к резистентности, играют огромную роль в выборе стратегии лечения. Одним из основных путей преодоления резистентности в клинической практике явилось применение одновременно двух и более АРВП [1, 2].

Цель. Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, а также межлекарственного взаимодействия отдельных групп препаратов, влияющих на вирус иммунодефицита человека.

Материалы и методы. Аналитический обзор основан на анализе литературных источников научных баз данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka), содержащих информацию об особенностях фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий АРВП при их применении у ВИЧ-инфицированных пациентов за период 1995–2022 гг.

Результаты и их обсуждение. С целью достижения более высоких показателей эффективности АРВТ в протоколы лечения ВИЧ-инфекции включены комбинированные антиретровирусные препараты, что обусловлено возможностью их положительного фармакокинетического и/или фармакодинамического взаимодействия. В соответствии с «Руководством по применению антиретровирусных препаратов» у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, схема АРВТ для ранее не получавших лечения пациентов должна состоять из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с третьим активным препаратом из одного из следующих классов: ингибитор переноса цепи интегразы, нунуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитор протеазы (ИП) с индуктором фармакокинетики¹.

¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Anti-retroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Text: electronic // Department of Health and Human Services December 2019: [website]. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. (date of the application: 10.10.2021).

В настоящее время в большинстве стран используются различные комбинации препаратов для лечения ВИЧ. Начальная схема лечения ВИЧ включает в себя три препарата: два препарата группы НИОТ и один препарат группы ингибиторов интегразы. Всемирная организация здравоохранения рекомендует начать АРВТ в течение семи дней после постановки диагноза, чтобы снизить вирусную нагрузку. При оппортунистических инфекциях АРВТ следует начинать в течение первых двух недель [3].

В странах Европы и Российской Федерации ориентируются на рекомендации ВОЗ и используют две основные комбинации для стартовой АРВТ. При невозможности использования предпочтительной схемы ввиду отсутствия эффекта либо непереносимости препаратов пациентом рекомендуется назначать альтернативные схемы. В США предпочитают другие схемы АРВТ^{1,2,3} [4] (табл. 1).

щей терапии, при выборе схемы для конкретного пациента следует руководствоваться такими факторами, как вирусологическая эффективность, токсичность, количество таблеток в сутки, частота дозирования, потенциал лекарственного взаимодействия, результаты тестов на резистентность, сопутствующие заболевания, доступность и стоимость лечения.

Ламивудин. Ламивудин (ЗТС) представляет собой НИОТ первого поколения, который был одобрен для лечения инфекции ВИЧ-1 в 1995 г. и вируса гепатита В (HBV) в 1998 г. [5]. Ламивудин фосфорилируется внутриклеточными ферментами с образованием ламивудинтрифосфата, предполагаемого активного метаболита. Ламивудинтрифосфат предотвращает репликацию ВИЧ путем конкурентного ингибирования обратной транскриптазы вируса и прекращения удлинения цепи провирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [6].

Таблица 1

Комбинации препаратов, применяемые в различных государствах для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов

Table 1

Combinations of drugs used in various countries for the treatment of HIV-infected patients

ВОЗ, 1-я линия обязательно включает Тенофовир+Эфавиренз и еще один препарат:	ВОЗ, 2-я линия (альтернативная) обязательно включает Ламивудин и еще два препарата:	США
Ламивудин	Тенофовир + Невирапин	Биктегравир + Тенофовир + Эмтрицитабин
Эмтрицитабин	Тенофовир + Долутеграви́р	Долутеграви́р + Абакавир + Ламивудин
	Абакавир + Эфавиренз	Долутеграви́р + (Эмтрицитабин или Ламивудин) + Тенофовир
	Абакавир + Невирапин	Долутеграви́р + Ламивудин
	Абакавир + Долутеграви́р	Ралтеграви́р + (Эмтрицитабин или Ламивудин) + Тенофовир
	Зидовудин + Эфавиренз	Ралтеграви́р + (Эмтрицитабин или Ламивудин) + Тенофовир
	Зидовудин + Невирапин	
	Зидовудин + Долутеграви́р	

В соответствии с приведенными данными АРВП, используемые в схемах фармакотерапии в различных странах, могут включать НИОТ, ННИОТ, ИП и ингибиторы цепи интегразы. Учитывая возможность различных вариантов начальной и последую-

Ламивудин метаболизируется незначительно и выводится в основном в неизменном виде через почки. У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью площадь ламивудина под кривой зависимости концентрации от времени

¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Anti-retroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Text: electronic // Department of Health and Human Services December 2019: [website]. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. (date of the application: 10.10.2021).

² Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Text: electronic // World Health Organization (WHO): [website]. URL: <http://www.who.int/hiv> (date of the application: 10.10.2021).

³ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Drug-Resistance Testing. Text: electronic // World Health Organization (WHO): [website]. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf> (date of the application: 10.10.2021).

в сыворотке крови увеличивалась на 270 и 500% соответственно по сравнению со значениями в контрольной группе здоровых людей [7].

Ламивудин обычно хорошо переносится в качестве монотерапии или комбинированной терапии ВИЧ-инфицированными взрослыми с числом CD4+ ≥ 100 кл/мкл и большинством детей и подростков в исследовании диапазона доз (табл. 2) [7].

ZDV в основном метаболизируется в печени посредством 5'-глюкуронизации в печени, образуя стабильный глюкуронидированный метаболит, который выводится преимущественно почками [8].

Уникальной особенностью ZDV является взаимодействие селективного давления на устойчивость, когда присутствие мутации M184V повторно сенсibiliзирует вирусы, устойчивые к ZDV. Некоторые

Таблица 2

Частота встречаемости нежелательных реакций на фоне лечения некоторыми антиретровирусными препаратами

Table 2

Frequency of adverse events during treatment with some antiretrovirals drugs

Лекарственный препарат	Кровь, лимфатическая система	Иммунная система	Обмен веществ	Нервная система	Психика	ЖКТ	Печень	Почки	Опорно-двигательный аппарат	Кожа
Ламивудин	+++	++	+	++		++	++++		++	+++
Зидовудин	+		+	++++	+	+++ +	+++	+	++	++
Тенофовир			+++	++++		+++	+++	++		+
Эфавиренц		+++	+++	+++	+++	+++	+++			+
Эмтрицитабин	+++	+	+++	+++	+++	+++ +	++++		++++	+++
Невирапин	+++	+++		+		+++	+++		+	+
Абакавир		++	+++	+++		+++	*			+++
Долутегравир		++	+	+++		+	++		++	+++
Каботегравир				+++			*			
Ислатравир				+++		+++	*		+++	

Примечание. Частота развития НР: +++ — очень часто; ++ — часто; + — менее часто.

Note. The frequency of NR development: +++ — very often; ++ — often; + — less often.

Зидовудин. Зидовудин (ZDV, AZT) был первым агентом, одобренным для лечения ВИЧ-инфекции, и с момента его широкого распространения в 1987 г. фармакокинетическая характеристика и клинические эффекты препарата были тщательно изучены. В дополнение к его полезности в качестве компонента комбинированной схемы приема нескольких лекарственных препаратов для лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей, это единственный агент, одобренный FDA для предотвращения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку [8].

Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1, его противовирусная активность зависит от внутриклеточного превращения лекарства в трифосфатный метаболит и требует внутрицеллюлярных киназ клеток хозяина для превращения в эту активную 5'-трифосфатную форму. Активный 5'-трифосфат имеет сродство к обратной транскриптазе ВИЧ и конкурирует с эндогенными трифосфатными нуклеотидами за включение во вновь синтезированную провирусную ДНК, действует как терминатор цепи [8].

данные свидетельствуют о том, что ZDV избирательно предотвращает появление мутации K65R, которая приводит к резистентности к тенофовиру дизопроксила фумарату. Это могло бы послужить основанием для включения ZDV в схемы с TDF просто для предотвращения развития K65R в будущем [9].

Риски безопасности ZDV связаны с проблемой неспецифичности, ингибированием гамма-полимеразы митохондриальной ДНК хозяина [10]. Это приводит к снижению митохондриальной ДНК, РНК и белка, дисфункции митохондрий с анаэробным дыханием, выработкой молочной кислоты, окислительным повреждением и клиническими симптомами [10, 11]. Токсические эффекты ZDV включают синдром миоклонической эпилепсии с рваными мышечными волокнами, редко включая кардиомиопатию, потерю подкожного жира, анемию/нейтропению, потерю костной массы и лактоацидоз с гепатостеатозом [12].

Тенофовир. Тенофовир представляет собой нуклеотидный аналог аденозин-5'-монофосфата.

Это первый нуклеотидный аналог ингибитора обратной транскриптазы, одобренный FDA для лечения ВИЧ-инфекции в октябре 2003 г. [13].

