

Побочные эффекты АРТ

Диагностика и тактика ведения

www.aidsknowledgehub.org

Региональный Учебно-Информационный Центр по проблемам помощи и лечения при ВИЧ/СПИДе в Евразии
Подготовка преподавателей по вопросам проведения АРТ у взрослых — Киев, январь 2007 г.

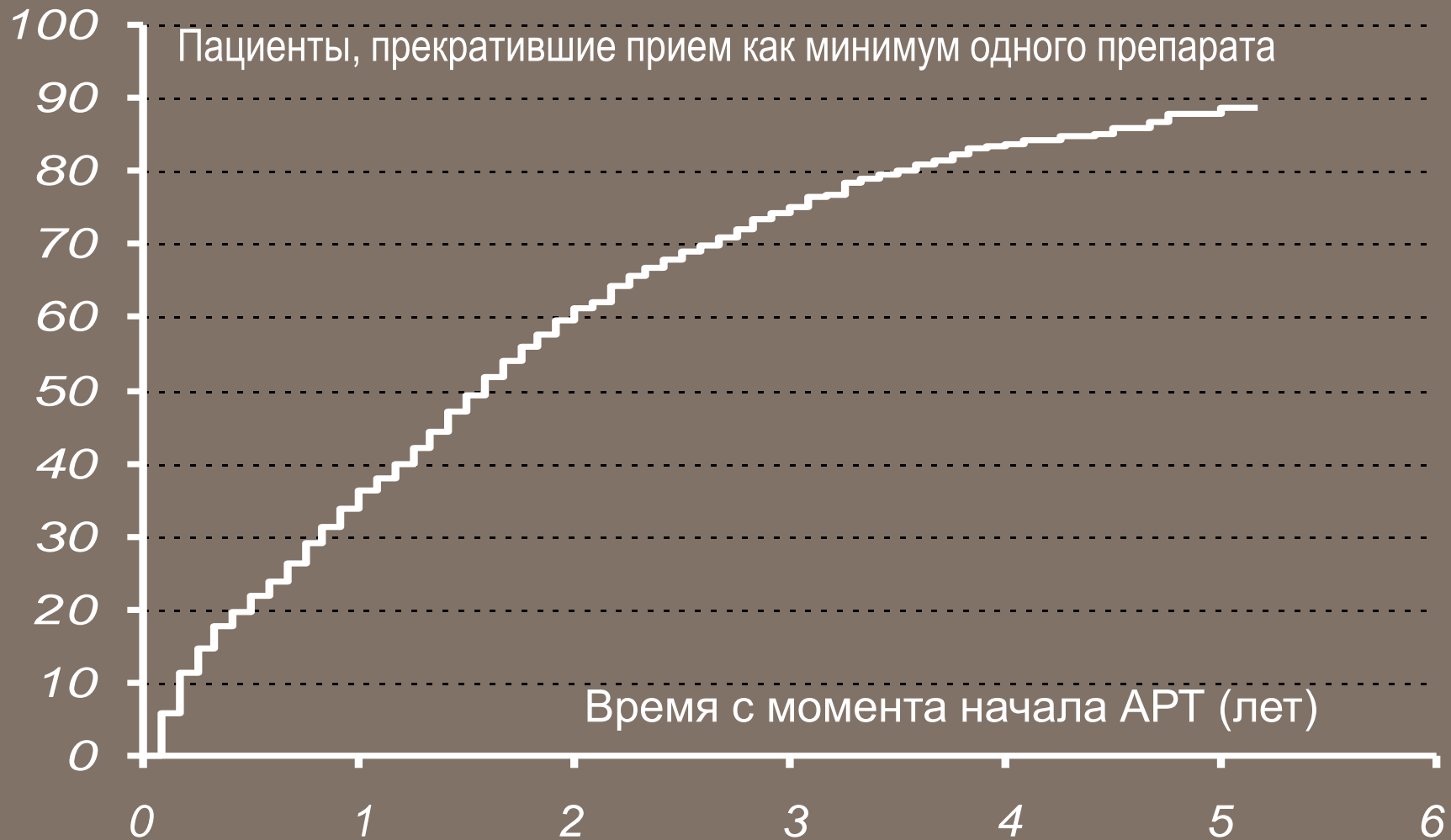
- Побочные эффекты терапии и недостаточное соблюдение режима приема препаратов -- более частые причины отмены терапии, чем ее неэффективность



* Токсичность -- сама по себе главный фактор плохой приверженности.

