

© РОСТОВА Н.Б., ГУДИЛИНА Н.А., 2018

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064].036.8

Ростова Н.Б., Гудилина Н.А.

**КРИТЕРИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, г. Пермь

Представлены результаты оценки влияния лекарственных препаратов на показатели клинической лабораторной диагностики в качестве критерия безопасности терапии (на примере антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции). Проанализирована и систематизирована информация из официальных источников (клинико-фармакологических статей и инструкций по медицинскому применению лекарственных средств) о потенциальном влиянии антиретровирусных препаратов, зарегистрированных в РФ, на показатели клинической лабораторной диагностики. Выявлены конкретные международные непатентованные наименования лекарственных средств и схемы антиретровирусной терапии, рекомендованные в документах ВОЗ, протоколах диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией в РФ и оказывающие максимальное и минимальное потенциальное влияние на показатели клинической лабораторной диагностики. Результаты исследования могут быть использованы при разработке рекомендаций по рациональному выбору, назначению и использованию лекарств.

**Ключевые слова:** показатели клинической лабораторной диагностики; антиретровирусная терапия; безопасность лекарственных препаратов; рациональное использование лекарств.

**Для цитирования:** Ростова Н.Б., Гудилина Н.А. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(1): 41-47. DOI: <http://dx.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**

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990, Russian Federation

Results of evaluation of the impact of drugs on indicators of clinical laboratory diagnostics as a criterion of safety of therapy are presented. Antiretroviral therapy for HIV infection was chosen as an example. Information from official sources (summary of product characteristics and medicinal product labels) on the potential impact of antiretroviral drugs registered in the Russian Federation on indicators of clinical laboratory diagnostics was analyzed and systematized. Individual INN and antiretroviral regimens recommended by WHO documents and protocols of follow-up and treatment of patients with HIV infection in the Russian Federation with the maximum and minimum potential impact on indicators of clinical laboratory diagnostics were revealed. The research results can be used to develop recommendations for the rational choice, prescription and use of medicines.

**Key words:** indicators of clinical laboratory diagnostics; antiretroviral therapy; safety of drugs; rational use of drugs.

**For citation:** Rostova N.B., Gudilina N.A. Criteria of rational pharmacotherapy: evidence from HIV treatment. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(1): 41-47. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-41-47>

**For correspondence:** Natal'ya B. Rostova, Sc.D., Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990, Russian Federation. E-mail: [N-Rostova@mail.ru](mailto:N-Rostova@mail.ru)

**Information about authors:**

Rostova N.B., <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>; Gudilina N.A., <http://orcid.org/0000-0001-8611-6976>

**Contribution.** All authors contributed equally to this work.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 March 2017

Accepted 20 June 2017

Проблема выбора и применения наиболее эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств (ЛС) с учетом экономических возможностей стран обсуждается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) с середины 70-х годов XX века. ВОЗ уделяет особое внимание совершенствованию мер и рекомендаций, способствующих рациональному использованию лекарств, и рекомендует странам-участницам реализовать ряд ключевых положений. Достоверно установлено, что нерациональное использование лекарственных препаратов (ЛП) приводит как к серьезным проблемам нарушения здоровья, включая развитие инвалидности

и смерть, так и к экономическим потерям вследствие неадекватно используемых ЛС [1].

Согласно требованиям ВОЗ, эффективность, безопасность, доступность и приемлемость ЛС для пациента являются важнейшими критериями, позволяющими оценить соотношение риск/польза принимаемых препаратов, а в конечном счете — качество и рациональность проводимой фармакотерапии. Фармакодинамические и фармакокинетические эффекты ЛП разнообразны и помимо основного фармакологического действия могут проявляться иными воздействиями на организм, такими как нежелательные побочные реак-

**Для корреспонденции:** Ростова Наталья Борисовна, д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, г. Пермь. E-mail: [N-Rostova@mail.ru](mailto:N-Rostova@mail.ru)

