



**НАДО ЛИ БОЯТЬСЯ
ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ?**

Что такое побочные эффекты лекарств?

Побочные эффекты от антиретровирусной терапии стали некой «страшилкой» для многих ВИЧ-положительных людей. О них много слухов, домыслов, которые становятся причиной отказа от терапии и «весомым аргументом» СПИД-диссидентов. Давайте вместе разбираться, что такое побочные эффекты от антиретровирусной терапии и так ли они страшны, как об этом говорят?

Купив лекарство в аптеке, мы обязательно найдем в упаковке инструкцию по его применению. В этой инструкции обязательно есть раздел о нежелательных явлениях. Прочитав эту информацию, некоторые впечатлительные люди пугаются и отказываются от применения лекарства.

Следует сказать, что нежелательные явления, отраженные в инструкции, не всегда можно считать побочным эффектом лекарства. Во время изучения препарата пациент может простудиться или у него может произойти повышение давления из-за проблем в семье или на работе, но исследователь обязан отразить эти изменения, как нежелательное явление на фоне приема препарата. И лишь только тогда, когда доказана прямая связь развития нежелательного явления с приемом препарата, данное явление можно назвать побочным эффектом.

Любой лекарственный препарат имеет те или иные побочные эффекты. Классический пример побочного эффекта – аллергическая реакция на какой-либо компонент, входящий в состав препарата. Даже самые безобидные обезболивающие средства и витамины могут вызвать те или иные побочные эффекты. Особенно актуальны побочные эффекты препаратов, которые необходимо принимать длительный период времени или пожизненно.

Разработчики лекарств уделяют особое внимание безопасности их применения. Все препараты проходят тщательное изучение на побочные эффекты и попадают в практическое здравоохранение только в том случае, если польза от их применения явно превышает риск развития тяжелых побочных эффектов.

С каждым годом требования регуляторных органов (FDA в США, ЕМЕА в Европе, Минздрав в России) к безопасности препаратов становятся все строже. Компании обязаны максимально полно рассказывать о нежелательных явлениях, встречающихся при использовании препарата, и отражать эту информацию в инструкции по применению.

Однако существуют побочные эффекты, информация о которых появляется только спустя годы от начала лечения. Такие побочные эффекты называются отдаленными и, как правило, они связаны с нарушением некоторых процессов в организме.

Не являются исключением и побочные эффекты при приеме антиретровирусных препаратов.

Мифы о терапии

Давайте разберем некоторые мифы, связанные с побочными эффектами антиретровирусных препаратов.

Миф первый. Побочные эффекты развиваются у всех, кто принимает лекарства. Нередко люди, у которых появились побочные эффекты на фоне начала лечения ВИЧ-инфекции, очень активно делятся этой проблемой на различных форумах в Интернете или просто общаясь с другими ВИЧ-положительными людьми, которые еще не начали получать препараты. Те же пациенты, которые хорошо переносят терапию, как правило, не пишут об этом на форумах. И правда, ну что тут напишешь – принимаю таблетки и ничего не изменилось. Поэтому у человека, интересующегося данной проблемой, но не имеющего специального образования, создается впечатление, что у всех, кто начинает лечение, развиваются тяжелые побочные эффекты. В реальности, для того чтобы понять насколько часто развиваются те или иные побочные эффекты, достаточно посмотреть инструкцию или специальную литературу (в том числе и эту брошюру). Специалисты, как правило, называют часто встречаемым побочный эффект в тех случаях, когда его частота составляет более 10%. То есть, если головная боль возникает у 11 пациентов из 100, принимавших препарат X, то это часто встречаемый побочный эффект препарата X.

Миф второй. Лекарства больше наносят вред, чем помогают. В распространении данного мифа масла в огонь подливают так называемые СПИД-диссиденты – люди не признающие наличие ВИЧ-инфекции и считающие, что вирус и болезнь придумали жадные и коварные представители фарминдустрии и производители диагностического оборудования. Есть группа СПИД-диссидентов, которая признает наличие вируса, но считает, что он не вызывает иммунодефицита. По мнению этих людей, в противоположность «безобидному» вирусу антиретровирусные препараты «убивают» тысячи пациентов ежегодно. Спорить с позицией СПИД-диссидентов очень сложно, так как их заявления носят преимущественно эмоциональный характер, не основаны на фактах, а приводимые примеры взяты в основном из середины 80-х и начала 90-х годов. В это время только накапливался первый опыт лечения ВИЧ-инфекции одним или двумя препаратами, которых было недостаточно для полного подавления размножения вируса и, следовательно, ВИЧ-инфекция прогрессировала в стадию СПИД так же быстро, как и без лечения. Кроме того, первые препараты, которые начали использовать в то время, были несколько более токсичны, чем современные режимы лечения (мы расскажем об этом чуть позже, когда будем разбирать побочные эффекты отдельно взятых препа-

ратов), при этом специалисты, пытаясь повысить их эффективность, назначали пациентам очень высокие дозы лекарств, что, безусловно, повышало их токсичность, но не приводило к желаемому результату.

Эра высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) началась в середине 90-х годов, и именно с этого времени идет отсчет настоящего переворота в области борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.

В противовес ничем не обоснованному мнению СПИД-диссидентов позволим себе привести факт, что с момента внедрения ВААРТ в развитых странах отмечено существенное сокращение количества случаев СПИДа и увеличение продолжительности жизни людей с ВИЧ.

