

УДК 615.281.8.03:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-115-123>

## МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© <sup>1,2</sup>А. В. Матвеев\*, <sup>1</sup>А. Е. Крашенинников, <sup>2</sup>Е. А. Егорова, <sup>2</sup>Е. И. Коняева<sup>1</sup>Национальный научный центр Фармаконадзора, Москва, Россия<sup>2</sup>Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым

**Введение.** Антиретровирусная терапия представляет собой пожизненное применение комбинации трех и более антиретровирусных препаратов (АРВП). Одним из факторов, способствующих значительному снижению приверженности пациентов к лечению, является высокая токсичность АРВП.

**Целью исследования** является ретроспективное изучение безопасности антиретровирусных препаратов на основе спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (НР), введенных в базу данных ARCADE.

**Материалы и методы.** Объектами исследования явились 649 спонтанных сообщений об АРВД, зарегистрированных в региональной электронной базе данных (регистре) спонтанных сообщений за период с 01 января 2009 по 31 декабря 2018 г.

**Результаты.** Наиболее часто НР были зарегистрированы при применении комбинированных АРВП и препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Лидерами по частоте развития нежелательных последствий при применении АРВТ среди отдельных представителей групп были зидовудин и эфавиренз. Среди комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ, наиболее часто НР были связаны с применением комбинации ламивудина и зидовудина.

**Заключение.** Длительное применение АРВП требует регулярного мониторинга НР, что позволит улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией и значительно повысить их комплаентность к проводимой антиретровирусной фармакотерапии.

**Ключевые слова:** антиретровирусные препараты, нежелательные реакции, безопасность

\*Контакт: *Матвеев Александр Васильевич, avmcsmu@gmail.com*

## MONITORING THE SAFETY OF ANTIRETROVIRAL DRUGS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

© <sup>1,2</sup>Alexander V. Matveev\*, <sup>1</sup>Anatoly E. Krashenninikov, <sup>2</sup>Elena A. Egorova, <sup>2</sup>Elena I. Konayeva<sup>1</sup>Autonomous nonprofit organisation «National Pharmacovigilance Research Center», Moscow, Russia<sup>2</sup>Medical Academy named S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

The antiretroviral therapy is a lifelong use of a combination of three or more antiretroviral drugs (ARVDs). One of the factors contributing to a significant decrease in patients' adherence to treatment is the high toxicity of ARVs.

**The aim of the study** is to study the safety of antiretroviral drugs retrospectively and based on spontaneous reports about adverse drug reactions (ADRs) inputted in the ARCADE database.

**Materials and method.** The objects of our research were the 649 spontaneous messages about ARVDs recorded in the regional electronic database (register) of spontaneous messages for period 01 January 2009 — 31 December 2018.

**Results.** Most often, ADR were registered with the use of combined ARVD and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Zidovudine and Efavirenz were the leaders in terms of the incidence of ARV ADR. Among the combined anti-HIV drugs, the most frequently ADR were associated with the use of a Lamivudine and Zidovudine combination.

**Conclusion.** Long-term use of ARVs requires regular monitoring of adverse reactions, which will improve the quality of life of patients with HIV infection and significantly increase their compliance with antiretroviral pharmacotherapy.

**Key words:** antiretroviral drugs, adverse reactions, safety

\*Contact: *Matveev Alexander Vasilievich, avmcsmu@gmail.com*

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Мониторинг безопасности антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 115–123, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-115-123>.

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

**For citation:** Matveev AV., Krashennnikov AE., Egorova E.A., Konyaeva E.I. Monitoring the safety of antiretroviral drugs in patients with HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 115–123, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-115-123>.

**Введение.** Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения: согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2018 г. количество зараженных ВИЧ во всем мире составило примерно 37,9 млн человек<sup>1</sup>. Появление на фармацевтическом рынке развитых стран в конце 1990-х годов антиретровирусных препаратов (АРВП) способствовало значительному снижению смертности от СПИДа и позволило ВИЧ-инфекции перейти из категории летальных инфекций в хроническую медикаментозно-регулируемую инфекцию. Клинические преимущества высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлены устойчивым подавлением репликации вируса, что приводит к снижению прогрессирования заболевания [1].