Отмена начальной схемы АРТ или переход на другую схему АРТ

EuroSIDA: n = 1540 пациентов, начавших АРТ

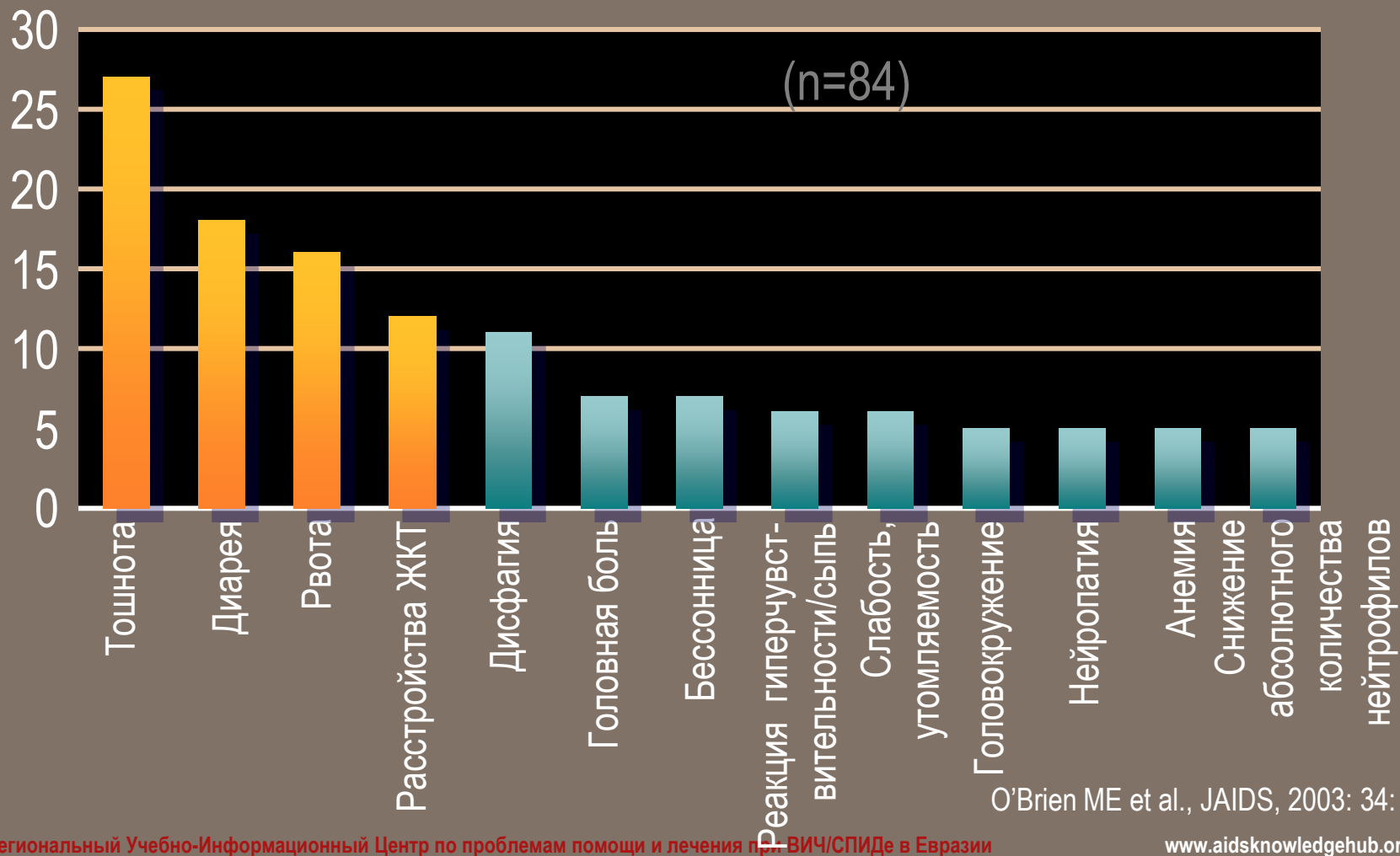


Все пациенты получали ≥ 3 препаратов

Март 2003, EuroSIDA

Причины прерывания терапии

Пациенты (%)



