

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, 21 МАЯ 2020

**ТОКСИЧНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ВИЧ–ИНФЕКЦИИ**

Улюкин И.М., Орлова Е.С., Шуклина А.А.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,

телефон +7 921 926 16 21, адрес электронной почты igor_ulyukin@mail.ru

Резюме. В обзоре рассмотрены основные токсические эффекты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), которые наиболее часто применяются в схемах антиретровирусной терапии ВИЧ–инфекции. Показана необходимость ведения постоянного мониторинга антиретровирусной терапии по разным направлениям, в том числе по изучению клинических и токсических последствий (так как не все события распознаются, и не обо всех распознанных событиях сообщается).

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция, молодые люди, антиретровирусные препараты, токсичность, лечение, профилактика.

**TOXICITY OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF HIV
INFECTION**

Ulyukin I.M., Orlova E.S., Shuklina A.A.

Kirov Military Medical Academy Russian Federation Defense Ministry, Saint-
Petersburg, Russia.

Abstrat. The review discusses the main toxic effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV), which are most often used in antiretroviral therapy regimens for HIV infection. The need for continuous monitoring of antiretroviral therapy in different directions, including the study of clinical and toxic effects (since not all events are recognized, and not all recognized events are reported) has been shown.

Key words: HIV infection, young people, antiretroviral drugs, toxicity, treatment, prophylaxis.

Введение.

Известно, что на сегодняшний день в Российской Федерации продолжает увеличиваться пораженность населения ВИЧ-инфекцией, и показатель заболеваемости в 2018 году составил 69,0 на 100 000 населения; при этом наиболее высокий уровень поражённости наблюдается в возрастной группе 30-44 года [1]. Однако широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) в течение последних 20 лет значительно

изменило ситуацию с ВИЧ-инфекцией. Так, уже первый опыт назначения АРВТ показал, что прием противовирусных препаратов (АРВП) вызывает у этих больных не только существенное подавление репликации вируса, но и сокращение количества заболеваний, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), и – тем самым – снижение смертности пациентов [16]. Согласно рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией, АРВТ следует назначать всем поражённым лицам, независимо от стадии болезни и наличия клинических проявлений [9]. Кроме того, в настоящее время АРВП применяются не только в схемах лечения, но и с целью предотвращения заражения вирусом в до- и постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, а также для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку. Однако с увеличением длительности использования АРВП, врачи и больные сталкиваются не только с общетоксическими реакциями, но и с хронической токсичностью вследствие приёма этих лекарственных препаратов.

Цель. Рассмотреть основные токсические эффекты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), наиболее часто применяемых в схемах АРВТ ВИЧ-инфекции, с целью улучшения медико-психологического сопровождения больных.

Материалы методы. Проанализированы результаты научных исследований по рассматриваемой проблеме, размещенные в зарубежных и отечественных научных библиографических базах.

Результаты. Проявления митохондриальной токсичности расцениваются как наиболее значимые побочные эффекты класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека ВИЧ (НИОТ), что ограничивает применение этих лекарственных средств. Препараты новых поколений имеют меньшую склонность вызывать этот токсический эффект.

Митохондриальная токсичность НИОТ является результатом ингибирования препаратами митохондриальной ДНК (мтДНК) полимеразы. НИОТ эффективны в подавлении репликации ВИЧ из-за их высокой аффинности к вирусной ДНК-полимеразе, обратной транскриптазе, но также могут ингибировать структурно сходные ДНК-полимеразы человека, такие как мтДНК-полимераза γ (которая отвечает за репликацию мтДНК [11]). По мере накопления доли дисфункционального митохондриального белка митохондрии становятся неспособными выполнять критические метаболические функции, такие, как окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование [12]. Со временем накопление дисфункциональных митохондрий приводит к клиническим признакам и

симптомам. К ним относятся миопатия, вызванная НИОТ, невропатия, липоатрофия и лактоацидоз на фоне (или без) стеатоза печени [6].

Миопатия - это клиническое проявление митохондриальной токсичности, которое чаще всего наблюдается при применении АРВП «Зидовудин». Симптомы миопатии включают проксимальную мышечную болезненность и миалгию. У большинства пациентов наблюдается повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови [15]. Гистологически миопатия характеризуется как воспалительная, с шероховатыми волокнами, присутствующими на трихромном пятне экстраокулярных мышц. Следствием структурно и функционально аномальных митохондрий является то, что длинноцепочечные жирные кислоты не могут быть эффективно использованы, что приводит к накоплению липидов в мышцах [8]. Не существует специфической терапии для миопатии, вызванной НИОТ – прием вызвавших поражение АРВП следует прекратить, и начать прием другого препарата в классе.