Таблица 1

## Результаты систематизации данных об АРВП, зарегистрированных на территории РФ

№	Класс АРВП	МНН ЛС	Сокращение	Количество МНН ЛС	
				абс.	%
Монокомпонентные ЛП					
1.	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	1.1. Этравирин	ETR	4	12,1
		1.2. Рилпивирин	RPV		
		1.3. Эфавиренз	EFV		
		1.4. Невирапин	NVP		
2.	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	2.1. Тенофовир	TDF	8	24,3
		2.2. Ламивудин	3TC		
		2.3. Диданозин	ddI		
		2.4. Абакавир	ABC		
		2.5. Зидовудин	AZT		
		2.6. Ставудин	d4T		
		2.7. Фосфазид	fAZT		
		2.8. Эмтрицитабин	FTC		
3.	Ингибиторы протеазы (ИП)	3.1. Ритонавир	RTV	9	27,3
		3.2. Саквинавир	SQV		
		3.3. Индинавир	IDV		
		3.4. Типранавир	TPV		
		3.5. Атазанавир	ATV		
		3.6. Дарунавир	DRV		
		3.7. Нелфинавир	NFV		
		3.8. Фосампренавир	FPV		
		3.9. Ампренавир	APV		
4.	Ингибиторы входа/слияния (ИС)	4.1. Энфувиртид	ENF	1	3,0
5.	Ингибиторы интегразы (ИИ)	5.1. Ралтегравир	RAL	2	6,1
		5.2. Долутегравир	DTG		
6.	Ингибиторы рецепторов (ИР)	6.1. Маравирок	MVC	1	3,0
Итого ...				25	75,8
Двухкомпонентные ЛП					
7.	2 ИП	7.1. Лопинавир + Ритонавир	LPV/г	1	3,0
8.	2 НИОТ	8.1. Зидовудин + Ламивудин	AZT/3TC	3	9,1
		8.2. Абакавир + Ламивудин	ABC/3TC		
		8.3. Эмтрицитабин + Тенофовир	FTC/TDF		
9.	2 НИОТ + ННИОТ	9.1. Рилпивирин + Тенофовир + Эмтрицитабин	RPV/TDF/FTC	3	9,1
		9.2. Зидовудин + Ламивудин + Невирапин	AZT/3TC/NVP		
		9.3. Эфавиренз + Эмтрицитабин + Тенофовир	EFV/FTC/TDF		
10.	3 НИОТ	10.1. Абакавир + Зидовудин + Ламивудин	ABC/AZT/3TC	1	3,0
Итого ...				8	24,2
Всего ...				33	100,0

ции, включающие способность изменять результаты клинической лабораторной диагностики (КЛД). Способность ЛП влиять на разные стороны обмена веществ, метаболические процессы, вытеснять из связи с белками эндо- и экзогенные вещества является одной из причин отклонений тех или иных показателей, ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Нежелательным следствием неправильного толкования результатов лабораторных исследований является назначение необоснованной фармакотерапии с целью коррекции этих изменений, что в большинстве случаев приводит не к улучшению, а к ухудшению состояния больного в результате нежелательных последствий полипрагмазии, получившей широкое распространение в последнее время [2—4].

Разработка любых предложений по оценке безопасности лекарственной терапии, направленных на оптимизацию выбора, назначения и использования ЛП, представляется актуальным и важным вопросом, особенно для лечения заболеваний, являющихся бременем как для общества, так и для системы здравоохранения. ВИЧ-инфекция является одним из таких заболеваний, социальная значимость которого подтверждается данными ВОЗ, согласно которым к концу 2014 г. в мире насчитывалось около 36,9 млн ВИЧ-инфицированных больных, и к настоящему времени 34 млн человек умерли от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией [3].

В данный момент системы здравоохранения как во всем мире, так и в России не располагают ЛП, которые позволяли бы полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, но существует группа антиретровирусных препаратов (АРВП), которые дают возможность контролировать течение заболевания, увеличивать продолжительность и качество жизни больных, а также снижают вероятность передачи инфекции другим людям.