Еще один простой факт, опровергающий миф о том, что ВИЧ придумали фармкомпании и связанные с ними «продажные» врачи, это то, что ни одна фармацевтическая компания, разрабатывающая лекарства, не может зарегистрировать препарат и выпускать его, пока не докажет независимым регуляторным органам, что польза от его применения намного превосходит риск развития тяжелых побочных эффектов. Сделать это можно, только проведя серьезные, основанные на очень строгих правилах доказательной медицины, исследования. Уважающие себя и дорожащие своей репутацией компании тратят на исследования в этой области миллионы долларов и никогда не пойдут на внедрение лекарства в практику, если есть подозрения, что его применение принесет больше вреда, чем пользы, даже если на его разработку уже были потрачены огромные деньги.

Первичные побочные эффекты

Данные проявления возникают в начале приема антиретровирусных препаратов. Каждый препарат «прославился» своим побочным эффектом. Часто можно слышать от людей, которые не принимали препараты, или боятся это делать, что от терапии будет диарея, станут выпадать волосы, начнется головокружение, тошнота, и другие страсти. Это и есть симптомы первичных побочных эффектов. Но если подходить объективно к вопросу побочных эффектов, то сразу можно сказать, что первичные побочные эффекты возникают не у всех и не всегда. Более того, они возникают редко. Не верите? Тогда загляните в инструкцию любого антиретровирусного препарата и посмотрите процент возникновения побочных эффектов. Как правило, такой процент возникает не более чем у 10% людей. Это значит, что на стадии исследования препарата, только 10 человек из 100 заявили, что они испытывают некий побочный эффект.

Конечно, диарея или, например, тошнота – не самые приятные вещи, но это можно пережить, если мы сравниваем побочный эффект и жизнь. Наверное, ни у кого не возникнет сомнения в выборе – пережить двухмесячную слабость, находясь на терапии, или, не принимая терапию, уме-

реть через достаточно короткий промежуток времени от страшных, неприятных и болезненных инфекций.

«Приятное» в первичных побочных эффектах то, что они рано или поздно проходят. Врачи и ученые определили срок для первичных побочных эффектов примерно в 2 месяца. Если по истечению двух месяцев побочные эффекты продолжают и вы испытываете от них явный дискомфорт — то это повод поговорить с врачом о смене комбинации. Кроме того, достаточное количество побочных эффектов «снимается» другими препаратами, диетой, гомеопатией или народной медициной. Для того чтобы снизить или выявить на ранних стадиях побочные эффекты в начале приема терапии, необходимо сдавать не только анализы на вирусную нагрузку и иммунный статус, но что очень важно, проходить стандартные анализы, такие как биохимический анализ крови, общий анализ крови, анализ мочи и пр. Именно эти анализы могут подсказать врачу, где нужно подкорректировать, чтобы снизить или вообще снять ваши первичные побочные эффекты.

Итак, главное, что можно сказать о первичных побочных эффектах, — это то, что они ярко выражены, но, к счастью, проходят быстро и не возвращаются.

Отдаленные побочные эффекты

При длительном приеме антиретровирусной терапии могут наступить побочные эффекты другого характера — это так называемые отдаленные побочные эффекты. По сути, это даже не побочные эффекты, а самостоятельные заболевания. Они возникают, как правило, из-за нарушений, которые происходят на фоне приема терапии, и чаще всего из-за того, что эти нарушения не замечают вовремя или попросту не обращают на них внимания.

Не только антиретровирусный, а практически любой препарат может вызывать отложенный побочный эффект. В нашем случае сложность состоит в том, что мы принимаем препараты длительное время, годами. Если, например, мы будем принимать аспирин в его обычной дозе ежедневно в течение нескольких лет, то побочные эффекты от его приема будут более страшными, чем от приема антиретровирусных препаратов.

Отдаленные побочные эффекты уже выделили в отдельные заболевания. Наиболее часто встречающиеся из них — нарушение липидного обмена (липоатрофия, липогипертрофия), гепатотоксичность, нейропатия и другие. Более подробно об этих заболеваниях мы поговорим ниже.

Как и любое другое заболевание, отдаленные побочные эффекты проще предотвратить, чем потом лечить. Как их можно предотвратить? Самый простой способ — наблюдение и регулярная сдача самых простых

анализов: биохимический и общий анализы крови, анализ мочи, и другие общедоступные исследования. Почему они так важны? Когда, например, мы замечаем, что у нас стали тоньше руки и ноги, появились впадины на лице или увеличился живот — это говорит о том, что заболевание, в данном примере, липоатрофия, разыгралось вовсю. Но само заболевание началось гораздо раньше, чем возникли его проявления. И определить развитие этого заболевания можно было по изменению уровня холестерина и другим простым тестам еще задолго до того, как мы обратили на него внимание. Можно было бы предотвратить его или отложить его проявления? Конечно. Именно наша кровь первая реагирует на изменения в организме.

К сожалению, многие ВИЧ-положительные люди боятся именно первичных проявлений антиретровирусной терапии, хотя важно со всей серьезностью относиться к отложенным побочным эффектам, потому что первичные побочные проявления — это всего лишь симптомы, а отдаленные побочные эффекты — это уже заболевания.

Более того, для того чтобы прогнозировать развитие отложенных побочных эффектов, необходимо еще до начала приема терапии понаблюдать за своей кровью, найти уязвимые места, подобрать комбинацию препаратов таким образом, чтобы на наше «слабое звено» нагрузка от препаратов была наименьшая. Ну и конечно, постоянно наблюдать за кровью, чтобы уже на ранних этапах начать бороться с отложенными побочными эффектами.