O'Brien ME et al., JAIDS, 2003; 34: 407-14

Классификация побочных эффектов по степени тяжести

- **Степень 1 - Легкие**

- Преходящий или невыраженный дискомфорт
- Физическая активность не снижена
- Лечение (медицинское вмешательство) не требуется

- **Степень 2 - Умеренные**

- Легкое или умеренное ограничение физической активности
- В определенных ситуациях пациент нуждается в помощи
- Лечение (медицинское вмешательство) либо не требуется, либо требуется в минимальной степени

Классификация побочных эффектов по степени тяжести

- **Степень 3 - Тяжелые**

- Значительное ограничение физической активности
- Помощь требуется постоянно
- Требуется лечение (медицинское вмешательство)
- Возможно, требуется госпитализация

- **Степень 4 - УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ**

- Требуется немедленное лечение (медицинское вмешательство)
- Необходима госпитализация

Степени тяжести побочных эффектов

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ПОКАЗАТЕЛЬ	Легкие	Умеренные	Тяжелые	Угрожающие жизни
<i>Клинический анализ крови</i>				
Гемоглобин	80–94 г/л	70–79 г/л	65–69 г/л	<65 г/л
Абсолютное количество нейтрофилов	1000–1500/мм ³	750–999/мм ³	500–749/мм ³	<500/мм ³
Тромбоциты	75 000–99 000/мм ³	50 000–74 999/ мм ³	20 000–49 999/мм ³	<20 000/мм ³
<i>Биохимический анализ крови</i>				
Креатинин	>1,0–1,5 x ВГН	>1,5–3,0 x ВГН	>3,0–6,0 x ВГН	>6,0 x ВГН
АЛТ	1,25–2,5 x ВГН	>2,5–5,0 x ВГН	>5,0–10,0 x ВГН	>10,0 x ВГН
Липаза	>1,0–1,5 x ВГН	>1,5–2,0 x ВГН	>2,0–5,0 x ВГН	>5,0 x ВГН
Гипергликемия	116–160 мг/дл	161–250 мг/дл	251–500 мг/дл	>500 мг/дл
Триглицериды	_____	400–750 мг/дл	751–1200 мг/дл	>1200 мг/дл
Холестерин	1,0–1,3 ВГН	1,3–1,6 ВГН	1,6–2,0 ВГН	>2,0 ВГН

Класс-специфическая токсичность

- НИОТ

- Расстройство ЖКТ

- Митохондриальная токсичность и:

- Лактацидоз
 - Миелосупрессия
 - (Кардио)миопатия
 - Периферическая полиневропатия
 - Панкреатит
 - Гепатит
 - Липоатрофия

Класс-специфическая токсичность

- **ННИОТ**
 - Гепатотоксичность
 - Сыпь
 - Расстройства ЦНС

Класс-специфическая токсичность

- Ингибиторы протеазы
 - Расстройства ЖКТ
 - Липодистрофия
 - Гипергликемия
 - Гиперлипидемия
 - Гиперхолестеринемия

Отдаленные побочные эффекты, связанные с ИП

- Гепатит
- Диабет
- Липодистрофия (у 60-65% пациентов)
- Изменения жирового профиля (триглицериды и холестерин)

- Атеросклероз? Коронарная недостаточность?

