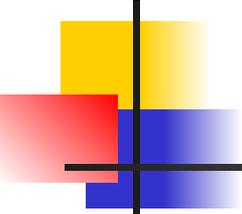


Побочные эффекты АРВ терапии

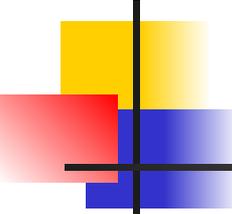
Мусатов Владимир

Москва
Январь 2007



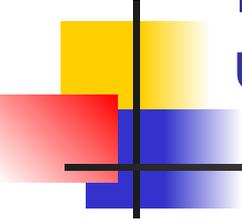
Побочные действия АРВ препаратов – общие сведения

- Встречаются у многих пациентов
- Создают информационный фон среди пациентов (часто негативный)
- Тесно связаны с приверженностью
- Феномен недооценки побочного действия (врачи склонны считать, что пациенты преувеличивают, пациенты склонны недооценивать)



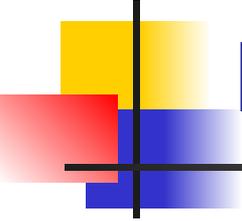
Побочные реакции и АРВ терапия

- **25% пациентов прекращают АРВ терапию в течение первого года из-за побочных реакций** (*d'Arminio Monforte, 2000*)
- **Сходное число пациентов не применяют препараты в рекомендованных дозах из-за побочных реакций** (*Eron, 2000, Chesney, 2000*)
- **Пациенты, испытывающие значимые побочные реакции, более часто не привержены к АРВ терапии** (*Ammassari, 2001*)
- **Анализ когорты пациентов (1004 пациенто-лет) на АРВ терапии показал, что побочные реакции, ограничивающие возможность терапии, наблюдались у 102 из 910 взрослых и подростков (11.3%) и у 5 из 94 детей (5.3%).**
P.Severe et al, NEJM, 2005, 353:2325-2334



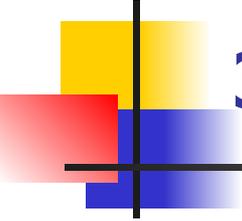
Побочные действия АРВ препаратов. Что мы можем сделать?

- Наличие информации о потенциальных побочных эффектах
- Обучение пациентов по вопросам побочных эффектов
- Выявление и оценка побочных эффектов
- Коррекция побочных эффектов



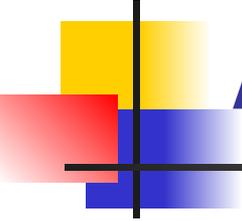
Несовместимость АРВ препаратов

- Снижение эффекта комбинации препаратов (рифампицин +ННИОТ, АРВ препараты и некоторые фитопрепараты)
- Усиление токсичности препарата (d4T+ddI)
- Антагонистическое действие (d4T+AZT)



Характеристика побочных эффектов

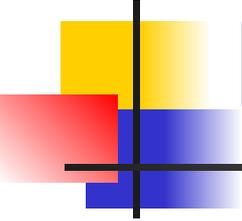
- Частота выявления побочных эффектов
- Гендерные отличия побочных эффектов (NVP у женщин с уровнем CD4 клеток больше 250 кл/мкл, особенности липодистрофии – накопление - у женщин, потеря – у мужчин)
- Сроки появления побочных эффектов
- Степень выраженности побочного эффекта



Классификация воздействия АРВ препаратов на организм

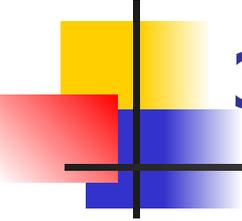
- Побочный эффект
- Токсическая (побочная) реакция

- Псевдо побочная реакция
 - Прогрессия ВИЧ-инфекции
 - Синдром иммунной реконституции
 - Иные клинические симптомы (состояния), развившиеся на фоне АРВ терапии (Например – суперинфекция HDV как маска тяжелой побочной реакции)