Как мы уже говорили, каждый антиретровирусный препарат имеет свой побочный эффект. Зная о том, на какое место организма воздействует тот или иной препарат, можно эффективно бороться с отложенными побочными эффектами. Главное, надо любить, беречь и ухаживать за своим организмом. Если мы не будем ухаживать, например, за огородом, то мы не получим хороший урожай, но если мы будем поливать, пропалывать грядки, удобрять и рыхлить огород, то он нас отблагодарит хорошим урожаем. Так и с терапией: мало начать принимать терапию (бросить семена в почву), надо еще ухаживать за организмом, чтобы получить хороший эффект от терапии, и полноценную, качественную жизнь.

Мнимые побочные эффекты

И, напоследок, третья группа побочных эффектов, о которой мы не говорили ранее, — это самовнушение.

Самовнушение — это конечно не побочный эффект, вызванный антиретровирусными препаратами, а скорее страх перед ними. Если ждать, что от приема препаратов начнет тошнить, быть уверенным, что тошнота наступит, то она наступит в любом случае, независимо от таблеток. Самовнушение очень сильная вещь, и часто люди, начинающие прием препаратов,

жалуясь на побочные эффекты, сами вызывают эти побочные эффекты. Из опыта можно сказать, что самовнушение можно направить в позитивное, доброе русло. Можно попробовать это сделать самому или обратиться к психологу за помощью.

ПРАВДИВО О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ

Итак, давайте рассмотрим побочные эффекты антиретровирусных препаратов.

Для начала очень коротко напомним, какие препараты используются для лечения ВИЧ-инфекции. В дальнейшем это позволит лучше прояснить картину с побочными эффектами, так как разные классы препаратов обладают разными побочными эффектами.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) — группа препаратов, представляющих так называемую основу ВААРТ.

Эти препараты блокируют сборку новых вирусов внутри клетки путем блокирования работы вирусного фермента обратной транскриптазы. К сожалению, их механизм действия на вирус может служить причиной побочных эффектов. Больше всего этим «грешат» старые препараты, такие как зальцитабин (в настоящее время уже не используется), ставудин, диданозин и зидовудин (АЗТ). В гораздо меньшей степени такая проблема существует у ламивудина и новых нуклеозидных аналогов — абакавира и тенофовира*.

Далее мы подробно остановимся на краткосрочных и отдаленных побочных эффектах именно этого класса препаратов.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) — группа препаратов, которые входят в режим лечения в качестве третьего компонента. Они так же, как и НИОТ, блокируют активность обратной транскриптазы, но не путем встраивания в цепочку ДНК, а как бы обволакивая активный центр фермента.

Этот класс самый немногочисленный, он пока представлен всего двумя препаратами — ифавиренцем (эфавиренз) и невирапином, для которых наиболее характерны краткосрочные побочные эффекты в виде сыпи и других проявлений аллергии. Следует отметить, что невирапин у некоторых людей может вызвать воспаление в ткани печени. Поэтому при приеме невирапина специалист обязательно должен отслеживать состояние печени с помощью биохимических анализов крови и информировать пациента об отклонениях показателей и необходимости отмены невирапина с переводом на другое лекарство.

* В РФ не зарегистрирован.

Препарат ифавиренц считается предпочтительным для начала лечения многими специалистами за рубежом и в нашей стране. Чаще всего в начале его применения, кроме сыпи, могут отмечаться нарушения сна, головокружение и снижение внимания, поэтому не рекомендуется его использование у людей, работающих с точными механизмами, водителей, машинистов и т.п. Однако пациент может начать лечение во время отпуска и, поскольку эти побочные эффекты краткосрочны и исчезают самостоятельно у подавляющего большинства пациентов через 2–3 недели, дальнейшее использование ифавиренца не будет мешать работе.

Особенно следует отметить, что в исследованиях на животных ифавиренц продемонстрировал неблагоприятный (тератогенный) эффект на плод, поэтому прием препарата беременным или планирующим в ближайшее время беременность противопоказан!

Ингибиторы протеазы. Самый многочисленный класс по количеству препаратов. Они блокируют работу фермента, без которого невозможна сборка вируса, то есть они не дают собрать из отдельных деталей полноценный вирус, способный выйти из клетки и найти другую клетку для дальнейшего размножения.

Это очень мощные в плане противовирусного действия препараты. Их главным недостатком можно считать сильное влияние на печень (в печени эти препараты проходят метаболизм) и желудочно-кишечный тракт (ослабление стула, вздутие живота, дискомфорт).

Эти препараты (за исключением препарата атазанавир) также влияют на концентрацию в крови так называемых «плохих» жиров (холестерина, липопротеидов низкой плотности). Длительно повышенный «плохой» холестерин может стать причиной сердечно-сосудистых заболеваний — одной из основных причин смерти в общей популяции людей. Поэтому специалисты должны отслеживать данный показатель в крови пациента и при необходимости производить корректирующие процедуры (диета, специальные снижающие уровень холестерина лекарства или даже перевод на другие антиретровирусные препараты). В научной литературе обсуждается связь приема ИП с развитием инсулинорезистентности — состояния, при котором снижается чувствительность клеток к инсулину и нарушается метаболизм глюкозы. Такое состояние угрожает развитием диабета второго типа и также требует регулярного наблюдения и своевременной коррекции с помощью специальных противодиабетических препаратов. В настоящее время связь развития инсулинорезистентности с приемом ИП окончательно не доказана.

БОЛЕЕ ПОДРОБНО О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ НИОТ

Главной причиной развития побочных эффектов препаратов из класса НИОТ считается их способность нарушать процесс размножения митохондрий, которые еще называют «фабрикой энергии». При нарушении этого процесса, в клетке возникает дефицит энергии, необходимой для нормальной жизнедеятельности, что проявляется различными симптомами. Наиболее чувствительны к дефициту энергии такие органы и ткани, как нервная система, система крови, печень, почки, мышцы и др. Чуть меньше энергозависимы жировая и костная ткани.

