

В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, М.О. Деулина

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора России,
Москва

Цель исследования. Изучение частоты и выраженности изменений показателей липидного обмена при использовании разных схем АРВТ на протяжении 72 недель у ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих терапию.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей липидного обмена у 146 взрослых ВИЧ-инфицированных лиц, которым была впервые назначена АРВТ. Нарушения липидного обмена оценивали на основании изменения композиции тела и динамики уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА), измеренных до начала лечения, через 24, 48 и 72 недели лечения.

Результаты. Все исследуемые антиретровирусные препараты влияют на липидный профиль уже на ранних сроках лечения. Наиболее частым метаболическим нарушением было повышение уровня триглицеридов при использовании усиленных ритонавиром ингибиторов протеазы, особенно лопинавира. Однако индекс атерогенности в группе с применением этого препарата был минимальным (1,29) из-за выраженного увеличения концентрации ЛПВП. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, как правило, не влияли на уровень ОХ, ТГ и ЛПНП, но снижали концентрацию ЛПВП, что привело через 72 недели лечения к выраженному увеличению индекса атерогенности (4,4). Наиболее безопасными препаратами с точки зрения метаболических нарушений были неусиленные ингибиторы протеазы атазанавир и нелфинавир. Через 72 недели лечения ни у одного пациента не развилась липодистрофия.

Заключение. Всем пациентам, страдающим ВИЧ-инфекцией, целесообразно определять показатели липидного обмена и оценивать телосложение перед началом лечения и, как минимум, 1 раз в 6 месяцев с целью предупреждения развития липодистрофии и/или сердечно-сосудистых заболеваний.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ВИЧ-инфекция, АРВТ, дислипидемия, липодистрофия.

Широкое использование антиретровирусной терапии (АРВТ) резко повлияло на естественное течение ВИЧ-инфекции и привело к уменьшению смертности в общей популяции ВИЧ-инфицированных лиц (1, 2). Тем не менее, применение АРВ-препаратов может приводить к расстройствам обмена веществ и изменениям в распределении жира тела, что, в свою очередь, влияет на качество жизни пациентов и, соответственно, на долгосрочную приверженность терапии (3, 4, 5).

Одним из метаболических изменений, связанных с использованием АРВТ, является дислипидемия, которая относится к ранним осложнениям лечения и наиболее часто включает в себя гипертриглицеридемию, а также ее сочетание с гиперхолестеринемией. (3, 4, 6). Так как применение АРВТ

значительно увеличивает продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, стойкая гиперлипидемия может влиять на долгосрочный прогноз в плане увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты зарубежных исследований четко свидетельствуют о наличии прямой корреляционной связи между уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и атерогенной тенденцией, клинические последствия которой приводят к увеличению риска инфаркта миокарда и церебрально-васкулярных нарушений у пациентов, принимающих АРВТ.

Потенциальные клинические последствия ВИЧ-ассоциированной дислипидемии не до конца изучены, но имеется ряд наблюдений и описание клинических случаев, сообщавших о развитии инфаркта миокарда, а также атеросклероза в молодом возрасте у пациентов, использующих АРВ-препараты (7, 8, 9). Проблема риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении метаболизма липидов недавно были подтверждены исследованием «DAD», которое включало 23 468 ВИЧ-инфицированных пациентов из 11 различных когорт. Исследователи показали, что применение АРВТ на основе ингибиторов протеазы (ИП) связано с быстрым и стойким подъемом уровня липидов плазмы крови, приводящему к увеличению на 26% по шкале Фрамингема 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение первых 4-6 лет терапии (10, 11, 12).

Морфологические отклонения, которым был дан общий термин “липодистрофия”, классифицируются как поздние осложнения АРВТ и состоят из симметричной потери жира (липоатрофия) на ягодицах, конечностях и лице или накопления жира (липогипертрофия) на шее («горб буйвола»), животе и груди. Липоатрофия и липогипертрофия встречаются как в сочетании друг с другом, так и по отдельности. Хотя морфологические изменения тела часто сопровождаются метаболическими нарушениями, особенно гипертриглицеридемией, ошибочно было бы утверждать, что

