



**Центр Знаний**  
knowledge.org.ua



# Побочные реакции (ПР) АРТ

## Мониторинг и лечение ПР Управление рисками ПР

**Спикер: Людмила Антоньевна Коломийчук,**

заведующая отделения ВИЧ/СПИДа

Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского  
НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

# Вопросы для рассмотрения

- Влияние побочных реакций (ПР) на эффективность АРТ
- Классификация ПР в зависимости от их серьезности и степени тяжести
- Ожидаемые побочные реакции наиболее широко применяемых АРВ лекарственных средств (ЛС) классов НИОТ, ИНИ, ННИОТ и ИП/усилен.
- Меры по мониторингу, профилактике ПР и помощи при наиболее распространенных ожидаемых побочных реакциях АРВ препаратов
- Рисками ПР возможно и необходимо управлять

# Что такое побочные эффекты/явления (ПЯ) и побочные реакции (ПР) лекарственных средств (ЛС)

**Побочное явление – это любое непреднамеренное действие ЛС, выходящее за рамки рассчитываемого терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании в рекомендуемых дозах.**

## **Основные элементы определения ПЯ**

- ✓ фармакологическая природа эффекта
- ✓ непреднамеренность
- ✓ не результат передозировки

## ***Побочная реакция (ПР) ЛС – это***

- **любая непреднамеренная неблагоприятная реакция, возникающая при использовании ЛС\*.**

# Значение побочных реакций

- Экономическая эффективность режима АРТ:
  - Важно учитывать стоимость побочных реакций
- Побочные реакции стоят дорого:
  - Ухудшают качество жизни пациента
  - Могут снижать приверженность
  - Служат причиной прекращения/прерывания АРТ
  - Прекращения/прерывания АРТ ведут к резистентности
  - Увеличивают расходы здравоохранения

## Серьезные ПР ЛС – события, наступившие при применении ЛС, которые



- представляют угрозу для жизни пациента;
- приводят к потере работоспособности;
- требуют госпитализации или удлинения ее срока;
- приводят к смерти;
- вызывают развитие новообразований;
- вызывают врожденные аномалии плода

### Несерьезные ПР ЛС:

- любая из ПР, которая не подпадает под критерии ее отнесения к серьезной ПР

# Степени тяжести ПР по шкале оценки DAIDS

Степень	Критерии оценки
<i>Степень 1</i> (умеренная)	Симптомы, которые не создают или создают минимальное влияние на обычные социальные функции
<i>Степень 2</i> (средняя)	Симптомы, которые создают влияние выше минимального на обычные социальные и функциональные виды деятельности*
<i>Степень 3</i> (тяжелая)	Симптомы, которые делают невозможным выполнение обычных социальных и функциональных видов деятельности
<i>Степень 4</i> (потенциально опасная для жизни)	Симптомы, которые делают невозможным выполнение основных функций по уходу за собой** или требуют проведения медицинского*** или оперативного**** вмешательства, направленных на предотвращение постоянного ухудшения, стойкой нетрудоспособности или смерти

\*Обычные социальные и функциональные виды деятельности – для взрослых: адаптивные задачи и желаемая деятельность, например, работа, совершение покупок, приготовление еды, пользование транспортом, занятие хобби и т.п.; для детей: функции, соответствующие возрасту и уровню воспитания (социальное взаимодействие, игровая деятельность, освоение нового и т.д.);

\*\* Основные функции по уходу за собой – для взрослых: купание, одевание, пользование туалетом, ограничение в движении/во время перемещения, прием пищи; для детейб функции, соответствующие возрасту и уровню воспитания, например, самостоятельный прием пищи с помощью соответствующих столовых приборов

\*\*\* медицинское вмешательство - использование фармакологических или биологических агентов для устранения/лечения ПР

\*\*\*\* оперативное вмешательство – хирургическое оперативное вмешательство и другие инвазивные процедуры для устранения/лечения ПР

# Расстройства ЖКТ: тошнота, рвота

- Ранняя ПР
- Могут вызывать тошноту НИОТ: AZT, ABC (редко), TDF (нечасто); а также ИП и ННИОТ
- Через 4-6 недель АРТ обычно симптомы уменьшаются
- Необходимо исключить другие причины:
  - проявления серьезных ПР
  - различные заболевания ЖКТ
    - хронический/острый гепатит
    - хронический/острый панкреатит
  - центральный генез
  - прием других ЛС