Подходы к выбору препаратов для проведения антиретровирусной терапии (АРТ) отличаются особой сложностью ввиду назначения комбинаций, состоящих из 2—5 АРВП, обладающих токсичностью и подвергающих пациентов высокому риску возникновения нежелательных реакций, поэтому крайне важной является оценка назначаемых комбинаций АРВП по критериям не только эффективности, но и безопасности в целях содействия рациональному использованию лекарств.

Лабораторная диагностика является стандартной процедурой ведения ВИЧ-инфицированного пациента, прилагаются значительные усилия для обеспечения качества лабораторных исследований, однако влияние применяемых АРВП на результаты КЛД учитывать не принято. При этом целесообразным является рассмотрение данной способности АРВП в качестве одного из проявлений нежелательных реакций, которые в свою очередь служат критерием оценки безопасности проводимой АРТ.

В связи с вышесказанным анализ, изучение, обобщение и систематизация информации о влиянии АРВП на показатели КЛД, а также разработка критериев оценки безопасности проводимой АРТ в целях создания системы рационального применения ЛП являются актуальными и своевременными вопросами.

Таблица 2

## Результаты анализа потенциального влияния АРВП на показатели КЛД

Группа	Подгруппа	Показатели	Количество МНН ЛС, влияющих на данный показатель			
			абс.	%		
1. Общеклинические анализы	1.1. Исследование крови	1.1.1. Гемоглобин	28	84,8		
		1.1.2. Нейтрофилы	26	78,8		
		1.1.3. Тромбоциты	20	60,6		
		1.1.4. Лейкоциты	17	51,5		
		1.1.5. Лимфоциты	8	24,2		
		1.1.6. Эозинофилы	8	24,2		
		1.1.7. Эритроциты	3	9,1		
		1.1.8. Гематокрит	1	3,0		
	1.2. Исследование мочи	1.2.1. Белок в моче	9	27,3		
		1.2.2. Исследование осадка мочи	6	18,2		
		1.2.3. Глюкоза в моче	3	6,1		
		1.2.4. Билирубин в моче	1	3,0		
		2. Свертывающая система крови	2.1. Первичный гемостаз	2.1.1. Количество тромбоцитов	20	60,6
			2.2. Коагуляционный гемостаз	2.2.1. Протромбиновое время	1	3,0
3. Биохимическое исследование крови	3.1. Показатели липидного обмена	2.2.2. АЧТВ	2	6,1		
		3.1.1. Триглицериды	27	81,8		
		3.1.2. Холестерин общий	26	78,8		
		3.1.3. ЛПНП	5	15,2		
	3.2. Билирубин сыворотки крови	3.1.4. ЛПВП	3	9,1		
		3.2.1. Билирубин сыворотки крови	25	75,8		
	3.3. Небелковые азотистые компоненты крови	3.3.1. Креатинин крови	16	48,5		
		3.3.2. Мочевая кислота	3	9,1		
		3.3.3. Мочевина	3	9,1		
	3.4. Ферменты сыворотки крови	3.4.1. АсАТ	32	96,7		
		3.4.2. АлАТ	32	96,7		
		3.4.3. Амилаза	27	81,8		
		3.4.4. КФК	23	69,7		
		3.4.5. Липаза	22	66,7		
		3.4.6. ГГТ	14	42,4		
		3.4.7. ЩФ	8	24,2		
		3.4.8. ЛДГ	6	18,2		
	3.5. Неорганические вещества	3.5.1. Фосфор	8	24,2		
		3.5.2. Калий	7	21,2		
		3.5.3. Натрий	4	12,1		
3.5.4. Кальций		2	6,1			
3.5.5. Магний		2	6,1			
3.5.6. Хлориды		1	3,0			
3.6. Уровень глюкозы	3.6.1. Уровень глюкозы	28	84,8			
	3.7. Уровень белков	3.7.1. Альбумин	2	6,1		
		4. Кислотно-основное состояние крови	4.1. рН крови	4.1.1. рН крови	21	63,6
5. Уровень гормонов	5.1. Гормоны щитовидной железы		5.1.1. ТТГ	5	15,2	
	5.2. Гормоны половых желез	5.5.2. Эстрадиол	13	39,4		
Итого ... 5	14	42	33	100,0		

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатининфосфокиназа; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ТТГ — тиротропный гормон.