Тошнота

- Антиретровирусные препараты, наиболее часто вызывающие тошноту:
 - Азидотимидин (AZT, ZDV, Zidovudine, Retrovir)
 - Диданозин (ddI, Videx)
 - Абакавир (ABC, Ziagen)
 - Все ингибиторы протеазы

Тошнота

- Другие причины
 - Связанная с приемом других лекарств
 - Различные заболевания ЖКТ
 - Хронический / Острый гепатит
 - Хронический / Острый панкреатит
 - Центрального генеза

Консультирование пациента по проблеме возникновения тошноты

- Убедить пациента в том, что симптомы будут постепенно уменьшаться в течение первого месяца
- Не прекращать прием препаратов без предварительного обсуждения с врачом
- Приостановить прием иных менее важных медикаментов
- Обсудить проблемы адекватного питания, не употреблять жирную, жареную пищу
- Есть или перекусывать часто, небольшими порциями
- Возможно назначение противорвотных средств (напр. метоклопрамида)

Консультирование пациента по проблеме возникновения тошноты

- Принимать АРВ препараты во время еды (кроме ddI, IDV)
- Снизить количество таблеток, если возможно
- Убедиться в правильности назначенной дозы (R)
- Не прекращать АРТ и не снижать дозу препаратов
- Диагностика панкреатита, гепатита, иных проблем с ЖКТ, ЦНС

Диарея

- Препараты, наиболее часто вызывающие диарею:
 - Диданозин (ddI в таблетках или порошке)
 - Абакавир (АВС)
 - Все ингибиторы протеазы

Лечение диареи

- Нельфинавир:
Назначают лоперамид/ломотил. Обычно интенсивность диареи уменьшается через месяц от начала приема препарата
- ddl:
Диарею вызывают буферные вещества, входящие в состав таблеток. Убедитесь в том, что пациент принимает минимальное количество таблеток, или назначьте препарат в другой лекарственной форме — Videx EC.

Сыпь.

Сравнение различных ННИОТ

	EFV	NVP	DLV
Частота возникновения сыпи (независимо от причины и степени тяжести)	28%	35%	36.7%
Частота тяжелой сыпи (3/4 степень тяжести)	0.7%	6.6%	4.3%
Частота синдрома Стивенса-Джонсона	0.1%	0.3%	0.0 %
Частота отмены терапии по причине появления сыпи	1.7%	7.0%	3.8 %

Данные FDA (DLV) и Европейского союза (NVP, EFV)

Сыпь.

Сравнение различных ННИОТ

	EFV	NVP	DLV
Частота возникновения сыпи (независимо от причины и степени тяжести)	28%	35%	36.7%
Частота тяжелой сыпи (3/4 степень тяжести)	0.7%	6.6%	4.3%
Частота синдрома Стивенса-Джонсона	0.1%	0.3%	0.0 %
Частота отмены терапии по причине появления сыпи	1.7%	7.0%	3.8 %

Данные FDA (DLV) и Европейского союза (NVP, EFV)

Сыпь.

Сравнение различных ННИОТ

	EFV	NVP	DLV
Частота возникновения сыпи (независимо от причины и степени тяжести)	28%	35%	36.7%
Частота тяжелой сыпи (3/4 степень тяжести)	0.7%	6.6%	4.3%
Частота синдрома Стивенса-Джонсона	0.1%	0.3%	0.0 %
Частота отмены терапии по причине появления сыпи	1.7%	7.0%	3.8 %

Данные FDA (DLV) и Европейского союза (NVP, EFV)

Степени тяжести побочных эффектов

Кожа	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Кожа/Сыпь/ Дерматит	Эритема, зуд	Диффузная макулопапулезная сыпь, ИЛИ сухое шелушение	Образование пузырей, ИЛИ влажное шелушение, ИЛИ изъязвление	Любое поражение слизистых, синдром Стивенса-Джонсона, некрозы, эксфолиативный дерматит
Аллергические реакции	Зуд, не сопровождающийся сыпью	Локализованная крапивница, ангиоэдема	Генерализованная крапивница	Анафилактический шок

Предупреждение сыпи, связанной с приемом невирапина

- Постепенное увеличение дозы: 200 мг в сутки первые 2 недели, затем 400 мг в сутки
- Прием 2 раза в день