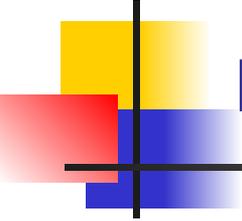
Ранние побочные эффекты

- Тошнота, диарея, ощущение усталости – первые недели, как правило проходят самостоятельно, коррекция патогенетическими средствами
- Сыпь (NVP)
- Гепатотоксичность (NVP)
- Изменение поведения, странные сновидения (EFV)



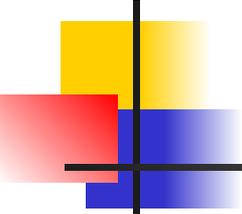
Отсроченные побочные эффекты

- Нейропатия (НИОТ-d4Т, ddI, реже AZT)
- Липодистрофия (ИП, ННИОТ)
- Лактацидоз (НИОТ - d4Т+ddI, AZT)
- Анемия (AZT)
- Нефролитиаз (IDV)



Обучение пациентов по вопросам побочных эффектов

- Общая информация о побочных эффектах любого медикамента
- Занятия по побочным эффектам предлагаемой комбинации АРВ препаратов
- Помощь в оценке (самооценке) побочных эффектов



Побочные эффекты и приверженность к терапии

Почему люди пропускают прием лекарств?

40% людей просто забыли принять лекарство

37% просыпают время приема

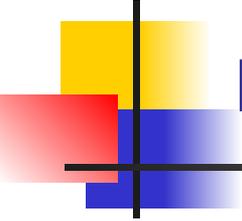
34% пропускают прием, находясь вдали от дома

27% уставали от рутины приема лекарств

22% были слишком заняты

13% пропустили прием из-за болезни

10% нарушили режим из-за побочных действий



Оценка степени выраженности побочных эффектов

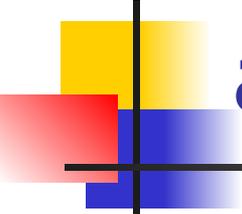
Сила выраженности побочных эффектов м.б. разделена на 4 степени
1 степень – легкое проявление (нет снижения жизненной активности)

2 степень – среднее проявления (небольшое снижение жизненной активности)

3 степень – сильное проявление (необходимость в медпомощи, возможно необходима госпитализация)

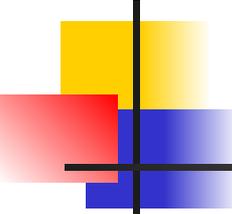
4 степень – опасное для жизни проявление (обязательная госпитализация)

Имеются специальные таблицы качественной и количественной оценки.



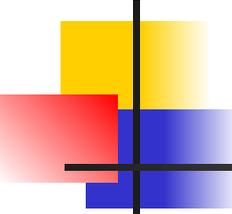
Побочные эффекты антиретровирусных средств

- Диарея
- Тошнота и рвота
- Сыпь
- Нарушение сна
- Сухость кожи, алопеция, проблемы с ногтевыми пластинками
- Изменения минеральной структуры костной ткани
- Анемия
- Мочекаменная болезнь
- Эффекты со стороны ЦНС
- Периферическая нейропатия
- Токсическая гепатопатия
- Лактацидоз
- Панкреатит
- Липодистрофия, липоатрофия, нарушение уровня холестерина и триглицеридов, глюкозы
- Гиперчувствительность (АВС)



Диарея

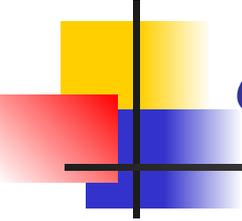
- Могут вызывать любые АРВ препараты, но наиболее часто – NFV, SQV, RTV, APV, ABC, ddI
- Медикаментозное лечение (патогенетическое и симптоматическое) лоперамид, препараты кальция
- Диетические рекомендации и советы – избегать молочных продуктов, ограничить овощи (клетчатка), сахар. Рекомендации по приему продуктов с высоким содержанием калия.