Таблица 3

Результаты анализа показателей КЛД, потенциально изменяющихся под действием АРВП

№	Класс АРВП	МНН ЛС	Количество клинико-лабораторных показателей	
			абс.	%
Монокомпонентные ЛП				
1.	ННИОТ	ETR	16	38,1
		NVP	15	35,7
		RPV	12	28,6
		EFV	10	23,8
2.	НИОТ	ABC	18	42,9
		3TC	17	40,5
		AZT	17	40,5
		d4T	16	38,1
		TDF	16	38,1
		FTC	15	35,7
		ddI	14	33,3
		fAZT	1	2,4
3.	ИП	RTV	36	85,7
		DRV	28	66,7
		SQV	21	50,0
		ATV	16	38,1
		IDV	16	38,1
		TPV	14	33,3
		NFV	10	23,8
		FPV	9	21,4
		APV	8	19,0
		4.	ИС	ENF
5.	ИИ	RAL	25	59,5
		DTG	6	14,3
6.	ИР	MVC	11	26,2
Двухкомпонентные ЛП				
7.	2 ИП	LPV/r	22	52,4
8.	2 НИОТ	AZT/3TC	17	40,5
		ABC/3TC	15	35,7
		FTC/TDF	15	35,7
Трехкомпонентные ЛП				
9.	2 НИОТ + ННИОТ	RPV/TDF/FTC	20	47,6
		AZT/3TC/NVP	19	45,2
		EFV/FTC/TDF	18	42,9
10.	3 ННИОТ	ABC/AZT/3TC	13	31,0
Итого ...	33	42	100,0	

### Материал и методы

Проведен анализ данных Государственного реестра лекарственных средств, типовых клинико-фармакологических статей, инструкций по медицинскому применению АРВП, зарегистрированных на тер-

Таблица 4

Результаты анализа влияния классов АРВП на подгруппы показателей КЛД

№	Класс АРВП	Количество подгрупп показателей КЛД, на которые воздействует класс АРВП	
		абс.	%
1.	ИП	14	100,0
2.	НИОТ	12	85,7
3.	ННИОТ	11	78,6
4.	ИИ	10	72,4
5.	ИС	5	35,7
6.	ИР	4	28,6
Итого ...	6	14	100,0

ритории РФ [5—8]. В ходе исследования использовали системный и информационный подходы, логический и сравнительный анализы.

### Результаты

Систематизация и обобщение информации об АРВП позволили установить, что по состоянию на 13.08.2016 в Государственном реестре лекарственных средств [5] зарегистрировано 33 АРВП из 6 классов АРВП: из них 25 международных непатентованных наименований ЛС (МНН ЛС) — монокомпонентных препаратов и 8 комплексных (двух- и трехкомпонентных) препаратов, входящих в фармакотерапевтическую группу J05A «Противовирусные препараты прямого действия» в соответствии с анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификацией (табл. 1).

Используя информацию, полученную из официальных документов, клинико-фармакологических статей и инструкций по медицинскому применению, в частности из разделов «Механизм действия», «Побочные эффекты», «Меры предосторожности», провели систематизацию данных, содержащих сведения о влиянии АРВП на функционирование различных систем, органов, способном изменить показатели КЛД. Для удобства дальнейшего анализа показатели КЛД были систематизированы в 5 групп показателей КЛД, включающих 14 подгрупп и 42 показателя, которые потенциально могут изменяться при приеме АРВП (табл. 2). Отмечено, что при анализе информации в изучаемых документах об АРВП было установлено, что на некоторые ЛП информация не уточнена либо указанные формулировки вызывают затруднения при оценке влияния или отнесения упомянутых явлений к какой-либо группе показателей КЛД. Были выявлены следующие неточные формулировки информации:

- «необходимо исследовать активность ферментов печени» для препаратов AZT и d4T — представителей класса НИОТ;
- «возможно изменение показателей крови» для препаратов ATV — представителя класса ИП, EFV — представителя класса ННИОТ и MVC — представителя класса ИР;
- «возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций» для препаратов 3TC, ddI, AZT, TDF из класса НИОТ, а также для NVP из класса ННИОТ.