Чем более нуждается в энергии орган, тем быстрее дефицит энергии проявится в виде симптомов и наоборот: органы и ткани, не требующие постоянно больших энергетических ресурсов, долгое время могут никак внешне не демонстрировать, что они страдают от дефицита энергии.

Поэтому условно мы можем разделить побочные эффекты на краткосрочные, т.е. те, что появляются быстро (в течение первых недель или месяцев), и отдаленные (появляются через несколько месяцев или лет от начала лечения).

Разные препараты влияют на работу разных органов и систем и могут быть причиной краткосрочных и отдаленных побочных эффектов.

Краткосрочные побочные эффекты АЗТ (азидотимидин или зидовудин). АЗТ – первый антиретровирусный препарат, который был разработан в конце 70-х годов для лечения некоторых видов рака, однако эффективность его при этих заболеваниях себя не оправдала и препарат положили на полку до середины 80-х годов, когда американские специалисты попытались использовать его у больных СПИДом.

Сегодня в России есть несколько препаратов, содержащих АЗТ, – это британский Ретровир, отечественный Тимазид, индийский препарат Зидо-Н и другие. АЗТ также входит в состав комбинированных препаратов Комбивир и Тризивир.

АЗТ известен своим воздействием на систему крови. Его применение может привести к развитию анемии (снижению количества эритроцитов и гемоглобина) и нейтропении (снижение количества белых кровяных клеток – лейкоцитов). Этот побочный эффект краткосрочный и часто проходит через несколько недель или месяцев. Однако редко бывают ситуации, когда анемия становится очень выраженной и специалисты вынуждены переводить пациентов на другие препараты. Еще реже прием АЗТ может привести к миопатии (поражение скелетных мышц, проявляющееся болями и мышечной слабостью). Кроме этого, прием АЗТ может сопровождаться ощущением тошноты, снижением аппетита, головной болью. Но эти побочные эффекты в большинстве случаев проходят самостоятельно в течение первых 2–3 недель от начала приема препарата.

Как отслеживать данный побочный эффект? Для мониторинга анемии и нейтропении достаточно регулярно делать общий анализ крови. Нарушения в мышечной системе может очень быстро обнаружить сам пациент, почувствовав болезненность в мышцах и ничем необоснованную мышечную слабость (например, встав утром, после обычных физических нагрузок, у человека будет ощущение, как будто он всю ночь работал грузчиком и таскал тяжелые мешки).

Что делать, если данный побочный эффект появился? Необходимо как можно быстрее связаться со своим лечащим врачом и проинформировать его о симптомах. После консультации и осмотра врач примет решение о необходимости коррекции режима лечения и объяснит, каким образом можно эту коррекцию произвести.

Диданозин и ставудин. Диданозин в России представлен препаратом под торговым названием Видекс, Ставудин – препаратами Зерит и Стаг.

Эти препараты можно отнести к «старым» НИОТ. Поэтому в зарубежных рекомендациях диданозин считается альтернативным для начала лечения, а ставудин вообще не рекомендуют назначать в первой линии терапии. Кроме того, вообще не рекомендуется назначение этих препаратов совместно, так как может возникнуть перекрестная токсичность (один препарат усилит токсичность другого). В нашей стране многие пациенты вынуждены были начинать лечение именно таким режимом, так как специалисты не владели достаточной информацией об этих препаратах.

Из краткосрочных побочных эффектов этих препаратов следует отметить такие наиболее значимые для здоровья пациента, как панкреатит (воспаление ткани поджелудочной железы), периферическая полинейропатия (воспаление периферических нервов) и молочнокислый ацидоз (МКА) – состояние, которое может даже угрожать жизни пациента, если его своевременно не выявить.

Как отслеживать данные побочные эффекты? Диагноз **панкреатит** врач может поставить по определенным симптомам и показателям, которые оцениваются лабораторно (биохимический анализ крови). Симптомы, которые должны вызвать настороженность – это боль в животе после приема пищи, тошнота, рвота.

Мы рекомендуем при появлении первых признаков панкреатита немедленно обратиться к своему лечащему врачу и обсудить с ним симптомы и дальнейшую тактику наблюдения и лечения. К счастью, панкреатит встречается довольно редко, в среднем у 3–4 пациентов из 100, принимающих диданозин.

Периферическая полинейропатия проявляется чувством онемения и покалывания пальцев ног и, реже, рук. Иногда появляется выраженная болезненность в стопах и икроножных мышцах, вплоть до существенного ограничения подвижности нижних конечностей.

Если у пациента появились такие симптомы, необходимо немедленно сообщить о них лечащему врачу. В подавляющем большинстве случаев для устранения этих симптомов достаточно отменить ставудин и/или диданозин, хотя описаны единичные случаи необратимых изменений.

Довольно сложно отслеживать ситуацию с повышением уровня молочной кислоты в крови, которое может привести к развитию такого угрожающего жизни человека состояния, как МКА. Это очень редко встречающийся побочный эффект, но его симптомы неспецифичны (боль в животе, тошнота, рвота, повышение температуры тела, потеря веса, иногда учащенное сердцебиение и одышка), а лабораторный мониторинг уровня молочной кислоты или бикарбонатов крови доступен далеко не во всех медицинских учреждениях.