дислипидемия обязательно приводит к изменению композиции тела. Механизмы развития липодистрофии, крайне сложны и до конца не изучены. Хотя этиология расстройств жирового и углеводного обмена имеет многофакторную природу, растет количество подтверждений непосредственного участия в этом процессе ИП. Однако важно указать, что изменения уровня липидов в плазме крови и морфологические отклонения отличаются для разных ИП (3,4,6). Индинавир чаще связывают с резистентностью к инсулину, сочетание лопинавира и ритонавира с серьезной гипертриглицеридемией, тогда как другие препараты, такие как нелфинавир и особенно атазанавир обладают относительно благоприятным липидным профилем (13). Роль ИП в развитии липодистрофии не так велика, как роль нуклеозидных аналогов тимидина (НИОТ, главным образом ставудина и в меньшей степени зидовудина). Потеря подкожножировой клетчатки при использовании НИОТ происходит посредством включения механизма митохондриальной токсичности (14,15). При длительной АРВТ (в течение нескольких лет) совокупное действие препаратов этих двух классов, вероятно, увеличивает риск изменения формы тела (14, 15). В первый же год лечения ВИЧ-инфекции этот риск минимальный, в основном регистрируют лишь метаболические нарушения.

В настоящее время выбор АРВ-препаратов существенно расширился и некоторые препараты с лучшим метаболическим профилем теперь доступны для пациентов. Таким образом, при переключении на эти препараты можно добиться существенного улучшения обмена веществ. Многочисленные клинические исследования показали положительный эффект при переключении с ИП на ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), со ставудина на тенофовир или абакавир, а также с различных ИП на атазанавир (16, 17).

Целью исследования было изучение частоты и выраженности изменений показателей липидного обмена при использовании разных схем

АРВТ на протяжении 72 недель у ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих терапию.

Пациенты и методы

Был проведен анализ показателей липидного обмена у 146 взрослых ВИЧ-инфицированных лиц, которым была впервые назначена АРВТ. Режим лечения включал ННИОТ (невирапин, эфавиренц, этравирин) у 23 пациентов и ИП у 123 пациентов. Группа больных, получавших ИП, в свою очередь, состояла из 58 пациентов, принимающих усиленные ритонавиром ИП (атазанавир, саквинавир и дарунавир), 30 пациентов, принимающих неусиленные ИП (атазанавир, нелфинавир) и 35 пациентов, принимающих лопинавир, усиленный ритонавиром (LPV/r). В качестве базовой терапии у всех пациентов в состав схемы АРВТ включали 2 НИОТ. Продолжительность наблюдения составила 72 недели.

Соотношение мужчин и женщин на всех схемах лечения было примерно одинаковым: 65%/35% для схем с использованием ННИОТ, 69%/31% - для схемы с лопинавиром/ритонавиром, 74%/26% - для схемы бустированными ИП, 70%/30% - для схемы с небустированными ИП.

В исследование были включены пациенты от 22 до 45 лет. Средний возраст больных составил 31 год (по медиане). До начала лечения у всех больных определяли индекс массы тела. Избыточный вес имели лишь 14 пациентов (9,6%), которые были равномерно распределены по исследуемым группам. Только 2 пациента перед началом лечения имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС 1 степени, фаза компенсации). Из анамнестических данных известно, что почти половина больных (42,5%) курит.

Количество CD4-лимфоцитов колебалось от 45 до 274 клеток/мкл в разных группах (186 клеток/мкл по медиане). В течение 72 недель лечения у 89,7% пациентов АРВ-терапия была эффективна (как по иммунологическим, так и по вирусологическим параметрам). Но даже в случае отсутствия

видимого эффекта со стороны каких-либо лабораторных параметров мы не наблюдали ни одного случая развития вторичных заболеваний, которые могли свидетельствовать о клинической прогрессии ВИЧ-инфекции.

Параметры липидной панели оценивали на основании динамики уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), индекса атерогенности (ИА), измеренных до начала лечения, через 24, 48 и 72 недели лечения. Индекс атерогенности рассчитывался по формуле ОХ-ЛПВП/ЛПВП. Кроме того, при клиническом осмотре оценивали наличие или отсутствие симптомов липодистрофии, учитывая также субъективные ощущения пациентов.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи компьютерной программы Biostat, применяли критерий Стьюдента с достоверностью 95% ($p < 0.05$).

Результаты исследования и их обсуждение

До начала АРВТ повышение ОХ было зафиксировано у 9 человек (3 человека в группе больных на схеме с небустированными ИП и по 2 человека в группах с бустированными ИП и LPV/r). Необходимо отметить, что 50% пациентов, получавших неусиленный атазанавир (ATV) и нелфинавир (NFV), имели уровень ОХ ниже нормативного показателя. Остальные параметры не выходили за рамки нормальных значений у подавляющего большинства больных.