# Тошнота: что делать?

- Принимать большинство медикаментов с едой. Наличие еды в желудке снижает тошноту от медикаментов
- Необходимо убедиться, что дозировка ЛС соответствует назначенной
- Не прекращать АРТ и не уменьшать дозу АРВ препаратов
- Провести диагностику панкреатита, гепатита, других расстройств ЖКТ или ЦНС, лактацидоза
- Исключить злоупотребление алкоголем
- Исключить другие ЛС как причину тошноты



# Основная токсичность НИОТ

- **Митохондриальная токсичность:**
  - в наибольшей степени касается d4T, ddI
  - возникает при применении НИОТ вследствие нарушения действия ключевого фермента митохондрий
  - с этим процессом связаны: периферическая полинейропатия, панкреатит, молочнокислый ацидоз, липоатрофия
- Проксимальная тубулопатия почек как вариант митохондриальной токсичности (TDF)
- Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к ABC
- Анемия (AZT)

# Нефротоксичность: TDF

- **Редко, но побочная реакция может быть тяжелой (тубулярная недостаточность, синдром Фанкони)**
- **Мониторинг:**
  - следить за показателем клиренса креатинина, сывороточным уровнем креатинина
  - избегать назначения у больных с почечной недостаточностью в анамнезе
- **Тактика:**
  - заменить тенофовир на абакавир (замена на ABC возможна при клиренсе креатинина не менее 50 мл/мин.) или применить НИОТ-щадящий режим
  - коррекция дозы тенофовира, снизив дозу в соответствии с протоколом (под контролем клиренса креатинина)

# Применение тенофовира с другими нефротоксическими препаратами

- Применения TDF следует избегать при параллельном или недавнем применении нефротоксических лекарственных средств, например:
  - ацикловира, ганцикловира, цидофовира, аминогликозидов, амфотерицина В
- Если параллельного применения TDF и нефротоксичных агентов нельзя избежать, следует еженедельно контролировать функцию почек

# Реакция гиперчувствительности: абакавир

- Развивается у 5% пациентов (обычно в первые 6 недель после начала) лечения схемами АРТ, включающими АВС
- В развитие РГЧ вовлекаются генетические, иммунные и метаболические механизмы
- Вариации в регионе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) повышают вероятность развития РГЧ (аллель HLA-B\*5701)
- Метаболизм ЛС также может повлиять на реакцию
- **Может угрожать жизни** при продолжении приема абакавира на фоне симптомов РГЧ или при повторном назначении АВС после РГЧ

# Симптомы РГЧ, описанные с частотой $\geq 10\%$ случаев (n = 1 803)



# РГЧ к абакавиру

## Выводы:

- РГЧ к абакавиру – обратимая иммуноопосредованная системная реакция, обычно возникающая в первые 6 недель приёма препарата
- **Внедрение скрининга на аллель HLA-B\*5701** позволяет практически исключить вероятность развития РГЧ к абакавиру
- РГЧ к абакавиру – **контролируемое состояние**
- **Клиническое наблюдение** за пациентом в первые 6 недель терапии абакавиром – **самое лучшее средство профилактики РГЧ**

# РГЧ к абакавиру:

## Практические Рекомендации:

- Перед назначением абакавира необходимо предупредить пациента о симптомах реакции гиперчувствительности и необходимости **немедленного** обращения за медицинской помощью в случае их возникновения
- Не начинать лечение абакавиром вместе с другими препаратами, вызывающими сыпь
- Осматривать кожу пациента, расспрашивать активно о симптомах РГЧ
- При развитии РГЧ **отменить все** антиретровирусные препараты до купирования симптомов
- **Никогда больше не возобновлять прием абакавира, оставшийся ABC у пациента изъять**
- Заменить абакавир на TDF после купирования РГЧ

# Периферическая полинейропатия

Препарат	ставудин (d4T) > диданозин (ddl) > зидовудин (AZT)
Клиническая картина	<ul style="list-style-type: none"><li>• Начинается как онемение или покалывание, потом острая боль, симптомы нарастают.</li><li>• Начинается в пальцах ног и рук и распространяется на области, «носки/перчатки».</li></ul>
Частота	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10-30%, в зависимости от длительности приема НИОТ</li></ul>
Диагностика	<ul style="list-style-type: none"><li>• Предупредить пациента о возможности такой побочной реакции.</li><li>• Настороженность в отношении клинических симптомов, оценка ахиллова рефлекса.</li></ul>
Лечение	<ul style="list-style-type: none"><li>• Замена НИОТ, который вызвал нейропатию на другой НИОТ (тенофовир, абакавир).</li><li>• Симптоматическое лечение.</li></ul>