Согласно сводным руководящим принципам использования ВААРТ для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, разработанным ВОЗ в 2016 г.<sup>2</sup>, антиретровирусная терапия представляет собой пожизненное применение комбинации трех и более АРВП, что позволяет контролировать течение заболевания, улучшать качество жизни пациентов с ВИЧ, а также снижать вероятность передачи инфекции другим людям [2]. Однако существуют факторы, которые могут значительно снизить приверженность пациентов к лечению, привести к трудностям соблюдения режима терапии и, в конечном итоге, ограничить успех проведения ВААРТ. Одним из таких факторов является высокая токсичность препаратов, применяющихся для лечения ВИЧ-инфекции. Спектр потенциальной токсичности АРВП включает в себя нефро- и гепа-

тотоксичность, митохондриальные и метаболические эффекты, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта, психоневрологические нарушения, а также реакции индивидуальной лекарственной чувствительности<sup>3</sup> [3].

Основные трудности в снижении риска развития нежелательных последствий применения ВААРТ заключаются в необходимости одновременного назначения 2–5 лекарственных средств, эффективных в отношении ВИЧ-инфекции, на протяжении длительного времени, что предполагает вероятность взаимодействия данных препаратов между собой [4]. Дополнительными факторами развития нежелательных последствий при применении АРВП являются коморбидные состояния пациента, сопутствующие лекарственные препараты, аддитивная токсичность препаратов, а также генетические факторы, способствующие развитию специфической токсичности препаратов [5]. Изучение, анализ, систематизация и обобщение информации о безопасности АРП является важнейшим этапом создания системы рационального применения антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции [6].

**Цель исследования:** ретроспективное изучение безопасности антиретровирусных препаратов на основании спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР) АРП, внесенных в базу данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

**Материалы и методы.** Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Республика Крым), сформир-

<sup>1</sup> World Health Organization. HIV/AIDS [cited: 20 May 2020]. Available from: [who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids](http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids).

<sup>2</sup> Consolidated Guidelines on The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach. World Health Organization. 2016 [cited: 22 May 2020]. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf;jsessionid=111EE6DAF971E349E76FBCDB60183543?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=111EE6DAF971E349E76FBCDB60183543?sequence=1).

<sup>3</sup> Spach D.H., Wood B.R. Adverse effects of antiretroviral medications // National HIV Curriculum [cited: 5 July 2020]. Available at: <https://www.hiv.uw.edu/pdf/antiretroviral-therapy/adverse-effects/core-concept/all>.

рованной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. За период 01.01.2009–31.12.2018 в базу данных была внесена информация о 650 случаях развития НР у пациентов, принимающих комбинированные и моно-препараты для лечения ВИЧ, включая беременных женщин и пациентов детского возраста. Нежелательной реакцией при этом считали любое неблагоприятное для жизни или здоровья событие, связанное с приемом лекарственного препарата. Решение о репортировании принималось лечащими врачами на основании подозрения на наличие причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР.

Отбор случаев развития НР на АРВП осуществлялся с учетом кодов Анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификации лекарственных средств ВОЗ<sup>1</sup>, в соответствии с которой антиретровирусными препаратами являются следующие группы ЛС: J05AE (ингибиторы протеазы), J05AF (нуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)), J05AG (ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)), J05AP (противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции), J05AR (комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ). Анализу подвергались первичные сообщения (случаи повторных сообщений в выборке карт отсутствовали). Дубликаты и невалидные спонтанные сообщения в анализ включены не были.

Основными показателями исследования являлись частота развития НР на отдельные группы АРВП, распределение представленных случаев по возрастным категориям, пути введения лекарственных препаратов, клиническим проявлениям НР, сопутствующей фармакотерапии, категории серьезности НР, наличию аллергологического анамнеза и потребности в медикаментозной терапии. Дополнительными показателями, требующими проведения анализа, стали оценка серьезности исходов НР (летальная, угрожающая жизни, приводящая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая стойкую либо выраженную нетрудоспо-

собность или инвалидность, пороки развития или медицинское вмешательство для предотвращения развития перечисленных состояний) и оценка степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) (определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, неклассифицируемая).

Серьезность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»<sup>2</sup>. Проведение анализа с целью определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) осуществлялось в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ<sup>3</sup>.

Расчет размера необходимой выборки не проводился, в анализ включались все имевшиеся в реестре записи, соответствующие критериям включения. Статистические методы анализа данных не использовались.

**Результаты и их обсуждение.** В период исследования, включающий 2009–2018 гг., в региональной базе данных было зарегистрировано 649 случаев развития НР при применении АРВП, что составило 9,5% от всех зарегистрированных в ARCADE случаев развития НР (6843 случая). Распределение представленных случаев НР по отдельным группам в соответствии с АТХ-классификацией ВОЗ представлено на рис. 1.