Через 24 недели АРВТ достоверной разницы в повышении среднего уровня ОХ в исследуемых группах не было обнаружено. Однако наиболее часто превышение верхней границы нормы (ВГН) значений ОХ было зафиксировано в группе пациентов, получавших LPV/r и небустированные ИП (28,5% и 26,7%, соответственно, в сравнении с 13,8% в группе с бустированными ИП и 8,7% - с ННИОТ, $p < 0.05$). Увеличение среднего

уровня триглицеридов (по медиане) было получено в группе с LPV/r (на 0,22 ммоль/л), в то время как при использовании остальных бустированных ИП этот показатель не изменился, а у пациентов, принимавших небустированные ИП и ННИОТ, он даже уменьшился на 0,14 и 0,16 ммоль/л, соответственно ($p < 0.05$). Количество больных с превышением этим показателем ВГН в группе с LPV/r выросло на 20%, тогда как в других группах таких пациентов вообще не было. Уровни ЛПНП достоверно не отличались во всех группах, превышение этого параметра наблюдали только у 3 человек на разных режимах АРВТ. Что касается уровня ЛПВП, то его среднее значение возросло во всех группах (от 0,14 до 0,22 ммоль/л), кроме группы с неусиленными ИП, где этот показатель значительно снизился (на 0,43 ммоль/л, $p < 0.05$). Индекс атерогенности практически не изменился за 24 недели лечения и у большинства пациентов не превышал норму.

Через 48 недель от начала АРВТ превышение нормальных значений ОХ не наблюдали лишь в группе больных со схемой, включающей ННИОТ, в остальных группах 10-14% пациентов имели повышенные уровни холестерина. Вместе с тем, среднее значение ОХ выросло во всех группах, особенно среди больных, использовавших усиленные ИП. Сохранилась выраженная тенденция к увеличению уровней ТГ в группе больных, получавших LPV/r. Верхняя граница нормы была превышена у 34,2% пациентов. Однако и у больных, принимавших другие усиленные ИП, средний уровень ТГ (по медиане) вырос на 0,25 ммоль/л. Среди пациентов других групп уровень ТГ остался прежним. Средние уровни ЛПНП увеличились примерно одинаково во всех группах, кроме группы больных на схеме с LPV/r, в которой этот показатель не изменился, при этом, значения ВГН не были превышены ни у одного пациента. По-прежнему, мы наблюдали рост уровня ЛПВП среди больных со всеми усиленными ИП, особенно в группе с LPV/r. Несмотря на снижение среднего уровня ЛПВП у больных, принимавших неусиленные ИП, индекс атерогенности оставался

низким (1,93), что сравнимо с группой LPV/r (1,97). Обращает на себя внимание снижение уровня ЛПВП у 26,1% больных, использовавших в схемах ННИОТ, что, в свою очередь, неблагоприятно отразилось на значении индекса атерогенности.

Дальнейшая динамика показателей липидной панели повторяла тенденции, описанные на 48 недель лечения. Несмотря на повышение среднего уровня ОХ через 72 недели терапии во всех группах, его значения превышали ВГН только у 15-20% пациентов из групп со схемой, включающей все усиленные ИП. Наиболее часто повышение уровня триглицеридов наблюдали в группе больных, принимавших LPV/r - 28,6% пациентов имели повышенные значения этого маркера. Но наибольшие различия в группах были зафиксированы по изменению концентрации липопротеинов высокой плотности. Средний уровень ЛПВП (по медиане) составил в группе с LPV/r 1,91 ммоль/л, что превышает норму и значительно выше показателя в других группах (1,48 ммоль/л в группе усиленных ИП - $p < 0.05$, 1,39 ммоль/л в группе неусиленных ИП, $p < 0.05$ и всего 0,74 ммоль/л в группе ННИОТ) (Таблица 1). Группа пациентов, принимавших ННИОТ, отличалась выраженным снижением ЛПВП (30,4% больных имели концентрацию ЛПВП ниже нормы). Эти изменения не могли не отразиться на индексе атерогенности. Самый низкий ИА был зарегистрирован у больных, использовавших LPV/r и небустированные ИП (1,29 и 1,95, соответственно), тогда как в группе с ННИОТ этот индекс составил 4,4 ($p < 0.05$), что существенно превышало нормативные показатели (Таблица 1). Группа больных, получавших бустированные ИП, занимала промежуточное положение по ИА (2,24). Как известно, общий холестерин крови является важным, но все же недостаточным показателем, для суждения о нарушении холестеринового обмена и оценки риска раннего развития атеросклероза. Для достоверной диагностики этих нарушений, необходимо также определение концентрации ЛПВП, т.к. именно эта липидная фракция помогает удалить

холестерин и липопротеины низкой плотности из стенок сосудов. При этом увеличение ИА более 3 существенно усиливает вероятность развития ранних атеросклеротических нарушений.