В своей исходной форме тенофовир является дианионом при физиологическом pH и имеет низкую проницаемость через мембраны и биодоступность при пероральном приеме. Для улучшения пероральной биодоступности и проницаемости мембран тенофовир коммерчески доступен в виде пролекарств, TDF и TAF [13].

После перорального приема TDF и TAF преобразуются в их активную форму, одинаковую для обоих пролекарств — тенофовир-дифосфат, который эффективен для лечения ВИЧ и вируса гепатита В. Тенофовир-дифосфат препятствует репликации ВИЧ, конкурируя с природным субстратом дезоксиаденозин-5'-трифосфатом за включение в ДНК во время транскрипции ВИЧ [13]. По мнению ряда авторов, пролекарство TDF демонстрирует улучшенный профиль фармакодинамики и усиленную противовирусную активность по сравнению с исходным тенофовиром, по-видимому, за счет ускоренного внутриклеточного поглощения [14]. Однако на фоне применения TDF в суточной дозе 300 мг возникают побочные эффекты, связанные с токсичным влиянием на кости и почки. Тогда как пациенты, получавшие схемы, содержащие TAF, имели значительно менее выраженные повышение креатинина в сыворотке крови, протеинурию и снижение минеральной плотности костей (МПК) в позвоночнике по сравнению с пациентами, получавшими схемы с TDF [15]. По сравнению с TDF, TAF в 2015 г. был идентифицирован как альтернативное пролекарство тенофовира, которое более эффективно загружает клетки-мишени ВИЧ, обеспечивая 10-кратное повышение активности против ВИЧ *in vitro* [14]. В профиле безопасности TAF, распределяющегося в основном внутриклеточно, в отличие от TDF, имеется риск увеличения уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, что можно объяснить различными показателями объем-распределения этих пролекарств [14]. Однако при выборе между двумя пролекарствами необходимо руководствоваться показателями увеличения риска нефротоксичности на фоне применения TDF за счет повреждения проксимальных канальцев в плазме крови у пациентов с фоновыми заболеваниями почек [16]. Препараты TAF с осторожностью следует назначать пациентам с ожирением, заболеваниями печени и тем, кто длительно применял терапию НИОТ. Применение TAF может

быть связано с увеличением содержания липидов, глюкозы натощак и повышенным риском развития инфаркта миокарда, диабета и метаболического синдрома по сравнению с TDF [17]. В отличие от TDF, TAF не требует корректировки почечной дозы клиренса креатинина, превышающей или равной 15 мл/мин, что позволяет использовать его в некоторых группах пациентов с почечной недостаточностью с большей частотой, чем TDF [18].

Неблагоприятные эффекты со стороны функции почек и костной ткани проявляются в большей степени, когда TDF назначается в качестве индуктора фармакокинетического режима [2]. Комиссия Министерства здравоохранения и социальных служб США по АРВТ рекомендует избегать одновременного использования тенофовира с индукторами фармакокинетики, если это возможно.

Тенофовир алафенамид или тенофовир в сочетании с эмтрицитабином или абакавир с ламивудином являются предпочтительными комбинациями НИОТ в начальных схемах АРВТ. Стоит учитывать, что TAF имеет меньшую токсичность для костей и почек по сравнению с TDF, в то время как TDF связан с более низкими показателями уровнями липидов [3].

Эмтрицитабин. Эмтрицитабин (FTC) — это нуклеозидный агент, аналог цитидина, который был одобрен Food and Drug Administration (FDA) для лечения ВИЧ в 2003 г. Обладает активностью как против вируса иммунодефицита человека, так и против вируса гепатита В. Эмтрицитабин по своим фармакодинамическим, а также фармакокинетическим показателям похож на ламивудин. Недавние руководящие принципы лечения ВИЧ-инфекции, разработанные как Международным обществом по СПИДу — США, так и Министерством здравоохранения и социальных служб США, поместили FTC в сочетании с тенофовиром, диданозином или зидовудином в предпочтительную категорию схем нуклеозидного скелета для пациентов, получающих АРВТ [19].

FTC, как и другие НИОТ, вводится в виде пролекарства и должен проникнуть в клетку-хозяина для фосфорилирования, прежде чем проявить свой противовирусный эффект [20]. Эмтрицитабин фосфорилируется в активную трифосфатную форму, 5'-трифосфат эмтрицитабина, который включается в обратную транскриптазу вирусной ДНК ВИЧ, чтобы предотвратить синтез ДНК ВИЧ в будущем [21]. Представленный препарат ингибирует образование 3'-5'-фосфодиэфирной связи

между лекарственным средством и 5'-нуклеозидтрифосфатами цепи ДНК ВИЧ, что приводит к прекращению роста цепи ДНК ВИЧ [22]. Как правило, НИОТ блокируют обратную транскриптазу ВИЧ, которая предотвращает преобразование вирусом своей РНК в ДНК. Без обратной транскриптазы ВИЧ не сможет реплицироваться в организме человека, ее блокирование помогает снизить вирусную нагрузку ВИЧ и увеличить количество CD4+ Т-клеток [23]. Препарат выводится через почки [21].

Эмтрицитабин в сочетании с другими АРВП, такими как диданозин и эфавиренц, приводят к еще более значительному снижению вирусной нагрузки ВИЧ и увеличению количества CD4+ Т-клеток [21]. По оценкам исследований, соблюдение режима АРВТ на 95% необходимо для достижения неопределяемой вирусной нагрузки и предотвращения появления лекарственно-устойчивого ВИЧ [25].

Развитие лекарственной устойчивости к ФТС происходит аналогично тому, как это наблюдается с ЗТС. Устойчивость развивается быстро, в течение нескольких недель после начала монотерапии, и вызывается единственной точечной мутацией в положении 184 обратной транскриптазы [24], которая вызывает замену метионина валином или изолейцином (мутации M184V, M184I). Следует учитывать, эта мутация придает не только перекрестную устойчивость к ЗТС, но другие нуклеозидные агенты сохраняют свою активность [25, 26]. Известно, что при введении в качестве монотерапии инфекции HBV ФТС вызывает мутации M204I/V (YIDD/YMDD) в С-домене полимеразы HBV.

Побочные эффекты ФТС аналогичны таковым других НИОТ, каких-либо серьезных неблагоприятных явлений при применении ФТС зарегистрировано не было (см. табл. 2) [21, 27].

Эмтрицитабин в сочетании с тенофовиром, используемый в качестве предэкспозиционной профилактики, безопасен при кратковременном применении примерно от 2 до 3 лет. Общие побочные эффекты, связанные с этой комбинацией, включают желудочно-кишечные симптомы, головную боль, тошноту и депрессию. Эта комбинация коррелирует со снижением клиренса креатина, который улучшается при отмене препарата [28]. Предэкспозиционная профилактика не была связана с тяжелым нарушением функции почек [18]. Применение данной комбинации также коррелировало со снижением минеральной плотности костной ткани, которая возвращалась к нормаль-

ному уровню после прекращения приема препарата. Снижение минеральной плотности костной ткани при применении комбинации эмтрицитабина и тенофовира не сопровождалось увеличением риска переломов [28].

Поскольку почечная экскреция неизмененного лекарственного средства является основным путем элиминации ФТС, способность ФТС вызывать метаболические лекарственные взаимодействия низка. В литературе не сообщалось о конкретных лекарственных взаимодействиях [21].

Эфавиренц. Эфавиренц (EFV), ННИОТ, является важным компонентом лечения ВИЧ-инфекции. EFV более эффективен в качестве третьего агента, чем неусиленные индукторами ИП или аналог нуклеозидов абакавир. Вирусологический и иммунологический ответ, достигнутый с помощью высокоактивной АРВТ на основе эфавиренца, сохраняется в течение 7 лет. Препарат неконкурентно ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 дикого типа, но не ингибирует человеческие клеточные ДНК-полимеразы α , β , γ и δ [29], что обуславливает его хорошую переносимость. EFV проявляет дополнительную противовирусную активность в сочетании с другими НИОТ, ННИОТ и ИП, за исключением атазанавира, где он проявляет дополнительную антагонистическую активность [30].

EFV связывается напрямую с обратной транскриптазой и ингибирует активность вирусной РНК- и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, нарушая каталитический сайт. Хотя комплекс лекарственное средство–ОТ-матрица может продолжать связывать дезоксинуклеозидтрифосфат и катализировать его включение во вновь формирующуюся вирусную ДНК, он делает это медленнее, что и объясняет такую длительную эффективность препарата [31]. Также он имеет длительный терминальный период полувыведения ($T_{1/2}=35-50$ ч), вследствие чего EFV может сохраняться в низких концентрациях в плазме крови до нескольких недель после прекращения лечения.