Липоатрофия описывает асимметричную потерю жира на лице (из глубоких и поверхностных областей вокруг височной, щечной и периорбитальной областей) и конечностях, часто наблюдаемую у больных ВИЧ-инфекцией. Липоатрофия связана с уменьшением мтДНК в подкожном жире [17]. Липоатрофию считают частью большей группы изменений в распределении жира в организме, известной как липодистрофия. Липодистрофия состоит из комбинации липоатрофии и накопления липидов в туловище. Поскольку некоторые лекарства предрасполагают к накоплению жира, а другие предрасполагают к атрофии жира, липодистрофия может фактически быть двумя синдромами, возникающими одновременно. Накопление липидов, вероятно, больше связано с терапией ингибиторами протеазы ВИЧ, а липоатрофия более тесно связана с НИОТ, хотя это трудно вычленить, поскольку препараты часто применяют вместе. Липодистрофию связывают с собственно ВИЧ-инфекцией, а не с уровнем вирусной нагрузки или количеством CD4–лимфоцитов [2]. Липидистрофия не наносит непосредственного (физического) вреда, но способствует ухудшению самооценки среди этих пациентов и может повредить приверженности к АРВП, когда больные чувствуют, что их приём вызывает изменение внешнего вида. Ставудин, сильный ингибитор мтДНК *in vitro*, особенно связан с липоатрофией. Продолжительность использования НИОТ и использование НИОТ с сильным ингибированием мтДНК являются наиболее важными факторами риска развития липоатрофии. Липоатрофию можно устранить, переключив пациентов на другой НИОТ (так, переход больных со ставудина на абакавир или зидовудин улучшило распределение жира у больных ВИЧ-инфекцией [14]).

Сенсорные невропатии остаются наиболее частыми неврологическими расстройствами, связанными с ВИЧ-инфекцией и ее лечением АРВП [13]. Существует по меньшей мере пять форм ВИЧ-ассоциированных периферических невропатий, включая дистальную симметричную полиневропатию (DSP), воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (IDP), мультиплекс-моноеврит (ММ), прогрессирующую полирадикулопатию (РР) и вегетативную невропатию. Разные формы периферической невропатии встречаются с повышенной частотой на определенных стадиях ВИЧ-инфекции [20]. У пациентов с сохраненной иммунной функцией чаще встречается IDP. Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия характеризуется прогрессирующей слабостью, парестезиями и развитием легкой сенсорной потери и арефлексии. По мере ослабления иммунокомпетентности преобладают другие типы периферической невропатии, включая ПП и ММ, которые могут быть вторичными по отношению к оппортунистическим инфекции (например, цитомегаловирусная инфекция). Прогрессирующая полиневропатия характеризуется слабостью нижних конечностей, анестезией распределения седла, дисфункцией сфинктера и нарушением рефлексов, в то время как мультиплекс моноеврита более согласуется с мультифокальными черепно-периферическими невропатиями, такими как нога или запястье, а также слабость лица. В целом, DSP является наиболее распространенной формой периферической невропатии при ВИЧ-инфекции и характеризуется дистальными симметричными ощущениями онемения, покалывания и жжения в распределении чулок и перчаток наряду с депрессивными рефлексами на лодыжке [20]. Существует два основных типа ассоциированных с ВИЧ дистальных сенсорных периферических невропатий: первичная ассоциированная с ВИЧ дистальная сенсорная полинейропатия и антиретровирусная токсическая невропатия, которые поражают большинство пациентов с прогрессирующим заболеванием ВИЧ [20]. Антиретровирусная токсическая невропатия является наиболее распространенной токсичностью антиретровирусной терапии в странах Африки к югу от Сахары [18]. Вегетативная невропатия чаще наблюдается у пациентов со СПИДом и характеризуется проявлениями ослабленной симпатической и парасимпатической нервной системы (ортостатическая гипотензия, обморок, диарея и ангидроз), тогда как парасимпатическая дисфункция связана с тахикардией в покое, дисфункцией моче и сексуальной дисфункцией [20]. Несмотря на то, что периферическая невропатия осложняет нелеченную ВИЧ-инфекцию, в большинстве случаев это связано с воздействием НИОТ, особенно диданозина, зальцитабина и ставудина [19]. Снижение уровня мтДНК в подкожном жире, полученном при пункционной биопсии кожи, связывают с антиретровирусной токсической невропатией [4]. Относительная специфичность некоторых НИОТ для нервной ткани может

быть обусловлена повышенным распределением некоторых тимидин-киназ в нервной ткани [7].

Описан и стеатоз печени на фоне применения НИОТ [2, 5]. Снижение митохондриального бета-окисления жирных кислот приводит к этерификации триглицеридов, которые накапливаются в печени. Стеатоз печени обычно возникает в сочетании с гиперлактатемией и может привести к летальному исходу.