Крайне важно свести риск развития этого побочного эффекта до нуля. Для этого не следует использовать в первой линии терапии ставудин, особенно в комбинации с диданозином, особенно если пациент имеет избыточный вес, нуждается в лечении хронического гепатита С с применением препарата рибавирин или онкологического заболевания. Следует также отметить, что женский пол и длительность лечения ставудином, диданозином и даже АЗТ считается дополнительным фактором риска развития МКА. Пациентам, получающим год и более режимы, включающие вышеуказанные препараты, желательно обсудить с лечащим врачом возможность перехода на другие лекарства даже в ситуации, когда терапия эффективна и нет явных видимых признаков побочных эффектов (это также актуально для отдаленного побочного эффекта липоатрофии, о которой пойдет речь ниже).

Если все-таки данный побочный эффект появился, то необходимо срочно обратиться к своему лечащему врачу и обсудить с ним возможность прерывания приема препаратов и перехода на другой режим лечения.

Ламивудин или ЗТС. В России доступен под торговым названием Эпивир.

Один из самых безопасных препаратов в своем классе и среди всех АРВ-препаратов.

Ламивудин применяется для лечения не только ВИЧ, но и хронического гепатита В, поэтому его часто используют у пациентов с сочетанием этих инфекций.

К сожалению, самым слабым местом ламивудина является то, что к нему может быстро развиться резистентность.

Абакавир. Данный препарат доступен в России под торговым названием Зиаген, а также входит в состав комбинированных препаратов Кивекса и Трививир.

Абакавир — относительно новый НИОТ, который довольно хорошо переносится, не влияя на функцию желудочно-кишечного тракта и другие

органы и системы. Самым неприятным краткосрочным побочным эффектом абакавира считается реакция гиперчувствительности, которая встречается в среднем у 4–5 пациентов из 100. Развитие реакции связано с генетическими особенностями определенной категории людей. На основании этого разработан специальный тест, позволяющий с очень высокой точностью предсказать вероятность развития реакции. В России данный тест, вероятно, будет доступен в 2010 году.

Реакция гиперчувствительности может появиться приблизительно в первые шесть недель от начала приема абакавирсодержащего препарата. Его основными проявлениями будут: повышение температуры, сыпь на теле и нарушения со стороны работы кишечника. Чаще всего наблюдаются все три симптома.

Если лечащий врач поставил диагноз реакции гиперчувствительности к абакавиру, то пациенту следует немедленно прекратить прием препарата и вернуть все неиспользованные таблетки врачу во избежание случайного приема абакавира в дальнейшем, так как это может привести к очень быстрому развитию тяжелых симптомов, иногда даже угрожающих жизни пациента. После прекращения приема препарата все симптомы самостоятельно исчезают приблизительно в течение 1–2 суток. Если симптомы не исчезли после отмены абакавира, то, скорее всего, они были связаны с какой-то другой причиной, но возобновление приема препарата все равно не рекомендуется.

Отдаленные побочные эффекты НИОТ

Отдаленные побочные эффекты — это нарушения, возникающие через несколько месяцев или лет от момента начала приема препарата.

Из наиболее значимых отдаленных побочных эффектов следует упомянуть липоатрофию, инсулинорезистентность, влияние на сердечно-сосудистую систему, почки и кости.

Неблагоприятное влияние на почки и кости оказывает преимущественно препарат тенофовир. Поскольку данный препарат пока не доступен в России, мы не будем останавливаться подробно на этой проблеме в настоящей брошюре. Ранее считалось, что неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему оказывают только ИП посредством повышения концентрации «плохого» холестерина. Однако в конце 2007 года одно из исследований продемонстрировало повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении абакавира и диданозина. Пока эта информация окончательно не подтверждена, но людям старшего возраста с наличием других факторов риска развития инфаркта следует с осторожностью подходить к выбору препаратов для начала ВААРТ

и лучше всего, если помимо специалиста в области лечения ВИЧ-инфекции их будет наблюдать врач-кардиолог.

Так же не до конца изучена проблема инсулинорезистентности или состояния преддиабета, когда клетки становятся менее чувствительными к инсулину, в результате чего нарушается метаболизм глюкозы.

Наиболее хорошо изучена на сегодня проблема липодистрофии или липоатрофии. Этими терминами называется нарушение метаболизма жиров, внешне проявляющееся истончением и перераспределением подкожной жировой клетчатки. Многочисленными исследованиями доказано, что главные «виновники» развития липоатрофии – это препараты ставудин, диданозин и, несколько в меньшей степени, АЗТ. Следует отметить, липоатрофия – очень частый побочный эффект ставудина, по данным разных исследователей, она может встречаться в 30% случаев и более.

Что происходит при развитии липоатрофии? Исследователи считают, что на фоне приема ставудина, диданозина и зидовудина в подкожной жировой клетчатке человека происходят дистрофические изменения. Сначала эти изменения не видимы простым глазом и могут быть обнаружены только с помощью специальных методов исследования, например двухфотонной рентгеновской адсорбциометрии (DEXA). Со временем подкожная клетчатка истончается настолько, что это уже становится заметно визуально. В первую очередь видимые изменения появляются на лице и конечностях. Также страдает подкожный жир в ягодичной области. На этом фоне у некоторых пациентов (чаще мужчин, но может быть и у женщин) появляется так называемый «пивной живот», в области кишечника происходит накопление висцерального жира.