Гиперчувствительность к абакавиру

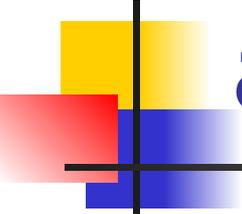
Общая информация

- Имеет место у 5-8% пациентов (Chirouze 2005, Clay 2002, Hewitt 2002)
- Более часто встречается у пациентов, находящихся на приеме один раз в день (James 2005).
- Как правило возникает через 8 дней от начала терапии, 93% всех случаев - на сроке до 6 недель
- Исследования показали корреляцию между HLA вариантом (в частности HLA-B 57) и частотой возникновения гиперчувствительности (Hetherington 2002, Mallal 2002, Martin 2004)



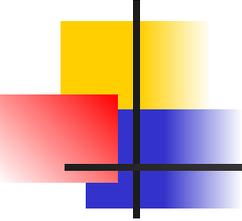
Гиперчувствительность к абакавиру

- Выраженность сыпи при феномене гиперчувствительности к АВС может различаться, у 30% пациентов сыпи может не быть
- Клиническая картина – лихорадка (80%), ощущение нездоровья (с каждым днем пациент чувствует себя хуже), а также могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея, боли в животе. В редких случаях наблюдаются симптомы нарушения дыхательной системы – диспноэ, кашель, боли в горле
- В клиническом анализе крови как правило отсутствует эозинофилия
- Лечение - прекращение приема АВС, патогенетическая терапия, включая внутривенное введение растворов и, возможно, стероидов.
- **Пациенту, у которого развился феномен гиперчувствительности к АВС, категорически запрещено назначать указанный препарат в дальнейшем.**



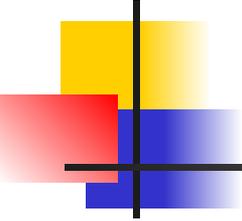
Побочные эффекты антиретровирусных средств

- *Свойственные группам препаратов*
 - *Лактацидоз*
 - *Гепатотоксичность*
 - *Гипергликемия*
 - *Липодистрофия*
 - *Гиперлипидемия*
 - *Сыпь*
 - *Беременность: тератогенное действие*
- *Свойственные отдельным препаратам*



Лактацидоз

- *Общие сведения:*
 - Обусловлен токсическим действием препаратов на митохондрии (НИОТ ингибируют ДНК-полимеразу γ)
- *Частота и причины:*
 - НИОТ, особенно часто: ставудин+диданозин > зидовудин, ламивудин, абакавир > тенофовир
 - Частота составляет 1-10 на 1000 больных в год (данные для d4T, ddI)



Лактацидоз

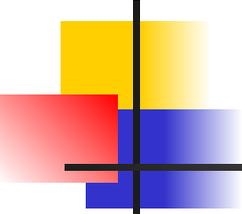
- *Клиническая картина*

- *Анамнез:*

- *Обычно долговременный (более 6 месяцев) прием НИОТ, слабость и необъяснимые желудочно-кишечные расстройства (например, боль в животе, тошнота, рвота, потеря аппетита, понос, метеоризм), похудание, одышка, восходящие парезы и парестезии*

- *Лабораторные исследования:*

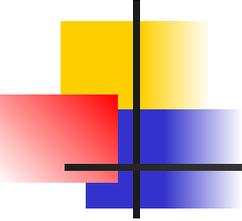
- *Высокая концентрация лактата (> 2 ммоль/л, обычно > 5 ммоль/л), увеличенный анионный интервал ($\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 16$ ммоль/л), повышенная активность АЛАТ, КФК, ЛДГ³, липазы и амилазы*
- *КТ и УЗИ — увеличение и жировая дистрофия печени*
- *Биопсия печени — мелкокапельная жировая дистрофия*