Таким образом, в процессе исследования изменение уровней липидов в плазме крови были связаны со всеми антиретровирусными препаратами, и регистрировали их уже через полгода лечения. По данным ряда зарубежных авторов, дислипидемия может развиваться у 70-80 % ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы, и включает в большинстве случаев гипертриглицеридемию (60-100% пациентов), а также может сопровождаться гиперхолестеринемией в 10-50% случаев (4). В нашем исследовании повышение триглицеридов наиболее часто развивалось у пациентов, принимавших лопинавир в комбинации с ритонавиром, что согласуется с данными литературы (18). Но именно у больных, использовавших этот препарат, за счет выраженного увеличения уровня ЛПВП отмечали самый низкий индекс атерогенности. Применение остальных бустированных ИП также способствовало росту концентрации ТГ, но в меньшей степени. Хотелось бы отметить, что влияние повышенных уровней ТГ на изменение формы тела в настоящее время не доказано.

Если говорить о ритонавире, который используется для усиления эффективности ИП, то, безусловно, он вносит свою лепту в изменение липидного профиля. Небустированные ИП в нашем исследовании, включавшие атазанавир и нельфинавир, показали себя как наиболее интактные препараты по влиянию на липидный обмен. Это мнение поддерживается большинством исследователей (11,18). Что касается ННИОТ, они практически не влияли на уровень общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Но в связи с уменьшением фракции ЛПВП, индекс атерогенности был наибольшим в этой группе. Это можно объяснить тем, что большинство пациентов группы получали эфавиренц (15 человек), который обладает самым неблагоприятным липидным профилем в своем классе, как

при переключении на него с ИП, так и у пациентов, впервые начинающих терапию (19). Недавнее исследование показало, что к 96 неделе антиретровирусной терапии липоатрофия развивается в 2 раза чаще при использовании в схемах эфавиренца, чем LPV/r (20).

В целом, в процессе исследования ни у одного пациента изменение показателей липидного обмена не потребовали назначения липидоснижающих препаратов. Изменения массы тела в течение 72 недель АРВТ были незначительными и успешно корректировались назначением диеты и физическими нагрузками. Клинических признаков липоатрофии и/или липогипертрофии по субъективной оценке врачами и пациентами мы не наблюдали. Однако, учитывая достаточно молодой возраст большинства больных и вирусологическую и иммунологическую эффективность современных антиретровирусных препаратов, можно предположить, что длительное негативное воздействие лечения на липидный обмен приведет к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний у части пациентов гораздо раньше, чем в общей популяции.

В связи с этим, необходима оценка телосложения и лабораторных показателей метаболизма у каждого пациента на момент начала терапии и далее на каждом визите в клинику. При составлении схемы АРВТ необходимо учитывать влияние отдельных антиретровирусных препаратов на некоторые индикаторы липидной панели, особенно в долгосрочной перспективе. При развитии дислипидемии крайне важно объяснить пациенту пользу диеты, физических упражнений и поддержания нормального веса, а также отказа от курения. Если изменения образа жизни не приводят к снижению ЛПНП даже при изменении схемы антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность использования гиполипидемических препаратов. У пациентов с высоким риском развития ИБС в течение 10 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, риск развития острых сердечно-сосудистых нарушений и смерти от них более высок, чем

риск развития СПИДа и связанного с ним летального исхода. Поэтому для таких больных стратегия снижения риска сердечно-сосудистых нарушений и смены схемы АРВТ наиболее уместна.

В нашем центре уже несколько лет успешно используется калькулятор Фрамингема, по которому рассчитывается 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом учитываются возраст, пол, ОХ, ЛПВП, артериальное давление, курение и наличие сахарного диабета. Такая программа позволяет в ранние сроки предупредить больного о возможных последствиях и начать профилактику нарушений липидного обмена.

Таблица 1. Параметры липидной панели при использовании различных схем лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов

| Схема | Неусиленные ИП | | Усиленные ИП | | LPV/r | | ННИОТ | |
|---------------------|----------------|--------------------|--------------|--------------------|------------|--|------------|---------------------|
| | N=30 | | N=58 | | N=35 | | N=23 | |
| Параметры (ммоль/л) | До лечения | 72 недели | До лечения | 72 недели | До лечения | 72 недели | До лечения | 72 недели |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ОХ, медиана | 3,83 | 4,1 | 3,86 | 4,79 | 3,88 | 4,38 | 3,86 | 4,01 |
| ТГ, медиана | 1,31 | 1,41 | 1,05 | 1,19 | 1,31 | 1,67 | 1,33 | 1,07 |
| ЛПНП, медиана | 2,18 | 2,61 | 2,12 | 2,78 | 2,45 | 2,66 | 2,34 | 2,46 |
| ЛПВП, медиана | 1,74 | 1,39* ⁶ | 1,06 | 1,48* ⁶ | 1,25 | 1,91* ^{2,4;} ** ⁸ | 0,97 | 0,74** ⁶ |
| ИА, медиана | 1,2 | 1,95* ⁸ | 2,64 | 2,24 | 2,1 | 1,29* ⁸ | 3 | 4,4* ^{2,6} |