Гиперлактатемия является наиболее значимым проявлением митохондриальной токсичности, хотя полагают, что её частота будет снижаться по мере замены ранее применявшихся НИОТ на более новые. Накопление лактата происходит, когда митохондриальная токсичность приводит к недостаточному окислительному фосфорилированию. Устойчивое повышение уровня лактата в крови указывает на пониженное поглощение тканями (особенно печенью), которые обычно окисляют лактат или используют его в качестве субстрата для глюконеогенеза. Печеночная дисфункция является важной предпосылкой для развития накопления лактата, так как печень является наиболее важным органом в отношении метаболизма лактата. Клинические проявления НИОТ-ассоциированной гиперлактатемии неспецифичны, включают недомогание, боль в животе, тошноту, рвоту, потерю веса, тахипноэ, одышку, а тяжесть варьирует от легкой гиперлактатемии без ацидоза до тяжелой молочнокислой ацидемии.

Заключение. Большинство токсических эффектов АРВП обусловлено индивидуальным неблагоприятным лекарственным воздействием терапевтических доз препаратов, либо взаимодействием по схеме «препарат – препарат». Передозировки, преднамеренные или непреднамеренные, с АРВП происходят редко. Отмечаемое в настоящее время уменьшение количества токсических эффектов может быть результатом использования более безопасных АРВП или их сочетания таким образом, чтобы уменьшить вероятность непреднамеренной токсичности. Вместе с тем необходимо отметить, что прекращение АРВТ (вне зависимости от его причины), как правило, сопровождается быстрым размножением вируса, что демонстрирует неспособность современной противовирусной терапии приводить к излечению ВИЧ-инфекции (это обусловлено, в том числе, и формированием в организме латентных вирусных резервуаров) [10]. Поэтому необходимо вести постоянный мониторинг АРВТ по разным направлениям, в том числе по изучению клинических и токсических последствий, так как не все события распознаются, и не обо всех распознанных событиях сообщается.

Литература

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2019 г.». – URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2019.pdf. (дата обращения: 16.02.2020).
2. Bacchetti P., Gripshover B., Grunfeld C., Heymsfield S., McCreath H., Osmond D., Saag M., Scherzer R., Shlipak M., Tien P., Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIVinfection // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2005. Vol.40, No. 2. P. 121–131. DOI: 10.1097/01.qai.0000182230.47819.aa
3. Bartlett K., Eaton S. Mitochondrial beta-oxidation // Eur. J. Biochem. 2004. Vol.271, No. 3. P. 462–469. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2003.03947.x
4. Cherry C.L., Gahan M.E., McArthur J., Lewin S.R., Hoy J.F., Wesseling S.L. Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2002. Vol. 30, No. 3. P. 271–277. DOI: 10.1097/00126334-200207010-00002
5. Coughlan M.E., Sommadossi J.P., Jhala N.C., Many W.J., Saag M.S., Johnson V.A. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33, No. 11. P. 1914–1921. DOI: 10.1086/323783
6. Cossarizza A., Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria // AIDS. 2004. Vol. 18, No. 2. P. 137–151. DOI: 10.1097/00002030-200401230-00002
7. Dalakas M.C. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs // J. Peripher. Nerv. Syst. 2001. Vol. 6, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1046/j.1529-8027.2001.006001014.x
8. Dalakas M.C., Leon-Monzon M.E., Bernardini I., Gahl W.A., Jay C.A. Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage // Ann. Neurol. 1994. Vol. 35. No. 4. P. 482–487. DOI: 10.1002/ana.410350418
9. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization, 2017. 84 p.
10. Hill A.L., Rosenbloom D.I., Fu F., Nowak M.A., Siliciano R.F. Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111, No. 37. P. 13475–13480. DOI: 10.1073/pnas.1406663111
11. Kakuda T.N. Pharmacology of nucleoside and nucleotidereverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity // Clin.Ther. 2000. Vol. 22, No. 6. P. 685–708. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)90004-3

12. Lewis W., Day B.J., Copeland W.C. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003. Vol. 2, No. 10. P. 812–822. DOI: 10.1038/nrd1201
13. McArthur J.C., Brew B.J., Nath A. Neurological complications of HIV infection // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4, No. 9. P. 543–555. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70165-4
14. McComsey G.A., Ward D.J., Hesselthaler S.M., Sension M.G., Shalit P., Lonergan J.T., Fisher R.L., Williams V.C., Hernandez J.E. Trial to Assess the Regression of Hyperlactatemia and to Evaluate the Regression of Established Lipodystrophy in HIV-1-Positive Subjects (TARHEEL, ESS40010) Study Team. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 38, No. 2. P. 263–270. DOI: 10.1086/380790
15. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity // *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22, No. 8. P. 911–936. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80064-8
16. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., Aschman D.J., Holmberg S.D., Investigators H.O.S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, No. 13. P. 853–860. DOI: 10.1056/NEJM199803263381301
17. Shikuma C.M., Hu N., Milne C., Yost F., Waslien C., Shimizu S., Shiramizu B. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy // *AIDS.* 2001. Vol. 15, No. 14. P. 1801–1809. DOI: 10.1097/00002030-200109280-00009
18. Simpson D.M., Kitch D., Evans S.R., McArthur J.C., Asmuth D.M., Cohen B., Goodkin K., Gerschenson M., So Y., Marra C.M., Diaz-Arrastia R., Shriver S., Millar L., Clifford D.B., ACTG A547 Study Group. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors // *Neurology.* 2006. Vol. 66, No. 11. P. 1679–1687. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218303.48113.5d
19. Simpson D.M., Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995. Vol. 9, No. 2. P. 153–161.
20. Wulff E.A., Wang A.K., Simpson D.M. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment // *Drugs.* 2000. Vol. 59, No. 6. P. 1251–1260. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00005

