

КОНТРОЛЬ ЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ/СПИД ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. В. Журавлева^{1,2}, А. Б. Прокофьев¹, А. С. Подымова³,
Н. Г. Бердникова², С. Ю. Сереброва¹, Е. Ю. Демченкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области
«Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»,
620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46

Статья поступила 24.02.2017. Принята к печати 15.08.2017

Резюме: представлен обзор данных по оценке нежелательных лекарственных реакций, которые необходимо контролировать при проведении антиретровирусной терапии у пациентов ВИЧ/СПИД. Особое значение вопросы безопасности лекарственных препаратов приобретают при проведении фармакотерапии наиболее социально значимых заболеваний, к которым относится ВИЧ/СПИД. В настоящее время имеется достаточное количество воспроизведенных препаратов для проведения антиретровирусной терапии, что является основой для обеспечения доступной медицинской помощи. При этом вопросы соотношения эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов, оценки их взаимозаменяемости требуют постоянного изучения влияния антиретровирусных препаратов на различные системы организма. Особое внимание необходимо уделять осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы и вопросам гепатотоксичности.

Ключевые слова: нежелательная лекарственная реакция; антиретровирусная терапия; воспроизведенные лекарственные препараты; взаимозаменяемость.

Библиографическое описание: Журавлева МВ, Прокофьев АБ, Подымова АС, Бердникова НГ, Сереброва СЮ, Демченкова ЕЮ. Контроль за НР при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых ЛП. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 126–132.

В России за последние 20 лет количество лекарственных препаратов для проведения антиретровирусной терапии (АРВТ) постоянно увеличивается. На долю воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) в настоящее время приходится около 77 %. Это часть общемирового процесса: по мере того как истекают сроки патентов на оригинальные ЛП, появляется все больше воспроизведенных ЛП, что позволяет обеспечить всех нуждающихся пациентов современными, высокоэффективными ЛП при проведении АРВТ. Несмотря на очевидные экономические преимущества воспроизведенных ЛП, они могут отличаться от оригинального препарата по профилю эффективности и безо-

пасности, что требует постоянной оценки клинической эффективности, мониторинга нежелательных реакций (НР), разработки и оценки критериев взаимозаменяемости ЛП при проведении АРВТ [1–3]. Воспроизведенные ЛП должны содержать одинаковую с оригинальным фармацевтическую субстанцию в той же лекарственной форме, с тем же путем введения, дозировки и/или концентрации. ЛП могут различаться по форме, механизму высвобождения, сроку годности и вспомогательным веществам [4–6].

Взаимозаменяемые ЛП должны быть терапевтически эквивалентными [7, 8].

В РФ, согласно Федеральному закону от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений

в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств”» [4], в статье 27.1 утвержден порядок определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основе следующих параметров:

1) эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;

2) эквивалентность лекарственной формы, сопоставимость фармакокинетических характеристик фармакологического действия, способность обеспечить достижение клинического эффекта;

3) эквивалентность состава вспомогательных веществ (различия допустимы, если при проведении исследования биоэквивалентности доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики, безопасности и эффективности);

4) идентичность способа применения;

5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследований биоэквивалентности или, в случае невозможности проведения этого исследования, отсутствие клинически значимых различий безопасности и эффективности ЛП при исследовании терапевтической эквивалентности;

6) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

При этом важнейшим критерием является оценка их безопасности и эффективности [9, 10]. При оценке безопасности в первую очередь необходимо отметить влияние ВИЧ и АРВТ на кардиометаболические процессы, а также поражение печени.

До эры АРВТ летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляла 1,1 %, а в настоящее время — 9,9 % от всех причин смерти. При этом ВИЧ-инфицированность и АРВТ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и причиной летальных исходов [11, 12]. Хроническое воспаление поддерживает иммунную активацию, связанную с воспалением и повреждением сосудов (развитие микро- и макро-ангиопатий), способствует повышению титра провоспалительных факторов: ИЛ-6, D-димера, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), ФНО-альфа и др. [13, 14]. На развитие метаболических изменений оказывает влияние широкое распростра-

нение среди ВИЧ-инфицированных такого традиционного фактора риска, как курение, которое и в общей популяции усугубляет развитие дислипидемии (повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП) и нарушений регуляции сосудистой стенки, развитие провоспалительного статуса. У курящих чаще повышена концентрация СРБ.