Чем страшна липоатрофия? Такие изменения сильно влияют на эмоциональное состояние человека. Появляется боязнь, что окружающие начнут спрашивать и выяснять, что послужило причиной столь видимых изменений внешности. В результате у человека снижается самооценка, он пытается резко ограничить общение с окружающими и впадает в депрессию. На одном из международных конгрессов по СПИДу ВИЧ-положительный участник, выступая на секции, посвященной побочным эффектам, сказал, что липоатрофия оказала на него даже более сильное эмоциональное воздействие, чем диагноз самой ВИЧ-инфекции.

Можно ли бороться с липоатрофией? К сожалению, если липоатрофия уже видна невооруженным глазом, то исправить этот дефект очень тяжело. Отмена ставудина и перевод на другие препараты может дать некоторое улучшение, но полного восстановления массы жировой клетчатки уже не происходит. За рубежом пациенты прибегают к косметической хирургии, но это очень дорогостоящая процедура, требующая регулярного наблюдения у врача-косметолога и многочисленных повторных операций.

Таким образом, основным инструментом борьбы с липоатрофией остается предотвращение ее развития.

Возможно ли предотвращение развития липоатрофии? Предотвратить развитие липодистрофии проще всего не назначая «старые» НИОТ. Но в условиях несколько ограниченных возможностей в выборе препаратов в нашей стране иногда специалист вынужден назначать ставудин или АЗТ в составе первой линии терапии. В этой ситуации очень важно тщательно следить за состоянием подкожной жировой клетчатки и своевременно перейти со «старых» препаратов на «новые». Помочь в этом могут простые манипуляции, проведению которых мы постараемся обучить Вас в нашей брошюре, и специальный дневник, который мы предлагаем Вам завести и регулярно им пользоваться.

ТЕСТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВИЧ

Тест на CD4. Клетки CD4 – это жизненная часть нашей иммунной системы. Подсчет CD4 говорит о том, сколько клеток находится в одном кубическом миллиметре крови, а следовательно и о том, как хорошо наша иммунная система делает свою работу. Большая цифра – хорошо, меньшая – плохо.

Средняя норма CD4 в крови у ВИЧ-отрицательных людей – от 600 до 1200 клеток. Многие факторы снижают количество CD4-клеток. Это может быть недавно перенесенная болезнь, прививки и многое другое. Если у Вас резко снизилось количество CD4, то следует пересдать анализ через несколько недель для более точного результата.

Вам должны сделать тест на CD4 сразу после постановки диагноза и в дальнейшем проводить этот анализ регулярно, один раз в 3–6 месяцев. Это поможет Вашему доктору и Вам наблюдать за развитием ВИЧ-инфекции, а также за реакцией вашего организма на ВИЧ-инфекцию.

Количественный показатель CD4. Если количество CD4-клеток ниже 350, то в этом случае Вам нужно поговорить с доктором о начале терапии. Обычно доктора сами начинают об этом говорить. В некоторых случаях врачи назначают терапию при показателях CD4 выше 350 клеток, в этом случае врач Вам объяснит почему это происходит (чаще всего при быстром снижении количества CD4 клеток или высокой вирусной нагрузке). Если показатель CD4 высокий, это говорит о том, что Ваш организм справляется со своими функциями. Желательно делать тест на CD4 в одном месте, чтобы из-за разного оборудования не было погрешностей в подсчете.

Качественный показатель CD4. Этот показатель говорит о том, в каком соотношении находятся CD4-клетки к другим клеткам иммунной системы. У ВИЧ-отрицательных людей этот показатель обычно около 40%, но может быть и чуть ниже. Если у Вас процент CD4-клеток значительно ниже, это может говорить о том, что в Вашей иммунной системе имеется дисбаланс.

Соотношение CD4 к CD8. CD4 еще называют «помощниками», они координируют иммунную систему. А клетки CD8 называют «убийцами Т-клеток».

У ВИЧ-отрицательных людей обычно соотношение CD4 и CD8 равное, но у ВИЧ-положительных людей CD8 больше, чем CD4.

Вирусная нагрузка. Тест на вирусную нагрузку говорит о том, сколько частиц вируса находится в одном миллилитре крови. Чем больше вирусных частиц в крови, тем сильнее атака вируса на иммунную систему.

Поскольку вирусы очень маленькие, их поштучный подсчет достаточно труден. Поэтому вирусная нагрузка измеряется тысячами копий. Только большие изменения, например с 10 до 100 тысяч, могут являться существенными. Есть несколько способов измерения вирусной нагрузки, но обычно применяют ПЦР.

Вирусная нагрузка без терапии. Вирусная нагрузка меньше 100 тыс. копий считается невысокой у людей, не принимающих антиретровирусную терапию. Высокая вирусная нагрузка (иногда даже более 1 млн копий) часто бывает у людей, которые заразились недавно. Это специфика жизнедеятельности вируса.

Вирусная нагрузка при приеме терапии. Через несколько недель после начала приема терапии Ваша вирусная нагрузка должна стать ниже 400 копий (ниже 400 копий оборудование не может определять вирус в крови). Но это не значит, что вируса нет, просто у каждого оборудования есть свои пределы измерения. В развитых странах, к примеру, такой предел – 50 копий. Скорость снижения вирусной нагрузки зависит от нескольких причин, в том числе и от того, как поздно Вы начали принимать терапию, есть ли у Вас резистентность на некоторые препараты и др. Если вирусная нагрузка снижается недостаточно быстро или не снижается вовсе, то в этом случае врач прописывает другую схему терапии. Перед сменой терапии желательно сделать тест на резистентность.

Тест на резистентность к препаратам. Даже когда вирусная нагрузка не определяется, вирус все равно присутствует в крови и копирует себя. Во время копирования он совершает много ошибок, которые приводят к различным мутациям, в том числе к привыканию к препаратам, которые вы принимаете. В этом случае эти препараты становятся менее эффективными или вообще неэффективными.