References

1. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Central Federal Research Institution of Epidemiology of Rospotrebnadzor. Enquiry «HIV infection in the Russian Federation in the first half of 2019». – URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2019.pdf. (date of the application: 16.02.2020) [In Russian].
2. Bacchetti P., Gripshover B., Grunfeld C., Heymsfield S., McCreath H., Osmond D., Saag M., Scherzer R., Shlipak M., Tien P., Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIVinfection. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2005. Vol.40, No. 2. P. 121–131. DOI: 10.1097/01.qai.0000182230.47819.aa
3. Bartlett K., Eaton S. Mitochondrial beta-oxidation. Eur. J. Biochem. 2004. Vol.271, No. 3. P. 462–469. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2003.03947.x
4. Cherry C.L., Gahan M.E., McArthur J., Lewin S.R., Hoy J.F., Wesseling S.L. Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2002. Vol. 30, No. 3. P. 271–277. DOI: 10.1097/00126334-200207010-00002
5. Coughlan M.E., Sommadossi J.P., Jhala N.C., Many W.J., Saag M.S., Johnson V.A. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33, No. 11. P. 1914–1921. DOI: 10.1086/323783
6. Cossarizza A., Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. AIDS. 2004. Vol. 18, No. 2. P. 137–151. DOI: 10.1097/00002030-200401230-00002
7. Dalakas M.C. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. J. Peripher. Nerv. Syst. 2001. Vol. 6, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1046/j.1529-8027.2001.006001014.x
8. Dalakas M.C., Leon-Monzon M.E., Bernardini I., Gahl W.A., Jay C.A. Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage. Ann. Neurol. 1994. Vol. 35. No. 4. P. 482–487. DOI: 10.1002/ana.410350418
9. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization, 2017. 84 p.
10. Hill A.L., Rosenbloom D.I., Fu F., Nowak M.A., Siliciano R.F. Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111, No. 37. P. 13475–13480. DOI: 10.1073/pnas.1406663111

11. Kakuda T.N. Pharmacology of nucleoside and nucleotid reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22, No. 6. P. 685–708. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)90004-3
12. Lewis W., Day B.J., Copeland W.C. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003. Vol. 2, No. 10. P. 812–822. DOI: 10.1038/nrd1201
13. McArthur J.C., Brew B.J., Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4, No. 9. P. 543–555. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70165-4
14. McComsey G.A., Ward D.J., Hesselthaler S.M., Sension M.G., Shalit P., Lonergan J.T., Fisher R.L., Williams V.C., Hernandez J.E. Trial to Assess the Regression of Hyperlactatemia and to Evaluate the Regression of Established Lipodystrophy in HIV-1-Positive Subjects (TARHEEL, ESS40010) Study Team. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 38, No. 2. P. 263–270. DOI: 10.1086/380790
15. Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22, No. 8. P. 911–936. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80064-8
16. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., Aschman D.J., Holmberg S.D., Investigators H.O.S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, No. 13. P. 853–860. DOI: 10.1056/NEJM199803263381301
17. Shikuma C.M., Hu N., Milne C., Yost F., Waslien C., Shimizu S., Shiramizu B. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy. *AIDS.* 2001. Vol. 15, No. 14. P. 1801–1809. DOI: 10.1097/00002030-200109280-00009
18. Simpson D.M., Kitch D., Evans S.R., McArthur J.C., Asmuth D.M., Cohen B., Goodkin K., Gerschenson M., So Y., Marra C.M., Diaz-Arrastia R., Shriver S., Millar L., Clifford D.B., ACTG A547 Study Group. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology.* 2006. Vol. 66, No. 11. P. 1679–1687. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218303.48113.5d
19. Simpson D.M., Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995. Vol. 9, No. 2. P. 153–161.

20. Wulff E.A., Wang A.K., Simpson D.M. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*. 2000. Vol. 59, No. 6. P. 1251–1260. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00005