У ВИЧ-инфицированных выявлено повышение концентрации эндотелиальных молекул адгезии, что приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию ССЗ. Так, на фоне персистенции ВИЧ-инфекции и применения АРВТ повышается концентрация адгезивных молекул сосудистых клеток (VCAM-1) и внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1). Отмечено повышение риска развития ИБС у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако, не было отмечено повышения риска ИБС у мужчин и женщин, получавших АРВТ с числом CD4 500 кл/мкл. Таким образом, наличие ВИЧ/СПИД-независимый фактор риска раннего развития ССЗ, однако оценку влияния ЛП на соотношение критериев эффективности и безопасности важно проводить на протяжении всего периода АРВТ.

Для оценки безопасности проводимой АРВТ у пациентов, страдающих ВИЧ/СПИД весьма важно выявление гепатотоксичности, индуцированной применением ЛП [15, 16]. Она зависит от токсического потенциала ЛП, генетических особенностей и модифицируемых факторов риска (употребления алкоголя, наркотиков, особенностей питания, сопутствующей ко-инфекции вирусными гепатитами и др.). Основными клиническими проявлениями гепатотоксического эффекта ЛП являются острый и хронический гепатиты, холестаз и другие нарушения функции печени.

В настоящее время рассматривают существование нескольких основных механизмов развития гепатотоксичности, которые связаны с антиретровирусными препаратами (АРВ-ЛП):

– реакции гиперчувствительности (характерны для всех классов АРВ-ЛП),

– прямое цитотоксическое действие на клетки печени (более характерно для ритонавира, диданозина, типранавира),

– митохондриальная токсичность, ведущая к лактоацидозу с поражением печени (чаще встречается при применении тимидиновых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы-НИОТ),

- нарушение метаболизма липидов и углеводов, ведущее к стеатозу печени (ассоциируется, как правило, с применением ставудина, диданозина и зидовудина),
- синдром восстановления иммунной системы.

Разные классы АРВ-ЛП вызывают гепатотоксические реакции с разной частотой и в разные сроки, что зависит от механизма повреждений [17, 18]. Так, применение НИОТ первого поколения может приводить к жировой дистрофии печени с развитием митохондриальной токсичности. Жировая дистрофия печени обычно ассоциируется с длительной АРВТ (несколько месяцев от начала терапии). Для препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (неНИОТ) более характерны реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести по классификации Чайлд-Пью, развивается в среднем у 8–15 % пациентов, принимающих неНИОТ. Необходимо отметить, что особенностью течения заболеваний, связанных с поражением печени на фоне применения АРВ-ЛП является наличие ВИЧ-ассоциированных состояний. Так у 57 % пациентов ВИЧ имеется верифицированный гепатит С [19, 20]. Повышение трансаминаз при использовании неНИОТ наблюдается при достаточном длительном периоде лечения, в более поздние сроки (более 4 месяцев от начала лечения), чаще всего носит транзиторный характер и самостоятельно редуцируется без отмены препарата. Особенностью течения поражения печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/гепатит С является отсутствие корреляции развития умеренного и даже выраженного фиброза печени и изменения уровня трансаминаз: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ), что является общепринятыми маркерами процессов фиброза печени. Развитие выраженных проявлений фиброза при проведении АРВТ может протекать на фоне нормальных показателей АЛТ/АСТ и выявляться лишь при применении инвазивных методов исследования.