# Дополнительные факторы риска полинейропатии

- употребление алкоголя
- дефицит витамина В<sub>12</sub>
- сахарный диабет
- нарушение питания
- прием других нейротоксичных препаратов (например, изониазид)

# Аналоги тимидина связаны с развитием липоатрофии

Пациент А., 46 лет



Пациентка Л., 30 лет



# Профилактика и лечение липоатрофии

## Профилактика

- Избегать ставудина (d4T) и зидовудина (AZT) или заранее заменить их в схеме АРТ
- Избегать чрезмерной потери веса в связи с диетой и физическими упражнениями
- У пациентов, ранее не принимавших АРТ, обычно жировые отложения на конечностях увеличиваются после начала АРТ, не включающей d4T или ZDV, что означает «возврат к здоровью» в ответ на лечение

## Лечение

- Модификация АРТ

### **Отмена d4T или AZT. (Замена AZT на TDF или ABC):**

- модификация АРТ приводит к увеличению общего объема жировой ткани на конечностях ~400-500 г в год (в течение первых 2-ух лет)
- учесть риск другого токсического воздействия нового АРВ ЛС (нефротоксичность, ассоциированная с TDF; реакция гиперчувствительности на ABC)

**Хирургическое вмешательство** только при липоатрофии лица

# Побочные реакции ННИОТ

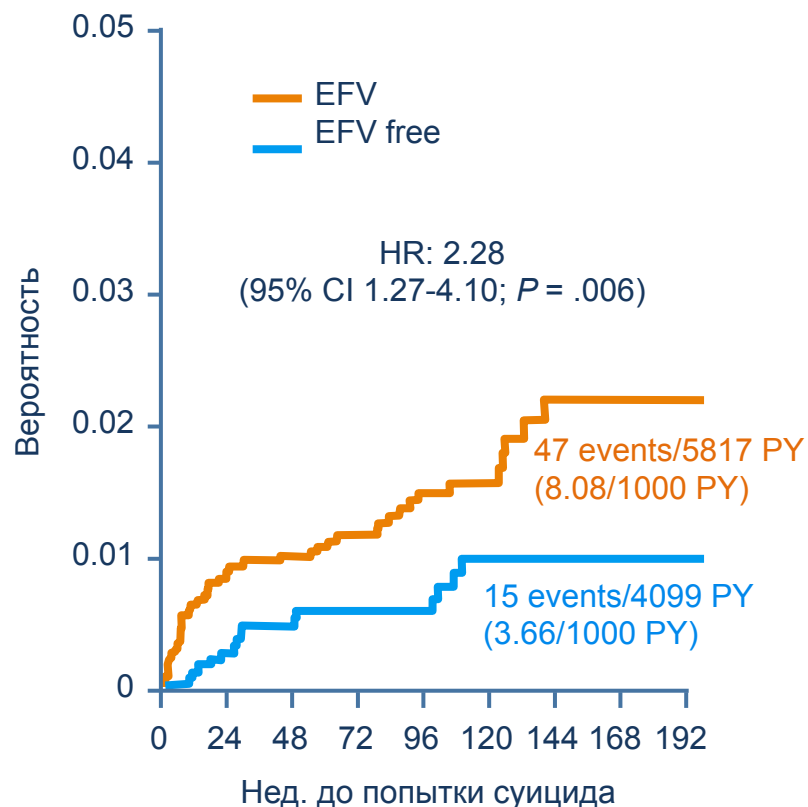
- Расстройства ЦНС (EFV)
- Нарушение липидного обмена: повышение холестерина и ЛПНП (EFV)
- Гепатотоксичность (больше для NVP)
- Сыпь (больше для NVP): когда следует беспокоиться
  - ✓ Большие сливные участки
  - ✓ Везикулы, буллы
  - ✓ Болезненность
  - ✓ Вовлечение слизистых: губы, глаза, мочеполовые органы
  - ✓ Системные симптомы: лихорадка, интоксикационный синдром

# Токсическое действие EFV на ЦНС

Препарат	Эфавиренз (EFV)
Клиническая картина	Головокружение, бессонница, ночные кошмары, гиперсонливость, нарушение концентрации внимания, смена настроения, депрессия, суицидальные мысли, синдром «отрыва от реальности», деперсонализация, параноидальный бред, спутанность сознания.
Частота	Развивается у 40-50% пациентов в начале приема EFV. Начинается с первой дозы, со временем проходит, обычно проходит через 4-6 недель. В 3-5% случаев возникает необходимость замены препарата (по другим данным до 23,5% случаев необходимости замены препарата).
Наблюдение в ходе лечения	Предупредить пациента о возможности такой побочной реакции. Обычно проходит через 4 недели. Рекомендуется принимать препарат непосредственно перед сном.
Примечание	Симптомы усиливаются, если EFV принимать с жирной пищей.