Таблица 5

Результаты анализа показателей КЛД, потенциально изменяющихся под действием комбинаций АРВП, рекомендованных ВОЗ для терапии ВИЧ-инфекции

№	Комбинации АРВП	Количество одинаковых показателей КЛД, изменяющихся под действием АРВП, входящих в данную комбинацию	
		абс.	%
АРТ 1-го ряда			
2 НИОТ + ННИОТ			
1	AZT + 3TC NVP	11	26,2
2	ABC + 3TC NVP	10	23,8
3	FTC + TDF NVP	10	23,8
4	3TC + TDF NVP	9	21,4
5	FTC + TDF EFV	8	19,0
6	AZT + 3TC EFV	7	16,7
7	3TC + TDF EFV	7	16,7
8	ABC + 3TC EFV	7	16,7
АРТ 2-го ряда			
2 НИОТ + 2 ИП			
9	AZT + 3TC LPV/r	13	31,0
10	AZT + 3TC SQV/r	13	31,0
11	TDF + ABC LPV/r	12	28,6
12	AZT + 3TC IDV/r	11	26,2
13	ddI + AZT LPV/r	11	26,2
14	ddI + ABC LPV/r	10	23,8
15	AZT + TDF LPV/r	10	23,8
16	AZT + TDF SQV/r	10	23,8
17	TDF + ABC SQV/r	9	21,4
18	AZT + 3TC ATV/r	9	21,4
19	ddI + AZT SQV/r	9	21,4
20	AZT + TDF IDV/r	9	21,4
21	AZT + TDF ATV/r	8	19,0
22	AZT + 3TC FPV/r	7	16,7
23	TDF + ABC ATV/r	7	16,7
24	TDF + ABC FPV/r	7	16,7
25	TDF + ABC IDV/r	7	16,7
26	ddI + AZT IDV/r	7	16,7
27	AZT + TDF FPV/r	7	16,7
28	ddI + ABC ATV/r	6	14,3
29	ddI + ABC IDV/r	6	14,3
30	ddI + AZT ATV/r	6	14,3
31	ddI + ABC SQV/r	5	11,9
32	ddI + ABC FPV/r	4	9,5
33	ddI + AZT FPV/r	4	9,5
Итого ...		42	100,0

Примечание. IDV/r — индинавир, бустированный ритонавиром; FPV/r — фосампренавир, бустированный ритонавиром. Здесь и в табл. 6: SQV/r — саквинавир, бустированный ритонавиром; ATV/r — атазанавир, бустированный ритонавиром.

Систематизация АРВП по их потенциальному влиянию на показатели КЛД представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, под действием наибольшего количества МНН ЛС потенциально могут изменяться следующие показатели КЛД:

- АсАТ (потенциально влияют 32 (96,7%) МНН ЛС из 33);
- АлАТ (потенциально влияют 32 (96,7%) МНН ЛС из 33);
- Гемоглобин (потенциально влияют 28 (84,8%) МНН

ЛС из 33);

- Уровень глюкозы (потенциально влияют 28 (84,8%) МНН ЛС из 33);
- Триглицериды (потенциально влияют 27 (81,8%) МНН ЛС из 33);
- Амилаза (потенциально влияют 27 (81,8%) МНН ЛС из 33);

Под действием наименьшего количества МНН ЛС (1 (3,0%) МНН ЛС из 33) изменяются гематокрит, билирубин в моче, протромбиновое время, хлориды.

Анализ показателей КЛД, изменяющихся под действием конкретных МНН ЛС АРВП, позволил нам получить результаты, которые отображены в табл. 3.