Изучение представленных групп позволило выделить препараты-«лидеры» по частоте развития НР. В группе J05AE среди монопрепаратов наибольшее количество НР было ассоциировано с применением атазанавира (J05AE8) — 45 случаев (73,8% от количества случаев развития НР в группе ингибиторов протеазы) и саквинавира — 10 случаев (16,4%). В остальных случаях количество зарегистрированных случаев НР было менее 10 (дарунавир — 3 случая, индинавир — 2 случая, нелфинавир — 1 случай).

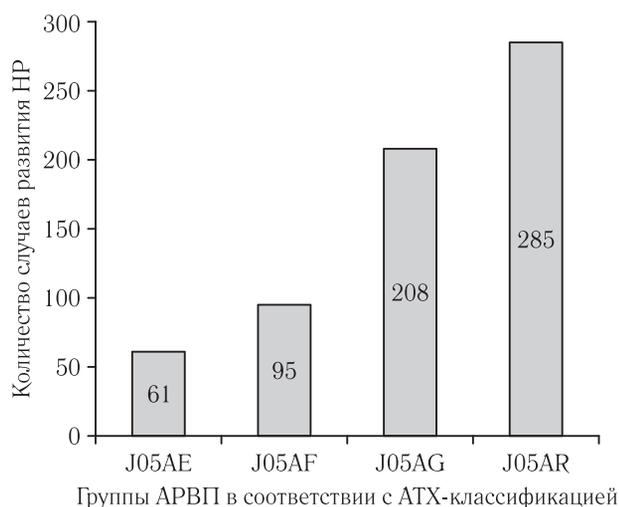
Важно отметить, что к группе комбинированных (J05AR) относится препарат, содержащий два препарата группы ингибиторов протеазы (лопинавир и ритонавир). За период 2009–2018 гг. в базе данных ARCADE было обнаружено 84 случая развития

<sup>1</sup> Справочник лекарственных препаратов Видаль. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/>

<sup>2</sup> Federal Law No. 61-FZ dated April 12, 2010 «On the Circulation of Medicines» (In Russ) [cited: 14 July 2020]. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/)

<sup>3</sup> Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. [Updated 2019 May 27] Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf).

НР на представленную комбинацию ингибиторов протеаз, в связи с чем именно данный препарат является лидером по рискам развития НР среди группы ингибиторов протеазы.



**Рис. 1.** Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении антиретровирусных препаратов по отдельным группам в соответствии с АТХ-классификацией ВОЗ. J05AE — ингибиторы протеазы; J05AF — нуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы; J05AG — ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы; J05AR — комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ

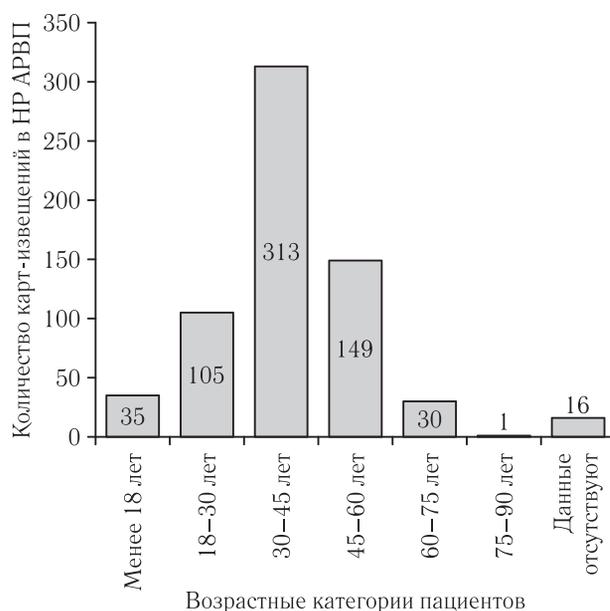
**Fig. 1.** Distribution of ARVs ADRs cases by individual groups in accordance with the WHO ATC classification. Note: J05AE — protease inhibitors; J05AF — nucleosides — reverse transcriptase inhibitors; J05AG — non-nucleosides — reverse transcriptase inhibitors; J05AR — combinations of antiviral drugs active against HIV

В группе J05AF (НИОТ) большинство случаев НР было обусловлено применением пациентами следующих АРВП: зидовудин (29 случаев, 30,5%), абакавир (24 случая, 25,3%), зальцитабин (16 случаев, 16,8%). Значительно реже подозреваемыми в развитии НР лекарственными препаратами являлись ставудин (6 случаев), ламивудин (5 случаев) и диданозин (3 случая). «Лидерами» в группе J05AG (ННИОТ) стали два препарата, с применением которых было ассоциировано 208 случаев развития НР: эфавиренз (J05AG03) — 172 случая (82,7%) и невирапин (J05AG01) — 36 случаев (17,3%).