# Данные исследования АСТГ по поводу риска суицида у пациентов, принимающих схемы с EFV

- Прием EFV сопряжен с повышенным риском суицидальных настроений
  - Абсолютный риск незначителен



- Тенденция к увеличению частоты попыток суицида или суицида у пациентов, принимающих EFV (OR: 2.58; 95% ДИ: 0.94-7.06;  $P = .065$ )
- EFV также ассоциируют с повышением риска смерти от злоупотребления ПАВ, убийства или несчастного случая

Мультивариантный анализ факторов, связываемых с суицидальными наклонностями в клиническом исследовании in АСТГ

Переменная	OR (95% CI)	$P$ величина
Случайное назначение EFV	2.08 (1.16-3.75)	.014
Весовая категория, кг		
• < 60 vs $\geq 80$	2.69 (1.25-5.79)	.022
• 60-79 vs $\geq 80$	1.21 (0.64-2.29)	
История ПИН	2.26 (1.15-4.46)	.019
Диагноз психиатрического заболевания или психоактивного состояния	4.07 (2.32-7.13)	< .001

# Гепатотоксичность ННИОТ

- EFV – у 2-8% пациентов на фоне лечения активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 5 раз, частота побочных реакций выше при коинфекции ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, при сочетанном приеме с другими с другими гепатотоксичными ЛС
- NVP – у 12% пациентов на фоне лечения активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 5 раз; у 1% пациентов развиваются клинически значимые симптомы гепатита, зарегистрированы случаи смерти пациентов от некроза печени
  - У 2/3 пациентов симптомы появляются в первые 12 недель лечения

# Класс-специфичные побочные реакции ИП

- Расстройства ЖКТ (ранняя ПР)
- Гепатотоксичность
- Повышение риска кровотечений у пациентов с гемофилией
- Поздние ПР:
  - Гипергликемия (инсулиновая резистентность)
  - Гиперлипидемия
  - Гиперхолестеринемия



# Диарея и ее лечение

- Наиболее часто вызывают диарею ИП
- Другие заболевания, связанные и не связанные с ВИЧ-инфекцией могут быть причиной диареи
- Синдром раздраженной толстой кишки
- Обычно интенсивность диареи уменьшается через месяц от начала приема схемы АРТ на основе усиленного ИП
- Регидратация в случае обильной диареи
- Диета
- Назначают лоперамид
- Могут быть эффективны также препараты кальция

# Накопление жировой ткани (липогипертрофия)

- Ожирение туловища, молочных желез, «бычий горб»
- Этиология не ясна – липогипертрофия наблюдалась у пациентов на различных схемах АРТ
- Может быть трудноотличима от изменений формы тела, зачастую связанных с возрастом
- Тактика:
  - Диета и физические упражнения – единственно доказанные действенные методы
  - Замена схемы АРТ не показала убедительной действенности
  - Пластическая хирургия может быть полезна при дорсоцервикальных жировых отложениях («бычий горб»), но возможны рецидивы

# Атазанавир (ATV)

- Гипербилирубинемия. Возникает более чем у половины получающих его пациентов, причем в трети случаев достигает 3-й или 4-й степени тяжести
- Механизм развития гипербилирубинемии на фоне приема ATV похож на механизм при синдроме Жильбера: в печени нарушается связывание билирубина
- Установлено наличие генетической предрасположенности
- Редко: тяжелое лекарственное поражение печени, связанное с приемом ATV, зарегистрировано всего несколько случаев
- Основанием к отмене ATV служит выраженное повышение уровня билирубина (более чем в 5–6 раз ВГН)
- Нефролитиаз
- Неблагоприятные лекарственные взаимодействия при одновременном применении с ингибиторами протонной помпы

# Инсулинорезистентность

- ИП (особенно индинавир – 5%, в наименьшей степени атазанавир из ИП)
  - Повышение уровня глюкозы утром натощак
  - Повышение уровня глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе
- Тактика:
  - мониторинг уровня глюкозы крови натощак
  - лечение: диета, физические упражнения, метформин
  - заменить ИП на ИНИ