Лечение сыпи, связанной с приемом невирапина

– а) Легкой и средней тяжести

- Продолжать лечение
- Не увеличивать дозу
- Порекомендовать антигистаминные препараты (стероиды)

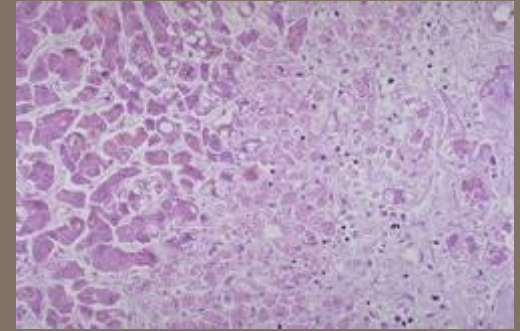
– б) Тяжелой или с поражением СЛИЗИСТЫХ

- Прекратить прием невирапина
- Заменить на препарат другой группы (эфавиренц или ингибитор протеаз)

Токсическое действие на ЦНС

Препарат	Ифавиренц (EFV)
Клиническая картина	Синдром "отрыва от реальности" включающий ночные кошмары, сонливость, нарушение концентрации внимания
Частота	Развивается у >50% пациентов, принимающих EFV
Диагностика	Предупредить пациента о возможности такой побочной реакции
Лечение	Обычно симптомы исчезают через 2-3 нед. после начала лечения