Изучение профиля безопасности EFV позволило выявить, что риски развития НР при наличии у пациента почечной недостаточности достаточно низки. Менее 1% дозы EFV выводится в неизменном виде с мочой, таким образом, риски влияния сопутствующей патологии почек на его выведение являются минимальными. Безопасность и эффективность EFV не установлены у пациентов со значительными заболеваниями печени [32].

Поскольку EFV быстро гидроксилируется цитохромом P450 (CYP) 2B6 и медленнее CYP 3A4 до метаболитов, которые подвергаются глюкуронированию и элиминации, пациенты с нарушением функции печени или гепатитом В или С должны находиться под тщательным наблюдением перед началом приема препарата. EFV индуцирует метаболическую активность CYP 3A4 *in vivo*, вызывая

снижение эффективности лекарств, метаболизируемых этим ферментом (табл. 3). Воздействие препарата также может зависеть от лекарств, которые значительно изменяют активность CYP 3A4, поскольку данный фермент отвечает за вторичный путь метаболизма лекарственного препарата [33]. Эфавиренц имеет меньше значимых лекарственных взаимодействий, чем фармакотерапия, усиленная

Таблица 3
Влияние некоторых антиретровирусных препаратов на микросомальные ферменты печени

Table 3

Effect of some antiretroviral drugs on liver microsomal enzymes

Антиретровирусный препарат	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Тенофовир	BCRP/ABCG2, P-гликопротеина/ABCB1	MRP2	
Ламивудин (метаболизм в печени менее 10%)			
Эфавиренз	2B6 (первичный), 2A6, 3A4	3A4	3A4, 2B6, 2C19
Эмтрицитабин (метаболизм в печени менее 10%)			
Невирапин	3A4, 2B6		3A4, 2B6
Абакавир*			
Долутегравир	3A4 (второстепенный)		
Зидовудин		L02BG	
Каботегравир**	OAT1 / 3		
Ислатравир***			

* Абакавир в основном метаболизируется ферментами цитозольной алкогольдегидрогеназы (АДГ) и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ), поэтому никаких взаимодействий между абакавиром и индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома P450 (CYP) быть не может [43]. Исследования *in vitro* показали, что абакавир вряд ли будет ингибировать ферменты CYP в клинически значимых концентрациях. Поскольку ННИОТ и ИП в основном метаболизируются ферментами CYP [64], это может исключить возможность лекарственного взаимодействия с этими группами антиретровирусных препаратов.

** Каботегравир не индуцирует активность цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2B6 или 3A4 в гепатоцитах человека, а также нет доказательств того, что он ингибирует CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Каботегравир не является значительным ингибитором переносчиков лекарственных средств через печень, кишечник или почек. Ожидается, что каботегравир имеет низкий потенциал для того, чтобы вызывать или подвергаться клинически значимым лекарственным взаимодействиям с участием переносчиков препаратов [74].

*** Ислатравир не ингибирует уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазу 1A1 или цитохром p450 (CYP) ферменты CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, а также не индуцирует CYP1A2, 2B6 или 3A4. Ислатравир не ингибирует печеночные транспортеры, полипептид, транспортирующий органический анион (OATP) 1B1, OATP1B3, транспортер органических катионов (OCT) 1, насос экспорта солей желчных кислот, белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) 2, MRP3 или MRP4. Ислатравир не является ни субстратом, ни значительным ингибитором почечных транспортеров транспортера органических анионов (OAT) 1, OAT3, OCT2, белка экстррузии множественных лекарств и токсинов (MATE) 1 или MATE2K. Препарат существенно не ингибирует P-гликопротеин и белок устойчивости к раку груди [67].

* Abacavir is mainly metabolized by cytosolic alcohol dehydrogenase (ADH) and uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) enzymes, so there can be no interactions between abacavir and inducers or inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes [43]. *In vitro* studies have shown that abacavir is unlikely to inhibit CYP enzymes in clinically significant concentrations. Since NNIOT and IP are mainly metabolized by CYP enzymes [64], this may exclude the possibility of drug interaction with these groups of antiretroviral drugs.

** Cabotegravir does not induce cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2B6 or 3A4 activity in human hepatocytes, and there is no evidence that it inhibits CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or CYP2D6 in clinically significant concentrations. Cabotegravir is not a significant inhibitor of drug transporters through the liver, intestines or kidneys. Cabotegravir is expected to have a low potential to cause or undergo clinically significant drug interactions involving drug carriers [74].

*** Islatravir does not inhibit uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 or cytochrome p450 (CYP) enzymes CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 3A4, nor does it induce CYP1A2, 2B6 or 3A4. Islatravir does not inhibit hepatic transporters, polypeptide transporting organic anion (OATP) 1B1, OATP1B3, organic cation transporter (OCT) 1, bile acid salt export pump, multidrug-resistant protein (MRP) 2, MRP3 or MRP4. Islatravir is neither a substrate nor a significant inhibitor of the renal transporters of the organic anion transporter (OAT) 1, OAT3, OCT2, multiple drug and toxin extrusion protein (MATE) 1 or MATE2K. The drug does not significantly inhibit P-glycoprotein and breast cancer resistance protein [67].

применением ритонавира, поскольку ритонавир в большей степени индуцирует и ингибирует более широкий спектр ферментов СУР. Аллельный вариант СУР 2В6 (генотип Т/Т в положении 516) связан с более высокими концентрациями эфавиренца и повышенной частотой токсичности для ЦНС [34].

При назначении в схему EFV следует учитывать вероятность резистентности из-за мутации К103N, что приводит к 100-кратной потере активности. Перекрестная резистентность возникает между невирапином, эфавиренцем и делавирдином, но не возникает с НИОТ или ННИОТ второго поколения [35].

Потенциал перекрестной резистентности между EFV и ИОТ считается низким, поскольку препараты связываются на разных участках и имеют разные механизмы действия. Перекрестная резистентность между EFV и ИП ВИЧ маловероятна из-за различных вовлеченных ферментов-мишеней.

В ходе клинических исследований эфавиренц в целом хорошо переносился. Наиболее частые НР, связанные с эфавиренцем, указаны в табл. 2. Сыпь — обычное явление, как правило, протекает в легкой форме [36]. Порядка 25–70% пациентов, получавших EFV, имели нарушения со стороны ЦНС или нервно-психические расстройства [37]. Такие симптомы, как инсомния, головокружение, головная боль, повышенная возбудимость, нарушения направленности и избирательности психической деятельности чаще всего появляются в первые дни лечения и могут быть причиной отказа пациента продолжать лечение как минимум в 4–10% случаев [38]. Проявления симптомов поражения ЦНС у большинства пациентов уменьшаются уже через несколько недель от начала терапии EFV, но могут быть и исключения [37, 38]. Психоневрологические расстройства чаще встречаются у афроамериканцев, чем у американцев европейского или латиноамериканского происхождения. Это может быть следствием более высокой распространенности генотипа СУР2В6 Т/Т, что приводит к более медленному метаболизму EFV и более высокой его концентрации в плазме [39]. Из других рисков НР следует отметить липодистрофию, которая может возникать у пациентов, получающих высокоактивную АРВТ на основе EFV. Частично это может быть результатом воздействия на адипоциты, включая ингибирование липогенеза и дифференцировки [40]. Липодистрофия чаще встречается, когда аналоги тимидина, особенно ставудин, включены в основу НИОТ [41]. Считается, что липодистрофия возни-

кает из-за митохондриальной токсичности, так как НИОТ могут изменять функцию митохондрий, ингибируя митохондриальную ДНК-полимеразу γ — фермент, ответственный за репликацию митохондриальной ДНК [42]. Это приводит к снижению выработки энергии и повреждению клеток, что в конечном итоге приводит к липодистрофии. В недавнем обзоре сделан вывод, что эфавиренц может вызывать умеренное увеличение жира в конечностях, которое больше, чем у нелфинавира, аналогично атазанавиру и меньше, чем у лопинавира [41].

Невирапин. Невирапин — ННИОТ с обширной историей. Он был одобрен в 1996 г. в США для использования у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, а затем — Европейским агентством по лекарственным средствам в 1997 г. В 1998 г. невирапин был одобрен для применения у детей, зараженных ВИЧ [43].

Первичный механизм, с помощью которого ННИОТ оказывают свой фармакологический эффект, заключается в связывании с обратными транскриптазами, которые уникальны для ВИЧ. Аллостерическое связывание невирапина вызывает образование гидрофобного кармана возле активного сайта обратной транскриптазы. Этот новый карман вызывает изменение трехмерной конфигурации сайта связывания субстрата, что в конечном итоге приводит к затруднению синтеза ДНК ВИЧ. Однако, несмотря на то, что невирапин эффективен против ВИЧ-1, он не действует против ВИЧ-2, поскольку карман фермента обратной транскриптазы ВИЧ-2 имеет другую структуру [43].