# ИНИ отвечают современным потребностям в лечении ВИЧ-инфекции

## Текущие потребности

Сопоставимая или более высокая эффективность

Безопасность и лучшая переносимость

Меньше влияния на метаболизм

Низкая частота лекарственной устойчивости

ИНИ отвечают современным потребностям

# ACTG 5257: Переносимость движет разницу

## Вирусологическая неудача

- Режимы равноценны с точки зрения ВН

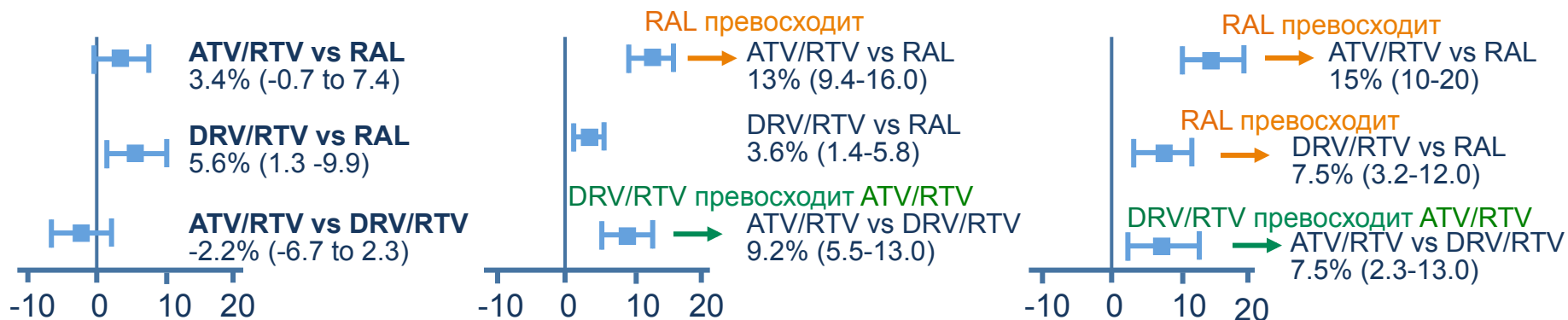
Как это определить до прерывания лечения пациентом?

## Неудача переносимости

- Значительно выше частота неудачи лечения на ATV/RTV против RAL или DRV/RTV
  - Отчасти из-за высокой доли пациентов с гипербилирубинемией

## Композитная конечная точка

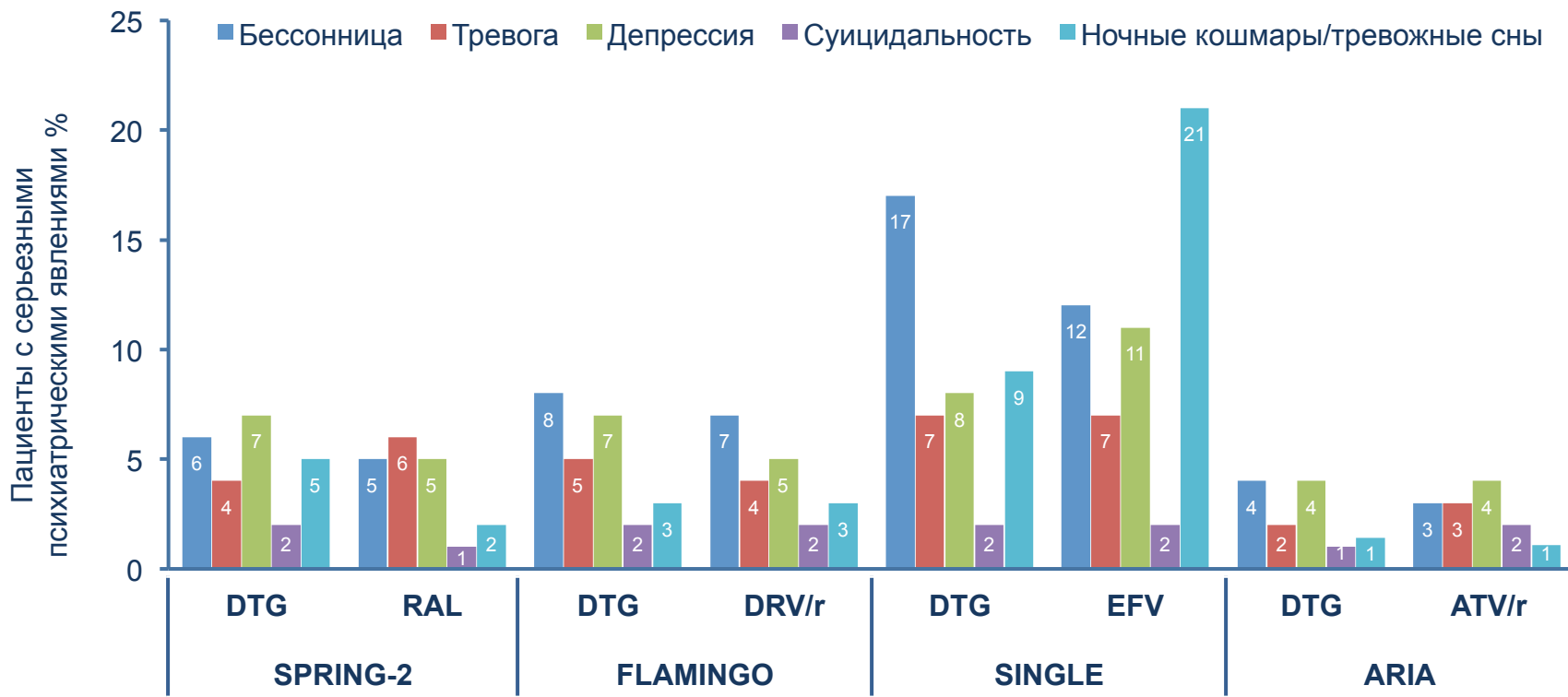
- Принимая во внимание и эффективность, и переносимость, RAL превосходит оба усиленных ИП
- DRV/RTV превосходит ATV/RTV