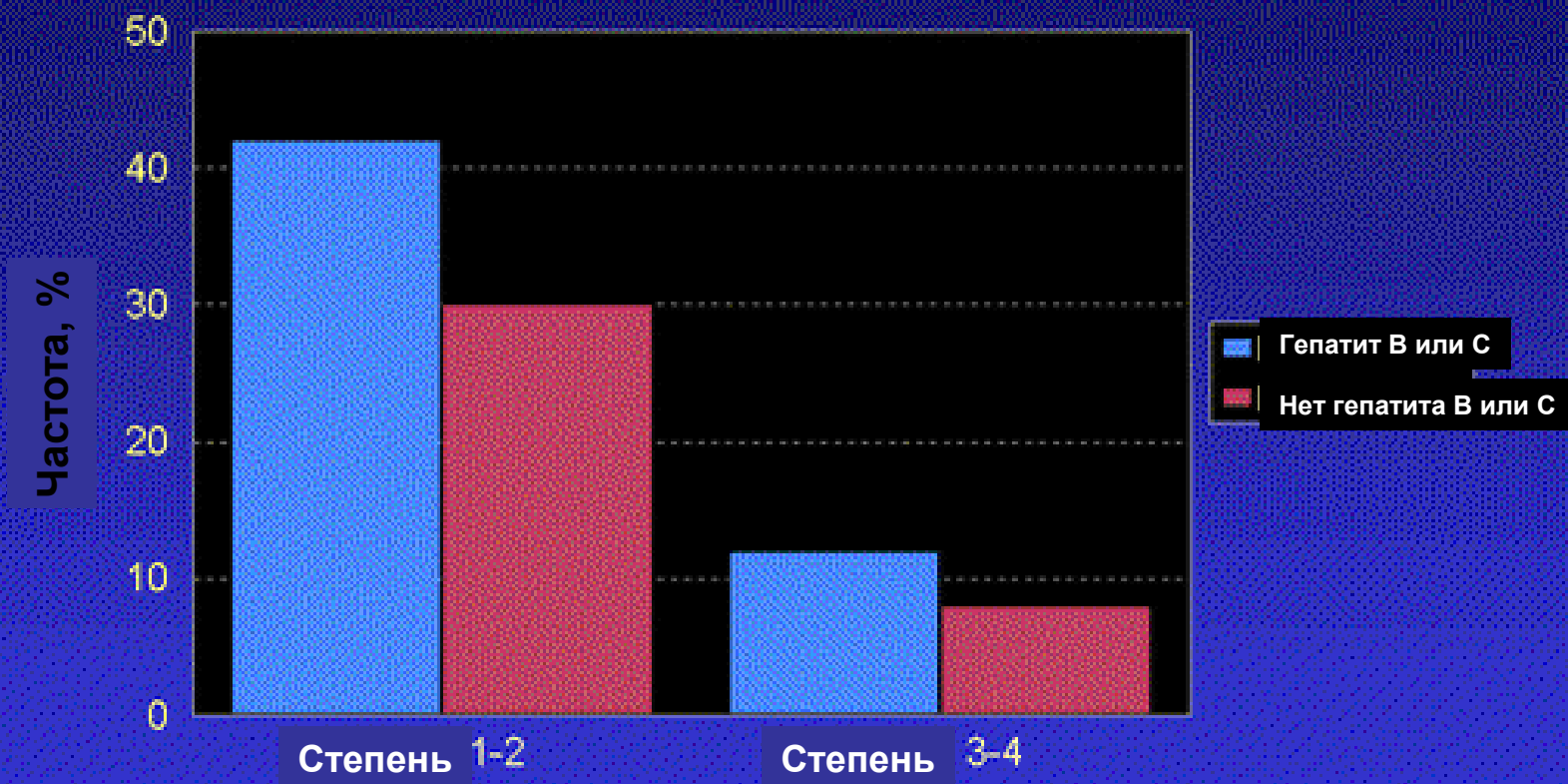
Гепатотоксичность



- Повышение активности АЛТ
- Все АРВ препараты гепатотоксичны (ИП, ННИОТ)
- Этиология:
 - Прямая гепатотоксичность (невирапин – повреждение гепатоцитов, НИОТ - лактацидоз с жировой дистрофией печени)
 - Восстановление функции иммунной системы?
- Чаще проявляется у пациентов с
 - Коинфекцией вирусными гепатитами (С и В)
 - Высоким уровнем лимфоцитов CD4 (NVP)

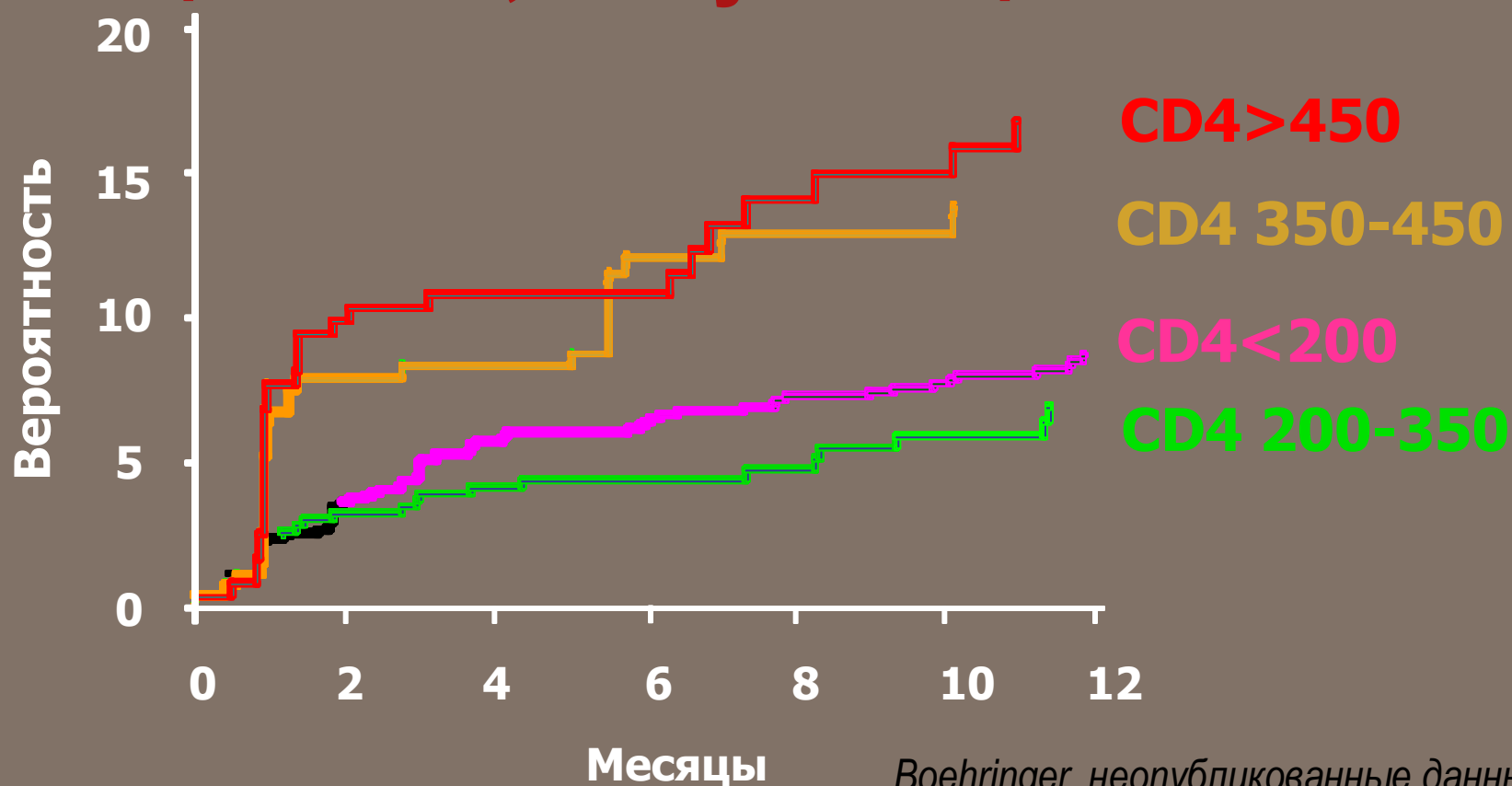
Гепатотоксичные эффекты на фоне приема ВААРТ