Лактацидоз

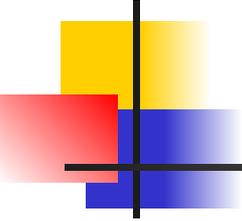
Терапевтический менеджмент

- *Осложнение может закончиться смертью (ИВЛ, диализ, в/в введение бикарбоната натрия и другие поддерживающие мероприятия)*
- *Отмена НИОТ*
- *В легких случаях после выздоровления можно назначить другой НИОТ (ABC, TDF, ЗТС, FTC)*
- *Нельзя назначать ставудин, диданозин и зальцитабин*
- *Бывают эффективны тиамин и рибофлавин (не менее 30 мг в сутки)*
- *Выздоровление идет медленно, для нормализации уровня лактата в крови в среднем требуется около 60 суток*



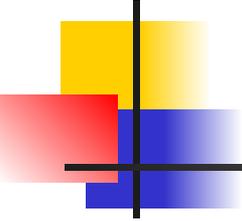
Лактацидоз

- **Наблюдение:**
 - Можно регулярно измерять анионный интервал (критическое увеличения выше 16)
 - Косвенные данные – по увеличению уровня КФК, ЛДГ, амилазы, снижение уровня бикарбонатов
- **Предосторожности:**
 - Назначая НИОТ на долгий срок, предупреждают больного о возможном появлении желудочно-кишечных расстройств и похудания и призывают его непременно сообщать врачу о возникновении ЭТИХ СИМПТОМОВ



Гепатотоксичность

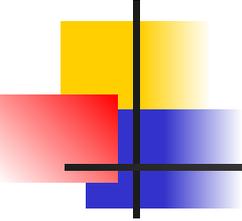
- *Общие сведения:*
- Необъяснимое повышение активности АлАТ (может сопровождаться симптомами гепатита)
- Этот побочный эффект может оказать любое антиретровирусное средство. Гепатопатия встречается у 8-15% пациентов на АРВТ. Чаще возникает на фоне:
 - хронического гепатита (гепатита В или С)
 - Совместного приема других гепатотоксичных лекарственных средств (в частности, рифампицина, изониазида, флуконазола, кетоконазола, рифабутина)



Гепатотоксичность

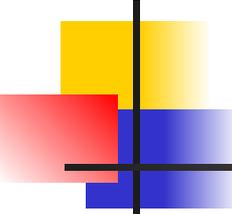
Частота и причины:

- НИОТ:
 - Те же, что и для лактацидоза
- ННИОТ:
 - Все препараты, чаще других — NVP (частота > 5-и кратного превышения верхнего предела нормы для активности АлАТ - 12%, частота лекарственного гепатита — 1%; описаны две смерти от некроза печени)
 - 2/3 случаев наблюдаются в первые 12 нед лечения
- ИП:
 - Все препараты, чаще других — RTV (побочный эффект может возникнуть в любой момент лечения, не обязательно дозозависимым и обычно протекает бессимптомно)



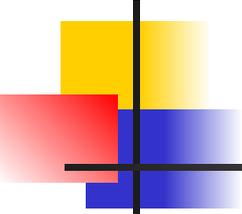
Гепатотоксичность

- *Наблюдение:*
 - *NVP: определяют биохимические показатели функции печени — перед назначением препарата, через 2 и 4 нед после начала лечения, затем ежемесячно в течение года, затем каждые 3 мес*
 - *Другие ННИОТ и ИП: определяют биохимические показатели функции печени перед назначением препаратов, затем каждые 3—4 мес*
 - *При появлении симптомов лекарственного гепатита и при более чем пятикратном превышении верхнего предела нормы активности АлАТ препарат отменяют*
- *Предосторожности:*
 - *Назначая NVP, предупреждают больного о возможных побочных эффектах — сыпи и лекарственном гепатите, риск которых наиболее высок в первые 12 мес лечения*