Метаболизм невирапина происходит в основном в печени через цитохром СУР3А4 в виде глюкуронидных конъюгатов гидроксированных метаболитов [44]. Следует учитывать, что период полувыведения снижается из-за аутоиндукции с 45 ч в начале до 23 ч после 2–4 недель приема препарата.

Профиль безопасности невирапина не совпадает с профилем безопасности других АРВП, причем наиболее частой реакцией, ограничивающей лечение, является сыпь, но имеются и другие. Из клинических лабораторных данных, наиболее часто наблюдаются повышение результатов функциональных тестов печени, включая аланинаминотрансаминазу, аспаратаминотрансаминазу, гамма-глутамилтранспептидазу, общий билирубин и щелочную фосфатазу. Случаи анемии и нейтропении также могут быть связаны с терапией невирапином. Некоторые исследования *in vitro* показали, что в отличие от эфавиренца, невирапин не подавляет липогенез (см. табл. 2) [45].

Абакавир. Абакавир — это НИОТ, используемый для лечения ВИЧ-инфекции. Препарат используется в составе комбинированной терапии, его можно вводить один или два раза в день, чтобы соответствовать схеме дозирования других лекарств, а также включать в состав формы, содержащей другие АРВТ, такие как ламивудин и зидовудин, что позволяет сократить количество принимаемых таблеток [46]. Активной формой абакавира является карбовир-трифосфат (СВV-ТР), который блокирует действие обратной транскриптазы ВИЧ (ВИЧ-ОТ). СВV-ТР действует как аналог гуанозина и конкурирует за включение в нуклеотидную цепь, продуцируемую ВИЧ-ОТ из вирусной РНК. После включения СВV-ТР в нуклеотидную цепь отсутствие в нем 3'-ОН на сахаре дезоксирибозы, к которому добавляются последующие нуклеотиды, блокирует продолжение синтеза вирусной ДНК [45].

Особенностью СВV-ТР является его высокая селективность в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, что предотвращает потенциально токсичные НР, возникающие при ингибировании ДНК-полимераз хозяина. Многие антиретровирусные НИОТ вызывают ряд НР, связанных с дисфункцией митохондрий, таких как лактоацидоз и стеатоз печени. В результате ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы γ и измененной репликации митохондриальной ДНК, наблюдаются митохондриальная миопатия и токсичность (см. табл. 2). Абакавир имеет самый низкий уровень ингибирования ДНК-полимеразы γ , тогда как залцитабин, диданозин и ставудин имеют самый высокий уровень [46].

Сообщалось, что абакавир вызывает ряд мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью. Кроме того, устойчивость к абакавиру была описана в контексте устойчивости к зидовудину и ламивудину¹. Так, у пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение, с высокой распространенностью устойчивости к зидовудину и ламивудину на исходном уровне использование абакавира было связано с незначительным успехом терапии [47].

Наиболее частыми НР при применении абакавира являются тошнота, рвота, лихорадка и летаргия (см. табл. 2). Гиперчувствительность к абакавиру может возникнуть у 5–8% пациентов и требует

проведения генотипического скрининга, поскольку развитие таких НР может быть опасным для жизни пациента [48].

Долутегравир. Долутегравир — новейший ингибитор переноса цепи интегразы, одобренный для лечения инфекции, вызванной ВИЧ. Долутегравир эквивалентен или превосходит существующие схемы лечения как у ранее не получавших лечения, так и у пациентов, прошедших курс лечения, в том числе у тех, у кого в прошлом была выявлена неэффективность ралтегравира или элвитегравира. Стабильная эффективность в сочетании с превосходной переносимостью и редкими межлекарственными взаимодействиями делает совместный состав долутегравира с двумя НИОТ привлекательным вариантом лечения. Препарат ингибирует фермент интегразы ВИЧ путем связывания со специфическими аминокислотами в его активном центре и блокирует обратимое связывание с ДНК клетки-хозяина, благодаря чему не происходит формирования интегрированной провирусной ДНК. В этом процессе ингибитор интегразы хелатирует с двумя ионами Mg^{2+} в каталитическом активном центре интегразы и фермент интегразы не может завершить перенос цепи, в результате становится невозможной репликация ВИЧ [49].

Препарат требует приема один раз в день без фармакологического усиления. Выведение с мочой минимально, поскольку метаболизируется преимущественно путем глюкуронизации в печени UDP-глюкуронозилтрансферазой 1A1 [50].

Большое преимущество долутегравира связано с барьером устойчивости [51]. Долутегравир является причиной мутаций фермента интегразы, но они нечасты и вызывают минимальный клинический эффект. Долутегравир может вызвать мутацию R263K, которая ослабляет его активность, но не до такой степени, чтобы допускать возвращение к начальным показателям вирусемии [52].

Учитывая, что соблюдение режима лечения может быть менее оптимальным вне строгих клинических испытаний, со временем все более широкое использование долутегравира может привести к появлению новых мутаций [53].

НР, приписываемые долутегравиру, редко приводили к прекращению лечения. Необходимость в отмене препарата наблюдалась менее чем в 2%

¹ Abacavir. Text: electronic // HIV&AIDS, 2021: [website]. URL: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/arv-background-information/abacavir> (date of the application: 10.10.2021).

случаев, что сравнимо с показателями ралтегравира и ниже, чем при применении схем фармакотерапии, содержащих эфавиренц и ИП [54]. Долутегравир не повышал риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо переносился даже среди пациентов с развитой иммуносупрессией [55].

Среди биохимических нарушений, вызванных долутегравиром, наиболее часто наблюдалось повышение уровня креатинина (см. табл. 2). Следует учитывать, что у ограниченного числа пациентов с коинфекцией гепатита В или С частота повышения трансаминаз возрастает до 16%, что, скорее всего, отражает восстановление иммунитета [56].

Лекарственные взаимодействия с долутегравиром минимальны, так как он имеет небольшую способность влиять на ферменты, метаболизирующие лекарственные средства. При сочетании с классом НИОТ коррективы дозы не требуется [57]. Среди НИОТ только эфавиренц и этравирин значительно снижают уровень долутегравира, и их следует избегать, если этравирин не вводится с ритонавиром, который нивелирует эти нарушения [58]. Применение ИП типранавира снижает концентрацию долутегравира в плазме, что требует осторожности при одновременном применении [59].

Каботегравир. Каботегравир — мощный ингибитор переноса цепи интегразы, который был разработан в виде пероральной лекарственной формы для ежедневного приема и в виде наносuspension для инъекций длительного действия [60]. Эти характеристики способствовали продолжающейся клинической разработке каботегравира как для лечения, так и для профилактики инфекции ВИЧ-1 [61].

Структурный аналог долутегравира, каботегравир ингибирует этап переноса цепи интеграции вирусной комплементарной ДНК (кДНК), связываясь с активным сайтом интегразы ВИЧ [62].

Скорость абсорбции является ключевым отличием между пероральным и внутримышечным введением каботегравира. Для перорального каботегравира среднее время достижения максимальной концентрации в плазме составляет 3 часа, в отличие от 7 дней для инъекционной формы [63]. Устойчивые концентрации после внутримышечного введения каботегравира достигаются через 48 недель [64]. Абсолютная биодоступность перорального каботегравира не изучалась, однако введение перорального каботегравира с пищей с высоким содержанием жиров не оказало клинически значимого влияния на фармакокинетику каботегравира, поэтому каботегравир можно при-

нимать независимо от еды [65]. Данный препарат является субстратом Р-гликопротеина и белка устойчивости к раку молочной железы, но из-за высокой пассивной проницаемости ингибиторы этих кишечных транспортеров не влияют на всасывание каботегравира в кишечнике. Каботегравир имеет высокую степень связывания с белками (>99,8%), объем распределения после перорального приема каботегравира составляет 12,3 л [66].

Основным путем клиренса каботегравира является метаболизм в печени. Исследование баланса массы перорального каботегравира позволило выяснить, что основным метаболитом препарата является конъюгат глюкуроновой кислоты (M1), который выводится с мочой вместе с второстепенным метаболитом, конъюгатом глюкозы (M2). Небольшое количество неизмененного каботегравира выводится с желчью/фекалиями.

Исследования *in vitro* демонстрируют, что каботегравир имеет очень низкий потенциал стать причиной клинически значимых лекарственных взаимодействий [63]. Каботегравир не индуцирует активность цитохрома Р450 (СYP) 1A2, 2B6 или 3A4 в гепатоцитах человека, а также нет доказательств того, что он ингибирует СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19 или СYP2D6 в клинически значимых концентрациях [66].