Тест на резистентность говорит о том, привела ли мутация вируса к резистентности, и если да, то к каким именно препаратам. Лучше тест на резистентность делать до начала терапии. Раньше такой тест был редкостью, но сейчас в России есть оборудование, позволяющее проводить такое исследование.

Если Вы находитесь на терапии, но Ваша вирусная нагрузка не падает или растет, а также если вы переходите на новую комбинацию и у вас определяется вирусная нагрузка, то желательно сделать тест на резистентность.

К приему препаратов, как и к самой терапии, нужно относиться ответственно, потому что резистентность к одному препарату, который Вы принимаете, может привести к дальнейшему развитию резистентности к другим препаратам, что существенно ограничит выбор режимов лечения в последующем.

Если у Вас есть резистентность к одному или нескольким препаратам, посоветуйтесь с доктором, какие у Вас есть еще альтернативы и какие препараты Вы можете принимать.

Виды тестов на резистентность. Есть два типа тестов, которые измеряют резистентность ВИЧ к препаратам. Это тест на генотип и фенотип.

Для измерения каждого теста необходимо, чтобы вирусная нагрузка была как минимум 1000 копий. Если вирусная нагрузка будет ниже или не будет определяться, то тесты не смогут определить резистентность.

Специфика этих тестов состоит в том, что обычно кровь берут в то время, когда Вы находитесь на терапии или сразу после ее прекращения. Если Вы прекратите прием терапии, то через некоторое время вирус может вернуться к своему первоначальному «дикому» состоянию и в этом случае резистентность определить очень сложно.

Тест на генотип. Этот тест говорит о том, какие мутации произошли с вирусом. Это дешевый и быстрый тест, но он не показывает того, к каким именно препаратам произошла резистентность.

Тест на фенотип. Этот тест говорит о том, насколько вирус восприимчив к каждому конкретному препарату. Это достаточно сложный и продолжительный тест. В результате врач имеет целую таблицу с различными столбцами знаков и цифр, по которой может определить насколько сильно изменился вирус к препаратам.

Другие анализы крови

Лейкоциты – белые кровяные тельца. Это первая линия фронта Вашей иммунной системы. Эти клетки рождаются в костном мозге человека. Их низкий уровень на фоне приема терапии может говорить о развитии побочного эффекта. Нормальное количество лейкоцитов колеблется между 3500 и 11 000 клеток в кубическом миллиметре крови.

Гемоглобин помогает эритроцитам нести кислород из легких к другим клеткам организма. Нехватка гемоглобина (анемия) может привести к усталости, апатичности, одышке.

В некоторых случаях анемия может развиваться на фоне антиретровирусной терапии.

АЗТ чаще других препаратов вызывает анемию.

Есть различные способы восстанавливать уровень гемоглобина в крови. Для этого Вам нужно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Тромбоциты предотвращают кровотечение, сгущая кровь в ране. У ВИЧ-положительных людей чаще бывает снижение уровня тромбоцитов и развитие тромбоцитопении. В среднем, уровень тромбоцитов должен держаться в пределах 140–400 тыс. клеток на микролитр крови. Риск кровотечений увеличивается, если уровень тромбоцитов опускается ниже 40 тыс.

Общий объем эритроцитов (гематокрит). Гематокрит измеряет пропорцию эритроцитов в крови. Низкий уровень эритроцитов может привести к анемии. Высокий уровень эритроцитов может быть последствием курения, возникновения опухолей и др.

У мужчин нормой уровня эритроцитов является 39–50%, у женщин 36–46%.

Холестерин — это жиры, которые мы едим. Высокий уровень холестерина может привести к сердечным приступам или развитию панкреатита. Люди, находящиеся на терапии, в которую входит ингибитор протеазы, должны регулярно сдавать анализ на холестерин, чтобы вовремя принять соответствующие меры.

Контроль препаратов группы «D» (ddI и d4T). Если Вы принимаете так называемые D-препараты — Ставудин (Зерит, Стаг) и Диданозин (Видекс), то для контроля развития липодистрофии, Вы должны следить за уровнем ферментов амилазы и липазы, вырабатываемых поджелудочной железой. Старайтесь принимать D-препараты вместе только в случае крайней необходимости, поскольку их совместный прием усиливает побочные эффекты друг друга и, как следствие, приводит к быстрому развитию липодистрофии.

Креатинин. Этот тест показывает, насколько хорошо Ваши почки выполняют свою функцию. Чем выше креатинин в крови, тем хуже функция почек. Прием некоторых препаратов может влиять на работу почек и повышать уровень креатинина в крови.

Тесты на функцию печени

Многие ВИЧ-положительные люди имеют также коинфекцию вирусом гепатита С. В связи с этим очень важно следить за печенью, особенно на фоне приема антиретровирусной терапии, поскольку большинство препаратов выводится именно через печень.

Альбумин — главный белок крови, вырабатываемый в печени человека. Низкий уровень альбумина может говорить о недоедании, нарушении белково-синтетической функции печени на фоне избыточных физических нагрузок и тяжелых изменениях в ткани печени, таких как цирроз.

Щелочная фосфатаза. Повышение этого фермента в крови свидетельствует о воспалительном процессе в организме. Прием некоторых антиретровирусных препаратов может привести к повышению щелочной фосфатазы. Этот анализ проводят при заболеваниях печени, почек, костной системы, желчевыводящих путей.