Роль хронического вирусного гепатита



Sulkowski, et. al., JAMA, 2000

Превышение активности АЛТ и АСТ более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы у пациентов, получающих NVP



Миелосупрессия

- **Медикаменты:**
 - Все НИОТ (особенно AZT)
 - Триметоприм/Сульфаметоксазол
 - Ацикловир
 - Амфотерицин В
 - Противоопухолевые препараты

Другие причины анемии

- Дефицит железа
- Анемия как следствие хронических заболеваний: ВИЧ-инфекции, туберкулеза, малярии, опухолей
- Алиментарные анемии (дистрофии)
- Дефицит фолиевой к-ты, витамина B₁₂

Миелосупрессия

Препарат	Зидовудин
Клиническая картина	Анемия, нейтропения
Частота	Анемия 1-4%, нейтропения 2-8%
Диагностика	ОАК перед началом терапии, затем каждый месяц в течение первых 6-и мес, затем каждые 3 месяца на фоне приема AZT
Лечение	Эритропоэтин, гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор, переливание эритроцитарной массы. Отмена AZT

Нейропатия

Препарат	Ставудин(d4Т), диданозин (ddl)
Клиническая картина	Парестезии, боли в ногах
Частота	10-30%, в зависимости от длительности приема препарата
Диагностика	Предупредить пациента о возможности такой побочной реакции. Настороженность в отношении клинических симптомов, оценка ахиллова рефлекса.
Лечение	Отмена препарата. Симптоматическое лечение.

Лактацидоз

Препарат	d4T+ddI>ddI>d4T>AZT (редко при приеме ABC, TDF, ЗТС и FTC)
Клиническая картина	Расстройство ЖКТ, истощение, слабость, утомляемость, ± полиорганная недостаточность, панкреатит, дыхательная недостаточность
Частота	1-10% на 1000 пациентов в год для d4T,ddI и AZT
Диагностика	Настороженность в отношении клинических симптомов.Уровень лактата определять только при наличии клинических показаний. Косвенно о высоком уровне лактата свидетельствует высокая активность КФК и АЛТ, низкий уровень HCO ₃ ⁻ и анионный интервал
Лечение	Поддерживающая терапия; АРТ без НИОТ, либо можно назначить ABC, ЗТС, FTC,TDF

Результаты программы MSF. Побочные эффекты

- Побочные эффекты как причина замены схемы терапии
- Замена терапии у 24 пациентов (17,3%)