Токсическое поражение печени встречается и при использовании ингибиторов протеаз (ИП), НИОТ. Частота гепатотоксичности при применении, например, АРВ-ЛП эфавиренз, невирапин невысокая и составляет от 1 до 8 %. В основном изменения в этом

случае касались, изменений лабораторных показателей, было зарегистрировано несколько случаев острой печеночной недостаточности [21, 22]. ИП могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения, риск гепатотоксичности, как и для АРВ-ЛП других классов, возрастает при сочетании ВИЧ и вирусного гепатита. Основным предрасполагающим фактором может быть высокая концентрация ИП, связанная со сниженным метаболизмом препарата. Описано несколько случаев выраженной гепатотоксичности при использовании индинавира, саквинавира и дарунавира. К АРВ-ЛП с выраженным гепатотоксическим эффектом относятся многие ЛП из группы ИП, в том числе ритонавир, для которого отмечен дозозависимый эффект развития поражений печени, особенно в начальной схеме АРТ. Вместе с тем, использование ритонавира в качестве бустера не повышает риск гепатотоксичности, поэтому усиленные ИП считаются препаратами выбора для пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз или другими факторами риска. Препараты новых классов и следующая генерация препаратов уже существующих классов АРВТ (ралтегравир, этравирин, рилпивириин) обладают значительно меньшим токсическим эффектом [23, 24]. Так, частота повышения трансаминаз при приеме этравирин составляет 7 %, что сравнимо с таковой для ИП.

В среднем у 70–85 % больных ВИЧ-инфекцией гепатотоксичность не сопровождается клинически выраженными симптомами, а уровень трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема ЛП, вызвавшего это повышение [25, 26]. Однако присоединение таких симптомов, как слабость, тошнота, рвота, желтуха может говорить о более выраженном поражении печени, которое в некоторых случаях может привести к тяжелым последствиям и даже летальному исходу.

Таким образом, возможности применения АРВ-ЛП, вопросы взаимозаменяемости у пациентов ВИЧ/СПИД, пациентов с ВИЧ-ассоциированными состояниями требуют разработки программ оценки как их эффективности, так и безопасности [27]. Дифференцированный подход к применению ЛП из группы АРВ-ЛП требует применения различных биомаркеров, которые позволяют повысить эффективность и безопасность фармако-

терапии [28, 29]. В настоящее время в качестве оптимальных клинико-лабораторных критериев можно отметить уровни активности АЛТ/АСТ. Отмечено, что при исходно нормальном или незначительно повышенном уровне активности АЛТ/АСТ (не более, чем в 2,5 раза от верхней границы нормы) возможно назначение основных классов антиретровирусных препаратов. При наличии более выраженного повышения уровней активности показателей АЛТ/АСТ необходимо проводить тщательный контроль показателей. В качестве препаратов первой линии с точки зрения безопасности, могут быть АРВ-ЛП класса ИП, а также ингибиторы интегразы.

ВЫВОДЫ

При проведении АРВТ необходимо особое внимание уделять вопросам безопасности ЛП. Развитие НР может отражать класс-специфический эффект различных АРВ-ЛП. При оценке взаимозаменяемости АРВ-ЛП необходимо разрабатывать программы изучения эффективности, безопасности АРВТ, формировать критерии для пациентов, страдающих ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин летальности, уменьшения продолжительности и снижения качества жизни пациентов ВИЧ/СПИД.

ВИЧ/СПИД является независимым фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, что требует особого подхода при проведении фармакотерапии.

ВИЧ-инфицированные лица с сопутствующей инфекцией хронического гепатита С подвергаются более высокому риску развития фиброза печени и печеночной недостаточности.

Обосновано, что в большинстве рекомендаций для пациентов с сочетанной патологией ВИЧ/гепатит С, необходимо в качестве приоритетного направления фармакотерапии рассматривать ЛП для лечения хронического гепатита С.

Наличие ВИЧ-ассоциированных заболеваний требует дифференцированного подхода к выбору АРВТ, с учетом взаимодействия ЛП, особенностей режима дозирования, критериев клинической эффективности и безопасности.

Доказано, что польза от АРВТ в краткосрочной и долгосрочной перспективе превы-

шает потенциальные риски, связанные с проявлениями токсичности и развитием НЛР.