Среди комбинированных ЛС, активных в отношении ВИЧ-инфекции, большинство случаев развития НР было ассоциировано с назначением следующих препаратов: зидовудин+ламивудин (J05AR01) — 194 случая (68,1%), лопинавир+ритонавир (J05AR10) — 84 случая (29,5%), ставудин+лами-

вудин+невирапин ((J05AR07) — 5 случаев (1,7%), эмтрицитабин+тенофовира дизопроксил+эфавиренз — 2 случая (0,7%).

Изучение гендерных особенностей пациентов с зарегистрированными случаями развития НР при применении АРВП позволило определить, что в 60,1% случаев (390 карт-извещений) клинические проявления НР наблюдались у пациентов женского пола, в 37% случаев (240 карт-извещений) — у больных мужского пола. В 19 случаях указания на пол пациента в карте-извещении отсутствовали. Распределение всех представленных случаев развития НР по возрастным категориям представлено на рис. 2.



**Рис. 2.** Распределение зарегистрированных случаев развития нежелательных реакций при применении АРВП по возрасту

**Fig. 2.** Distribution of registered ADR cases in the use of ARVs by age categories of patients

Представленные результаты сопоставимы с эпидемиологическими данными по показателю выявления ВИЧ-инфекции в разных возрастных группах. Так, 70,9% новых случаев заболеваемости ВИЧ в 2019 г. было зарегистрировано у россиян в возрасте 30–49 лет<sup>1</sup>, что взаимосвязано с необходимостью начала проведения антиретровирусной фармакотерапии и, как следствие, риском развития НР.

Изучение клинических проявлений НР проводилось по отдельным фармакологическим группам с целью выявления особенностей нежелательных

<sup>1</sup> Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 октября 2019 года». Available from: [http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv\\_in\\_russia/hiv\\_in\\_rf\\_31.10.2019.pdf.pdf](http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_31.10.2019.pdf.pdf).

реакций и частоты их развития в каждой из представленных групп. Применение ННИОТ наиболее часто сопровождалось нарушениями со стороны ЦНС (114 случаев, 54,8% от всей представленной группы). Основными клиническими проявлениями таких нарушений были головокружение, головная боль, нарушение координации движения, изменение структуры сна, галлюцинации и развитие депрессивных состояний вплоть до суицидальных мыслей. Нейротоксичность является очень частым осложнением фармакотерапии ННИОТ (при проведении клинических испытаний более чем в 50% случаев наблюдался хотя один из перечисленных выше симптомов [7]), однако в большинстве случаев не требует коррекции и отмены препарата. Нарушения со стороны ЦНС наиболее ярко проявляются в течение первых 4 недель после начала применения, затем выраженность симптомов постепенно снижается (через 3 месяца после начала лечения частота развития НР со стороны ЦНС наблюдается только у 23% пациентов) [7–9]. Согласно наблюдениям других исследователей, токсичность со стороны ЦНС наблюдается у пациентов при концентрациях ННИОТ в плазме, превышающих 4 мкг/мл [10, 11].

Другими клиническими проявлениями НР при применении ННИОТ были реакции гиперчувствительности немедленного типа (58 случаев, 27,9%), в двух случаях сопровождающиеся развитием отека Квинке, что могло представлять угрозу жизни пациента. В 27 случаях (12,9%) прием ННИОТ был ассоциирован с гепатотоксичностью и развитием печеночной недостаточности, основными проявлениями которой были желтушность кожных покровов, увеличение показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, тошнота, тянущие боли в правом подреберье. Значительно реже в картах-извещениях содержалась информация о нарушениях со стороны ЖКТ (5 случаев, 2,4%), ССС (2 случая, 1%), гипертермических реакциях и нарушениях кроветворения (по 1 случаю, 0,5%).