Ислатравир. Ислатравир (также известный как ISL и МК-8591) — уникальный ингибитор транслокации нуклеозидной обратной транскриптазы, находящийся в клинической разработке для лечения людей с инфекцией ВИЧ-1. В доклинических исследованиях внутриклеточный ислатравир-трифосфат проявляет длительный период полувыведения и пролонгированные вирусологические эффекты [67].

Внутриклеточно ислатравир превращается в активную трифосфатную форму (ISL-TP). ISL-TP ингибирует ОТ ВИЧ посредством нескольких механизмов. Прежде всего, ISL-TP действует как непосредственный терминатор цепи — после того как ISL включен в вирусную ДНК, он блокирует транслокацию RT и предотвращает прикрепление нуклеотидов к цепи вирусной ДНК. В случаях, когда транслокация RT действительно происходит и дополнительные нуклеотиды могут включаться в цепь вирусной ДНК, ISL-TP может действовать как отсроченный терминатор цепи, вызывая структурные изменения в вирусной цепи. Кроме того, ISL может быть неправильно введен RT, что приводит к несовпадению праймеров, которые нельзя удлинить или вырезать [68, 69].

Ожидается, что выведение ислатравира будет сбалансировано между почечной экскрецией и метаболизмом, опосредованным аденозиндезаминазой [70]. Ислатравир не метаболизируется ферментами СУР и не является субстратом основных транспортеров.

Эти данные позволяют предположить, что ислатравир не будет участвовать в лекарственном взаимодействии с традиционно совместно назначаемыми лекарствами, включая статины, диуретики, антидиабетические препараты, ингибиторы протонной помпы, антикоагулянты, бензодиазепины и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [69].

Останавливаясь на выводах, стоит отметить, что многие АРВП подвергаются метаболизму с участием системы СУР, и большинство из них являются либо ингибиторами, либо индукторами СУР, немногие обладают способностью как ингибировать, так и индуцировать СУР или не влияют на СУР. Способность АРВП ингибировать или индуцировать активность микросомальных ферментов печени может приводить к фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям при одновременном применении двух и более АРВП, что может повышать риск развития НР либо приводить к неэффективности фармакотерапии ВИЧ-инфекции [9, 48, 68–70] (см. табл. 3).

Выбор рациональной комбинации АРВП должен основываться также и на учете уровня рисков развития НР при их одновременном применении. Известно, что появление НР может привести

к отказу от терапии, ятрогенным токсическим эффектам, вероятность которых можно прогнозировать, сопоставив частоту определенных нарушений, характерных для всех препаратов, включенных в схему лечения.

С точки зрения безопасности для пациента, существуют рациональные и нежелательные сочетания, когда риск побочных явлений может значительно возрастать. Так, высокие риски развития НР со стороны ЦНС могут быть обусловлены одновременным назначением зидовудина и тенофовира, со стороны желудочно-кишечного тракта — при назначении зидовудина, тенофовира и ламивудина (либо эмтрицитабина). Наибольшей гепатотоксичностью обладают ламивудин и эмтрицитабин, которые нежелательно назначать пациентам с фоновыми заболеваниями печени. Следует также учитывать и сопутствующие заболевания пациента, которые могут способствовать более выраженному проявлению НР со стороны пораженного органа или системы.

Выбору препаратов для одновременного применения в составе индивидуальной схемы лечения для конкретного пациента должен предшествовать этап изучения фармакокинетических и фармакодинамических особенностей каждого из них с учетом уровня доказательности данных об эффективности и безопасности отдельных АРВП (табл. 4) [69–73].

Заключение. Применение комбинаций АРВП, создание новых комбинированных схем лечения ВИЧ-инфекции необходимо осуществлять с учетом возможности различных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, что может

Таблица 4

Преимущества и недостатки основных антиретровирусных лекарственных средств

Table 4

Advantages and disadvantages of the main antiretroviral drugs

МНН	Преимущества	Недостатки	УД*
1	2	3	4
Ламивудин	Активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. При включении в комбинации способен оказать аддитивное или синергическое действие. Также возможно применение для лечения вирусного гепатита В	Высокая вероятность возникновения резистентности у нелеченных ранее пациентов при включении в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, с тенофовира дизопроксил афумаратом и диданозином при кратности приема однократно в день	А
Тенофовир	Эффективен при резистентности к зидовудину. Возможно применение для лечения вирусного гепатита В. Профилактическое средство в отношении ВИЧ-инфекции. Применяется при беременности. Однократный прием в день	Почечная недостаточность; необходим тщательный контроль функции почек; остеонекроз при длительном применении	А
Эфавиренз	Предпочтительный ННИОТ для ВИЧ и туберкулеза. Возможно, для использования у беременных женщин. Однократный прием в день	Стойкое токсическое влияние на ЦНС, психические расстройства (депрессия, риск самоубийства, нарушения сна)	А

Окончание таблицы 4

1	2	3	4
Эмитрицитабин	Высокий генетический барьер к развитию устойчивости. Применение у больных с резистентностью к ННИОТ, с опытом применения АРТ. Улучшенный профиль безопасности (влияние на психические функции, сыпь, влияние на печень и липидный профиль)	Тяжелые кожные реакции, реакция гиперчувствительности	В
Невирапин	Влияет на штаммы ВИЧ, устойчивые ко всем другим препаратам ННИОТ. Препарат используют в качестве PrEP, он действует до проникновения вируса в клетку, то есть он работает вне клетки. Также, вызывает благоприятные изменения уровней холестерина и триглицеридов и повышает уровень липопротеидов высокой плотности	Не подходит для монотерапии, стоит применять в комбинации, так как может развиваться устойчивость. Для титрования дозы препарата необходим мониторинг биохимических показателей функции печени, по причине возможности повышения активности печеночных проб	В
Долутеграви́р	Хорошо переносится, слабо взаимодействует с другими лекарствами. Имеет высокий барьер устойчивости	Имеется возможный риск серьезных врожденных дефектов в случае зачатия женщины во время приема препарата	А
Абакавир	Мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Проникает в спинномозговую жидкость и снижает уровень РНК ВИЧ-1 в спинномозговой жидкости. Не наблюдалось никакого влияния на нейрорепсихологическую работоспособность, когда он вводился пациентам с комплексом деменции, вызванным СПИДом	Препарат связан с риском реакций гиперчувствительности (HSR). При применении абакавира наблюдались HSR, некоторые из них были опасны для жизни, иногда приводили к летальному исходу при неправильном лечении. Нельзя назначать пациентам с положительным статусом HLA-B* 5701	А

Примечание. * — уровень доказательности: А — высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию; В — высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

Note. * — level of evidence: А — high-quality meta-analysis, systematic review of randomized controlled trials (RCTs) or large RCTs with a very low probability (++) of systematic error, the results of which can be extended to the appropriate population; В — high-quality (++) systematic review of cohort or case-control studies or high-quality (++) cohort or case-control studies with a very low risk of systematic error or RCTs with a low (+) risk of systematic error, the results of which can be distributed to the appropriate population.

значительно повлиять на риски токсичности, с одной стороны, и риски отсутствия эффективности препарата — с другой.

Аналогичные подходы к комбинированному анализу следует применять при разработке безопасных и эффективных микробицидов, используемых для предотвращения передачи ВИЧ-1 половым

путем. Грамотная оценка взаимодействий антиретровирусных средств между собой и с терапией сопутствующей патологии, создает условия для более эффективной и безопасной терапии ВИЧ. Перспективным является дальнейшее клиническое изучение средств, не обладающих большим потенциалом межлекарственных взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications // *Drugs*. 2012. Vol. 72, No. 9. e1–25. DOI: 10.2165/11633630-000000000-00000.
2. Вавилова В.А., Шекунова Е.В., Джайн (Корсакова) Е.А., Балабаньян В.Ю., Озеров А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Экспериментальное изучение токсических свойств препарата VMU-2012-05 — оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 3. С. 205–221. [Vavilova V.A., Shekunova E.V., Jain (Korsakova) E.A., Balabanyan V.Yu., Ozerov A.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Experimental study of toxic properties of VMU-2012-05 drug — original non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *Pharmacy & Pharmacology*, 2021, Vol. 9, No. 3, pp. 205–221 (In Russ.)]. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-205-221.
3. Saag M.S., Benson C.A., Gandhi R.T., Hoy J.F., Landovitz R.J., Mugavero M.J., Sax P.E., Smith D.M., Thompson M.A., Buchbinder S.P., Del Rio C., Eron J.J.Jr., Fätkenheuer G., Günthard H.F., Molina J.M., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral Drugs for Treatment and

- Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // *JAMA*. 2018. Vol. 320, No. 4. P. 379–396. DOI: 10.1001/jama.2018.8431.
4. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова А.Г., Попова А.А., Хохлова О.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016. № 6 (приложение). 120 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shahgildyan V.I., Kozyrina N.V., Buravtsova V.V., Narsia R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova A.G., Popov A.A. Khokhlova N.E. National Guidelines for the Dispensary Surveillance and Treatment of HIV-infection. Clinical Protocol. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*, 2016, Vol. 6 (Appendix), 120 p. (In Russ.)].
 5. Lukhwareni A., Gedezha M.P., Amponsah-Dacosta E., Blackard J.T., Burnett R.J., Selabe S.G., Kyaw T., Mphahlele M.J. Impact of Lamivudine-Based Antiretroviral Treatment on Hepatitis B Viremia in HIV-Coinfected South Africans // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 634. DOI: 10.3390/v12060634.
 6. Quercia R., Perno C.F., Kotef J., Moore K., McCoig C., St Clair M., Kuritzkes D. Twenty-Five Years of Lamivudine: Current and Future Use for the Treatment of HIV-1 Infection // *J. Acquir. Immune Defic Syndr*. 2018. Vol. 78, No. 2. P. 125–135. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001660. PMID: 29474268; PMCID: PMC5959256.
 7. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2019. Vol. 33, No. 3. P. 787–805. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.006.
 8. Ross L.L., Rouse E., Gerondelis P., DeJesus E., Cohen C., Horton J., Ha B., Lanier E.R., Elion R; COL40263 study. Low-abundance HIV species and their impact on mutational profiles in patients with virological failure on once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine and tenofovir // *Antimicrob Chemother*. 2010. Vol. 65, No. 2. P. 307–315. DOI: 10.1093/jac/dkp419.
 9. Lee J.S., Paintsil E., Gopalakrishnan V., Ghebremichael M. A comparison of machine learning techniques for classification of HIV patients with antiretroviral therapy-induced mitochondrial toxicity from those without mitochondrial toxicity // *BMC Med. Res. Methodol*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 216. DOI: 10.1186/s12874-019-0848-z.
 10. Young C.K.J., Wheeler J.H., Rahman M.M., Young M.J. The antiretroviral 2',3'-dideoxycytidine causes mitochondrial dysfunction in proliferating and differentiated HepaRG human cell cultures // *Biol. Chem*. 2021. Vol. 296. P. 100206. DOI: 10.1074/jbc.RA120.014885.
 11. Van Vonderen M.G., Lips P., van Agtmael M.A., Hassink E.A., Brinkman K., Geerlings S.E., Sutinen J., Ristola M., Danner S.A., Reiss P. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 11. P. 1367–1376. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832c4947.
 12. Agarwal K., Brunetto M., Seto W.K., Lim Y.S., Fung S., Marcellin P., Ahn S.H., Izumi N., Chuang W.L., Bae H., Sharma M., Janssen H.L.A., Pan C.Q., Çelen M.K., Furusyo N., Shalimar D., Yoon K.T., Trinh H., Flaherty J.F., Gaggar A., Lau A.H., Cathcart A.L., Lin L., Bhardwaj N., Suri V., Mani Subramanian G., Gane E.J., Buti M., Chan H.L.Y.; GS-US-320-0110; GS-US-320-0108 Investigators. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection // *Hepatol*. 2018. Vol. 68, No. 4. P. 672–681. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
 13. Lee W.A., Cheng A.K. Tenofovir alafenamide fumarate // *Antivir Ther*. 2022. Vol. 27, No. 2. 13596535211067600. DOI: 10.1177/13596535211067600.
 14. Pribut N., D'Erasmus M., Dasari M., Giesler K.E., Iskandar S., Sharma S.K., Bartsch P.W., Raghuram A., Bushnev A., Hwang S.S., Burton S.L., Derdeyn C.A., Basson A.E., Liotta D.C., Miller E.J. ω -Functionalized Lipid Prodrugs of HIV NRTI Tenofovir with Enhanced Pharmacokinetic Properties // *Med. Chem*. 2021. Vol. 64, No. 17. P. 12917–12937. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01083.
 15. Drak D., Barratt H., Templeton D.J., O'Connor C.C., Gracey D.M. Renal function and risk factors for renal disease for patients receiving HIV pre-exposure prophylaxis at an inner metropolitan health service // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 1. e0210106. DOI: 10.1371/journal.pone.0210106. PMID: 30653509; PMCID: PMC6336260.
 16. Orkin C., Molina J.M., Negredo E., Arribas J.R., Gathe J., Eron J.J., Van Landuyt E., Lathouwers E., Hulckens V., Petrovic R., Vanveggel S., Opsomer M.; EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial // *Lancet HIV*. 2018. Vol. 5, No. 1. e23-e34. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30179-0. PMID: 28993180.
 17. Kalemeera F., Godman B., Stergachis A., Rennie T. Tenofovir disoproxil fumarate associated nephrotoxicity: a retrospective cohort study at two referral hospitals in Namibia // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021. Vol. 30, No. 2. P. 189–200. DOI: 10.1002/pds.5125.
 18. Al-Majed A.A., Bakheit A.H.H., Al-Qahtani B.M., Al-Kahtani H.M., Abdelhameed A.S. Emtricitabine // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol*. 2020. Vol. 45. P. 55–91. DOI: 10.1016/bs.podrm.2019.10.003.