Анализ данных, представленных в табл. 3, позволяет нам сделать выводы о том, что наибольшее влияние на отдельные показатели КЛД оказывают следующие МНН ЛС АРВП:

- RTV — потенциально влияет на 36 (85,7%) показателей КЛД из 42;
- DRV — потенциально влияет на 28 (66,7%) показателей КЛД из 42;
- RAL — потенциально влияет на 25 (59,5%) показателей КЛД из 42;

Наименьшее влияние на отдельные показатели КЛД оказывают следующие МНН ЛС АРВП:

- DTG — потенциально влияет на 6 (14,3%) показателей КЛД из 42;
- fAZT — потенциально влияет на 1 (2,4%) показателей КЛД из 42.

Результаты анализа подгрупп показателей КЛД, изменяющихся под действием отдельных классов АРВП, показаны в табл. 4.

Результаты анализа, представленные в табл. 4, показывают, что под действием АРВП класса ИП возможно изменение показателей из всех подгрупп показателей КЛД — 14 (100,0%) подгрупп из 14. Под действием АРВП классов ИС и ИР изменяется наименьшее количество подгрупп показателей КЛД — 5 (35,7%) и 4 (28,6%) подгруппы из 14 соответственно.

В целях оценки влияния использования ЛП при одномоментном назначении более одного АРВП нами изучено потенциальное влияние комбинаций АРВП на одинаковые показатели КЛД в рамках терапии ВИЧ-инфекции схемами АРТ, рекомендованными документами ВОЗ, протоколами диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией в РФ [9, 10]. Результаты анализа представлены в табл. 5 и 6.

Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что из 33 схем АРТ, рекомендованных документами ВОЗ, 11 схем могут влиять на 10 и более одинаковых показателей КЛД, при этом на наибольшее количество показателей КЛД одновременно способны потенциально влиять следующие схемы АРТ:

- 3TC + AZT + LPV/r (13 (31,0%) показателей КЛД из 42);
- AZT + 3TC + SQV/r (13 (31,0%) показателей КЛД из 42);
- TDF + ABC + LPV/r (12 (28,6%) показателей КЛД из 42);
- AZT + 3TC + NVP (11 (26,2%) показателей КЛД из 42).

На наименьшее количество показателей КЛД одновременно потенциально способны влиять следующие схемы АРТ, рекомендованные ВОЗ:

- ddI + ABC + SQV/r (5 (11,9%) показателей КЛД из 42);

Таблица 6

**Результаты анализа показателей КЛД, потенциально изменяющихся под действием комбинаций АРВП, рекомендованных в РФ для терапии ВИЧ-инфекции**

№	Комбинации АРВП	Количество одинаковых показателей КЛД, изменяющихся под действием АРВП, входящих в данную комбинацию		№	Комбинации АРВП	Количество одинаковых показателей КЛД, изменяющихся под действием АРВП, входящих в данную комбинацию			
		абс.	%			абс.	%		
Предпочтительная схема									
НИОТ + ННИОТ									
1	ABC + 3TC	RPV	10	23,8	26	FTC + TDF	DTG	3	7,1
2	FTC + TDF	EFV	8	19,0	27	ABC + FTC	DTG	3	7,1
3	ABC + FTC	EFV	8	19,0	28	ABC + 3TC	DTG	3	7,1
4	FTC + TDF	RPV	8	19,0	Альтернативная схема				
5	3TC + TDF	RPV	8	19,0	НИОТ + ИП				
6	3TC + TDF	EFV	7	16,7	29	AZT + 3TC	SQV/r	13	31,0
7	ABC + FTC	RPV	7	16,7	30	AZT + FTC	ATV	10	23,8
8	ABC + 3TC	EFV	7	16,7	31	AZT + FTC	SQV/r	10	23,8
НИОТ + ИП				32	AZT + 3TC	ATV	10	23,8	
9	FTC + TDF	DRV/r	13	31,0	33	AZT + FTC	FPV	8	19,0
10	FTC + TDF	LPV/r	13	31,0	34	AZT + 3TC	FPV	7	16,7
11	ABC + 3TC	DRV/r	13	31,0	35	fAZT + FTC	FPV	1	2,4
12	ABC + 3TC	LPV/r	13	31,0	36	fAZT + FTC	SQV/r	1	2,4
13	ABC + FTC	LPV/r	12	28,6	37	fAZT + 3TC	FPV	1	2,4
14	3TC + TDF	LPV/r	11	26,2	38	fAZT + 3TC	SQV/r	1	2,4
15	3TC + TDF	DRV/r	10	23,8	39	fAZT + FTC	ATV	0	0,0
16	ABC + FTC	DRV/r	10	23,8	40	fAZT + 3TC	ATV	0	0,0
17	FTC + TDF	ATV/r	8	19,0	Приемлемая схема				
18	TDF + 3TC	ATV/r	8	19,0	НИОТ + ИП				
19	ABC + FTC	ATV/r	8	19,0	41	d4T + 3TC	IDV	11	26,2
20	ABC + 3TC	ATV/r	8	19,0	42	d4T + 3TC	IDV/r	10	23,8
НИОТ + ИИ				43	d4T + FTC	IDV	9	21,4	
21	ABC + 3TC	RAL	13	31,0	44	d4T + FTC	IDV/r	8	19,0
22	3TC + TDF	RAL	11	26,2	45	ddI + 3TC	IDV	8	19,0
23	FTC + TDF	RAL	10	23,8	46	ddI + FTC	IDV	7	16,7
24	ABC + FTC	RAL	10	23,8	47	ddI + 3TC	IDV/r	7	16,7
				48	ddI + FTC	IDV/r	6	14,3	
				Итого ...				42	100,0