Изучение клинических проявлений НР группы НИОТ позволило выявить характерные для представленной группы НР: нарушение кроветворения (28 случаев, 29,5%), реакции гиперчувствительности (19 случаев, 20%), диспепсические расстройства (13 случаев, 13,7%), нарушения со стороны эндокринной (9 случаев, 9,5%) и центральной нервной систем (8 случаев, 8,4%). Реже снижение профиля безопасности пациентов при приеме препаратов группы НИОТ было обусловлено развити-

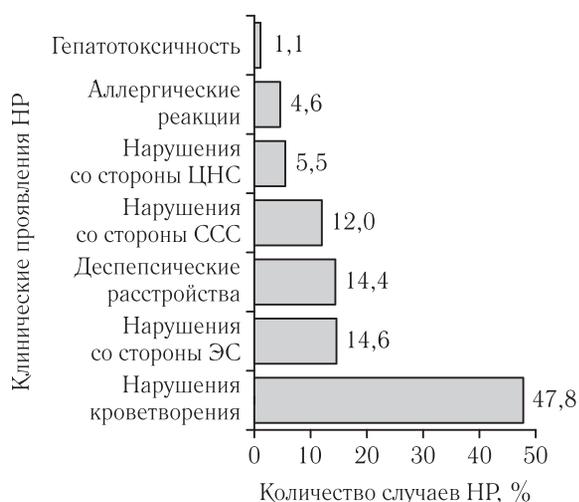
ем нарушений со стороны выделительной системы (6 случаев, 6,3%), опорно-двигательной системы (5 случаев, 5,3%), сердечно-сосудистой системы (4 случая, 4,2%). Единичные случаи НР проявлялись в виде гипертермии и нарушений гемодинамики.

Более полный анализ описанных случаев развития НР в виде нарушений кроветворения позволил выявить высокую частоту развития анемий, сопровождающихся значительным снижением уровня гемоглобина. Подавление костного мозга чаще всего встречается у пациентов с прогрессирующим заболеванием и напрямую зависит от длительности применения и дозы представленной группы препаратов [12]. Частота развития таких осложнений в исследованиях, проведенных Р. А. Volberding и соавт., составляла от 1% до 31% [13]. Сходные показатели встречаемости нарушений кроветворения при применении НИОТ наблюдались и в других исследованиях. Так, перекрестное исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией, проведенное Мс. N. Ngongondo, позволило выявить распространенность анемии легкой, средней и тяжелой степени тяжести — 17,5%, 13,8% и 1,9% соответственно. При этом факторами риска развития анемии авторы считают женский пол и уровень CD4 менее 200 кл/мкл [14]. В исследованиях А. N. Shahи соавт., посвященных изучению токсичности зидовудина и ставудина как представителей группы НИОТ, частота развития анемия при назначении пациентам зидовудина составила 13,8%, при этом средняя продолжительность развития анемии составила 3 месяца (12 недель) [15]. Частота развития анемии как осложнения применения препаратов группы НИОТ в аналогичном исследовании, проведенном в Индии D. Agarwal и соавт., составило 16,2% случаев. В 94% случаев анемия развивалась на протяжении 6 месяцев после начала лечения [16]. Контроль уровня гемоглобина на протяжении 6 месяцев после начала применения НИОТ может позволить своевременно назначить поддерживающую фармакотерапию и улучшить качество жизни пациентов.

Особенностью НР, наблюдающихся при применении ингибиторов протеазы в виде монопрепаратов, стало преобладание случаев развития гепатотоксичности (39 случаев, 63,9%). Значительно реже наблюдались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (9 случаев, 14,7%), аллергические реакции (7 случаев, 11,5%), нарушения со стороны ССС (4 случая, 6,6%) и угнетение кроветворения (2 случая, 3,3%).

Применение комбинации лопинавира и ритонавира сопровождалось развитием НР: диспепсические расстройства наблюдались в 38 случаях (45,2% всех случаев развития НР на комбинированные препараты, содержащие ингибиторы протеазы), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — в 32 случаях (38,1%). Значительно реже наблюдались эндокринные нарушения (7 случаев, 8,3%), нарушения со стороны печени (2 случая, 2,4%) и аллергические реакции (5 случаев, 6,0%).

Распределение клинических проявлений комбинированных препаратов, применяющихся в качестве АРВТ, представлено на рис. 3. Важно, что наиболее часто развитие НР было обусловлено применением комбинаций «зидовудин и ламивудин» (70,8% случаев) и «лопинавир и ритонавир» (26,6% случаев), что и обусловило преобладание среди НР клинических проявлений в виде нарушений кроветворения, нарушений со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также диспепсических расстройств. Нарушения со стороны эндокринной системы в большинстве случаев были связаны с развитием липодистрофии и перераспределением жировой ткани, также достаточно часто у пациентов наблюдались изменения со стороны липидного обмена в виде гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, которые были отнесены нами к нарушениям со стороны ССС.