Применение воспроизведенных АРВТ-ЛП в широкой клинической практике при проведении фармакотерапии пациентов, страдающих ВИЧ/СПИД, требует дальнейшей разработки критериев оценки взаимозаменяемости, клинической эффективности и безопасности АРВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and classification of generic drugs across the world. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2015; 13(1): 5–11.
2. Bhatnagar P, Dhote V, Mahajan SC, Mishra PK, Mishra DK. Solid dispersion in pharmaceutical drug development: From basics to clinical applications. *Curr. Drug. Deliv.* 2014; 11(2): 155–171.
3. Breitenbach J. Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy. *Am. J. Drug. Deliv.* 2006; 4(2): 61–64.
4. Shah N. Amorphous solid dispersions: Theory and practice. London: Springer; 2014.
5. Zucman D, Camara S, Gravisse J, Dimi S, Vasse M, Goudjo A, Choquet M, Peytavin G. Generic antiretroviral drugs in developing countries: Friends or foes? *AIDS* 2014; 28(4): 607–609.
6. Чистяков ВВ. Некоторые особенности биоаналитической части изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; (3): 24–28.
7. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств“». Доступно на: <http://kremlin.ru/acts/bank/39223>.
8. Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Etravirine as a switching option for patients with HIV RNA suppression: A review of recent trials. *AIDS Res. Treat.* 2014. doi: 10.1155/2014/636584.
9. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН, Снегирева АА, Верстакова ОЛ. Оценка фармакологической безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; (1): 10–13.
10. Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2016; (3): 5–13.
11. Newman A. Pharmaceutical amorphous solid dispersions. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015.
12. Garren KW, Rahim S, Marsh K, Morris JB. Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. *J. Pharm. Sci.* 2009; 99(2). doi:10.1002/jps.21712.
13. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008; 13(5): 655–661.

14. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
15. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, и др. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2001; 167: 316–8.
16. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, и др. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31.
17. Flexner C. HIV protease inhibitors. *№ Engl J Med.* 1998; 338: 1281–1292.
18. Gisolf HE, Dreezen C, Danner SA, и др. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1234–9.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, и др. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182–9.
20. Lapadula G, Costarelli S, Castelli F. Risk of liver enzyme elevation during treatment with ritonavir-based protease inhibitors among HIV-monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients. *Abstract book 14th European AIDS Conference 2013; PE11/6.*
21. Petan JA, Undre N, First MR, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physicochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. *Transplant. Proc.* 2008; 40(5): 1439–1442.
22. Вельц НЮ, Аляутдин РН, Казаков АС, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Правила надлежащей лабораторной практики. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 28–32.
23. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, De Smedt G, Beets G, Peeters M, Vandermeulen K, Woodfall J, Richard MW. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008;13 (5): 655–661.
24. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin. Inf. Dis.* 2004; 38: 55–64.
25. Rubio R, Serrano O, Carmena J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real-life conditions. *HIV Med.* 2010; 11(9): 545–553.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(1): 16–24.
27. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
28. Katlama C, Clotet B, Mills A. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010; 15: 1045–1052.
29. Abrescia N, Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 763–765.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.
Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Демченкова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.

Бердникова Надежда Георгиевна. Доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Российская Федерация, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46.

Подымова Анжелика Сергеевна. Главный врач, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Марина Владимировна; elmed@yandex.ru

CONTROL OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HIV/AIDS ANTIRETROVIRAL TREATMENT WITH INTERCHANGEABLE MEDICINES

M. V. Zhuravleva^{1, 2}, A. B. Prokofiev¹, A. S. Podymova³,
N. G. Berdnikova², S. Yu. Serebrova¹, E. Yu. Demchenkova¹

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health

of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

³ State Budgetary Institution of Sverdlovsk region

«Sverdlovsk Regional AIDS Prevention and Control Center»,

Yasnaya street 46, Ekaterinburg 620102, Russian Federation

Abstract: Review on assessment data of ADR, which must be monitored during antiretroviral therapy in patients with HIV/AIDS are presented. Questions of drug safety acquire particular importance in conducting pharmacotherapy of the most socially significant diseases, which include HIV/AIDS. Currently there is a sufficient number of generic drugs for antiretroviral therapy, which form the basis for affordable health care. The correlation of efficacy and safety of generic drugs, their interchangeability assessment require constant study of the antiretroviral drugs influence on various systems of the body. Particular attention should be given to the cardiovascular disorders and hepatotoxicity.

Key words: Adverse Drug Reaction (ADR); antiretroviral therapy (ARVT); generic drugs; interchangeability.

For citation: Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Podymova AS, Berdnikova NG, Serebrova SYu, Demchenkova EYu. Control of Adverse Drug Reactions in HIV/AIDS antiretroviral treatment with interchangeable medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 126–132.