Гипергликемия

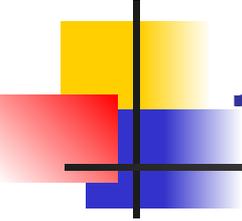
- *Общие сведения:*
 - Возникает вследствие периферической инсулинорезистентности, недостаточной секреции инсулина и инсулинорезистентности печени
- *Частота и причины:*
 - Гипергликемия (уровень глюкозы в плазме натощак выше 6 ммоль/л)
 - 5% (3—17%) через 5 лет приема ИП
 - Медиана появления гипергликемии составляет 60 суток
 - Этим побочным эффектом обладают все ИП



Липодистрофия (перераспределение жира)

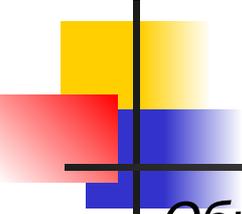
- *Общие сведения:*
 - Накопление жировой клетчатки внутренних органов (ожирение туловища, увеличение молочных желез, липоматоз, жировые отложения между лопатками — «бычий горб»)
и/или
 - Атрофия жировой клетчатки конечностей (истончение конечностей, похудание лица и ягодиц)
 - Частота: 6—80 %
 - Роль отдельных антиретровирусных препаратов в развитии осложнения неизвестна

Возможно это различные синдромы



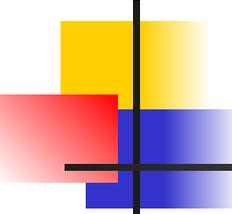
Липодистрофия

- *Диагностика:*
 - Вычисление отношения окружности талии к окружности бедер ($> 0,85$ у женщин; $> 0,95$ у мужчин)
 - Дополнительно:
 - КТ, МРТ
 - Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия
- *Лечение:*
 - Занятия физкультурой, косметические операции



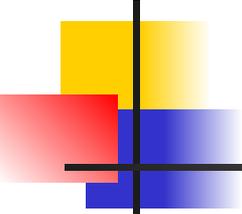
Гиперлипидемия

- *Общие сведения:*
- *Изменения липидного профиля, в том числе уровней холестерина и триглицеридов*
 - *Обычно обусловлены ИП (кроме ATV)*
 - *Четкий механизм неизвестен (ИП нарушают липидный обмен)*
 - *Ближайшие последствия неопасны (исключение: панкреатит, обусловленный очень высоким уровнем триглицеридов)*
 - *Повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний — в такой же степени, в какой он повышен у неинфицированных людей с таким же уровнем гиперлипидемии*
 - *Риск усиливается при наличии других факторов риска: предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, курения, малоподвижного образа жизни, гиперлипопротеидемии до начала терапии, отягощенного семейного анамнеза*



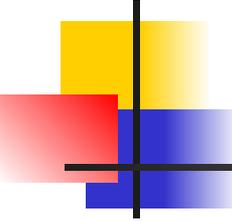
Гиперлипидемия

- *Диагностика:*
 - Липидный профиль натошак (триглицериды, холестерин, ЛПВП и ЛПНП)
 - Оценка степени риска по данным липидограммы
- *Лечение:*
 - Диета и занятия физкультурой
 - Специальные гиполипидемические средства – статины (на фоне ИП предпочтительны аторвастатин и правастатин), фибраты
 - Переход на схему на основе ННИОТ или назначение ATV
- *Наблюдение:*
 - Перед назначением ИП и далее каждые 3—6 месяцев определяют липидный профиль
 - Дальнейшие действия зависят от результатов исследования и наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний



Сыпь

- *Частота и причины:*
- Чаще всего ННИОТ, особенно невирапин. Частота составляет 10—20%
- НИОТ (абакавир)
- ИП (ампренавир)
 - Пятнисто-папулезная сыпь в первые 12 недель лечения
 - Тяжелые варианты лекарственной токсикодермии — примерно у 1% больных
 - Синдром Стивенса—Джонсона
 - Токсический эпидермальный некролиз
 - DRESS синдром (Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms) — лекарственная сыпь, эозинофилия, лихорадка и системное поражение