19. Atta M.G., De Seigneux S., Lucas G.M. Clinical Pharmacology in HIV Therapy // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 435–444. DOI: 10.2215/CJN.02240218.
20. Siddiqui G.F., Siddiqui S.A., Verma P., Jaiswal R., Adhulia A. Pre- and post-sexual exposure prophylaxis of HIV: An update // *Indian. J. Sex. Transm. Dis. AIDS*. 2019. Vol. 40, No. 2. P. 184–185. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_75_17.
21. Belyhun Y., Liebert U.G., Maier M. Analysis of HBV basal core promoter/precore gene variability in patients with HBV drug resistance and HIV co-infection in Northwest Ethiopia // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 2. e0191970. DOI: 10.1371/journal.pone.0191970.
22. Schinazi R.F., Lloyd R.M. Jr., Nguyen M.H., Cannon D.L., McMillan A., Ilksoy N., Chu C.K., Liotta D.C., Bazmi H.Z., Mellors J.W. Characterization of human immunodeficiency viruses resistant to oxathiolane-cytosine nucleosides // *Antimicrob Agents Chemother*. 1993. Vol. 37, No. 4. P. 875–881. DOI: 10.1128/AAC.37.4.875.
23. Ambrosioni J., Petit E., Liegeon G., Laguno M., Miró J.M. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis // *Lancet HIV*. 2021. Vol. 8, No. 3. e166–e174. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30271-X.
24. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Анализ извещений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ, зарегистрированных в Республике Крым за период 2011–2016 гг. // *Фармация и фармакология*. 2018. Т. 6, № 6. С. 568–583. [Matveev A.V., Krashenninnikov A.E., Egorova E.A., Konyayeva E.I. Analysis of adverse drug reaction report forms on the medicines, used for aids treatment (registered in the republic of crimea in the period from 2011 to 2016). *Pharmacy & Pharmacology*, 2018, Vol. 6, No. 6, pp. 568–583 (In Russ.)]. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-568-583.
25. Brouillette M.J., Fellows L.K., Mayo N.E. Efavirenz and cognition that matters // *AIDS*. 2020. Vol. 34, No.7. P. 1105–1106. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002545.
26. Ota R., Ishii H., Tsuda M., Higuchi Y., Yamashita F. A model-based comparative meta-analysis of the efficacy of dolutegravir-based and efavirenz-based regimens in HIV-infected patients // *Infect Chemother*. 2019. Vol. 25, No. 9. P. 687–694. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.03.015.
27. Nelson M., Winston A., Hill A., Mngqibisa R., Bassa A., Orkin C., Rassool M., Rodgers A., Teal V., Kumar S., Tepler H. Efficacy, safety and central nervous system effects after switch from efavirenz/tenofovir/emtricitabine to doravirine/tenofovir/lamivudine // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 5. P. 759–767. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002804.
28. Tseng C.W., Dudley R.A., Chen R., Walensky R.P. Medicare Part D and Cost-Sharing for Antiretroviral Therapy and Pree Exposure Prophylaxis // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, No. 4. e202739. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2739.
29. Declodt E.H., Sinxadi P.Z., van Zyl G.U., Wiesner L., Khoo S., Joska J.A., Haas D.W., Maartens G. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of CNS penetration of efavirenz and its metabolites // *Antimicrob. Chemother*. 2019. Vol. 74, No. 3. P. 699–709. DOI: 10.1093/jac/dky481.
30. Kappelhoff B.S., Crommentuyn K.M., de Maat M.M., Mulder J.W., Huitema A.D., Beijnen J.H. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs // *Clin. Pharmacokinet*. 2004. Vol. 43, No. 13. P. 845–853. DOI: 10.2165/00003088-200443130-00002. PMID: 15509183.
31. Francis J., Mngqibisa R., McIlleron H., Kendall M.A., Wu X., Dooley K.E., Firnhaber C., Godfrey C., Cohn S.E., Denti P., A5093, A5283, A5338 study teams. A Semimechanistic Pharmacokinetic Model for Depot Medroxyprogesterone Acetate and Drug-Drug Interactions With Antiretroviral and Antituberculosis Treatment // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2021. Vol. 110, No. 4. P. 1057–1065. DOI: 10.1002/cpt.2324.
32. Sumari-de Boer M., Schellekens A., Duinmaijer A., Lalashowi J.M., Swai H.J., de Mast Q., van der Ven A., Kinabo G. Efavirenz is related to neuropsychiatric symptoms among adults, but not among adolescents living with human immunodeficiency virus in Kilimanjaro, Tanzania // *Trop. Med. Int. Health*. 2018. Vol. 23, No. 2. P. 164–172. DOI: 10.1111/tmi.13021.
33. Cross H.M., Chetty S., Asukile M.T., Hussey H.S., Lee Pan E.B., Tucker L.M. A proposed management algorithm for late-onset efavirenz neurotoxicity // *S. Afr. Med. J*. 2018. Vol. 108, No. 4. P. 271–274. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v108i4.12914.
34. Neary M., Chappell C.A., Scarsi K.K., Nakalema S., Matovu J., Achilles S.L., Chen B.A., Siccardi M., Owen A., Lamorde M. Effect of patient genetics on etonogestrel pharmacokinetics when combined with efavirenz or nevirapine ART // *J. Antimicrob. Chemother*. 2019. Vol. 74, No. 10. P. 3003–3010. DOI: 10.1093/jac/dkz298.
35. Lewis W., Dalakas M.C. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs // *Nat. Med*. 1995. Vol. 1, No. 5. P. 417–22. DOI: 10.1038/nm0595-417.
36. Courlet P., Guidi M., Alves Saldanha S., Stader F., Traytel A., Cavassini M., Stoeckle M., Buclin T., Marzolini C., Decosterd L.A., Csajka C. and the Swiss HIV Cohort Study. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling to Describe the Cholesterol Lowering Effect of Rosuvastatin in People Living with HIV // *Clin. Pharmacokinet*. 2021. Vol. 60, No. 3. P. 379–390. doi: 10.1007/s40262-020-00946-3.
37. Bale M.J., Kearney M.F. Review: HIV-1 phylogeny during suppressive antiretroviral therapy // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 188–193. DOI: 10.1097/COH.0000000000000535.
38. Cipriano M., Pinheiro P.F., Sequeira C.O., Rodrigues J.S., Oliveira N.G., Antunes A.M.M., Castro M., Marques M.M., Pereira S.A., Miranda J.P. Nevirapine Biotransformation Insights: An Integrated In Vitro Approach Unveils the Biocompetence and *Glutathiolomic* Profile of a Human Hepatocyte-Like Cell 3D Model // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 11. P. 3998. DOI: 10.3390/ijms21113998.

39. Van der Laan L.E., Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S., Winckler J.L., Draper H., Norman J., Wiesner L., McIlleron H., Denti P., Hesselring A.C. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Abacavir and Lamivudine Co-administered With Antituberculosis Drugs in HIV-Positive Children Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. 722204. DOI: 10.3389/fphar.2021.722204.
40. Kurita T., Kitaichi T., Nagao T., Miura T., Kitazono Y. Safety analysis of Ziagen® (abacavir sulfate) in postmarketing surveillance in Japan // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014. Vol. 23, No. 4. P. 361–371. DOI: 10.1002/pds.3589.
41. Fodor J., Riley B.T., Kass I., Buckle A.M., Borg N.A. The Role of Conformational Dynamics in Abacavir-Induced Hypersensitivity Syndrome // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 10523. DOI: 10.1038/s41598-019-47001-1.
42. Harrigan P.R., Stone C., Griffin P., Nájera I., Bloor S., Kemp S., Tisdale M., Larder B. Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. CNA2001 Investigative Group // *Infect. Dis.* 2000. Vol. 181, No. 3. P. 912–920. DOI: 10.1086/315317.
43. Peese K.M., Allard C.W., Connolly T., Johnson B.L., Li C., Patel M., Sorensen M.E., Walker M.A., Meanwell N.A., McAuliffe B., Minassian B., Krystal M., Parker D.D., Lewis H.A., Kish K., Zhang P., Nolte R.T., Simmermacher J., Jenkins S., Cianci C., Naidu B.N. 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-naphthyridine Derivatives as Potent HIV-1-Integrase-Allosteric-Site Inhibitors // *Med. Chem.* 2019. Vol. 62, No. 3. P. 1348–1361. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01473.
44. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C., Mpoudi-Etame M..., Omgba Bassega P., Eymard-Duvernay S., Leroy S., Boyer S., Peeters M., Calmy A., Delaporte E. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1 // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, No. 9. P. 816–826. DOI: 10.1056/NEJMoa1904340
45. Kawuma A.N., Walimbwa S.I., Pillai G.C., Khoo S., Lamorde M., Wasmann R.E., Denti P. Dolutegravir pharmacokinetics during co-administration with either artemether/lumefantrine or artesunate/amodiaquine // *Antimicrob. Chemother.* 2021. Vol. 76, No. 5. P. 1269–1272. DOI: 10.1093/jac/dkab022.
46. Oliveira M., Ibanescu R.I., Anstett K., Mésplède T., Routy J.P., Robbins M.A., Brenner B.G.; Montreal Primary HIV (PHI) Cohort Study Group. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir // *Retrovirology.* 2018. Vol. 15, No. 1. P. 56. DOI: 10.1186/s12977-018-0440-3.
47. Brenner B.G., Wainberg M.A. Clinical benefit of dolutegravir in HIV-1 management related to the high genetic barrier to drug resistance // *Virus Res.* 2017. Vol. 239. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.07.006.
48. Kouamou V., Inzaule S., Manasa J. Dolutegravir drug-resistance monitoring in Africa // *Lancet HIV.* 2021. Vol. 8(11). e664–e666. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00268-X.
49. Van Wyk J., Ajana F., Bisshop F., De Wit S., Osiyemi O., Portilla Sogorb J., Routy J.P., Wyen C., Ait-Khaled M., Nascimento M.C., Pappa K.A., Wang R., Wright J., Tenorio A.R., Wynne B., Aboud M., Gartland M.J., Smith K.Y. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 8. P. 1920–1929. DOI: 10.1093/cid/ciz1243.
50. Demarest J., Underwood M., St Clair M., Dorey D., Brown D., Zolopa A. Short Communication: Dolutegravir-Based Regimens Are Active in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naive Patients with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2018. Vol. 34, No. 4. P. 343–346. DOI: 10.1089/AID.2017.0184.
51. Castagna A., Ferrara M., Galli L., Comi L., Sterrantino G., Cenderello G., Zaccarelli M., Focà E., Roncadori A., Lazzarin A.; PRESTIGIO Study Group. Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus // *Antimicrob. Chemother.* 2018. Vol. 73, No. 1. P. 177–182. DOI: 10.1093/jac/dkx371.
52. Gay C.L., Neo D.T., Devanathan A.S., Kuruc J.D., McGee K.S., Schmitz J.L., Sebastian J., Shaheen N.J., Ferrari G., McKellar M., Fiscus S.A., Hicks C.B., Robertson K., Kashuba A.D.M., Eron J.J., Margolis D.M. Efficacy, pharmacokinetics and neurocognitive performance of dual, NRTI-sparing antiretroviral therapy in acute HIV-infection // *AIDS.* 2020. Vol. 34, No. 13. P. 1923–1931. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002652.
53. Song I., Borland J., Chen S., Guta P., Lou Y., Wilfret D., Wajima T., Savina P., Peppercorn A., Castellino S., Wagner D., Hosking L., Mosteller M., Rubio J.P., Piscitelli S.C. Effects of enzyme inducers efavirenz and tipranavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 70(10). P. 1173–1179. DOI: 10.1007/s00228-014-1732-8.
54. Zong J., Borland J., Jerva F., Wynne B., Choukour M., Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects // *Int. AIDS Soc.* 2014. Vol. 17, No. 4, Suppl. 3. P. 19584. DOI: 10.7448/IAS.17.4.19584.
55. Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П., Иванцова Н.Л. Наносистемы для доставки антиретровирусных лекарственных средств: возможности, проблемы и перспективы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021. Т. 13, № 4. С. 64–76 [Useinova A.N., Egorova E.A., Mar'yanenko S.P., Kaliberdenko V.B., Koryanova K. N. Nanosystems for the delivery of antiretroviral drugs: opportunities, problems and prospects // *HIV infection and immunosuppression,* 2021, Vol. 13, No. 4, pp. 64–76 (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-4-64-76.