**Рис. 3.** Клинические проявления нежелательных реакций при применении комбинированных антиретровирусных препаратов. ЭС — эндокринная система

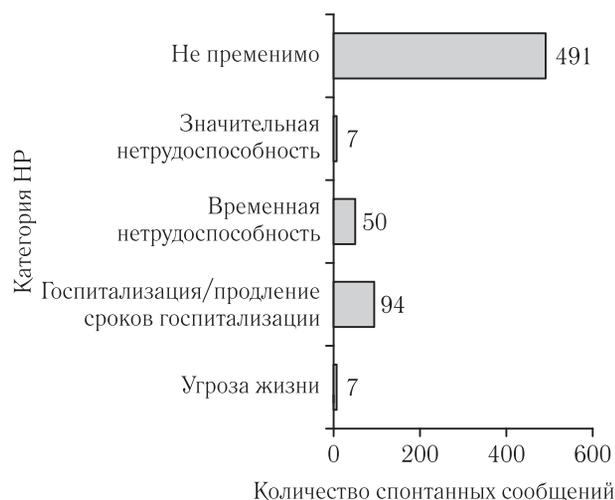
**Fig. 3.** Clinical manifestations of ADR caused by combined antiretroviral drugs

Одной из возможных причин развития НР может являться взаимодействие антиретровирусных препаратов друг с другом, а также с другими лекарст-

венными препаратами, вследствие чего следующий этап исследования был посвящен изучению количества сопутствующих ЛС, назначенных одновременно с подозреваемым АРВП. Анализ количества сопутствующих ЛС позволил выявить, что в большинстве случаев в картах-извещениях содержалась информация только о подозреваемом лекарственном средстве (392 случая, 60,4%). В 188 случаях (29,0%) в качестве сопутствующей терапии был назначен 1 лекарственный препарат, в 39 случаях (6%) — 2 ЛС, в 7 случаях (1,1%) — 3 препарата. Назначение 4 и более лекарственных препаратов было указано в 23 картах-извещениях (3,5%).

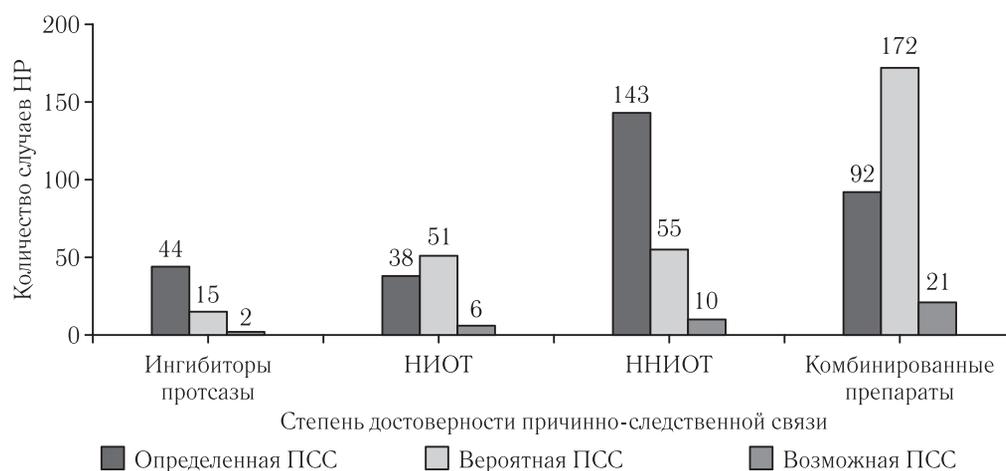
Важными данными, необходимыми для проведения дальнейшей оценки причинно-следственной связи между возникающей НР и подозреваемым лекарственным препаратом, является информация об отмене ЛС и последствиях таковой, а также о необходимости проведения медикаментозной коррекции возникшей НР. Результаты анализа карт-извещений позволили выявить, что отмена подозреваемых препаратов была проведена в 95,2% (618 случаев) случаев, при этом отмена АРВП не проводилась лишь в 31 случае развития НР. Что же касается медикаментозной коррекции, то в 249 случаях (38,4%) пациенты нуждались в проведении медикаментозной коррекции, в 375 случаях НР (57,8%) дополнительная фармакотерапия пациентам не назначалась, в 25 случаях (3,8%) информация о проведении коррекции отсутствовала.

Следующим этапом работы было изучение категорий НР, дальнейший анализ которых позволяет выявить серьезность зарегистрированных НР. Распределение категорий НР представлено на рисунке 4. Обращает на себя внимание высокая частота развития госпитализаций/продления госпитализации (94 случая, 14,5%), а также развития временной нетрудоспособности пациентов (7,7%). В соответствии с Федеральным законом 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» серьезными НР являются НР, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития, либо представляющие собой угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности. Анализ серьезности НР, возникающих на фоне применения АРВП, позволил определить, что в 158 случаях (24,3%) НР были серьезными, в оставшихся 491 (75,7%) случае они были отнесены к категории несерьезных.