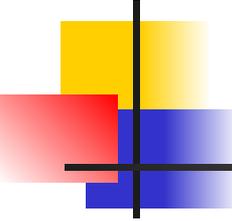
Сыпь

- *Лечение:*

- *Отмена препарата, вызвавшего сыпь, при сопутствующих лихорадке, шелушении, поражении слизистых, образовании пузырей и артрите*
- *Если сыпь вызвал невирапин, неизвестно, безопасны ли другие ННИОТ*
- *Если сыпь вызвал абакавир, никогда не назначают препарат вновь*

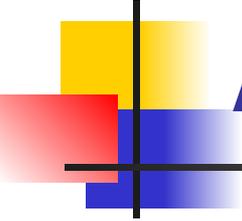
- *Предосторожности:*

- *Назначая ННИОТ или абакавир, больного предупреждают о возможном появлении сыпи, риск которой наиболее высок в первые 12 недель лечения*



Гипербилирубинемия

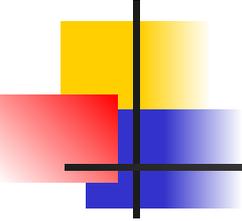
- Типична для $ATV > IDV$
- Проявляется повышением непрямой фракции билирубина, как правило не имеет клинических проявлений и не опасна для пациента. Изредка – зуд кожи. Данный феномен может самостоятельно проходить.
- Встречается с различной частотой
- При необходимости – смена ИП



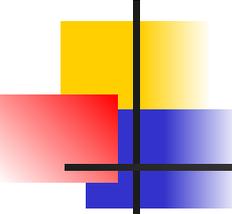
АРВ терапия и побочные реакции

В настоящее время лечение ВИЧ-инфекции стало процессом, при котором пациент балансирует между потенциальным успехом терапии, нацеленной на обеспечение максимальной супрессии вируса, и риском развития лекарственных токсичных реакции

C.Schieferstein, T.Buhk HIV Medicine, 2005

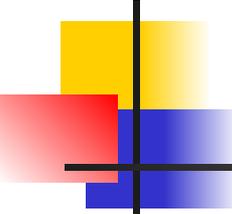


Побочные эффекты, свойственные
отдельным препаратам,
планируемым для применения в
программе ГЛОБУС



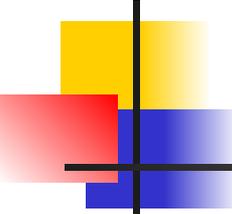
Зидовудин (Ретровир) AZT

- Доза: 300 мг 2 раза в сутки
- Угнетение кроветворения
 - Анемия у 5—10% больных, нейтропения реже
- Желудочно-кишечные нарушения (кратковременные)
- Гепатит
- Головная боль



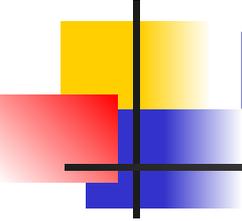
Ламивудин (Эпивир) ЗТС

- Доза: 150 мг 2 раза в сутки
- Обычно хорошо переносится
- Головная боль, боль в животе
- Панкреатит
- Полинейропатия, нейтропения, гепатит



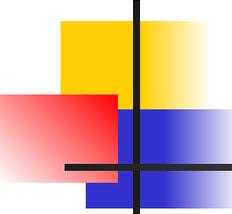
Эфавиренц (Сустива, Стокрин) EFV

- Доза: 600 мгр, однократно
- Противопоказан во время беременности
- Влияние на ЦНС (до 50%) обычно преходящее, в 3—10% случаев может потребоваться отмена препарата
 - Головокружение
 - Красочные и кошмарные сновидения
 - Сонливость, бессонница
 - Депрессия, изменения настроения
 - Нарушение концентрации внимания
- Сыпь – 15-27%, как правило нетяжелая и не требует отмены препаратов
- Повышение активности АлАТ (2-8%)