Примечание. DRV/r — дарунавир, бустированный ритонавиром.

- ddI + ABC + FPV/r (4 (9,5%) показателя КЛД из 42);
- ddI + AZT + FPV/r (4 (9,5%) показателя КЛД из 42).

Данные табл. 6 указывают на то, что из 48 схем АРТ, рекомендованных протоколами диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией в РФ, 20 схем АРТ могут влиять на 10 и более одинаковых показателей КЛД, при этом на наибольшее количество показателей КЛД (13 (31,0%) из 42) одновременно способны потенциально влиять следующие схемы АРТ:

- TDF + FTC + DRV/r;
- TDF + FTC + LPV/r;
- ABC + 3TC + DRV/r;
- ABC + 3TC + LPV/r;
- ABC + 3TC + RAL;
- AZT + 3TC + SQV/r.

Из приведённых в этой таблице данных можно также сделать вывод о том, что на наименьшее количество одинаковых показателей КЛД — 1 (2,4%) из 42 — одновременно потенциально способны влиять следующие схемы АРТ, рекомендованные в РФ:

- fAZT + FTC + FPV;
- fAZT + FTC + SQV/r;
- fAZT + 3TC + FPV;
- fAZT + 3TC + SQV/r.

Отдельно следует отметить следующие комбинации АРВП, которые не оказывают потенциального влияния на одинаковые показатели КЛД (0 показателей КЛД

(0,0%) из 42) при их одномоментном назначении для лечения ВИЧ-инфекции:

- fAZT + FTC + ATV;
- fAZT + 3TC + ATV.

Примечательно, что в схемах АРТ, которые влияют на наименьшее количество одинаковых показателей КЛД или не оказывают такого влияния, входит представитель класса НИОТ — fAZT, зарегистрированный и производимый на территории РФ, но не входящий в схемы АРТ, рекомендованные в документах ВОЗ.

### Обсуждение

Проведённое исследование показывает, что информацию из официальных источников относительно влияния использования ЛС на результаты КЛД можно положить в основу критерия «Изменение показателей КЛД». Данный показатель можно использовать для оценки безопасности конкретных ЛП и различных терапевтических схем, что позволит определить наиболее безопасные схемы АРТ для ВИЧ-инфицированного пациента и формулировать рекомендации по рациональному выбору, назначению и использованию ЛП для лечения ВИЧ-инфекции в реальной клинической практике с учетом текущего состояния и стадии заболевания пациента.

В основу анализа способности АРВП влиять на показатели КЛД положена частота упоминания этих по-

казателей только в официальных источниках. Результаты представленного анализа могут быть приняты к сведению и использоваться на практике лишь при условии некоторых допущений. Степень выраженности оцениваемых параметров и тяжесть проявлений вследствие изменений показателей КЛД, при которых требуется коррекция или отмена назначенной терапии, предполагается оценить в дальнейших исследованиях.