**Рис. 4.** Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении АРВП в соответствии с категорией НР  
**Fig. 4.** Distribution of ADR cases in accordance with the category of seriousness

Определение ПСС «НР-лекарственный препарат» проводилось в соответствии с алгоритмом Нارانжо. Анализ проводился по каждой из представленных выше групп АРВП по отдельности (рис. 5). Обращает на себя внимание высокая частота определенной ПСС в группах ННИОТ и ингибиторов протеазы. В группах НИОТ и комбинированных АРВП ПСС в большинстве случаев была вероятной.



**Рис. 5.** Степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция — лекарственный препарат» по шкале Нارانжо

**Fig. 5.** Results of casual assessment according to Naranjo scale

Частота выявления возможной ПСС во всех изучаемых группах АРВП составила 6,0% (39 случаев), что свидетельствует о высокой степени достоверности взаимосвязи «НР-лекарственный препарат».

Результаты представленного анализа случаев развития НР при применении АРВП на территории Республики Крым указывают на высокую частоту развития серьезных НР, требующих отмены

лекарственного препарата и проведения медикаментозной коррекции, что сопоставимо с данными других исследователей [9, 17, 18].

Наиболее часто НР были зарегистрированы при применении комбинированных АРВП и препаратов группы ННИОТ. Лидерами по частоте развития нежелательных последствий при применении АРВП среди отдельных представителей групп были зидовудин (НИОТ), эфавирез (ННИОТ). Среди комбинированных противовирусных препаратов, активных по отношению к ВИЧ, наиболее часто НР были связаны с применением комбинации ламивудина и зидовудина.

**Заключение.** Основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией в настоящее время является антиретровирусная терапия. Выбор АРВП для конкретного пациента должен быть осуществлен с учетом индивидуальных особенностей больного, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препаратов, а также показателей его безопасности. Применение АРВП ассоциировано с развитием множественных нежелательных реакций, которые могут представлять опасность для пациента как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, что обуславливает необходимость регулярного мониторинга НР,

включающего общий анализ крови, исследование уровня креатинина в крови, контроль липидного профиля, анализ мочи на наличие протеинурии, изучение метаболических нарушений [9, 19].

Проведение мониторинга безопасности АРВП позволяет не только своевременно осуществлять фармакологическую коррекцию НР, что повышает качество жизни и комплаентность пациентов

с ВИЧ-инфекцией, но также способствует выявлению препаратов, обладающих наиболее высокими рисками развития токсичности. Это исключает возможность применения таких препаратов в качестве препаратов первого ряда для проведения длитель-