REFERENCES

1. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanaabe JH. Definition and classification of generic drugs across the world. *Appl. Health Econ. Health-Policy* 2015; 13(1): 5–11.
2. Bhatnagar P, Dhote V, Mahajan SC, Mishra PK, Mishra DK. Solid dispersion in pharmaceutical drug development: From basics to clinical applications. *Curr. Drug. Deliv.* 2014; 11(2): 155–171.
3. Breitenbach J. Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy. *Am. J. Drug. Deliv.* 2006; 4(2): 61–64.
4. Shah N. Amorphous solid dispersions: Theory and practice. London: Springer; 2014.
5. Zucman D, Camara S, Gravis J, Dimi S, Vasse M, Goudjo A, Choquet M, Peytavin G. Generic antiretroviral drugs in developing countries: Friends or foes? *AIDS* 2014; 28(4): 607–609.
6. Chistyakov VV. Certain aspects of the bioanalytical part of drug bioequivalence studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (3): 24–28 (in Russian).
7. Federal Law 2014 Dec 12 № 429-FZ. Available from: <http://kremlin.ru/acts/bank/39223> (in Russian).
8. Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Etravirine as a switching option for patients with HIV RNA suppression: A review of recent trials. *AIDS Res. Treat.* 2014. doi: 10.1155/2014/636584.
9. Yengalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN, et al. Drug pharmacological safety evaluation in preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (1): 10–13 (in Russian).
10. Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 3: 5–13 (in Russian).
11. Newman A. Pharmaceutical amorphous solid dispersions. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015.
12. Garren KW, Rahim S, Marsh K, Morris JB. Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. *J. Pharm. Sci.* 2009; 99(2). doi:10.1002/jps.21712.
13. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C и др. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008; 13(5): 655–661.
14. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014; 4(6): 595–617.
15. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2001; 167: 316–8.
16. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23–31.

17. Flexner C. HIV protease inhibitors. № Engl J Med. 1998; 338: 1281–1292.
18. Gisolf HE, Dreezen C, Danner SA, et al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 1234–1239.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002; 35: 182–9.
20. Lapadula G, Costarelli S, Castelli F. Risk of liver enzyme elevation during treatment with ritonavir-boosted protease inhibitors among HIV-monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients. Abstract book 14th European AIDS Conference 2013; PE11/6.
21. Petan JA, Undre N, First MR, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physicochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. Transplant. Proc. 2008; 40(5): 1439–1442.
22. Velts NYu, Alyautdin RN, Kazakov AS, Bukatina TM, Darmostukova MA. The rules of good laboratory practice. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016;(1): 28–32 (in Russian).
23. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, De Smedt G, Beets G, Peeters M, Vandermeulen K, Woodfall J, Richard MW. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. Antivir. Ther. 2008;13 (5): 655–661.
24. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. Clin. Inf. Dis. 2004; 38: 55–64.
25. Rubio R, Serrano O, Carmena J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real-life conditions. HIV Med. 2010; 11(9): 545–553.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(1): 16–24.
27. Ramesh K, Chandra Shekar B, Khadgapathi P, Bhikshapathi DVRN. A Comparative Study of Etravirine Solid Dispersions using Hot-Melt Extrusion and Spray Drying Technique. Am. J. Pharm. Tech. Res. 2014; 4(6): 595–617.
28. Katlama C, Clotet B, Mills A. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the Duet-1 and Duet-2 trials. Antivir Ther 2010; 15: 1045–1052.
29. Abrescia N, Abbraccio M, Figoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. J Anti-microb Chemother 2002; 50: 763–765.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Zhuravleva MV. Deputy director of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Prokofiev AB. Director of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Serebrova SYu. Chief Researcher of the Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demchenkova EYu. Senior Researcher of the Clinical Pharmacology Center. PhD.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Berdnikova NG. Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. PhD.

State Budgetary Institution of Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional AIDS Prevention and Control Center », Yasnaya street 46, Ekaterinburg 620102, Russian Federation.

Podymova A. S. Chief doctor. PhD.

CONTACT E-MAIL

Marina. V. Zhuravleva, elmed@yandex.ru