*-p<0,05; **-p<0,01

Заключение

Полученные данные показали, что все исследуемые антиретровирусные препараты влияют на липидный профиль уже на ранних сроках лечения. Наиболее частым метаболическим нарушением было повышение уровня триглицеридов при использовании усиленных ритонавиром ингибиторов

протеазы, особенно лопинавира. Однако индекс атерогенности в группе с применением этого препарата был минимальным из-за выраженного увеличения концентрации ЛПВП. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, как правило, не влияли на уровень ОХ, ТГ и ЛПНП, но снижали концентрацию ЛПВП, что привело через 1,5 года лечения к выраженному увеличению индекса атерогенности. Наиболее безопасными препаратами с точки зрения метаболических нарушений были неусиленные ингибиторы протеазы атазанавир и нелфинавир.

Таким образом, всем пациентам целесообразно определять показатели липидного обмена и оценивать телосложение перед началом лечения и, как минимум, один раз в полгода с целью предупреждения развития липодистрофии и/или сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Palella F., Delaney K., Moorman A. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators// N.Engl.J.Med., 1998.- V.338.-P.853-860.
2. Manfredi R. HIV infection and advanced age. Emerging epidemiological, clinical, and management issues// Ageing Res.Reviews, 2004.- V.3.- P.31-54.
3. Chen D., Misra A., Garg A. Lipodystrophy in HIV-infected patients// J.Clin.Endocrinol.Metab., 2002.- V.87.- P.4845-4856.
4. Dube M., Fenton M. Lipid abnormalities// Clin.Infect.Dis, 2003.- V.36.- Suppl.2.- P.79-83.
5. Calza L., Manfredi R., Chiodo F. Hyperlipidemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management// Int.J.Antimicrob.Agents, 2003.- V.22.- P.89-99.
6. Gelato M. Insulin and carbohydrate dysregulation// Clin.Infect.Dis, 2003.- V.36.- Suppl. 2.- P.91-95.

7. Lewis W. Atherosclerosis in AIDS: potential pathogenetic roles of antiretroviral therapy and HIV// *J.Mol.Cell.Cardiol.*, 2000.- V.32.- P.2115-2129.
8. Dronda F., Moreno S., Perez-Elias M., Antela A., Moreno A.. Vascular disease in HIV-infected patients: a comparative study of two different therapeutic periods (1994-1997 versus 1998-2000)// *AIDS*, 2002.- V.16.- P.1971-1973.
9. Hadigan C., Meigs J., Corcoran C., et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy// *Clin.Infect.Dis.*, 2001.- V.32.- P.130-139.
10. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction// *N.Engl.J.Med.*, 2003.- V.349.- P.1993-2003.
11. Kannel W., Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia// *Am.J.Cardiol.*, 2004.- V.94.- P.901-906.
12. Grinspoon S., Carr A.. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults// *N.Engl.J.Med.*, 2005.- V.352.- P.48-62.
13. Goldsmith D., Perry C. Atazanavir// *Drugs*, 2003.- V.63.- P.1679-1693.
14. Van der Valk M., Gisolf E., Reiss P. et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors are included with PI in the treatment of HIV-1 infection// *AIDS*, 2001.- V.15.- P.847-855.
15. Bogner J., Vielhauer V., Beckmann R. et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy// *JAIDS*, 2001.- V.27.- P.237-244.
16. Podzamczar D., Ferrer E., Consiglio E. et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (The Combine Study)// *Antivir.Ther.*, 2002.- V.7.- P.81-90.
17. Staszewski S., Keiser P., Montaner J. et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs. indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial// *JAMA*, 2001.- V.285.- P.1155-1163.

18. Tsiodras S., Mantzoros C., Hammer S., Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study// Arch.Intern.Med, 2000.- V.160.- P.2060-2066.

19. Manfredi R., Calza L., Chiodo F. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz and nevirapine// J.Acquir.Immune Defic.Syndr, 2005.- V.38.- P.236-238.

20. Haubrich R. et al.// 14th CROI, Los Angeles, 2007.- Abstr.38.