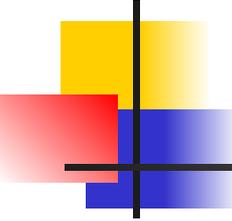
Невирапин (Вирамун) NVP

- Доза 200 мгр (1 т) в день 14 дней, затем 400 мгр в день (1 т x 2 раза)
- Тяжелые угрожающие реакции появляются в течение первых 8 недель терапии
- Сыпь – у 10-20% пациентов, степень тяжести различная, вплоть до симптома Стивенса-Джонсона.
- Гепатопатия – частота встречаемости 8-18%. Может отражать проявление DRESS синдрома, который чаще встречается у женщин, при относительно высоком уровне CD4 клеток.



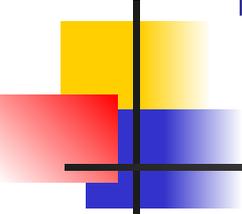
Видекс (диданозин) ddI

- При весе более 60 кг - доза 400 мг (1 т) в день, при весе – менее 60 кг – доза 250 мг. Дозы указаны для ЕС таблеток, используемых в программе ГЛОБУС.
- Не рекомендуется сочетание ddI + d4T, имеется информация об увеличении частоты побочных реакций при комбинации Видекс + Рибаверин
- Панкреатит 1-9% случаев (предикторы алкоголь, ожирение, панкреатит, ЖКБ)
- Периферическая нейропатия – боли, нарушения чувствительности и/или парестезии в конечностях, частота 5-12% случаев
- Диспептические нарушения – более характерны для таблеток с буферными веществами, минимальны для ВИДЕКС ЕС



Калетра (Лопинавир/ритонавир) LPV/r

- Капсулы 133 мгр LPV/33 мгр r
- Доза: 3 капсулы 2 раза в сутки
- Препарат обычно хорошо переносится, побочные реакции менее чем в 2% случаев, наиболее часто – нарушения со стороны ЖКТ (диарея), изменение уровня печеночных ферментов.
- Побочные реакции характерные для всего класса ИП – липодистрофический синдром, увеличение уровня триглицеридов/холестерина.



Пересмотр схемы АРВ препаратов

Схема 1 AZT+3ТС+EFV

Зидовудин: постоянная непереносимость (анорексия, рвота) или глубокое угнетение кроветворения

Эфавиренц: упорное побочное действие на ЦНС

Замена - Зидовудин на ставудин, эфавиренц на невирапин

Схема 2 AZT+3ТС+NVP

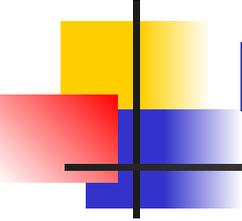
Невирапин: сильная гепатотоксичность, тяжелая лекарственная токсикодермия (без угрозы для жизни)

Замена Невирапина на эфавиренц

Невирапин - угрожающая жизни лекарственная токсикодермия (синдром Стивенса—Джонсона)

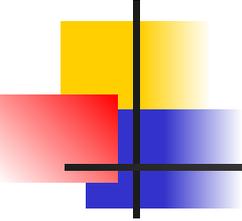
Замена Невирапина на ингибитор протеазы

WHO, 2003



Показания для смены режимов АРВ

- Тяжелые побочные реакции, токсические реакции
- Клиническая неэффективность
- Иммунологическая неэффективность



Благодарю за внимание!

В презентации использованы материалы

-  *Учебно-методического центра по лечению ВИЧ в Евразии*
-  *Руководства STEP*
-  *Российской организации ИНФО+*
-  *Bartlett JG. Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment. Baltimore, John Hopkins University AIDS Service, 2006*