Разница в кумулятивной частоте на 96 нед. (97.5% ДИ)

# Соотношение пациентов с серьезными психиатрическими явлениями

## фаза III/IIIb клинических испытаний DTG у взрослых, ранее не получавших АРТ



- В анализе принимали участие 2 634 человека, включая 1 315 человек, получающих лечение DTG

# Неожиданно высокий уровень непереносимости долутегравира в условиях реальной жизни

- **Цель:** Проанализировать опыт применения DTG в большой популяции пациентов
- **Дизайн:** Ретроспективный анализ всех пациентов в Нидерландах, которые получали DTG с момента его лицензирования (N = 387)

Ключевые результаты	Общее количество (N = 387)	Наивные (N = 65)	Не-наивные (N = 322)
DTG прервали, всего	62/387 (16%)	13/65 (20%)	49 (15.2%)
DTG прервали, женщины	5/44 (11.4%)	3/8 (37.5%)	2/36 (5.6%)
Медиана DTG, дней	78	81	75
DTG отдельно	24/156(15.4%)	1/15 (6.7%)	23/141 (16.3%)
DTG в КФД	38/231 (16.6%)	12/50 (24%)	26/181 (14.4%)

**Ключевое послание:** В условиях реальной жизни, существенная доля пациентов (выше, чем в клинических исследованиях) неожиданно прерывали лечение DTG.



# Ключевые положения <sup>1</sup>

- Оценка ответа на лечение и побочных реакций АРВ ЛС схемы АРТ является неотъемлемой частью предоставляемой помощи
- При назначении АРТ необходимо учитывать ожидаемые ПР
- Необходимо проконсультировать пациента об ожидаемых ПР
- Побочные реакции могут снизить приверженность, если не провести надлежащее консультирование и не обеспечить помощь при ПР
- Лучше при возможности избегать одновременного начала АРТ и других ЛС
- Важно проводить тщательный и систематический мониторинг ПР
- С целью мониторинга ПР можно предложить пациенту вначале лечения посещать врача чаще, например, через неделю – через 2 недели после начала АРТ, с целью наблюдения

## Ключевые положения <sup>2</sup>

- Важно организовать пациенту возможность срочной консультации с врачом при возникновении опасных симптомов
- **ПР можно и необходимо управлять**
- При возникновении серьезных, 3-4 степени тяжести ПР АРВ ЛС необходимо отменить все препараты АРТ, оказать пациенту необходимую медицинскую помощь, после исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив АРВ ЛС, вызвавшее ПР на препарат того же класса (или другого класса), который не вызывает подобной ПР
- *Лекарственное средство считается безопасным если оно имеет «приемлемые» риски, подтвержденную пользу от применения и существует альтернатива, то есть возможность изменения лечения при плохой переносимости пациентом*

# БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара  
можно посмотреть на нашем сайте:



**Центр Знаний**  
knowledge.org.ua