АЛТ (АЛТ) или аланинаминотрансфераза — фермент печени, участвующий в обмене аминокислот. В большом количестве АЛТ содержится в печени, почках, в сердечной мышце, скелетной мускулатуре.

При разрушении клеток этих органов, вызванных различными патологическими процессами, происходит выделение АЛТ в кровь человека, и анализ покажет высокий АЛТ в крови. В здоровом организме содержание показателя АЛТ в крови незначительно.

Норма АЛТ для женщин — до 31 Ед/л, для мужчин норма АЛТ — до 41 Ед/л.

Уровень АЛТ в крови повышается раньше, чем проявляются видимые признаки (пожелтение глаз, кожи).

АСТ (АсАТ) или аспартатаминотрансфераза — клеточный фермент, участвующий в обмене аминокислот. АСТ содержится в тканях сердца, печени, почек, нервной ткани, скелетной мускулатуры и других органов. Анализ крови на содержание АСТ в тканях этих органов — необходимый метод диагностики заболеваний миокарда, печени и различных нарушений мускулатуры.

Норма АСТ в крови для женщин — до 31 Ед/л., для мужчин — до 41 Ед/л.

ГГТ или гамма-глутамилтранспептидаза (гамма-ГТ) — фермент, участвующий в обмене аминокислот. Основное содержание ГГТ — в печени, почках и поджелудочной железе. Это самый чувствительный фермент к изменениям, происходящим в печени.

В крови здорового человека содержание гамма-ГТ незначительно. Для женщин норма ГГТ — до 32 Ед/л, для мужчин — до 49 Ед/л.

Анализ гамма-ГТ применяется в диагностике заболеваний печени и других органов желудочно-кишечного тракта.

Коагулограмма (свертывание крови). Этот анализ показывает, как быстро происходит свертывание крови. Он используется при мониторинге терапии. Изменения в свертывании крови могут указать на заболевания печени.

Билирубин. Высокий уровень билирубина может говорить о наличии гепатита или других вирусных инфекциях. Некоторые антиретровирусные препараты повышают уровень билирубина в крови. Препарат Атазанавир повышает уровень билирубина, но без тяжелых последствий для организма. Это повышение билирубина еще называют доброкачественным. Людям, принимающим терапию, желателно сдавать этот анализ.

Что такое индекс массы тела (ИМТ)?

Для людей, находящихся на терапии, для профилактики развития отложенных побочных эффектов есть еще два доступных способа наблюдения. Это наблюдение за индексом массы тела и измерение толщины подкожной жировой клетчатки.

Измерить подкожную жировую клетчатку можно во время приема у врача. Технически это можно сделать и дома, но для этого необходим специальный инструмент. Цель измерения подкожной жировой клетчатки – заметить ее раннее истощение или гипертрофию. Замеры производятся постоянно в одних и тех же местах. Обычно это те места, которые наиболее подвержены перераспределению жира. Конечности, область живота, ягодицы, щеки. Важно постоянно записывать результаты таких измерений. Во многих центрах врачи уже начинают вводить в практику подобное измерение.

Расчет и контроль за индексом массы тела важен не только для людей, находящихся на терапии. Регулярное наблюдение за ним сможет вовремя подсказать вам, например, что у вас начинается истощение или, например, что вы начинаете набирать лишний вес, что может негативно сказаться на ваших сосудах, а терапия может спровоцировать развитие сердечных и других заболеваний на фоне высокого холестерина и веса. Кроме того, знание своего индекса массы тела поможет в назначении некоторых препаратов.

Расчет индекса массы тела (ИМТ). Индекс массы тела – это формула, с помощью которой специалисты во всем мире оценивают отношение массы тела взрослого человека к его росту. Этот показатель очень удобен, так как у большинства людей он тесно взаимосвязан с содержанием жировой ткани. Однако он не годится для тяжелоатлетов и некоторых других спортсменов, беременных и кормящих женщин, а также хрупких пожилых людей. Для детей есть отдельная методика расчетов.

Вычисление ИМТ. Расчет очень прост. ИМТ равен вашему весу в килограммах, деленному на квадрат вашего роста в метрах:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост (м)}^2}$$

Пример:

$$\text{Мой ИМТ} = 83,9 : (1,84 \cdot 1,84) = 24,78.$$

Ниже приведена таблица уже вычисленных ИМТ для различных соотношений роста и веса, которые подойдут для большинства людей. Если в таблице нет ваших параметров, рассчитайте свой ИМТ по приведенной выше формуле.

	Рост, м								ИМТ
	1,5	1,55	1,6	1,65	1,7	1,75	1,8	1,85	
Вес, кг	40	43	46	49	52	55	58	62	18
	43	46	49	52	55	58	62	65	19
	45	48	51	54	58	61	65	68	20
	47	50	54	57	61	64	68	72	21
	50	53	56	60	64	67	71	75	22
	52	55	59	63	67	70	75	79	23
	54	57	61	65	69	73	78	82	24
	56	60	64	68	72	77	81	86	25
	63	67	72	76	81	86	91	96	28
	67	72	77	82	87	92	97	103	30
79	84	90	95	101	107	113	120	35	
90	96	102	109	116	122	130	137	40	

Данные, которые вы получили, необходимо регулярно записывать. Пояснение к вашим записям может дать ваш лечащий врач.

Для заметок

Материалы изданы по заказу Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Открытым Институтом Здоровья в рамках «Приоритетного национального
проекта в сфере здравоохранения» в 2009 году.



Издание второе.

Москва, 2009 г.
105062 Москва, а/я 302; РОФ «Шаги»
электронная почта: shagi@hiv-aids.ru , editor@hiv-aids.ru
www.stepsfund.ru