ной фармакотерапии ВИЧ. В нашем исследовании к таким препаратам относятся стувудин, диданозин, зальцитабин, назначение которых на данный момент ограничено в связи с низкими показателями безопасности для пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luma H.N., Doualla M.-S., Choukem S.-P., Temfack E., Ashuntantang G., Joko H.A., Koulla-Shiro S. Adverse drug reactions of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV infected patients at the General Hospital, Douala, Cameroon: a cross sectional study // *Pan African Medical Journal*. 2012. Vol. 12 (1). P. 87.
- Ростова Н.Б., Гудилина Н.А. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции // *Вопросы вирусологии*. 2018. Т. 63, № 1. С. 41–47. doi: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-41-47>. [Rostova N.B., Gudilina N.A. Criteria of rational pharmacotherapy: evidence from HIV treatment. *Problems of Virology, Russian journal*, 2018, Vol. 63 (1), pp. 41–47 (In Russ.)].
- Шахгильдян В.И. Ингибиторы интегразы ВИЧ — основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии // *Медицинский совет*. 2017. № 4. С. 52–62. doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-52-62 [Shakhgildyan V.I. HIV integrase inhibitors: the basis of effective and safe antiretroviral therapy. *Medical Council*, 2017, Vol. 4, pp. 52–62. doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-52-62 (In Russ.)].
- Chowta M.N., Kamath P., Ramapuram J.T., Shenoy K.A., Hadigal S. Evaluation of Adverse drug reaction profile of drugs used as first-line antiretroviral therapy // *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2018. [8095609]. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8095609>.
- Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy // *Lancet*. 2000. Vol. 356 (9239). P. 1423–1430.
- Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Подымова А.С., Бердникова Н.Г., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю. Контроль за нежелательными реакциями при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых лекарственных препаратов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017. Т. 5, № 3. С. 126–130 [Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Podymova A.S., Berdnikova N.G., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu. Control of Adverse Drug Reactions in HIV/AIDS antiretroviral treatment with interchangeable medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2017, Vol. 5 (3), pp. 126–132 (In Russ.)].
- Кравченко А.В., Рафальский В.В. Антиретровирусные препараты // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003. Т. 4, № 5. С. 360–379. [Kravtchenko A.V., Rafalski V.V. Antiretroviral drugs. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2003, Vol. 4 (5), pp. 360–379 (In Russ.)].
- Hawkins T., Geist C., Young B., Giblin A., Mercier R.C., Thornton K., Haubrich R. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients // *HIV Clin Trials*. 2005. Vol. 6 (4). P. 187–196.
- Reust C.E. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease // *Am. Fam. Physician*. 2011. Vol. 83(12). P. 1443–1451.
- Marzolini C., Telenti A., Decosterd L.A., Greub G., Biollaz J., Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients // *AIDS*. 2001. Vol. 15 (1). P. 71–75.
- Usach I., Melis V., Peris J.E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability // *J. Int. AIDS Soc*. 2013. Vol. 16 (1). P. 1–14. doi:10.7448/IAS.16.1.18567.
- Fischl M.A., Richman D.D., Hansen N., Collier A.C., Carey J.T., Para M.F., Hardy W.D., Dolin R., Powderly W.G., Allan J.D. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1990. Vol. 112. P. 727–737.
- Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich D., Mildvan D., Mitsuyasu R., Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies // *Clin. Infect. Dis*. 2004. Vol. 38 (10). P. 1454–1463. doi: 10.1086/383031.
- Ngongondo M., Rosenberg N.E., Stanley C.C., Lim R., Ongubo D., Broadhurst R., Speight C., Flick R., Tembo P., Hosseinpour M.C. Anemia in people on second line antiretroviral treatment in Lilongwe, Malawi: a cross-sectional study // *BMC Infect. Dis*. 2018. Vol. 18 (1). P. 39. doi: 10.1186/s12879-018-2952-9.
- Shah A.N., Nihalani U.K., Kavina B.K. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (zidovudine and stavudine) side-effects in people living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome attending the antiretroviral treatment center of B.J. Medical College and Civil Hospital at Ahmedabad, Gujarat, India // *Indian J. Sex Transm. Dis. AIDS*. 2013. Vol. 34 (2). P. 148–149. doi: 10.4103/0253-7184.120571.
- Agarwal D., Chakravarty J., Chaube L., Rai M., Agrawal N.R., Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern India // *Indian J. Med. Res*. 2010. Vol. 132. P. 386–389.
- Oumar A.A., Abdoulaye A., Maiga M., Sidibé Y., Cissoko Y., Konate I., Diarra M., Sangho F., Dembele J.P., Tulkens P.M., Dao S. Adverse Drug Reactions to Antiretroviral Therapy (ART): Prospective Study in HIV Infected Adults in Sikasso (Mali) // *J. Pharmacovigil*. Vol. 5. P. 228. doi: 10.4172/2329-6887.1000228.

18. Eriksen J., Carlader C., Albert J., Flamholz L., Gisslen M. Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2019 // *Infectious Diseases*. 2020. Vol. 52 (5). P. 295–329. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1707867>.
19. Sharma A., Vora R., Modi M., Sharma A., Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008. Vol. 74. P. 234–237. doi: 10.4103/0378–6323.41368.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.09.2020 г.

**Авторство:**

Вклад в концепцию и план исследования — *А.В.Матвеев*. Вклад в сбор данных — *Е.А.Егорова, Е.И.Коняева, А.Е.Крашенинников*. Вклад в анализы и выводы — *Е.И.Коняева*. Вклад в подготовку рукописи — *А.В.Матвеев, А.Е.Крашенинников, Е.А.Егорова*.

**Сведения об авторах:**

*Матвеев Александр Васильевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; исполнительный директор автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора»; e-mail: avmcsmu@gmail.com; ORCID 0000–0002–6636–3950;

*Крашенинников Анатолий Евгеньевич* — кандидат фармацевтических наук, генеральный директор автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора»; 127051, г. Москва, Мал. Сухаревская пл., д. 2, стр. 2; e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru; ORCID 0000–0002–7791–6071;

*Егорова Елена Александровна* — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: elena212007@rambler.ru; ORCID 0000–0003–4012–2523;

*Коняева Елена Ивановна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И.Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com; ORCID 0000–0001–5301–8608.