### Заключение

Учитывая государственную политику в сфере лекарственного обеспечения населения на современном этапе (формирование систем рационального применения ЛП, поддержка отечественных производителей ЛП), необходимо проводить разработку рекомендаций по рациональному назначению и использованию АРВП для лечения ВИЧ-инфекции с учетом обоснованных критериев эффективности и безопасности ЛП и ассортимента АРВП, выпускаемых российскими производителями.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Долевое участие авторов:** Н.Б. Ростова - 50%, Н.А. Гудилина - 50%.

### ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Содействие рациональному использованию лекарственных средств: ключевые моменты. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных препаратов. Женева; 2002.
- Ростова Н.Б., Яковлев И.Б., Солонина А.В. Анализ влияния лекарственной терапии на некоторые показатели клинической лабораторной диагностики. *Клиническая медицина*. 2014; (7): 41—8.
- Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Гудилина Н.А., Киселева О.В. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов. *Медицинский альманах*. 2016; (1): 112—6.
- Окунь Т.В., Верлан Н.В., Паисова Г.Г., Двойникова Н.А., Бараховская Т.В. Проблемы мониторинга безопасности лекарственных средств. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; (6): 204—8.
- Государственный реестр лекарственных средств (2016). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>
- Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание. Т. II. Ч.1. Типовые клинико-фармакологические статьи. М.; 2006.
- Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание. Т. II. Ч.2. Типовые клинико-фармакологические статьи. М.; 2006.
- Чернявская О.А., Иоаниди Е.А., Макарова И.В., Тимонова М.С. Лечение ВИЧ-инфекции. *Лекарственный вестник*. 2010; (6): 3—9.
- ВОЗ. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Краткий обзор основных особенностей и рекомендаций. Женева; 2013.
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; (6).

### REFERENCES

- Promoting Rational Use of Medicines: Core Components — WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva; 2002.
- Rostova N.B., Yakovlev I.B., Solonina A.V. Analysis of the effect of drug therapy on some parameters of clinical laboratory diagnostics. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; (7): 41—8. (in Russian)
- Rostova N.B., Ivanova E.S., Gudilina N.A., Kiseleva O.V. Antiretroviral therapy: approaches to treatment and the actual practice of appointments in the treatment of HIV — infected patients. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016; (1): 112—6. (in Russian)
- Okun' T.V., Verlan N.V., Paisova G.G., Dvoynikova N.A., Barakhovskaya T.V. Problems of monitoring the safety of medicines. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; (6): 204—8. (in Russian)
- State Register of Medicinal Products (2016). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (in Russian)
- State Register of Medicinal Products. Official edition. Vol. II. Part 1. Typical Clinical and Pharmacological Articles [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Ofitsial'noe izdanie. T. II. Ch.1. Tipovyye kliniko-farmakologicheskie stat'ii]. Moscow; 2006. (in Russian)
- State Register of Medicinal Products. Official edition. Vol. II. Part 2. Typical Clinical and Pharmacological Articles [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Ofitsial'noe izdanie. T. II. Ch.2. Tipovyye kliniko-farmakologicheskie stat'ii]. Moscow; 2006. (in Russian)
- Chernyavskaya O.A., Ioanidi E.A., Makarova I.V., I.V., Timonova M.S., et al. Treatment of HIV Infection. *Lekarstvennyy vestnik*. 2010; (6): 3—9. (in Russian)
- WHO. Consolidated Guidance on the Use of Antiretroviral Drugs for the Treatment and Prevention of HIV Infection. A Brief Overview of the Main Features and Recommendations [Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICH-infektsii. Kratkiy obzor osnovnykh osobennostey i rekomendatsiy]. Geneva; 2013. (in Russian)
- Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G. et al. National recommendations for dispensary observation and treatment of HIV patients (clinical protocol). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015; (6). (in Russian)

Поступила 16.03.17

Принята в печать 20.06.17