56. Chen A.Y., Adamek R.N., Dick B.L., Credille C.V., Morrison C.N., Cohen S.M. Targeting Metalloenzymes for Therapeutic Intervention // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119, No. 2. P. 1323–1455. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00201.
57. Patel P., Ford S.L., Crauwels H., Han K., Rossenu S., Neyens M., Griffith S., Hudson K.J., Margolis D., Baker M., Williams P., Spreen W. Pharmacokinetics of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injectables in HIV-infected Individuals through 48 Weeks in the FLAIR and ATLAS Phase 3 Studies // *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Vol. 6, No. 2. P. S865–S866. DOI: 10.1093/ofid/ofz360.2173.
58. Patel P., Ford S.L., Lou Y., Bakshi K., Tenorio A.R., Zhang Z., Pan R., Spreen W. Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Cabotegravir // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2019. Vol. 8, No. 4. P. 443–448. DOI: 10.1002/cpdd.620.
59. Kovač L., Časar Z. A literature review of the patent application publications on cabotegravir — an HIV integrase strand transfer inhibitor // *Expert Opin Ther. Pat.* 2020. Vol. 30, No. 3. P. 195–208. DOI: 10.1080/13543776.2020.1717470.
60. Pasternak A.O., Vroom J., Kootstra N.A., Wit F.W., de Bruin M., De Francesco D., Bakker M., Sabin C.A., Winston A., Prins J.M., Reiss P., Berkhout B. Co-morbidity in Relation to Aids (COBRA) Collaboration. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy is associated with lower cell-associated HIV RNA and DNA levels compared to protease inhibitor-based therapy // *Elife*. 2021. Vol. 10. e68174. DOI: 10.7554/eLife.68174.
61. Clement M.E., Kofron R., Landovitz R.J. Long-acting injectable cabotegravir for the prevention of HIV infection // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2020. Vol. 15, No. 1. P. 19–26. DOI: 10.1097/COH.0000000000000597.
62. Schürmann D., Rudd D.J., Zhang S., De Lepeleire I., Robberechts M., Friedman E., Keicher Ch., Hüser A., Hofmann J., Grobler J.A., Stoch S.A., Iwamoto M., Matthews R.P. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of islatravir (ISL, MK-8591), a novel nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, following single-dose administration to treatment-naïve adults infected with HIV-1: an open-label, phase 1b, consecutive-panel trial // *The Lancet HIV*. 2020. Vol. 7, No. 3. e164–e172. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30372-8.
63. Cilentio M.E., Reeve A.B., Michailidis E., Ilina T.V., Nagy E., Mitsuya H., Parniak M.A., Tedbury P.R., Sarafianos S.G. Development of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistance to 4'-Ethylnyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine Starting with Wild-Type or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant Strains // *Antimicrob Agents Chemother.* 2021. Vol. 65, No. 12. e0116721. DOI: 10.1128/AAC.01167-21.
64. Barrett S.E., Teller R.S., Forster S.P., Li L., Mackey M.A., Skomski D., Yang Z., Fillgrove K.L., Doto G.J., Wood S.L., Lebron J., Grobler J.A., Sanchez R.I., Liu Z., Lu B., Niu T., Sun L., Gindy M.E. Extended-Duration MK-8591-Eluting Implant as a Candidate for HIV Treatment and Prevention // *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Sep 24. Vol. 62, No. 10. e01058–18. doi: 10.1128/AAC.01058–18. PMID: 30012772; PMCID: PMC6153840.
65. Markowitz M., Sarafianos S.G. EFdA (4'-ethylnyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine, MK-8591): a novel HIV-1 reverse transcriptase translocation inhibitor // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2018. Vol. 13, No. 4. P. 294–299. DOI: 10.1097/COH.0000000000000467.
66. Christensen B.L., Tan D.H. An up-to-date evaluation of dolutegravir/abacavir/lamivudine for the treatment of HIV // *Expert Opin Pharmacother.* 2022. Vol. 23, No. 4. P. 439–446. DOI: 10.1080/14656566.2022.2029409.
67. Schuurman R., Nijhuis M., van Leeuwen R., Schipper P., de Jong D., Collis Ph., Danner S. A., Mulder J., Loveday C., Christopherson C., Kwok Sh., Sninsky J., Boucher Ch.A.B. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC) // *Infect. Dis.* 1995. Vol. 171, No. 6. P. 1411–1419. DOI: 10.1093/infidis/171.6.1411.
68. Bowman E.R., Cameron C., Richardson B., Kulkarni M., Gabriel J., Kettelhut A., Hornsby L., Kwiek J.J., Turner A.N., Malvestutto C., Bazan J., Koletar S.L., Doblecki-Lewis S., Lederman M.M., Cameron M., Klatt N.R., Lake J.E., Funderburg N.T. In Vitro Exposure of Leukocytes to HIV Preexposure Prophylaxis Decreases Mitochondrial Function and Alters Gene Expression Profiles // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. Vol. 65, No. 1. e01755–20. DOI: 10.1128/AAC.01755-20.
69. Bleasby K., Houle R., Hafey M., Lin M., Guo J., Lu B., Sanchez R.I., Fillgrove K.L. Islatravir Is Not Expected to Be a Victim or Perpetrator of Drug-Drug Interactions via Major Drug-Metabolizing Enzymes or Transporters // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 1566. DOI: 10.3390/v13081566.
70. Hernandez M.M., Fahrny A., Jayaprakash A., Gers-Huber G., Dillon-White M., Audigé A., Mulder L.C.F., Sachidanandam R., Speck R.F., Simon V. Impact of Suboptimal APOBEC3G Neutralization on the Emergence of HIV Drug Resistance in Humanized Mice // *Virol.* 2020. Vol. 94, No. 5. e01543–19. DOI: 10.1128/JVI.01543-19.
71. Jamburuthugoda V.K., Santos-Velazquez J.M., Skasko M., Operario D.J., Purohit V., Chugh P., Szymanski E.A., Wedekind J.E., Bambara R.A., Kim B. Reduced dNTP binding affinity of 3TC-resistant M184I HIV-1 reverse transcriptase variants responsible for viral infection failure in macrophage // *Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, No. 14. P. 9206–9216. DOI: 10.1074/jbc.M710149200.
72. Tiraboschi J., Lattour N., Knobel H., Domingo P., Ribera E., Podzamczar D. Long-term efficacy and safety of nevirapine-containing regimens in virologically suppressed patients: a 17-year follow up // *HIV Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 20, No. 6. P. 151–155. DOI: 10.1080/25787489.2020.1724760.
73. Paton N.I., Musaaazi J., Kityo C., Walimbwa S., Hoppe A., Balyegisawa A., Kaimal A., Mirembe G., Tukamushabe P., Ategeka G., Hakim J., Mugerwa H., Siika A., Asienzo J., Castelnovo B., Kiragga A., Kambugu A. NADIA Trial Team. Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, No. 4. P. 330–341. DOI: 10.1056/NEJMoa2101609.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 05.09.2022 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — *А. Н. Усеинова, В. Б. Калиберденко*. Вклад в сбор данных — *С. П. Марьяненко, В. Б. Калиберденко, К. Н. Корянова, К. Е. Григорян*. Вклад в анализы и выводы — *А. Н. Усеинова, Е. А. Егорова*. Вклад в подготовку рукописи — *Е. А. Егорова, С. П. Марьяненко, К. Н. Корянова, К. Е. Григорян*.

Сведения об авторах:

Усеинова Асие Наримановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: mametova.as@mail.ru; ORCID 0000-0003-0725-5455; SPIN-код 9031-2079;

Егорова Елена Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: egorovapharm@mail.ru; ORCID 0000-0003-4012-2523; SPIN-код 6856-7328;

Марьяненко София Павловна — студентка V курса специальности «Лечебное дело» Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: sofya-maryanenko@mail.ru; ORCID 0000-0003-0765-5336;

Калиберденко Виталий Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru; ORCID 0000-0003-1693-3190; SPIN-код 8395-2187;

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11; e-mail: kskor-16@mail.ru; ORCID 0000-0003-1571-9301;

Григорян Кристина Ерджаниковна — студентка V курса специальности 31.05.03 «Стоматология» Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11; e-mail: gevorlyan.kristina2505@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3509-8824.